

## INTERAÇÃO DE LINFÓCITOS *Th17* COM COMPONENTES IMUNES NA INFECÇÃO POR *Staphylococcus aureus*: PARA ONDE IREMOS?

**Denisar Palmito dos Santos**

Universidade Federal da Bahia, Instituto Multidisciplinar em Saúde, Núcleo de Biointegração.

**Robson Amaro Augusto da Silva**

Universidade Federal da Bahia, Instituto Multidisciplinar em Saúde, Núcleo de Biointegração.

E-mail: [robson.amaro@gmail.com](mailto:robson.amaro@gmail.com)

**RESUMO:** Infecções bacterianas são altamente prevalentes no mundo e *Staphylococcus aureus* tem grande importância neste contexto. A maioria das infecções causadas por este patógeno se dá através da pele ou da mucosa. Neutrófilos e linfócitos são células fundamentais no controle destas infecções. Recentemente foi demonstrada uma subpopulação linfocitária relacionada com a produção de altas quantidades de Interleucina (IL) 17, além de outras citocinas como IL-21, IL-22 e IL-23. Este subtipo celular foi denominado de células *T helper 17*. Estas células foram relacionadas com o recrutamento de neutrófilos para os locais infectados e com mecanismos de imunidade protetora contra patógenos extracelulares. No entanto, a interação entre neutrófilos e linfócitos *Th17* ainda é pouco esclarecida. Diante destes fatos, este estudo teve como objetivo aglutinar importantes aspectos atuais ligados ao entendimento do desenvolvimento de respostas imunes mediadas por linfócitos *T helper 17* contra o *S. aureus*.

**PALAVRAS-CHAVE:** Controle; Infecção; *Staphylococcus aureus*.

### INTERACTION OF LYMPHOCYTES *Th17* WITH IMMUNE COMPONENTS IN INFECTIONS BY *Staphylococcus aureus*: WHERE ARE WE HEADING?

**ABSTRACT:** Bacterial infections are predominant worldwide and *Staphylococcus aureus* is very relevant in current context. Most infections are caused by the pathogen through skin or mucus. Neutrophils and lymphocytes are basic cells in the control of these infections. A lymphocyte sub-population was recently revealed to be related to the production of high amounts of interleukin (IL) 17, and other cytokines such as IL-21, IL-22 and IL-23. The cellular sub-type was called T helper 17 cells, related to recruitment of neutrophils for the infected sites and with the protecting immunity mechanisms against extracellular pathogens. However, the interaction between neutrophils and lymphocytes *Th 17* is only scantily known. Current paper agglutinates important aspects linked to the development of immune responses mediated by T helper 17 lymphocytes against *S. aureus*.

**KEY WORDS:** Control; Infection; *Staphylococcus aureus*.

### INTRODUÇÃO

Infecções bacterianas acometem indivíduos mundialmente. Elas estão associadas a elevados índices de morbidade e mortalidade.

Dentre os microrganismos bacterianos, *Staphylococcus aureus* tem grande importância. Diferentes autores descrevem a capacidade apresentada por este *coco* em habitar tecidos humanos como comensal, sobretudo vias aéreas, pele e mucosas (GRICE et al., 2009; LO et al., 2011).

Sendo assim, por estar presente nesses locais teciduais, propaga-se facilmente, sendo transportado para inúmeros locais tanto ambientais, como da própria superfície do hospedeiro. Por conta desta distribuição, ele está relacionado com patologias em diversos locais do organismo (LOWY, 1998; SPELLBERG; DAUM, 2012).

Mundialmente, tem sido relatado o aumento de casos de infecção por *S. aureus*, sendo que mais de 90% destas infecções ocorrem através da pele (FRIMODT-MOLLER et al., 1997; HOEN et al., 2002). Dentre as principais infecções de pele causadas por este patógeno temos a furunculose, dermatites, síndrome da pele escaldada, dentre outras (MELISH; GLASGOW, 1970; SHARMA, 2001).

Em hospedeiros vertebrados, o poder de evasão de defesas imunoprotetoras do *S. aureus* tem sido correlacionado com a expressão de fatores de virulência como adesinas e leucotoxinas, além da formação de biofilme (PREVOST et al., 2001; VELAZQUEZ-MEZA, 2005; OTTO, 2008). Diante de amplas alternativas de evasão das defesas imunes, ao longo dos anos começaram a surgir cepas resistentes às principais classes de antimicrobianos utilizadas (WENZEL; EDMOND, 1998; BOUCHER; MILLER; RAZONABLE, 2010).

Tal fato reforça a necessidade da busca de novos mecanismos que auxiliem no controle da infecção por este patógeno. Após o surgimento, em 2005, do perfil linfocitário *T helper 17*, foi observado que a interação destas células com neutrófilos pode ser benéfica para a depuração bacteriana (HARRINGTON et al., 2005; CHO et al., 2010). Porém, poucos trabalhos na literatura abordam a relação desta interação com *S. aureus*.

