XXV Congresso de Iniciação Científica da Unicamp

18 a 20 Outubro Campinas | Brasil

ESTUDO DA REGULAÇÃO GÊNICA DE IL-17A e IFN γ EM CÉLULAS TCD4 ENCEFALITOGÊNICAS DURANTE A EVOLUÇÃO DA ENCEFALOMIELE EXPERIMENTAL AUTOIMUNE INDUZIDA EM CAMUNDONGOS C57BL/6

Camila O. Vaz*, Rani Cocenza, Bruna B. Campos, Fernando Pradella, Alessandro S. Farias.

Resumo

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica e desmielinizante do sistema nervoso central (SNC). A encefalomielite autoimune experimental (EAE) é o modelo experimental da EM. A EAE é uma doença autoimune mediada por linfócitos T CD4⁺ encefalitogênicos Th1 e Th17, que atuam de forma sinérgica durante o desenvolvimento da EAE. Entretanto, recentemente, demonstrou-se que células Th17 passam a expressar prioritariamente IFN γ logo após infiltrarem-se no SNC. Isto é, a célula encefalitogênica é Th1 e Th17, mas em diferentes momentos da doença¹. Resultados prévios do nosso laboratório mostraram que as células T CD4 infiltradas no sistema nervoso central apresentam um perfil e ação citotóxicos. Dessa forma, nessa proposta, pretende-se avaliar a regulação gênica de IL-17 e de IFN γ durante a montagem da resposta citotóxica em camundongos C57BL/6 com EAE e verificar se o perfil citotóxico é construído a partir de células que inicialmente expressavam apenas IL-17.

Palavras-chave:

IL-17, IFN γ , Citotoxicidade de células TCD4.

Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica e desmielinizante do sistema nervoso central (SNC). A encefalomielite autoimune experimental (EAE) é extensivamente aceita como o modelo experimental da EM. A EAE é uma doença autoimune mediada por linfócitos T CD4⁺. Esses linfócitos T CD4⁺ encefalitogênicos foram primeiramente descritos como subpopulações Th1, produtores de IFN γ . Contudo, estudos subsequentes demonstraram o papel importante das Th17 (T CD4 produtoras de IL-17) na EAE, levando à crença de que as subpopulações Th1 e Th17 agem de maneira sinérgica. Recentemente, foi mostrado que os linfócitos Th17 encefalitogênicos “desligam” a expressão de IL-17 e passam a expressar prioritariamente IFN γ logo após infiltrarem no SNC. Resultados prévios do nosso laboratório mostraram que as células T CD4 encefalitogênicas constroem um perfil citotóxico. Dessa forma, nessa proposta, pretende-se avaliar a regulação gênica de IL-17 e de IFN γ durante a montagem da resposta citotóxica em camundongos C57BL/6 com EAE e verificar se o perfil citotóxico é construído a partir de células que inicialmente expressavam apenas IL-17.

Resultados e Discussão

A partir de análises por citometria e QPCR de células do SNC e periférico obtidas de camundongos C57BL/6 com EAE, nossos resultados mostraram que a maior parte das células infiltradas no SNC são produtoras de IFN γ , corroborando estudo recente que diz que as células T CD4 se tornam produtoras de IFN γ uma vez que infiltram o SNC. Ainda, a expressão de moléculas relacionadas à citotoxicidade é significativamente aumentada em células produtoras de IFN γ em relação às que expressam IL-17. Esses resultados também se repetem em células T

CD4⁺CD8⁺ infiltradas no SNC. Aparentemente, o aumento da expressão de IFN γ está diretamente relacionado com a construção do perfil citotóxico pelas células T CD4 encefalitogênicas.

Conclusões

A expressão de moléculas relacionadas à citotoxicidade é significativamente mais alta em células T CD4⁺ produtoras de IFN γ . Nossos resultados corroboram um trabalho recente que mostra que quase todas as células T CD4⁺ produtoras de IFN γ CD4⁺ infiltradas no SNC de animais com EAE eram produtoras de IL-17a na periferia¹. Assim, células T CD4⁺ citotóxicas produtoras de IFN γ encontradas no SNC e as produtoras de IL-17a na periferia devem representar a mesma população, mas em estágios efetores diferentes. Ainda, uma vez que o IFN γ está *downstream* dos fatores de transcrição para citotoxicidade, a conversão de Th17 em Th1-like é provavelmente um “efeito colateral” da construção do perfil citotóxico.

Agradecimentos

Ao CNPQ pelo financiamento do projeto e à todos do laboratório de Neuroimunomodulação.