



# XXV Congresso de Iniciação Científica da Unicamp

18 a 20 Outubro Campinas | Brasil



2017



## ESTUDO DA REGULAÇÃO GÊNICA DE IL-17A e IFN $\gamma$ EM CÉLULAS TCD4 ENCEFALITOGÊNICAS DURANTE A EVOLUÇÃO DA ENCEFALOMIELITE EXPERIMENTAL AUTOIMUNE INDUZIDA EM CAMUNDONGOS C57BL/6

Camila O. Vaz\*, Rani Cocenza, Bruna B. Campos, Fernando Pradella, Alessandro S. Farias.

### Resumo

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica e desmielinizante do sistema nervoso central (SNC). A encefalomielite autoimune experimental (EAE) é o modelo experimental da EM. A EAE é uma doença autoimune mediada por linfócitos T CD4<sup>+</sup> encefalitogênicos Th1 e Th17, que atuam de forma sinérgica durante o desenvolvimento da EAE. Entretanto, recentemente, demonstrou-se que células Th17 passam a expressar prioritariamente IFN $\gamma$  logo após infiltrarem-se no SNC. Isto é, a célula encefalitogênica é Th1 e Th17, mas em diferentes momentos da doença<sup>1</sup>. Resultados prévios do nosso laboratório mostraram que as células T CD4 infiltradas no sistema nervoso central apresentam um perfil e ação citotóxicos. Dessa forma, nessa proposta, pretende-se avaliar a regulação gênica de IL-17 e de IFN $\gamma$  durante a montagem da resposta citotóxica em camundongos C57BL/6 com EAE e verificar se o perfil citotóxico é construído a partir de células que inicialmente expressavam apenas IL-17.

### Palavras-chave:

IL-17, IFN $\gamma$ , Citotoxicidade de células TCD4.

### Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica e desmielinizante do sistema nervoso central (SNC). A encefalomielite autoimune experimental (EAE) é extensivamente aceita como o modelo experimental da EM. A EAE é uma doença autoimune mediada por linfócitos T CD4<sup>+</sup>. Esses linfócitos T CD4<sup>+</sup> encefalitogênicos foram primeiramente descritos como subpopulações Th1, produtores de IFN $\gamma$ . Contudo, estudos subsequentes demonstraram o papel importante das Th17 (T CD4 produtoras de IL-17) na EAE, levando à crença de que as subpopulações Th1 e Th17 agem de maneira sinérgica. Recentemente, foi mostrado que os linfócitos Th17 encefalitogênicos “desligam” a expressão de IL-17 e passam a expressar prioritariamente IFN $\gamma$  logo após infiltrarem no SNC. Resultados prévios do nosso laboratório mostraram que as células T CD4 encefalitogênicas constroem um perfil citotóxico. Dessa forma, nessa proposta, pretende-se avaliar a regulação gênica de IL-17 e de IFN $\gamma$  durante a montagem da resposta citotóxica em camundongos C57BL/6 com EAE e verificar se o perfil citotóxico é construído a partir de células que inicialmente expressavam apenas IL-17.

### Resultados e Discussão

A partir de análises por citometria e QPCR de células do SNC e periférico obtidas de camundongos C57BL/6 com EAE, nossos resultados mostraram que a maior parte das células infiltradas no SNC são produtoras de IFN $\gamma$ , corroborando estudo recente que diz que as células T CD4 se tornam produtoras de IFN $\gamma$  uma vez que infiltram o SNC. Ainda, a expressão de moléculas relacionadas à citotoxicidade é significativamente aumentada em células produtoras de IFN $\gamma$  em relação às que expressam IL-17. Esses resultados também se repetem em células T

CD4+CD8+ infiltradas no SNC. Aparentemente, o aumento da expressão de IFN $\gamma$  está diretamente relacionado com a construção do perfil citotóxico pelas células T CD4 encefalitogênicas.

### Conclusões

A expressão de moléculas relacionadas à citotoxicidade é significativamente mais alta em células T CD4+ produtoras de IFN $\gamma$ . Nossos resultados corroboram um trabalho recente que mostra que quase todas as células T CD4+ produtoras de IFN $\gamma$ CD4+ infiltradas no SNC de animais com EAE eram produtoras de IL-17a na periferia<sup>1</sup>. Assim, células T CD4+ citotóxicas produtoras de IFN $\gamma$  encontradas no SNC e as produtoras de IL-17a na periferia devem representar a mesma população, mas em estágios efetores diferentes. Ainda, uma vez que o IFN $\gamma$  está *downstream* dos fatores de transcrição para citotoxicidade, a conversão de Th17 em Th1-like é provavelmente um “efeito colateral” da construção do perfil citotóxico.

### Agradecimentos

Ao CNPQ pelo financiamento do projeto e à todos do laboratório de Neuroimunomodulação.