Diante destes fatos, este estudo teve como objetivo trazer importantes aspectos atuais ligados ao entendimento do desenvolvimento de respostas imunes contra o *S. aureus* e o papel das células *Th17* na geração de uma imunidade protetora contra este patógeno.

## 2 PERFIL LINFOCITÁRIO *Th17*: A DESCOBERTA

Mosmann e Coffman, há mais de 20 anos propuseram que as células T auxiliares CD4<sup>+</sup> poderiam se diferenciar em duas subpopulações distintas, trazendo desta forma o paradigma mais famoso da imunologia: *Th1/Th2* (MOSMANN et al., 1986; MOSMANN; COFFMAN, 1989). Este postulado foi fundamental para o entendimento dos mais variados fenômenos da imunidade adaptativa.

Ao longo de vários anos, esse paradigma procurava explicar fenômenos envolvidos com a geração de uma imunidade protetora contra diferentes tipos de infecções. Porém, posteriormente foram demonstradas subpopulações linfocitárias que apresentavam padrões de comportamento que não poderiam ser explicados pelo paradigma *Th1/Th2* (AGGARWAL; GURNEY, 2002). Dentre estas células, foram identificados grupos linfocitários capazes de produzir altas quantidades de IL-17, além de outras citocinas como IL-21, IL-22 e IL-23. Este grupo de linfócitos foi denominado de células *T helper 17* (HARRINGTON et al., 2005).

A diferenciação deste subtipo de perfil linfocitário tem sido correlacionada com a presença de IL-6 e TGF- $\beta$  (MCGEACHY et al., 2007). Enquanto o TGF- $\beta$  promove a diferenciação de linfócitos T reguladores, modulando a resposta inflamatória, a atuação de IL-6, produzida pela resposta imune inata, induz linfócitos T virgens a se desenvolverem em células *Th17* (BETTELLI et al., 2008; KIMURA; KISHIMOTO, 2010; HATTON, 2011).

Além da IL-6 e TGF- $\beta$ , outras citocinas incluindo a IL-1- $\beta$ , IL-13, IL-18, IL-22, IL-23 e TNF- $\alpha$  participam da diferenciação e expansão da *Th17* (ACOSTA-RODRIGUEZ et al., 2007; BETTELLI et al., 2008). Em contrapartida, alguns estudos demonstraram que a IL-4, IFN- $\gamma$  e IFN- $\alpha$  podem inibir o perfil linfocitário *Th17* (OUYANG; KOLLS; ZHENG, 2008). A IL-27, membro da família IL-12/IL-23, também foi descrita como um potente regulador negativo da diferenciação da *Th17* (BETTELLI et al., 2008).

Ao longo dos anos seguintes, vários autores correlacionaram a participação benéfica de células *Th17* na proteção contra vários tipos de microrganismos, sobretudo extracelulares. Foi observado que durante a atuação destas células, ocorre a participação de diferentes

citocinas e quimiocinas, gerando um microambiente inflamatório que auxilia na proteção.

### 3 QUIMIOCINAS NO PERFIL *Tb17*: QUAL A IMPORTÂNCIA?

Células *Tb17* expressam de forma seletiva o receptor da IL-23 (IL-23R) e o CCR6, receptor da quimiocina CCL20. A IL-23 apresenta a mesma subunidade p40 que a IL-12, mas difere por apresentar a subunidade p19 (CUA et al., 2003; LANGRISH et al., 2005). A IL-23 tem mostrado forte relação com a proteção proporcionada pelo perfil *Tb17*.

Fato importante, uma vez que em modelos de imunização com proteínas estafilocócicas foi observado que camundongos deficientes de IL-23 não foram protegidos após o desafio com *S. aureus*. Estes resultados reforçaram a importância desta citocina na defesa contra este gram-positivo (JOSHI et al., 2012).

Demais trabalhos têm mostrado a importância de quimiocinas na resposta mediada por células *Tb17*. Foi observado que essas moléculas promovem grandes impactos nos mais variados tipos celulares do sistema imune, como a quimiotaxia de células dendríticas imaturas, linfócitos T efetores e de memória, bem como linfócitos B. Desta forma, têm se mostrado fundamentais para a migração celular e a organização da resposta inflamatória (LE BORGNE et al., 2006; GEHERIN et al., 2012).

Dentre as quimiocinas, a CCL20 tem importante papel em locais como pele e mucosa sendo um elo fundamental entre as atividades inflamatória e anti-inflamatória (FRIMODT-MOLLER et al., 1997; HOEN et al., 2002). Fatores liberados no tecido inflamado podem induzir a produção de CCL20 e consequentemente a quimiotaxia de células *Tb17* (LI et al., 2013).

