

EFEITO DO TRATAMENTO COM INTERFERON BETA NA AÇÃO DA OSTEOPONTINA NA ATIVAÇÃO DAS CÉLULAS ENCEFALITOGÊNICAS NO MODELO ENCEFALOMIELE EXPERIMENTAL AUTOIMUNE

Mariana P A Santos, Rosemeire F. de O. de Paula, Ana Leda F. Longuini, Fernando Pradella, Adriel Moraes, Gabriela S. Spagnoli, Elaine C. Oliveira³, Alessandro S. Farias¹, Leonilda M. B. Santos¹

¹Departamento de Neuroimunologia, Microbiologia e Imunologia, Instituto de Biologia, Universidade de Campinas (UNICAMP), ³Centro Paula Souza, Sorocaba, SP, Brazil

Email: mari.peresas@gmail.com, leonilda@unicamp.br, farias.as@gmail.com

Palavras chaves: autoimunidade – desmielinização - osteopontina

Financial support



INTRODUÇÃO

A Encefalomielite experimental autoimune (EAE) é o modelo experimental da Esclerose Múltipla, uma doença autoimune mediada por linfócitos CD4+ Th1 e Th17. Citocinas pro-inflamatórias como IL-17, osteopontina são responsáveis pela progressão da EAE, enquanto que IL-27 induz IL-10 nas células T regulatórias diminuindo a produção destas citocinas pró-inflamatórias. A osteopontina induz a sobrevivência das células T autoreativas podendo ser um dos mecanismos importantes para a progressão clínica da doença.

OBJETIVO

Estudo do efeito do interferon beta na produção e expressão de osteopontina e ação nas células T na EAE.

MÉTODOS

A EAE foi induzida em fêmeas de camundongos C57BL-6, 6-8 semanas de idade, pela imunização com peptídeo MOG35-55. Os camundongos foram tratados com interferon beta administrado em três doses (0,8mL/animal). Os linfonodos foram removidos 10 e 13 dias depois da imunização.

A evolução da EAE foi avaliada usando score clínico (1-5). A expressão de osteopontina, citocinas e fatores de transcrição nos linfonodos foi avaliada por PCR em tempo real.

Análise estatística foi realizada pela análise não-paramétrica (teste de Mann-Whitney). Um valor de p menor que 0,05 foi considerado como significativo.

