

DOMINGOS ALEXANDRE CICCONE BOTTE

Avaliação do efeito anti-inflamatório do hormônio alfa
estimulador de melanócito (Alfa MSH) em modelo
experimental de lúpus

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas
Área de concentração: Processos
Inflamatórios e Alérgicos

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Suzana
Beatriz Veríssimo de Mello

**São Paulo
2013**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Botte, Domingos Alexandre Ciccone

Avaliação do efeito anti-inflamatório do hormônio alfa estimulador de melanócito (Alfa MSH) em modelo experimental de lúpus / Domingos Alexandre Ciccone Botte. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Processos Inflamatórios e Alérgicos.

Orientadora: Suzana Beatriz Veríssimo de Mello.

Descritores: 1.Alfa-MSH 2.Lúpus eritematoso sistêmico 3.Citocinas
4.Nefropatias 5.Modelos animais 6.Artrite

USP/FM/DBD-209/13

DEDICATÓRIA |

Aos meus pais, Olga e Lourival; meu irmão
Thiago; meus avós; minha esposa Ciane e aos
nossos futuros filhos.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Suzana Beatriz Veríssimo de Mello, por acreditar em mim no início deste projeto e por todo o conhecimento, companheirismo e amizade transmitida durante toda a jornada;

À Maria Aurora Gomes da Silva e Maria de Fátima de Almeida, por todos os momentos que passamos juntos;

À Antônio dos Santos Filho, Valdeci Francisco da Silva e Valter Marques da Silva por terem mantido os nossos animais durante o projeto;

À Monique Kowalski Schmitz, companheira do início ao fim da aventura;

Ao Sérgio Catanozi, pela determinação na construção das gaiolas metabólicas;

À Tatiana V. Peixoto, pela ajuda imprescindível no trabalho;

À Alessandra e Gabriela que apoiaram e estiveram presentes nos momentos difíceis;

A todos os amigos do LIM 17 que me ajudaram na construção do conhecimento;

Angela Maria de Souza	Lilium Takayama Guerra	Solange Carrasco
Angélica de Belem de Souza	Luciana Parente	Valéria de Falco Caparbo
Claudia Reis de Oliveira	Margarete Vendramini	Vilma Alves Miranda
Cleonice Bueno	Maria Aparecida A. Ferraz	Vilma dos Santos T. Viana
Cristina Maria Nazareth	Marta Janete Pereira	Virgínia Lúcia Nazário Bonoldi
Diogo Souza Domiciano	Moacir Marques da Silva	Walcy Rosolia Teodoro
Elaine Pires Leon	Prof. Eduardo Ferreira B. Neto	Walkiria Aparecida Schneider
Elenice Mantovani	Prof. Ricardo Fuller	
Elislaine Fiori G. dos Reis	Profª. Claudia G. Schainberg	
Fátima Corrêa da Silva	Profª. Ieda Maria M. Laurindo	
Iná Silvia Santos Santiago	Rose Cler Ferreira	
Juraci Pereira		

À prof^a. Irene Noronha e seus alunos, que sempre foram muito receptivos em seu laboratório;

Alexandre C. Santana Filipe M. O. Silva Willian P. Felix Cleonice Silva

À prof^a. Denise Maria Avancini Costa Malheiros, pela ajuda ímpar na análise histopatológicas das lâminas;

À Fernanda Guedes Luiz, pelo auxílio com a preparação imunohistoquímica;

Ao prof. Luiz Fernando Ferraz da Silva, pelo auxílio com o sistema computacional de quantificação de imagens;

À Maria Luisa Guzzo Valentti, pelo auxílio técnico no biotério central;

Ao Prof. Niels Olsen Saraiva Câmara, pela participação em minha banca de qualificação;

Aos Profs. Ana Maria de Lauro Castrucci, Anna Catania, Mauro Perretti, Minoru Satoh pelas discussões científicas ao longo do projeto;

A todos os outros companheiros de profissão e amigos que também contribuíram de maneira significativa para a conclusão dessa tese;

À minha cunhada Inajara Maria, pelas correções gramaticais na língua inglesa;

Aos camundongos utilizados nessa tese, realmente sem eles isso não seria possível, sou muito grato a todos eles;

A todos os pesquisadores que trabalharam ou trabalham com o hormônio α -MSH e no entendimento do lúpus, pois o futuro da ciência não se faz sem passado ou presente;

A Dr^a. Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, pela confiança durante o trabalho;

À FAPESP e a CAPES, por apoiarem financeiramente o projeto.