Assim sendo, patógenos que causam infecção nestes locais podem sofrer influência direta da resposta celular mediada por linfócitos *Tb17* (VAN DE VEERDONK et al., 2009; DOHLMAN et al., 2013). A capacidade da IL-17 induzir a produção de quimiocinas, bem como outros mediadores pró-inflamatórios, tem sido diretamente relacionada à exacerbação da inflamação

em camundongos *knockout* para Toll-likereceptor 2 em infecções bacterianas (NICHOLS et al., 2009).

Neste mesmo modelo, a resposta inflamatória se torna exacerbada e polarizada para linfócitos *Tb17* (GILLRIE et al., 2010). Autores sugerem que estes mecanismos são uma tentativa compensatória à falta do receptor e uma alternativa de induzir a depuração bacteriana (NICHOLS et al., 2009).

Ao interagir com seu receptor, a IL-17 induz a ativação de fatores transcricionais como o *NF-κB* e *API* que estimulam a expressão de citocinas pró-inflamatórias, dentre elas GM-CSF, IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  (JOVANOVIC et al., 1998). Somada a estas ações, a IL-17 ainda é capaz de induzir a produção de óxido nítrico pelo aumento da atividade da óxido nítrico-sintase induzida (iNOS) e, entre outras ações, estimular a expressão de quimiocinas como CXCL-1, CXCL-2 e CXCL-10 (LEE et al., 2008; BRACKETT et al., 2013).

Dessa forma, diferentes estudos demonstraram que a resposta mediada pela interação *Tb17*-quimiocinas resulta na quimioatração de neutrófilos e, consequentemente, controle do patógeno bacteriano, fatos importantes na busca por novas medidas imunoprotetoras contra a infecção por este *coco*.

### 4 A ATRAÇÃO DE POLIMORFONUCLEARES É UM DOS OBJETIVOS DA INTERAÇÃO ENTRE *Tb17* E COMPONENTES DO SISTEMA IMUNE

A atração de células inflamatórias para o sítio infeccioso é fundamental para o controle da infecção. O neutrófilo é a principal célula com a capacidade de promover a depuração de *S. aureus* nas primeiras horas de infecção, sobretudo na pele (MOLNE; VERDRENGH; TARKOWSKI, 2000). Estes polimorfonucleares podem interagir com células *Tb17* uma vez que são produtores de TGF- $\beta$  e IL-6, além da produção da própria IL-17A (GROTENDORST; SMALE; PENCEV, 1989; WERNER et al., 2011). Neste contexto, atualmente muito se tem ressaltado sobre a importância das interações entre neutrófilos e células *Tb17*.

Corroborando com essas informações, neutrófilos cultivados com IFN- $\gamma$  e lipopolissacarídeos

foram capazes de produzir as quimiocinas CCL2 e CCL20. Desta forma, tem sido reportado que não somente as células diferenciadas em *Th17* induzem a quimioatração de neutrófilos pela produção de CXCL8, mas também o próprio neutrófilo pode induzir esse perfil linfocitário (PELLETIER et al., 2010).

Após serem ativadas, as células *Th17* apresentam ações diversas, sobretudo na proteção contra infecções. A atuação destas linhagens linfocitárias pode ser modulada após o reconhecimento do patógeno por células dendríticas (HARRIS, 2011). Por conseguinte, em infecções bacterianas o direcionamento de neutrófilos para o tecido infectado está entre as principais ações deste perfil celular.

## 5 A INTERAÇÃO *Th17*-NEUTRÓFILOS NA DEFESA CONTRA *S. aureus*

*S. aureus* vem desenvolvendo resistência às principais classes de medicamentos antimicrobianos utilizados (WENZEL; EDMOND, 1998; BOUCHER; MILLER; RAZONABLE, 2010). Desta forma, uma medida imunoprolifática ou imunoterapia vem sendo buscada como alternativa para os antibióticos.

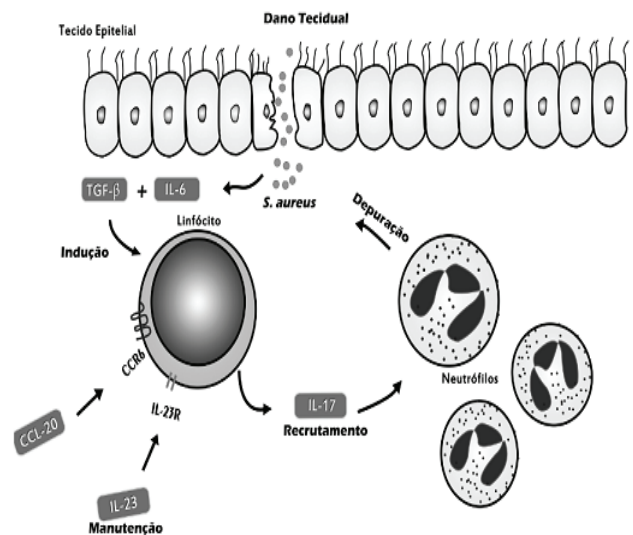
Autores avaliaram a participação benéfica proporcionada pelas citocinas IL-1 e IL-17 em modelos de infecção cutânea (MILLER; CHO, 2011). Recentemente, em modelo de infecção pulmonar, foi observado que a exposição aos antígenos estafilocócicos induziu respostas mediadas tanto por linfócitos *Th1* como *Th17*, além da migração de polimorfonucleares, causando inflamação pulmonar (KIM et al., 2012).

