

Estudo dos Linfócitos TCD4⁺CD8⁺ durante a evolução da Neurite Autoimune Experimental

Alessandro dos Santos Farias (PQ), Fernando Pradella (PG), João Paulo de O. Guarnieri (IC)

Resumo

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma doença inflamatória aguda do sistema nervoso periférico (SNP), que culmina na desmielinização dos nervos periféricos com considerável morbidade e mortalidade. A Neurite Experimental Autoimune (EAN) é o modelo experimental da síndrome de Guillain-Barré. Foram encontrados linfócitos T CD4⁺CD8⁺ nos órgãos linfoides periféricos, com isso o projeto visa fazer a identificação da ação dos linfócitos T CD4⁺CD8⁺ na EAN

Palavras Chave: Guillain-Barré, EAN, Linfócitos T CD4⁺CD8⁺

Introdução

A EAN tem sua resposta mediada principalmente por linfócitos Th1 e/ou TH17. Apesar disso, não está claro como células T com função helper teriam a capacidade de começar o processo inflamatório. Dados preliminares mostraram que linfócitos T CD4⁺ neuritogênicos ativados adquirem um fenótipo citotóxico e expressam altas quantidades de granzima B. Ainda, é capaz de se identificar uma população de linfócitos T CD4⁺CD8⁺ que estão presentes nos órgãos linfoides periféricos, durante a evolução clínica da doença, e no SNP no pico dos sinais clínicos. Diante do exposto, é nosso objetivo identificar a participação dos linfócitos T CD4⁺CD8⁺ na gênese ou na resolução da EAN, induzida em ratos Lewis.

Resultados e Discussão

Para investigar a validade hipótese das células T CD4⁺CD8⁺ adquirirem funções citotóxicas no modelo da EAN, nós avaliamos a expressão de granzimas, LAMP-1 e LAMP-2 e de fatores de transcrição pró-inflamatórios e citotóxicos. Os nossos resultados mostram que os fatores de transcrição para citotoxicidade (EOMES) e os pró-inflamatórios (ROR α , ROR γ t e Tbet) apresentam-se com expressão elevada principalmente na fase de expansão clonal e início da migração para o tecido-alvo (nos linfonodos, de 7 a 10 d.a.i., e no baço de 10 a 12 d.a.i.) das células T CD4⁺. Ainda, a expressão desses fatores nas células retiradas do nervo ciático está também aumentada na fase efetora da doença (12 e 15 d.a.i.) nessas células. O pico de expressão dos LAMP-1 parece ocorrer perto do 12^o d.a.i. em células T CD4⁺CD8⁺, nos linfonodos e no baço. A pico da expressão de LAMP-2 se deu com 7 e 10 d.a.i. LAMP-1 e

LAMP-2 são proteínas necessárias para a manutenção da estabilidade das membranas vesiculares que transportam enzimas lisossomais ou de grânulos citotóxicos líticos (Perforinas e Granzimas) [1]. Ainda, quando analisamos a expressão de granzimas B e C, que são potentes proteases encontradas principalmente em linfócitos citotóxicos CD8⁺ e células NK [2], vimos que fica aumentada após o 10^o d.a.i. nos tecidos periféricos, mas, sobretudo, com 12 e 15 d.a.i. nas células infiltradas nos nervos.

Conclusões

Diante do exposto, parece claro que as células T neuritogênicas CD4⁺CD8⁺ apresentam um perfil citotóxico construído durante a evolução clínica da doença. Essa atividade citotóxica está em concomitância com a atividade inflamatória dessas células. A elevada expressão das granzimas nas células infiltradas no nervo sugere que essas moléculas podem apresentar um papel crucial no desencadeamento da inflamação no sistema nervoso periférico.

Agradecimentos

Esse trabalho foi apoiado por subsídios da FAPESP

¹ Pereira EM, do Monte SJ, do Nascimento FF, de Castro JA, Sousa JL, Filho HC, da Silva RN, Labilloy A, Monte Neto JT, da Silva AS. Lysosome-associated protein 1 (LAMP-1) and lysosome-associated protein 2 (LAMP-2) in a larger family carrier of Fabry disease. *Gene*. 2014 Feb 15;536(1):118-22.

² Joeckel LT, Bird PI. Are all granzymes cytotoxic in vivo? *Biol Chem*. 2014 Feb;395(2):181-202.