RESULTADOS

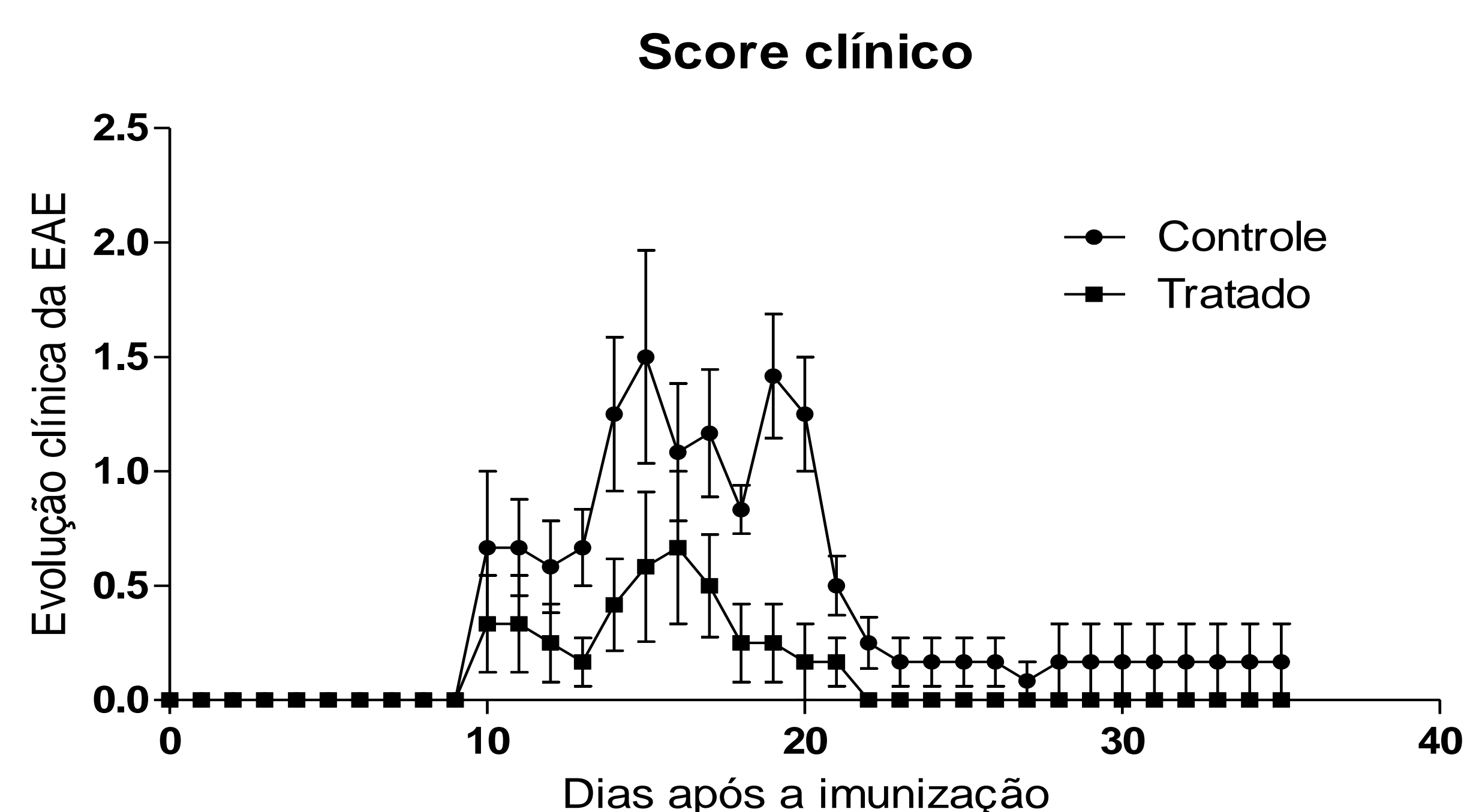


Figura 1: EAE induzida em camundongos tratados e não tratados com IFN β . O tratamento com IFN β significativo ($p < 0.001$) reduziu a severidade da EAE.

RESULTADOS

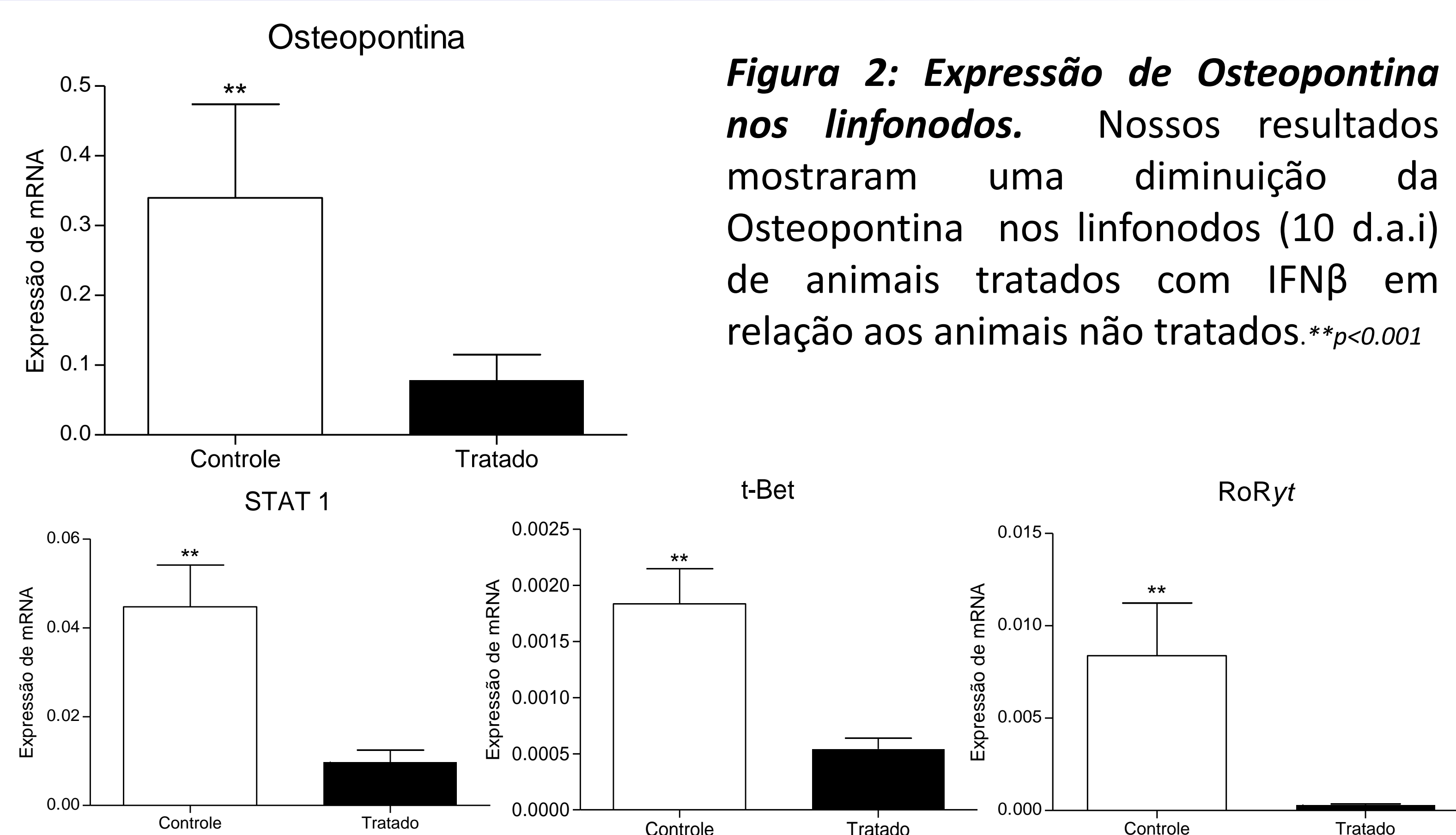


Figura 2: Expressão de Osteopontina nos linfonodos. Nossos resultados mostraram uma diminuição da Osteopontina nos linfonodos (10 d.a.i) de animais tratados com IFN β em relação aos animais não tratados. $**p < 0.001$