Quando não exacerbada, esta resposta inflamatória *Th1/Th17* é fundamental para a defesa do organismo. Modelos experimentais que utilizaram imunógenos associados a uma resposta *Th1/Th17* contra patógenos como *S. aureus* e *Candida albicans* demonstraram um aumento no recrutamento e ativação de fagócitos nos locais de infecção, além da depuração mais eficaz destes patógenos nos tecidos (LIN et al., 2009).

Logo, a produção de IL-17 na indução de mecanismos efetores contra o *S. aureus* e a presença de células que produzam essa citocina é fundamental para o controle da infecção. Dentre os produtores, linfócitos

$\gamma\delta$  também são fontes importantes de IL-17 e a falta desta linhagem celular pode levar a um prejuízo na defesa contra *S. aureus*. Tem sido mostrado que animais deficientes de células  $\gamma\delta$  apresentam lesões de pele e cargas bacterianas maiores, bem como recrutamento de neutrófilos prejudicado, quando comparados a animais controles selvagens (CHO et al., 2010).

Na pele, modelos de imunização com *S. aureus* mostraram redução do tamanho da lesão e presença de intenso infiltrado neutrofílico quando os animais foram desafiados. A magnitude do infiltrado tem sido correlacionada com um aumento na produção de citocinas, como IL-17 e quimiocinas relacionadas com a quimiotaxia de polimorfonucleares (TKACZYK et al., 2013). A Figura 1 resume as principais interações entre células *Th17* e polimorfonucleares.



**Figura 1:** Após um dano tecidual *Staphylococcus aureus* adentram a pele provocando processos inflamatórios. Dentre os fatores liberados, TGF- $\beta$  e IL-6 induzem a diferenciação de linfócitos virgens em células *T helper 17*. Estas células aumentam o infiltrado de polimorfonucleares através da liberação da interleucina 17 que ativa neutrófilos, levando a uma depuração bacteriana.

Alguns fatores têm sido correlacionados com diminuição da resposta inflamatória induzida por *Th17*. Infecções pelo vírus *Influenza A* foram capazes de reduzir a defesa do hospedeiro mediada por *Th17*, devido ao estímulo na produção de IFN- $\gamma$ . Estudos experimentais demonstraram que animais infectados com *S. aureus* e *Influenza* tiveram uma depuração bacteriana prejudicada associada a um aumento na mortalidade (KUDVA et al., 2011).

Em contrapartida, animais co-infectados com

*Influenza* e bactérias tratados com IL-23 mostraram um aumento no controle bacteriano. Estes dados reforçam observações que apontam para um maior número de infecções por cepas de *S. aureus* quando associadas ao quadro de gripe (KUDVA et al., 2011)

Dentre os locais onde *S. aureus* pode colonizar, as fossas nasais são o principal reservatório. Neste local, camundongos *knockout* para IL-17 foram incapazes de controlar eficazmente *S. aureus*. Sendo assim, respostas imunes associadas à *Tb17* podem ser alvos estratégicos para o controle de infecções persistentes em seres humanos (ARCHER; HARRO; SHIRTLIFF, 2013).

Muitos trabalhos têm descrito que a IL-17 é produzida por linfócitos T, porém, a maior parte desta citocina em processos inflamatórios é secretada por células da imunidade inata (CUA; TATO, 2010; LI et al., 2010). Neste contexto, a produção de IL-17A por neutrófilos tem sido descrita por diferentes autores (LEY; SMITH; STARK, 2006; WERNER et al., 2011).

Recentemente, foi demonstrada a produção de IL-17A por polimorfonucleares em um modelo de infecção experimental por *Cryptococcus neoformans*. Neste modelo, quando ocorre a depleção de neutrófilos, as células T  $\gamma\delta$  são as principais fontes de IL-17A resultando em ação protetora em camundongos neutropênicos (WOZNIAK; KOLLS; WORMLEY, 2012).