“Diversos pesquisadores sugerem que fragmentos do ACTH, com peso molecular muito menor que o peptídeo, possam apresentar atividade fisiológica. Isso abre a possibilidade de que a síntese um potente peptídeo possa ser obtida a partir do hormônio”.

PHILIP S. HENCH – Nobel Lecture, December 11, 1950

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referencias: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação.

Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO	3
1.1 A NEFRITE LÚPICA	7
1.1.2 TRATAMENTO DA NEFRITE LÚPICA E NOVAS PERSPECTIVAS	12
1.2 SISTEMA NEURO-IMUNOENDÓCRINO	14
1.3 α -MSH, UMA MELANOCORTINA COM PROPRIEDADES IMUNOMODULADORAS	20
1.4 APLICAÇÕES DO α -MSH EM MODELOS EXPERIMENTAIS DE DOENÇAS AUTO-IMUNES E INFLAMATÓRIAS	28
1.5 O USO DE MELANOCORTINAS NO TRATAMENTO DE PATOLOGIAS RENAIS	31
1.6 APLICAÇÕES DO α -MSH EM MODELO DE DOENÇAS RENAIS	34
1.7 MODELO MURINO DE LES INDUZIDO POR PRISTANE	39
2.0 OBJETIVOS	45
3.0 MATERIAL E MÉTODOS	49
3.1 MODELO DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	50
3.1.1 TRATAMENTOS	50
3.1.2 QUANTIFICAÇÃO TOTAL DE LEUCÓCITOS	51
3.1.3 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE IGG	51
3.1.4. AVALIAÇÃO DOS ANTICORPOS ANTINUCLEARES	52
3.1.5 DETERMINAÇÃO DE CITOCINAS SÉRICAS POR MULTIPLEX.	53
3.2 AVALIAÇÃO DA ARTRITE	54
3.3 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL	54
3.4 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DO TECIDO RENAL	55
3.4.1 MARCAÇÕES IMUNOHISTOQUÍMICAS.	56
3.5 LEITURA DAS LÂMINAS	58
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	59
4.0 RESULTADOS	63
4.1 Características Gerais	63
4.2 EFEITO DO TRATAMENTO COM NDP-MSH NOS PARÂMETROS IMUNOLÓGICOS DO LES	65
4.2.1 ANÁLISE DE CITOCINAS SÉRICAS	67
4.3 EFEITO DO TRATAMENTO COM NDP-MSH NO DESENVOLVIMENTO DA ARTRITE.	69

4.4 EFEITO DO TRATAMENTO COM NDP-MSH NOS PARÂMETROS URINÁRIOS DE ANIMAIS COM LES	70
4.4.1 CELULARIDADE GLOMERULAR	71
4.4.2 LESÃO GLOMERULAR	72
4.4.3 AVALIAÇÃO IMUNOHISTOQUÍMICA DE MARCADORES DE FUNÇÃO RENAL DE ANIMAIS COM LES INDUZIDO POR PRISTANE	73
4.4.4 AVALIAÇÃO IMUNOHISTOQUÍMICA DE MELANOCORTINA NOS GLOMERULOS DE ANIMAIS COM LES INDUZIDO POR PRISTANE	79
5.0 DISCUSSÃO	85
6.0 CONCLUSÕES	97
7.0 REFERÊNCIAS	101

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico ou corticotrofina
AMPc	Adenosina monofosfato cíclica
ANA	Anticorpos antinucleares
AR	Artrite reumatoide
BSA	Albumina Sérica Bovina
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP
C3	Fator 3 do sistema complemento
CD3	Receptor de linfócitos
CG	Glicocorticoide
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
CREB	Proteína ligante do elemento de resposta ao AMPc
CRF	Fator liberador da corticotrofina
DRET	Doença renal em estágio terminal
FAN	Fatores antinucleares e citoplasmático
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GPX	Glutathiona peroxidase
Grupo C	Animais normais utilizados como controle do experimento
Grupo LES	Animais que tiveram LES induzido por pristane e tratados com salina 0,9%
Grupo LES-MSH	Animais que tiveram LES induzido por pristane e tratados com NDP-MSH 1,25 mg/Kg/dia
Hep-2	Linhagem de células humanas provenientes de carcinoma de laringe
HP Acthar Gel®	ACTH1-39 Gel
HPA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
IC	Imunocomplexo
IL	Interleucina

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

