



INFECÇÃO E AUTOIMUNIDADE: ESTUDO DA ATIVIDADE TOLEROGÊNICA DAS CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMACITÓIDES NA ENCEFALOMIELEITE EXPERIMENTAL AUTO-IMUNE



Aluna: Juliana C. Sartorelli

Orientadora: Leonilda M. B. Santos

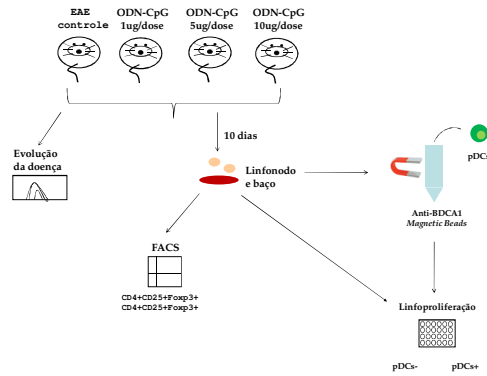
Departamento de Microbiologia e Imunologia - IB - UNICAMP

Palavras Chave: Células Dendríticas Plasmacitóides, Células T regulatória, EAE

Introdução

A relação entre as infecções e as doenças auto-imunes é complexa. As infecções podem atuar como desencadeadoras das doenças auto-imunes nos indivíduos com predisposição genética. No entanto, a literatura apresenta exemplos de situações nas quais as infecções modificam a resposta imunológica, reduzindo os danos causados pelas reações auto-imunes. No presente estudo, foi nosso objetivo estudar a ação do oligodeoxinucleotídeos (ODN) sintético que apresenta sequência CpG, que está presente em microorganismos. Essa sequência pode estimular células dendríticas plasmacitóides (pDCs) através dos receptores Toll-Like 7 e 9. As células dendríticas ativadas por esses antígenos produzem até 1000 vezes mais Interferons do tipo I (alfa e beta). Interagindo com as células T, as pDCs podem induzir células T reguladoras do tipo Tr1 ou CD4+CD25+Foxp3+. Essas células reguladoras estão relacionadas diretamente com o controle da resposta auto-imune e consequentemente com a gravidade da EAE. Desta forma, nosso objetivo nesse estudo foi avaliar a ação das células pDCs estimuladas com CpG *in vivo* sobre a resposta auto-imune, e sua capacidade na indução de células T reguladoras.

Metodologia



Resultados

Tratamento - Os tratamentos (Dias -5,-4,-3,-2,-1 da imunização) com ODN-CpG de 5ug/dose e 10ug/dose modificaram a evolução clínica da doença, apresentando uma diminuição significativa dos sinais clínicos (Figura 1). A dose de 10ug foi selecionada como dose padrão para os demais experimentos. Juntamente com a diminuição dos sinais clínicos, observamos a diminuição no infiltrado inflamatório no sistema nervoso central (Figura 2).

Resposta proliferativa - Acompanhando a diminuição do infiltrado inflamatório e dos sinais clínicos da EAE, a resposta linfoproliferativa específica (MOG35-55) também está diminuída nos animais tratados com ODN-CpG (Figura 3a). Quando as pDCs são removidas da cultura, a supressão apresentada pelos animais tratados com ODN-CpG não mais é observada, mostrando a importância dessas células para a ação supressora do ODN-CpG na EAE (Figura 3b e 3c).

Células Reguladoras - O tratamento com ODN-CpG aumenta significativamente a porcentagem de células CD8+Foxp3+(Figura 3). No entanto, parece não modificar a expressão da molécula Foxp3 nas células CD4+.

Financiamento:

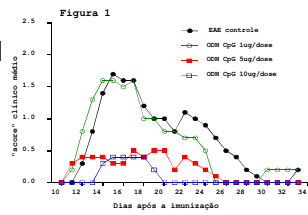


Figura 1. Efeito da administração *in vivo* de ODN-CpG sobre a evolução clínica da EAE.

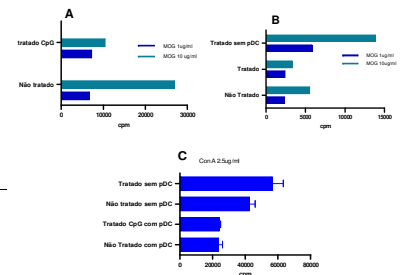


Figura 3. Resposta proliferativa de células do linfonodo estimuladas com peptídeo de MOG e Con-A. A) Animais tratados e não tratados com CpG. B) Depleção de pDCs, estimulado com MOG (B) e Con-A (C).

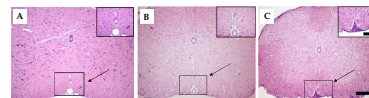


Figura 2. Cortes de medula espinhal corados com HE. A) Animal naíve. B) Animal (EAE) tratado *in vivo* com ODN-CpG. C) Animal (EAE) não tratado. A seta mostra o local do infiltrado inflamatório.

Discussão

Estudos recentes demonstraram que o ODN-CpG é um agonista de TLR9, que está constitutivamente expresso nas células dendríticas plasmacitóides. Essas células podem modular e reduzir a resposta auto-agressiva em diferentes doenças auto-imunes (Ho et al., 2003). Animais geneticamente modificados, que não expressam TLR9, apresentam um curso da EAE mais grave quando comparados com animais controle (Marta et al., 2008). No presente estudo fomos capazes de demonstrar que o tratamento *in vivo* com o CpG diminuiu significativamente a gravidade da EAE. O tratamento *in vivo* com o CpG aumentou a expressão de Foxp3 nas células CD8+CD25+. Até o momento, não fomos capazes de relacionar diretamente o aumento de células CD8+CD25+Foxp3+ com a ativação das células pDCs, no entanto, as pDCs apresentam a capacidade de estimular células reguladoras, CD8+CD25+Foxp3+ e CD4+CD25+Foxp3+ (Ouabed et al., 2008, Wei et al., 2005). Nesse estudo, demonstramos que a ativação das células plasmacitóides pelo tratamento com o ODN-CpG *in vivo* pode ser usado como uma rota alternativa para a redução da gravidade da EAE.

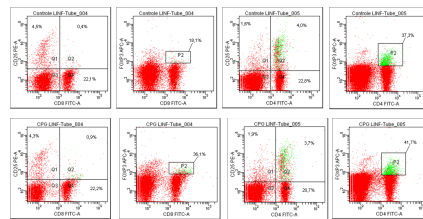


Figura 4. Expressão de CD8+CD25+Foxp3 e CD4+CD25+Foxp3 em células do linfonodo de camundongo C57/B16 em tratado e não tratado com ODN-CpG.