## 6 LINFÓCITOS *Tb17* VERSUS *S. aureus*

Camundongos deficientes em IL-17A ou IL-17F se mostram suscetíveis a infecções de pele causadas por bactérias gram-positivas, como *S. aureus* (CYPOWYJ et al., 2012). Tem sido demonstrado que a administração de anticorpos neutralizantes de IL-17A se correlaciona com menor formação de abscessos intra-abdominais, prejuízos na defesa sistêmica e infecções bacterianas exacerbadas (CYPOWYJ et al., 2012). Desta forma, o perfil *Tb17* tem sido correlacionado com respostas protetoras contra microrganismos extracelulares (HAPPEL et al., 2005; AUJLA et al., 2008; KHADER; GOPAL, 2010).

Em outros sítios anatômicos, tem sido sugerido que a resposta *Tb17* associada é necessária para descolonização nasal, sendo que esta resposta é

dependente de células T e mediada via produção de IL-17A (ARCHER; HARRO; SHIRTLIFF, 2013). O perfil *Tb17* pode ser importante para o desenvolvimento de uma imunidade protetora contra *S. aureus*, principalmente pela sua característica mobilização e ativação de neutrófilos (LIN et al., 2009).

Entender como ocorre a indução do perfil *Tb17* em uma infecção estafilocócica é fundamental. Sobretudo porque, futuramente, medidas imunoproliféricas podem vir a ser desenvolvidas graças ao maior entendimento deste perfil linfocitário. Porém, mais estudos devem ser realizados no intuito de colaborar com mais informações que auxiliem a consolidar essas teorias.

## 7 CONCLUSÃO

Este trabalho buscou informações relevantes na atuação de células *Tb17* na infecção por *S. aureus* e objetivou fornecer dados para a consolidação do entendimento deste perfil linfocitário. Por conseguinte, compilou e organizou informações para auxiliarem no entendimento da resposta inflamatória contra este patógeno. Acreditamos que o perfil *Tb17* seja um caminho promissor para o desenvolvimento de novas medidas imunoproliféricas contra o *S. aureus*. Porém, mais estudos devem ser realizados no intuito de colaborar com mais dados que auxiliem na consolidação das teorias descritas.

## REFERÊNCIAS

- ACOSTA-RODRIGUEZ, E. V.; NAPOLITANI, G.; LANZAVECCHIA, A.; SALLUSTO, F. Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol*, v. 8, n. 9, p. 942-949, 2007.
- AGGARWAL, S.; GURNEY, A. L. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *J Leukoc Biol*, v. 71, n. 1, p. 1-8, 2002.
- ARCHER, N. K.; HARRO, J. M.; SHIRTLIFF, M. E. Clearance of *Staphylococcus aureus* nasal carriage is T cell dependent and mediated through interleukin-17A expression and neutrophil influx. *Infect Immun*, v. 81, n. 6, p. 2070-2075, 2013.

