

Amanda de Barros Piffer,^{*1} Carlos Otávio Brandão*, Leonilda M. B. Santos*

*Laboratório de Neuroimunologia - Departamento de Genética, Evolução e Bioagentes - Instituto de Biologia - UNICAMP
Agência Financiadora: Fapesp – Palavras-Chave: Células Dendríticas Plasmocitoides – Esclerose Múltipla – HLA-G

¹e-mail: abpiffer@gmail.com

Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica, inflamatória, de natureza autoimune que afeta o sistema nervoso central de adultos jovens. A doença pode evoluir da forma de um episódio clínico isolado (CIS), para a forma remitente/recorrente (EMRR) e depois de aproximadamente dez anos, para a forma secundariamente progressiva (EMSP). A doença é causada por inflamação e neurodegeneração que normalmente ocorre simultaneamente em todas as fases clínicas, sendo que a inflamação predomina na fase EMRR, enquanto a neurodegeneração predomina na fase secundária progressiva. Na fase EMRR, os linfócitos T CD4 autorreativos ocupam um lugar de destaque nos mecanismos de desmielinização. Paralelamente, mecanismos reguladores da resposta imune são acionados. Células da resposta imune inata, como as dendríticas, podem expressar moléculas imunorreguladoras como as moléculas do HLA-G que regulam negativamente a resposta dos linfócitos autorreativos.

Nessa proposta é nosso objetivo verificar como o tratamento com interferon beta altera a expressão das moléculas de HLA-G tanto presentes na superfície das células, como na forma solúvel no soro e no líquido cefalorraquidiano dos pacientes com EM.

Metodologia

Pacientes

Foram selecionados pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) clinicamente definidas de acordo com os critérios de McDonald revisados. Pacientes estes que estão recebendo tratamento com IFN tipo I e Acetato de Glatirâmer (AG).

Sangue Periférico

Foram isolados PBMC tanto de pacientes diagnosticados com esclerose múltipla, quanto de indivíduos saudáveis, estes como controle negativo.

A expressão de HLA-G nas PDCs foi determinada por coloração das células mononucleares do sangue periférico (PBMC) avaliadas por citometria de fluxo. Para confirmar a expressão de HLA-G em PDCs, estas células foram isoladas e a expressão de mRNA de HLA-G foi investigada por Real Time PCR. Na figura 3, é demonstrado um discreto aumento na expressão do mRNA para o HLA-G nas PDCs de pacientes diagnosticados com EM tratados com IFN tipo I.

Embora estes níveis não terem alcançado significância estatística no presente experimento, estamos a aumentar o número de pacientes, a fim de verificar esta diferença.

Análise dos Dados

Empregou-se os testes de Kruskal-Wallis ou Mann-Whitney U-test. As diferenças com um valor de p inferior a 0,05 foram consideradas significativas.

Resultados e Discussão

Foi possível demonstrar que pacientes com esclerose múltipla tratados com interferon beta apresentaram aumento da molécula de HLA que contribui para imunossupressão.

Houve um aumento significativo na expressão de HLA-G na membrana de PDCs em pacientes com EM tratados com o IFN tipo I (figura 1 e 2).

