

**ANDREA BORREGO**

**ESTUDO DO ENVOLVIMENTO DOS LOCI  
REGULADORES DA REAÇÃO INFLAMATÓRIA AGUDA  
NA DETERMINAÇÃO DA SENSIBILIDADE OU  
RESISTÊNCIA AO CHOQUE ENDOTÓXICO  
INDUZIDO POR LIPOPOLISSACARÍDEO**

Tese apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências (Imunologia).

**Área de Concentração:** Imunologia

**Orientador:** Dr. Marcelo De Franco

**Co-Orientadora:** Dra. Wafa Hanna Koury  
Cabrera

**SÃO PAULO  
2009**

DADOS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)  
Serviço de Biblioteca e Informação Biomédica do  
Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

© reprodução total

Borrego, Andrea.

Estudo do envolvimento dos loci reguladores da reação inflamatória aguda na determinação da sensibilidade ou resistência ao choque endotóxico induzido por lipopolissacarídeo / Andrea Borrego. -- São Paulo, 2009.

Orientador: Marcelo De Franco.

Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. Departamento de Imunologia. Área de concentração: Imunologia. Linha de pesquisa: Imunogenética.

Versão do título para o inglês: Study of the involvement of acute inflammatory reaction loci in the determination of sensitivity or resistance to endotoxic shock induced by LPS.

Descritores: 1. Camundongos selecionados geneticamente 2. Gene *Nramp1* 3. Lipopolissacarídeo 4. Inflamação 5. Choque endotóxico  
I. Franco, Marcelo de II. Universidade de São Paulo. Programa de Pós-Graduação em Imunologia III. Título.

ICB/SBIB42/2009

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

---

Candidato(a):                    Andrea Borrego.

Título da Tese:                    Estudo do envolvimento dos loci reguladores da reação inflamatória aguda na determinação da sensibilidade ou resistência ao choque endotóxico induzido por lipopolissacarídeo .

Orientador(a):                    Marcelo De Franco.

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa da Tese de Doutorado, em sessão pública realizada a ...../...../....., considerou

**Aprovado(a)**

**Reprovado(a)**

Examinador(a):    Assinatura: .....  
                          Nome: .....  
                          Instituição: .....

Examinador(a):    Assinatura: .....  
                          Nome: .....  
                          Instituição: .....

Examinador(a):    Assinatura: .....  
                          Nome: .....  
                          Instituição: .....

Examinador(a):    Assinatura: .....  
                          Nome: .....  
                          Instituição: .....

Presidente:            Assinatura: .....  
                          Nome: .....  
                          Instituição: .....

**Este trabalho foi desenvolvido no  
Laboratório de Imunogenética do  
Instituto Butantan  
com apoio financeiro da FAPESP  
Processo nº 03/11773-9**

Dedico esta tese aos meus amados pais Dora e Antonio

O muito obrigado seria insuficiente para expressar tudo o que sinto neste momento,

Mais uma vez vocês acreditaram neste meu sonho e possibilitaram a sua realização.

Hoje sou o que sou graças ao que vocês me ensinaram. Aprendi com vocês que mesmo frente aos dolorosos obstáculos enfrentados, nunca devemos desistir e que acima de tudo devemos sempre acreditar no amanhã.

A vocês, a minha eterna gratidão!

## AGRADECIMENTOS

- Ao meu querido orientador e amigo Dr. Marcelo De Franco, mais uma vez agradeço a sua imensa paciência ao longo destes 9 anos. Tentando relembrar de tudo (ou quase tudo), vejo o quanto aprendi e o quanto você contribuiu para o meu crescimento profissional, acredito que a conclusão deste trabalho é a maior prova disso. Tenho em você o exemplo de um exímio profissional, competente, dedicado e sempre disposto a ouvir, aconselhar, ensinar...

A você minha eterna admiração.

Boss, Muito Obrigada!

- A minha querida co-orientadora Dra. Wafa Cabrera, a quem eu considero uma grande amiga, por estar sempre presente, disposta a me ajudar, por compartilhar comigo os seus conhecimentos científicos e de vida. Obrigada pela sua amizade e carinho.

- A Dra. Olga Ibañez, que durante todos estes anos de laboratório sempre com muita dedicação e competência atendeu às minhas solicitações, por gentilmente revisar este trabalho e dar valiosas sugestões.

- Aos pesquisadores do Laboratório de Imunogenética, Dr. Orlando Garcia R. Filho, Dra. Milene Tino De Franco, Dra. Nancy Starobinas, Dra. Solange Carbonare, Dra. Solange Massa, por todos estes anos de amizade e convívio que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

- Aos amigos pós-graduandos do Laboratório de Imunogenética, companheiros de todas as horas, Francisca, Vinícius, Zé Ricardo (hoje já doutores), Luciana, Patrícia, Tatiane, Ludmila, Layra, Iana, Alessandra, Débora, Cristiano, Andréa Arruda, Simone, Thalita, Amanda, Jussara; sem dúvida vocês foram muito importantes para a realização deste trabalho, agradeço muito pela amizade, ajuda e companheirismo de todos vocês e pelos inúmeros momentos de alegria e descontração que passamos juntos por todo este tempo.