- AUJLA, S. J.; CHAN, Y. R.; ZHENG, M.; FEI, M.; ASKEW, D. J.; POCIASK, D. A.; REINHART, T. A.; MCALLISTER, F.; EDEAL, J.; GAUS, K.; HUSAIN, S.; KREINDLER, J. L.; DUBIN, P. J.; PILEWSKI, J. M.; MYERBURG, M. M.; MASON, C. A.; IWAKURA, Y.; KOLLS, J. K. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. **Nat Med**, v. 14, n. 3, p. 275-281, 2008.
- BETTELLI, E.; KORN, T.; OUKKA, M.; KUCHROO, V. K. Induction and effector functions of T(H)17 cells. **Nature**, v. 453, n. 7198, p. 1051-1057, 2008.
- BOUCHER, H.; MILLER, L. G.; RAZONABLE, R. R. Serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Clin Infect Dis**, v. 51 Suppl 2, n., p. S183-197, 2010.
- BRACKETT, C. M.; MUHITCH, J. B.; EVANS, S. S.; GOLLNICK, S. O. IL-17 promotes neutrophil entry into tumor-draining lymph nodes following induction of sterile inflammation. **J Immunol**, v. 191, n. 8, p. 4348-4357, 2013.
- CHO, J. S.; PIETRAS, E. M.; GARCIA, N. C.; RAMOS, R. I.; FARZAM, D. M.; MONROE, H. R.; MAGORIEN, J. E.; BLAUVELT, A.; KOLLS, J. K.; CHEUNG, A. L.; CHENG, G.; MODLIN, R. L.; MILLER, L. S. IL-17 is essential for host defense against cutaneous *Staphylococcus aureus* infection in mice. **J Clin Invest**, v. 120, n. 5, p. 1762-1773, 2010.
- CUA, D. J.; SHERLOCK, J.; CHEN, Y.; MURPHY, C. A.; JOYCE, B.; SEYMOUR, B.; LUCIAN, L.; TO, W.; KWAN, S.; CHURAKOVA, T.; ZURAWSKI, S.; WIEKOWSKI, M.; LIRA, S. A.; GORMAN, D.; KASTELEIN, R. A.; SEDGWICK, J. D. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. **Nature**, v. 421, n. 6924, p. 744-748, 2003.
- CUA, D. J.; TATO, C. M. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. **Nat Rev Immunol**, v. 10, n. 7, p. 479-489, 2010.
- CYPOWYJ, S.; PICARD, C.; MARODI, L.; CASANOVA, J. L.; PUEL, A. Immunity to infection in IL-17-deficient mice and humans. **Eur J Immunol**, v. 42, n. 9, p. 2246-2254, 2012.
- DOHLMAN, T. H.; CHAUHAN, S. K.; KODATI, S.; HUA, J.; CHEN, Y.; OMOTO, M.; SADRAI, Z.; DANA, R. The CCR6/CCL20 axis mediates Th17 cell migration to the ocular surface in dry eye disease. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 54, n. 6, p. 4081-4091, 2013.
- FRIMODT-MOLLER, N.; ESPERSEN, F.; SKINHOJ, P.; ROSDAHL, V. T. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* bacteremia in Denmark from 1957 to 1990. **Clin Microbiol Infect**, v. 3, n. 3, p. 297-305, 1997.
- GEHERIN, S. A.; FINTUSHEL, S. R.; LEE, M. H.; WILSON, R. P.; PATEL, R. T.; ALT, C.; YOUNG, A. J.; HAY, J. B.; DEBES, G. F. The skin, a novel niche for recirculating B cells. **J Immunol**, v. 188, n. 12, p. 6027-6035, 2012.
- GILLRIE, M. R.; ZBYTNUIK, L.; MCAVOY, E.; KAPADIA, R.; LEE, K.; WATERHOUSE, C. C.; DAVIS, S. P.; MURUVE, D. A.; KUBES, P.; HO, M. Divergent roles of Toll-like receptor 2 in response to lipoteichoic acid and *Staphylococcus aureus* in vivo. **Eur J Immunol**, v. 40, n. 6, p. 1639-1650, 2010.
- GRICE, E. A.; KONG, H. H.; CONLAN, S.; DEMING, C. B.; DAVIS, J.; YOUNG, A. C.; BOUFFARD, G. G.; BLAKESLEY, R. W.; MURRAY, P. R.; GREEN, E. D.; TURNER, M. L.; SEGRE, J. A. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. **Science**, v. 324, n. 5931, p. 1190-1192, 2009.
- GROTENDORST, G. R.; SMALE, G.; PENCEV, D. Production of transforming growth factor beta by human peripheral blood monocytes and neutrophils. **J Cell Physiol**, v. 140, n. 2, p. 396-402, 1989.
- HAPPEL, K. I.; DUBIN, P. J.; ZHENG, M.; GHILARDI, N.; LOCKHART, C.; QUINTON, L. J.; ODDEN, A. R.; SHELLITO, J. E.; BAGBY, G. J.; NELSON, S.; KOLLS, J. K. Divergent roles of IL-23 and IL-12 in host defense against *Klebsiella pneumoniae*. **J Exp Med**, v. 202, n. 6, p. 761-769, 2005.
- HARRINGTON, L. E.; HATTON, R. D.; MANGAN, P. R.; TURNER, H.; MURPHY, T. L.; MURPHY, K. M.; WEAVER, C. T. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. **Nat Immunol**, v. 6, n. 11, p. 1123-1132, 2005.
- HARRIS, K. M. Monocytes differentiated with GM-CSF and IL-15 initiate Th17 and Th1 responses that are contact-dependent and mediated by IL-15. **J Leukoc Biol**, v. 90, n. 4, p. 727-734, 2011.
- HATTON, R. D. TGF-beta in Th17 cell development: the truth is out there. **Immunity**, v. 34, n. 3, p. 288-290, 2011.
- HOEN, B.; ALLA, F.; SELTON-SUTY, C.; BEGUINOT, I.; BOUVET, A.; BRIANCON, S.; CASALTA, J. P.; DANCHIN, N.;