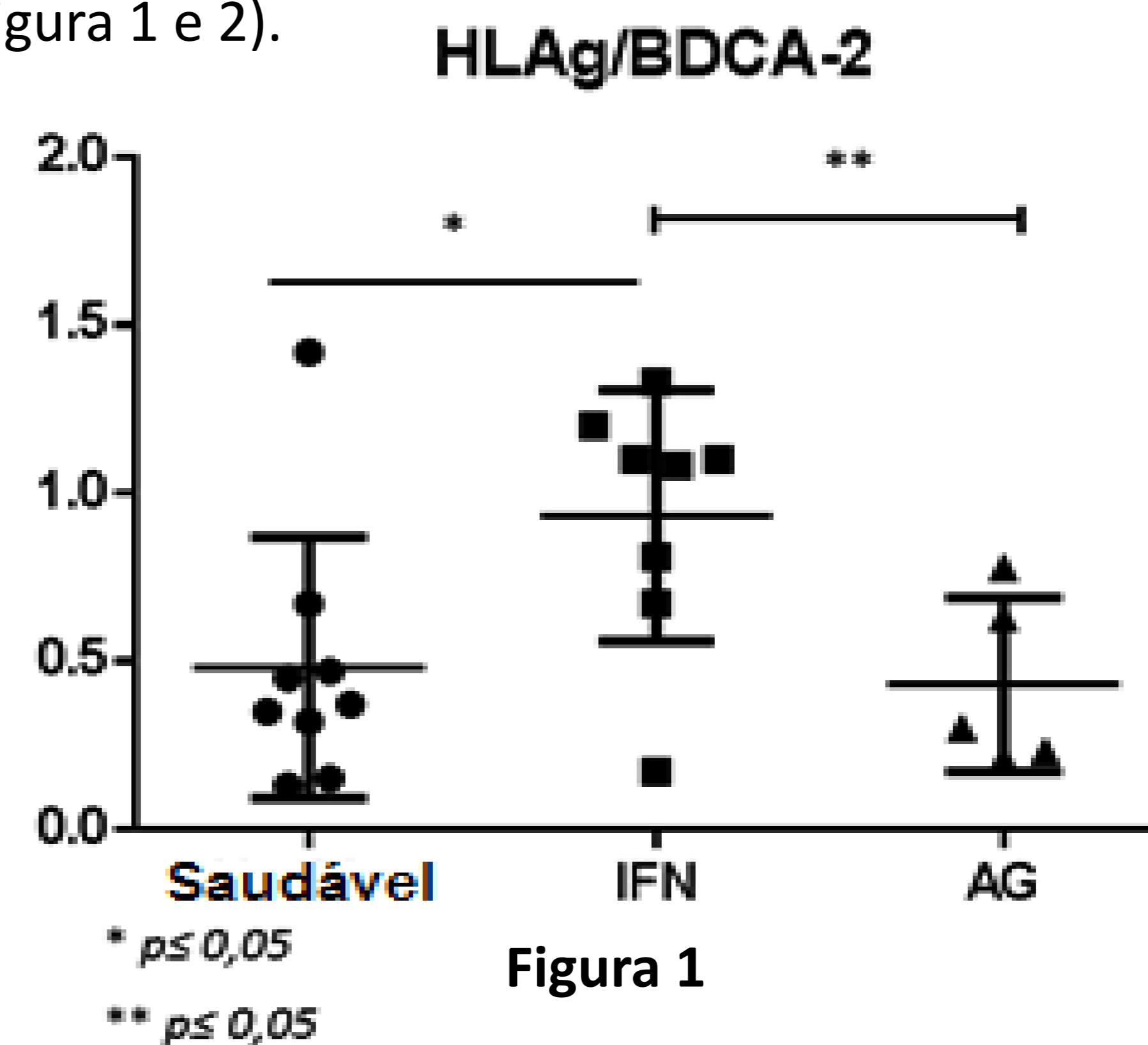


Figura 1 e Figura 2. Expressão de HLA-G na superfície de PDCs de pacientes com EM tratados com o IFN tipo I e AG, além do controle (CTR).

