



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Instituto de Biologia

Departamento de Genética, Evolução, Microbiologia e Imunologia

Laboratório de Imunoinflamação

Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular

“Envolvimento do crotonato na diferenciação de células T regulatórias”

**Projeto de Iniciação Científica desenvolvido pelo aluno
Jefferson Antônio de Castro dos Santos, graduando de
Licenciatura em Ciências Biológicas pela Universidade
Estadual de Campinas – UNICAMP. Sob orientação do Prof. Dr.
Marco Aurélio Ramirez Vinolo.**

Campinas

2021

1. Resumo

Células T-regulatórias (Tregs) desempenham um papel fundamental no controle da resposta imunológica. Estas células “regulam” o sistema imune, garantindo que a resposta contra o patógeno ou contra o dano seja controlada e não alcance níveis prejudiciais ao organismo. Metabólitos derivados da microbiota chamados ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) modulam a resposta imune na mucosa intestinal via seus efeitos em diferentes células do sistema imune incluindo as células Tregs e epiteliais. Dentre os AGCCs que atuam na geração de células Treg no intestino destaca-se o butirato. O crotonato, outro ácido carboxílico de cadeia curta com estrutura química muito parecida a do butirato, pode atuar regulando a acessibilidade de histonas e expondo partes do genoma celular que ficariam inacessíveis na ausência da modificação epigenética associada a essa molécula, a crotonilação. Considerando que o crotonato é produzido no intestino, nosso objetivo com este estudo é verificar se ele pode alterar o perfil de células T-CD4+ para um perfil regulatório através da modulação de histonas. Devido ao período de isolamento social pelo qual passamos, o projeto foi adaptado para uma revisão da bibliografia a respeito do assunto.

Palavras chave: Crotonato, crotonilação, células T regulatórias, epigenética.

Objetivo geral

- Em adaptação ao cenário em que estamos vivendo este projeto tem como objetivo buscar nas bases de dados, publicações científicas a respeito da possível influência do crotonato sobre alterações epigenéticas em células T-regulatórias.

Discussão sobre o levantamento de dados:

Diversos autores pesquisam os efeitos de AGCCs no organismo humano, principalmente sua influencia sobre o sistema imune. Estes autores já demonstraram como o crotonato pode executar modificações pós-traducionais, alterando a exposição do DNA envolto nas histonas o que leva a ativação de alguns genes que antes estavam silenciados. Esta alteração epigenética pode tanto alterar perfis de produções de proteínas, como também pode modificar a função da célula, fazendo com que ela se diferencie em um subtipo populacional específico.

Células TCD4+ podem polarizar para diversos perfis de subpopulações, sendo essa polarização dependente de estímulos do microambiente em que a célula está inserida, e também



de interações com as demais células presentes no microambiente celular. No entanto, os AGCCs demonstram ser moléculas que conseguem coordenar esta polarização, tanto estimulando células do microambiente na produção de moléculas para um determinado perfil celular, como promovendo alterações no genoma que permitem a ativação de programas transcricionais que levam a diferenciação em um determinado tipo celular. Para as células T regulatórias é imprescindível a ativação do fator de transcrição FOXP3, um fator que é sabido ser ativado em células T-*naive* através das moléculas TGF- β e IL-10. No entanto, existem indícios de que a molécula de crotonato pode fazer a exposição de parte do genoma que ativa este fator de transcrição, mecanismos que ainda não estão claros.

Os AGCCs influenciam no perfil celular do sistema imune, principalmente no trato gastrointestinal, e as modificações de cromatina promovida por essas moléculas ainda não estão completamente claras, principalmente a crotonilação que é uma alteração pós-traducional relativamente recente. Nesse sentido é imprescindível experimentos e discussão a respeito desta possível modificação em células T-regulatórias, dado seu perfil regulador tão fundamental para homeostase intestinal.