- DELAHAYE, F.; ETIENNE, J.; LE MOING, V.; LEPORT, C.; MAINARDI, J. L.; RUIMY, R.; VANDENESCH, F. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. **JAMA**, v. 288, n. 1, p. 75-81, 2002.
- JOSHI, A.; PANCARI, G.; COPE, L.; BOWMAN, E. P.; CUA, D.; PROCTOR, R. A.; MCNEELY, T. Immunization with *Staphylococcus aureus* iron regulated surface determinant B (IsdB) confers protection via Th17/IL17 pathway in a murine sepsis model. **Hum Vaccin Immunother**, v. 8, n. 3, p. 336-346, 2012.
- JOVANOVIĆ, D. V.; DI BATTISTA, J. A.; MARTEL-PELLETIER, J.; JOLICOEUR, F. C.; HE, Y.; ZHANG, M.; MINEAU, F.; PELLETIER, J. P. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-beta and TNF-alpha, by human macrophages. **J Immunol**, v. 160, n. 7, p. 3513-3521, 1998.
- KHADER, S. A.; GOPAL, R. IL-17 in protective immunity to intracellular pathogens. **Virulence**, v. 1, n. 5, p. 423-427, 2010.
- KIM, M. R.; HONG, S. W.; CHOI, E. B.; LEE, W. H.; KIM, Y. S.; JEON, S. G.; JANG, M. H.; GHO, Y. S.; KIM, Y. K. *Staphylococcus aureus*-derived extracellular vesicles induce neutrophilic pulmonary inflammation via both Th1 and Th17 cell responses. **Allergy**, v. 67, n. 10, p. 1271-1281, 2012.
- KIMURA, A.; KISHIMOTO, T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. **Eur J Immunol**, v. 40, n. 7, p. 1830-1835, 2010.
- KUDVA, A.; SCHELLER, E. V.; ROBINSON, K. M.; CROWE, C. R.; CHOI, S. M.; SLIGHT, S. R.; KHADER, S. A.; DUBIN, P. J.; ENELOW, R. I.; KOLLS, J. K.; ALCORN, J. F. Influenza A inhibits Th17-mediated host defense against bacterial pneumonia in mice. **J Immunol**, v. 186, n. 3, p. 1666-1674, 2011.
- LANGRISH, C. L.; CHEN, Y.; BLUMENSCHHEIN, W. M.; MATTSO, J.; BASHAM, B.; SEDGWICK, J. D.; MCCLANAHAN, T.; KASTELEIN, R. A.; CUA, D. J. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. **J Exp Med**, v. 201, n. 2, p. 233-240, 2005.
- LE BORGNE, M.; ETCHART, N.; GOUBIER, A.; LIRA, S. A.; SIRARD, J. C.; VAN ROOIJEN, N.; CAUX, C.; AIT-YAHIA, S.; VICARI, A.; KAISERLIAN, D.; DUBOIS, B. Dendritic cells rapidly recruited into epithelial tissues via CCR6/CCL20 are responsible for CD8+ T cell crosspriming in vivo. **Immunity**, v. 24, n. 2, p. 191-201, 2006.
- LEE, J. W.; WANG, P.; KATTAH, M. G.; YOUSSEF, S.; STEINMAN, L.; DEFEA, K.; STRAUS, D. S. Differential regulation of chemokines by IL-17 in colonic epithelial cells. **J Immunol**, v. 181, n. 9, p. 6536-6545, 2008.
- LEY, K.; SMITH, E.; STARK, M. A. IL-17A-producing neutrophil-regulatory Tn lymphocytes. **Immunol Res**, v. 34, n. 3, p. 229-242, 2006.
- LI, L.; HUANG, L.; VERGIS, A. L.; YE, H.; BAJWA, A.; NARAYAN, V.; STRIETER, R. M.; ROSIN, D. L.; OKUSA, M. D. IL-17 produced by neutrophils regulates IFN-gamma-mediated neutrophil migration in mouse kidney ischemia-reperfusion injury. **J Clin Invest**, v. 120, n. 1, p. 331-342, 2010.
- LI, Q.; LAUMONNIER, Y.; SYROVETS, T.; SIMMET, T. Recruitment of CCR6-expressing Th17 cells by CCL20 secreted from plasmin-stimulated macrophages. **Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)**, v. 45, n. 7, p. 593-600, 2013.
- LIN, L.; IBRAHIM, A. S.; XU, X.; FARBER, J. M.; AVANESIAN, V.; BAQUIR, B.; FU, Y.; FRENCH, S. W.; EDWARDS, J. E., JR.; SPELLBERG, B. Th1-Th17 cells mediate protective adaptive immunity against *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* infection in mice. **PLoS Pathog**, v. 5, n. 12, p. e1000703, 2009.
- LO, C. W.; LAI, Y. K.; LIU, Y. T.; GALLO, R. L.; HUANG, C. M. *Staphylococcus aureus* hijacks a skin commensal to intensify its virulence: immunization targeting beta-hemolysin and CAMP factor. **J Invest Dermatol**, v. 131, n. 2, p. 401-409, 2011.
- LOWY, F. D. *Staphylococcus aureus* infections. **N Engl J Med**, v. 339, n. 8, p. 520-532, 1998.
- MCGEACHY, M. J.; BAK-JENSEN, K. S.; CHEN, Y.; TATO, C. M.; BLUMENSCHHEIN, W.; MCCLANAHAN, T.; CUA, D. J. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. **Nat Immunol**, v. 8, n. 12, p. 1390-1397, 2007.
- MELISH, M. E.; GLASGOW, L. A. The staphylococcal scalded-skin syndrome. **N Engl J Med**, v. 282, n. 20, p. 1114-1119, 1970.
- MILLER, L. S.; CHO, J. S. Immunity against *Staphylococcus aureus* cutaneous infections. **Nat Rev Immunol**, v. 11, n.