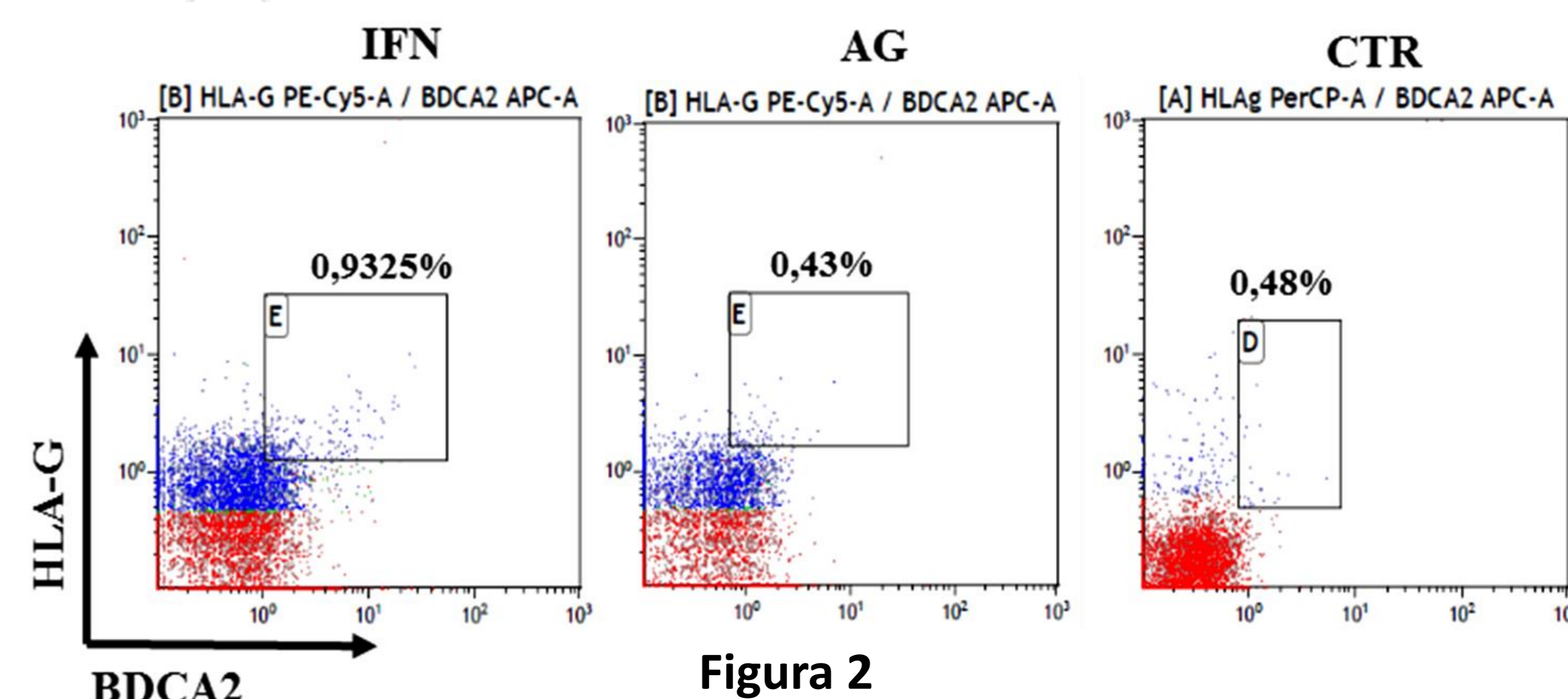
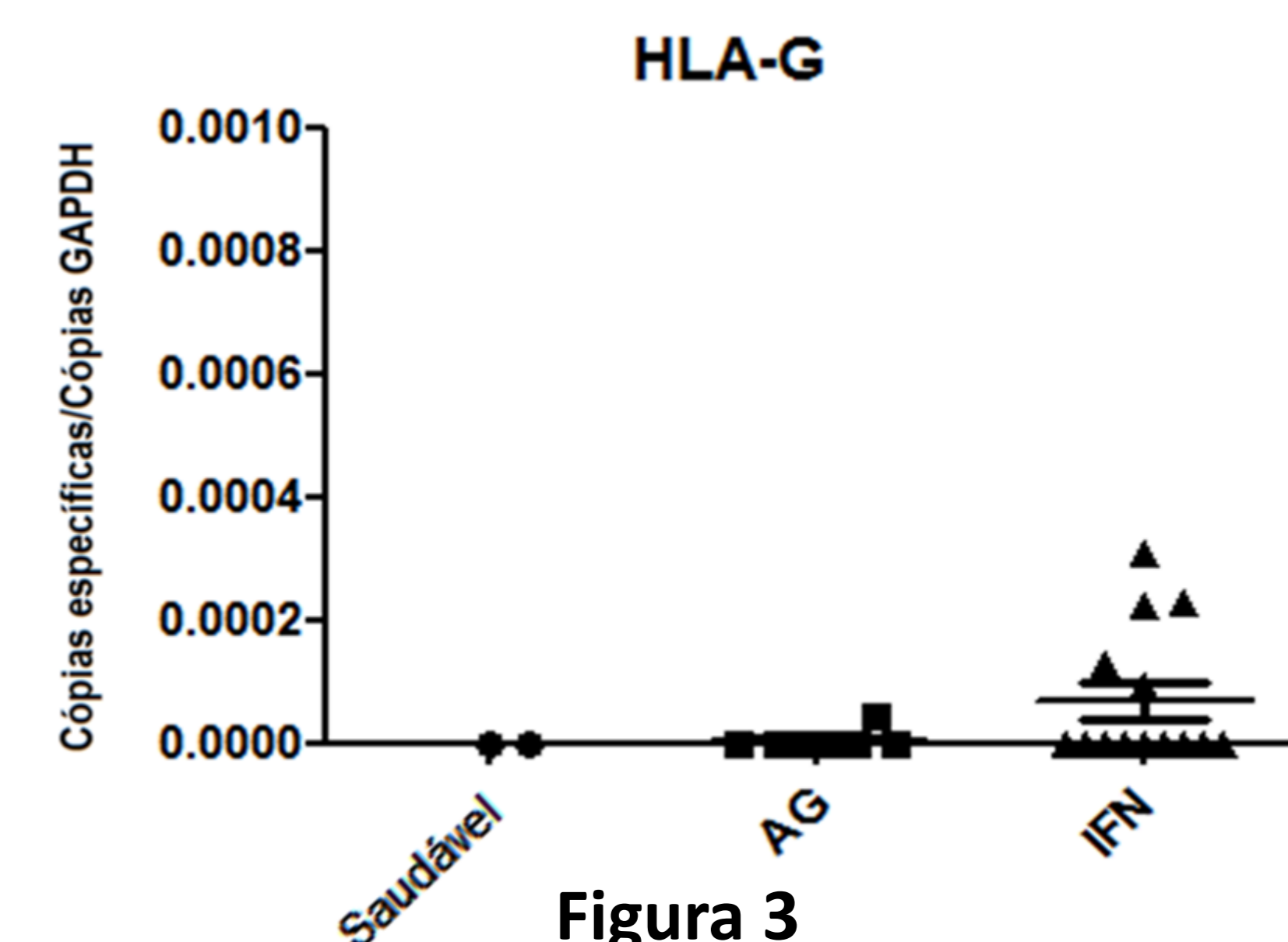