Figura 3. Expressão de fatores de transcrição nos animais com EAE tratado e não tratados com IFN β . Houve uma diminuição na expressão de Osteopontina acompanhada com uma significativa diminuição na expressão de fatores de transcrição inflamatórios (STAT1, RoRyt and t-Bet) nos animais tratados.

$**p < 0.001$

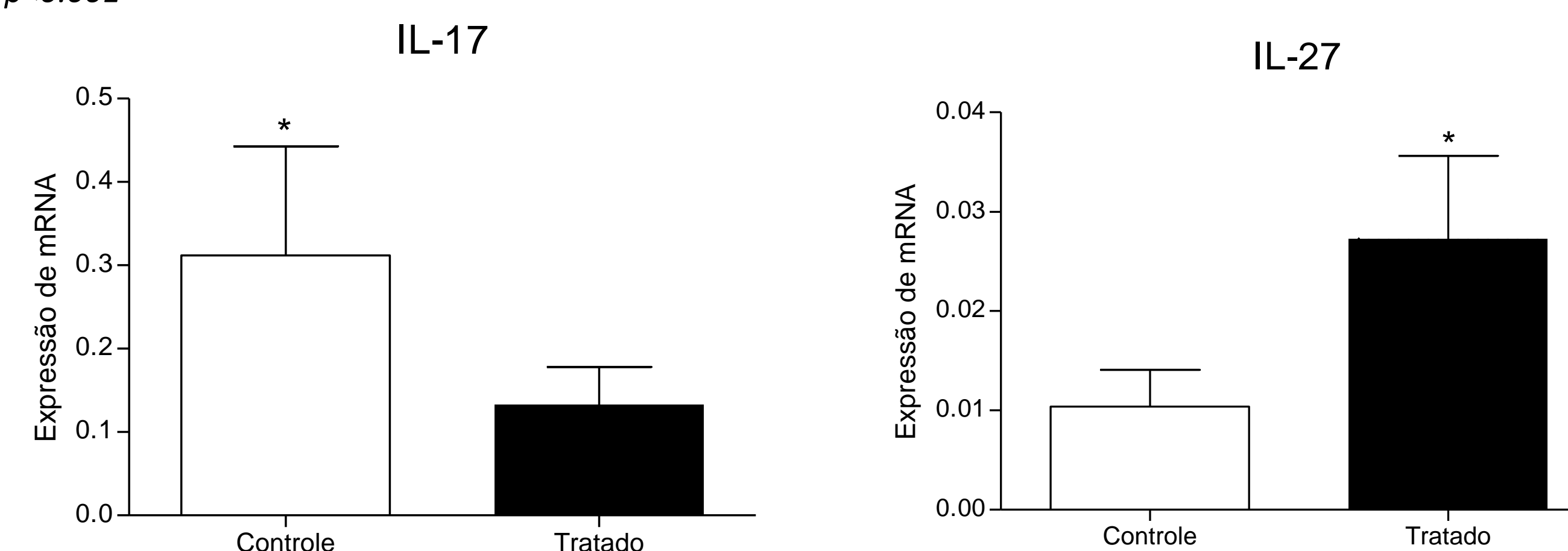


Figura 4. O tratamento com IFN β modula o perfil das citocinas nos camundongos com EAE. A expressão de IL-17A diminuiu nos linfonodos nos animais tratados. Além disso, a expressão de IL-27 aumenta nos linfonodos dos animais tratados em comparação aos não tratados.

$*p < 0.01$

CONCLUSÃO

O IFN β mostrou ter efeito imunomodulador na evolução clínica da EAE. Observamos uma diminuição da expressão da Osteopontina antes do início da doença (10 d.a.i). Durante o pico da doença (13 d.a.i) nós encontramos diminuição de importantes fatores de transcrição pró-inflamatórios (STAT1, RoRyt e t-Bet), os quais refletem na baixa expressão de IL-17A nos linfonodos tratados com IFN β . Ainda, a baixa expressão de IL-17A é acompanhada de um aumento significativo de IL-27. O IL-27 é membro da família da citocina IL-12, e participa da indução de células Tr1. Assim, estes resultados preliminares indicam que o tratamento com IFN β promove a supressão de Osteopontina durante a fase de ativação das células T resultando na diminuição de citocinas pró-inflamatórias e aumento na expressão de IL-27, o qual pode promover a expressão de IL-10 em células T regulatórias e conseqüentemente a redução na evolução da EAE.