- 8, p. 505-518, 2011.
- MOLNE, L.; VERDRENGH, M.; TARKOWSKI, A. Role of neutrophil leukocytes in cutaneous infection caused by *Staphylococcus aureus*. **Infect Immun**, v. 68, n. 11, p. 6162-6167, 2000.
- MOSMANN, T. R.; CHERWINSKI, H.; BOND, M. W.; GIEDLIN, M. A.; COFFMAN, R. L. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. **J Immunol**, v. 136, n. 7, p. 2348-2357, 1986.
- MOSMANN, T. R.; COFFMAN, R. L. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. **Annu Rev Immunol**, v. 7, n., p. 145-173, 1989.
- NICHOLS, J. R.; ALDRICH, A. L.; MARIANI, M. M.; VIDLAK, D.; ESEN, N.; KIELIAN, T. TLR2 deficiency leads to increased Th17 infiltrates in experimental brain abscesses. **J Immunol**, v. 182, n. 11, p. 7119-7130, 2009.
- OTTO, M. Staphylococcal biofilms. **Curr Top Microbiol Immunol**, v. 322, n., p. 207-228, 2008.
- OUYANG, W.; KOLLS, J. K.; ZHENG, Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. **Immunity**, v. 28, n. 4, p. 454-467, 2008.
- PELLETIER, M.; MAGGI, L.; MICHELETTI, A.; LAZZERI, E.; TAMASSIA, N.; COSTANTINI, C.; COSMI, L.; LUNARDI, C.; ANNUNZIATO, F.; ROMAGNANI, S.; CASSATELLA, M. A. Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. **Blood**, v. 115, n. 2, p. 335-343, 2010.
- PREVOST, G.; MOUREY, L.; COLIN, D. A.; MENESTRINA, G. Staphylococcal pore-forming toxins. **Curr Top Microbiol Immunol**, v. 257, n., p. 53-83, 2001.
- SHARMA, L. Diagnostic clinical features of atopic dermatitis. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, v. 67, n. 1, p. 25-27, 2001.
- SPELLBERG, B.; DAUM, R. Development of a vaccine against *Staphylococcus aureus*. **Semin Immunopathol**, v. 34, n. 2, p. 335-348, 2012.
- TKACZYK, C.; HAMILTON, M. M.; DATTA, V.; YANG, X. P.; HILLIARD, J. J.; STEPHENS, G. L.; SADOWSKA, A.; HUA, L.; O'DAY, T.; SUZICH, J.; STOVER, C. K.; SELLMAN, B. R. *Staphylococcus aureus* alpha toxin suppresses effective innate and adaptive immune responses in a murine dermonecrosis model. **PLoS One**, v. 8, n. 10, p. e75103, 2013.
- VAN DE VEERDONK, F. L.; GRESNIGT, M. S.; KULLBERG, B. J.; VAN DER MEER, J. W.; JOOSTEN, L. A.; NETEA, M. G. Th17 responses and host defense against microorganisms: an overview. **BMB Rep**, v. 42, n. 12, p. 776-787, 2009.
- VELAZQUEZ-MEZA, M. E. [Staphylococcus aureus methicillin-resistant: emergence and dissemination]. **Salud Publica Mex**, v. 47, n. 5, p. 381-387, 2005.
- WENZEL, R. P.; EDMOND, M. B. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: infection control considerations. **Clin Infect Dis**, v. 27, n. 2, p. 245-249; quiz 250-241, 1998.
- WERNER, J. L.; GESSNER, M. A.; LILLY, L. M.; NELSON, M. P.; METZ, A. E.; HORN, D.; DUNAWAY, C. W.; DESHANE, J.; CHAPLIN, D. D.; WEAVER, C. T.; BROWN, G. D.; STEELE, C. Neutrophils produce interleukin 17A (IL-17A) in a dectin-1- and IL-23-dependent manner during invasive fungal infection. **Infect Immun**, v. 79, n. 10, p. 3966-3977, 2011.
- WOZNIAK, K. L.; KOLLS, J. K.; WORMLEY, F. L., JR. Depletion of neutrophils in a protective model of pulmonary cryptococcosis results in increased IL-17A production by gamma delta T cells. **BMC Immunol**, v. 13, n., p. 65, 2012.

*Recebido em: 15 de outubro de 2014*

*Aceito em: 20 de abril de 2015*