- Aos funcionários do Laboratório de Imunogenética: Sandra Regina Ottoboni pela sua amizade, Marinalva de Jesus Lima, Neusa Maria Coração Miranda, Ronaldo Antonio Mateus, Tânia Maria

Braga Vieira e Rosa Maria da Silva pelo convívio e a grande ajuda na preparação dos materiais utilizados.

- Aos funcionários do Biotério: Marinalva Fagundes, Joel Faustino de Camargo, Celso dos Santos, Luis Carlos Hilário e Sérgio Branco de Miranda, pelo cuidado com os animais sem os quais este trabalho não seria realizado.

- Aos funcionários do departamento de Imunologia do ICB IV: Jotelma Leite Ribeiro, Maria Eni do Sacramento Santos e Amarildo Utiana

- As Sras Maria José Jesus Carvalho e Eva Aparecida de Oliveira, funcionárias da Biblioteca do ICB IV da USP, por gentilmente corrigirem as referências e auxiliarem-me na adequação deste trabalho às normas pertinentes.

- Aos meus pais que não mediram esforços para que eu pudesse realizar mais esta conquista.

- A todas as pessoas que contribuíram de alguma maneira para a realização desta tese.

Sonhe com aquilo que você quiser.  
Seja o que você quer ser,  
porque você possui apenas uma vida e nela só  
se tem uma chance de fazer aquilo que se quer.

Tenha felicidade bastante para fazê-la doce.  
Dificuldades para fazê-la forte.  
Tristeza para fazê-la humana.  
E esperança suficiente para fazê-la feliz.

As pessoas mais felizes não têm as melhores coisas.  
Elas sabem fazer o melhor das oportunidades  
que aparecem em seus caminhos.

A felicidade aparece para aqueles que choram.  
Para aqueles que se machucam.  
Para aqueles que buscam e tentam sempre.  
E para aqueles que reconhecem a importância  
das pessoas que passam por suas vidas.

Clarice Lispector



## RESUMO

**BORREGO, A. Estudo do envolvimento dos loci reguladores da reação inflamatória aguda na determinação da sensibilidade ou resistência ao choque endotóxico induzido por lipopolissacarídeo.** 2009. 145f. Tese (Doutorado em Ciências/Imunologia) Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Imunologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

Linhagens de camundongos selecionadas para a máxima (AIRmax) ou mínima (AIRmin) resposta inflamatória aguda diferem tanto na susceptibilidade a infecção por *Salmonella* entérica sorotipo Typhimurium (*S. Typhimurium*) e ao LPS. Diferentes frequências dos alelos do gene *Nramp1*, envolvido na resistência inata a infecção por *S. Typhimurium*, foram encontradas nas linhagens AIRmax e AIRmin. Para o estudo da interação do gene *Nramp1* com os loci da inflamação, sublinhagens homozigotas para os alelos *R* e *S* deste gene foram produzidas, AIRmax<sup>RR</sup>, AIRmax<sup>SS</sup>, AIRmin<sup>RR</sup> e AIRmin<sup>SS</sup>. Os animais AIRmax<sup>RR</sup> foram sensíveis ao LPS, enquanto que os AIRmin<sup>SS</sup> foram os mais resistentes a endotoxina. Quando desafiados com LPS, os animais AIRmax<sup>RR</sup> apresentaram maior nível sérico de citocinas inflamatórias e maior expressão gênica de *Tnf*, *Il6* e *Il1b* em células de fígado e medula óssea. Os AIRmin<sup>RR</sup> expressaram e produziram maiores níveis de *Il10*. Através da análise da expressão gênica global em células de medula óssea, os AIRmin<sup>SS</sup> mostraram um número maior de genes envolvidos na resposta ao LPS.

Palavras-chave: Camundongos selecionados geneticamente, gene *Nramp1*, Lipopolissacarídeo, Inflamação, Choque endotóxico.

## ABSTRACT

BORREGO, A. **Study of the involvement of acute inflammatory reaction loci in the determination of sensitivity or resistance to endotoxic shock induced by LPS.** 2009. 145f. PhD Thesis (Immunology) - Instituto de Ciências Biomédicas , Departamento de Imunologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

Lines of mice genetically selected for maximal (AIRmax) and minimal (AIRmin) acute inflammatory reaction differ in susceptibility to infection with *Salmonella enterica* serotype Typhimurium (*S. Typhimurium*) and to LPS sensitivity. Different frequencies of *Nramp1* alleles, involved in innate resistance to *S. Typhimurium* infection, were found in AIRmax and AIRmin mouse lines. To study the *Nramp1* gene interaction with acute inflammatory QTL, AIRmax<sup>RR</sup>, AIRmax<sup>SS</sup>, AIRmin<sup>RR</sup> and AIRmin<sup>SS</sup> sublines were produced. AIRmax<sup>RR</sup> were found to be extremely sensitive to LPS, while the AIRmin<sup>SS</sup> were the most resistant line to endotoxin. After LPS challenged, AIRmax<sup>RR</sup> animals showed higher levels of inflammatory cytokine sera and as well as *Tnf*, *Il6* and *IL1b* gene expression intensities in liver and bone marrow cells. *Il10* expression was higher in AIRmin<sup>RR</sup> mice. The global gene expression analysis in bone marrow cells after LPS stimulus showed higher number of differently expressed genes in AIRmin<sup>SS</sup> mice.

Key words: Genetically selected mice, *Nramp1* gene, Lipopolysaccharide , Inflammation, Endotoxic shock

## 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:

