

Expressão de genes relacionados à via de sinalização TGFbeta1 / SMAD na Doença do Enxerto contra o Hospedeiro crônica

Beatriz Corey Morini*, Marcos Paulo Colella, Matheus Rodrigues Lopes, Francisco José Penteado Aranha, Cármino Antonio de Souza, Afonso Celso Vigorito, Sara Olalla Saad, Patricia Favaro.

Resumo

A Doença do Enxerto contra o Hospedeiro crônica (DECHc) é uma complicação frequente após o transplante de medula óssea. Ela ocorre devido a uma reação do enxerto contra as proteínas do hospedeiro. Evidências na literatura apontam que a via do TGF- β tenha um papel na DECHc. Desta forma, este trabalho foi avaliar a expressão de transcritos de TGFbeta1 e seus alvos SMAD4 e SMAD5 em células mononucleares do sangue periférico de pacientes submetidos ao transplante alogênico de medula óssea e também de controles saudáveis a fim de entender a via de sinalização do TGF- β na DECHc.

Palavras-chave:

TGF beta, transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas, Doença do Enxerto contra o Hospedeiro crônica (DECHc).

Introdução

A Doença do Enxerto contra o Hospedeiro crônica (DECHc) é um distúrbio imunológico que se desenvolve após o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas, no qual as células T do doador produzem resposta imune contra proteínas do hospedeiro¹. Ela é uma das complicações mais importantes do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas, devido à mortalidade e ao impacto na qualidade de vida do paciente². A fisiopatologia da DECHc não está ainda bem compreendida, mas há uma hipótese de que células Tregs Foxp3⁺ suprimam o enxerto contra as reações do hospedeiro³. Estudos sugerem que a supressão ocorre através de citocinas como TGF- β e IL-10.⁴ TGF- β é uma citocina que regula o desenvolvimento, homeostase e diferenciação de células T⁵. Sabe-se também que TGF- β induz a expressão de Foxp3 e o fenótipo Treg nas células T CD4⁺ virgens, entretanto, o mecanismo transcricional ainda permanece incerto³.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a expressão de transcritos de TGF β 1 e seus alvos SMAD4 e SMAD5 em células mononucleares do sangue periférico de pacientes submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas e também de controles saudáveis.

Resultados e Discussão

Um total de 13 amostras de doadores saudáveis (mediana de idade = 44,5, intervalo de 26 – 55) e 18 pacientes (mediana-idade = 43, intervalo 23 – 68) submetidos a transplante alogênico foram incluídos. A expressão de RNAm foi detectada por PCR quantitativo. Além do controle (13 doadores saudáveis), os pacientes foram divididos nos 3 grupos: 1) DECHc, recebendo tratamento imunossupressor (TIS) – (5 pacientes); 2) DECHc sem TIS – (7 pacientes); e 3) Tolerante, sem histórico de DECHc ou após 6 meses de recuperação da DECHc – (5 pacientes). Foi utilizado o teste de Mann-Whitney para análise dos resultados, sendo que valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo⁷. O grupo de

DECHc sem TIS apresentou uma diminuição significativa na expressão de TGF β 1 ($p = 0,01$) e SMAD4 ($p = 0,04$) quando comparado com o controle.

Foi observada uma tendência similar para os níveis de expressão SMAD5. Além disso, o nível de TGF β 1 foi significativamente aumentado no grupo Tolerante quando comparado com o grupo DECHc sem TIS.

Conclusões

TGF- β é uma citocina pleiotrópica com propriedades imunomoduladoras, implicadas na indução de tolerância específica do aloantígeno³. Nossos resultados sugerem uma associação de aumento da expressão de TGF- β com um risco reduzido de DECHc. Entretanto, mais estudos são necessários para elucidar o mecanismo de regulação TGF- β na DECHc.

Agradecimentos

Meus sinceros agradecimentos à FAPESP que faz possível a realização deste projeto de pesquisa e ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Sangue - INCT do Sangue.

1 - Lee, S.J., Vogelsang, G. & Flowers, M.E. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* **9**, 215-33 (2003)

2 - Li, Q. et al. Decrease of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells and TGF- β at early immune reconstitution is associated to the onset and severity of graft-versus-host disease following allogeneic haematogenesis stem cell transplantation. *Leuk Res* **34**, 1158-68 (2010)

3 - Chen, W. et al. Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF- β induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med* **198**, 1875-86 (2003).

4 - Maloy, K.J. & Powrie, F. Regulatory T cells in the control of immune pathology. *Nat Immunol* **2**, 816-22 (2001).

5 - Coomes, S.M. & Moore, B.B. Pleiotropic effects of transforming growth factor- β in hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* **90**, 1139-44 (2010).