Figura 3. Expressão do mRNA para o HLA-G nas PDCs de pacientes diagnosticados com EM tratados com IFN tipo I, AG, além do grupo controle.



Conclusões

Foi possível verificar um aumento na expressão das moléculas de HLA-G nas PDCs do sangue periférico de pacientes tratados com IFN tipo I. Essas moléculas estão envolvidas na geração de células T reguladoras, o que pode, pelo menos em parte, explicar o efeito benéfico desse tratamento.

Referências Bibliográficas

- (i) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinstenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria.
- (ii) Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. J Clin Invest. 2012;122(4):1180-8.
- (iii) Ota K, Matsui M, Milford EL, Mackin GA, Weiner HL, Hafler DA. T-cell recognition of an immunodominant myelin basic protein epitope in multiple sclerosis. Nature 1990; 346:183-187.
- (iv) Swiecki M, Colonna M. Type I interferons: diversity of sources, production pathways and effects on immune responses. Curr Opin Virol. 2011;1(6):463-75.
- (v) Carosella ED, Moreau P, Le Maoult J, Le Discorde M, Dausset J, Rouas-Freiss N. HLA-G molecules: from maternal-fetal tolerance to tissue acceptance. Adv Immunol 2003; 81:199-252.
- (vi) Le Gal FA, Riteau B, Sedlik C, Khalil-Daher I, Menier C, Dausset J, et al. HLA-G-mediated inhibition of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes. Int Immunol 1999; 11:1351-6.
- (vii) Bainbridge DR, Ellis SA, Sargent IL. HLA-G suppresses proliferation of CD4(+) T-lymphocytes. J Reprod Immunol 2000; 48: 17-26.
- (viii) Lila N, Carpentier A, Amrein C, Khalil-Daher I, Dausset J, Carosella ED. Implication of HLA-G molecule in heart-graft acceptance. Lancet 2000; 355:2138.
- (ix) Wiendl H, Mitsdoerffer M, Hofmeister V, Wischhusen J, Weiss EH, Dichgans J, et al. The nonclassical MHC-molecule HLA-G protects muscle cells from immune mediated lysis: implications for myoblast transplantation and gene therapy. Brain 2003a; 126: 176-85.