

Catarina Joelma Magalhães Braga

**Pesquisa de novos adjuvantes para
vacinas terapêuticas**

Tese apresentada ao Departamento de
Microbiologia do Instituto de Ciências
Biomédicas da Universidade de São
Paulo, para obtenção do título de Doutor
em Ciências

São Paulo
2011

Catarina Joelma Magalhães Braga

**Pesquisa de novos adjuvantes para
vacinas terapêuticas**

Tese apresentada ao Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Microbiologia

Orientador: Prof. Dr. Luís Carlos de Souza Ferreira

Versão corrigida: a versão original se encontra na secretaria de pós-graduação do ICB-II

São Paulo
2011

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

reprodução não autorizada pelo autor

Braga, Catarina Joelma Magalhães.

Pesquisa de novos adjuvantes para vacinas terapêuticas / Catarina
Joelma Magalhães Braga. -- São Paulo, 2011.

Orientador: Luís Carlos de Souza Ferreira.

Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências
Biomédicas. Departamento de Microbiologia. Área de concentração:
Microbiologia. Linha de pesquisa: Desenvolvimento de vacinas.

Versão do título para o inglês: Development of new adjuvantes for
therapeutic vaccine.

Descritores: 1. Flagelina 2. Adjuvante 3. Célula T 4. HIV 5.
Câncer 6. HPV-16 I. Ferreira, Luís Carlos de Souza II. Universidade
de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. Programa de Pós-
Graduação em Microbiologia III. Título.

ICB/SBIB0147/2011

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Candidato(a): Catarina Joelma Magalhães Braga

Título da Tese: Pesquisa de novos adjuvantes para vacinas terapêuticas

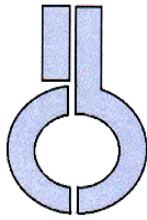
Orientador: Luís Carlos de Souza Ferreira

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

Aprovado(a)

Reprovado(a)

- 1) Examinador(a) Nome completo:.....
Instituição:.....
- 2) Examinador(a) Nome completo:.....
Instituição:.....
- 3) Examinador(a) Nome completo:.....
Instituição:.....
- 4) Examinador(a) Nome completo:.....
Instituição:.....
- 5) Presidente: Nome completo:.....
Instituição:.....



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**

Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
Av. Prof. Lineu Prestes, 2415 - cep. 05508-000 São Paulo, SP - Brasil
Telefone : (55) (011) 3091.7733 - telefax : (55) (011) 3091 7438
e-mail: cep@icb.usp.br

Of.CEUA.35 .10
NOSC/mcgn

São Paulo, 23 de julho de 2010.

REF.: Protocolo nº56/07.

"Pesquisa de novos adjuvantes para vacinas terapêuticas voltadas para o controle do HIV-1 e tumores induzidos pelo HPV-16"

Prezado Professor,

Informo que a sua licença para uso de animais em experimentação, constante no protocolo em epígrafe, **foi prorrogada até 16.10.2013.**

Reitero que havendo alteração de metodologia e inserção de novos alunos ao projeto de pesquisa vinculado à referida licença a CEUA/ICB deverá ser informada.

Cordialmente,

Prof. Dr. NIELS OLSEN SARAIVA CÂMARA
Vice-Coordenador da Comissão de Ética
no Uso de Animal - ICB /USP

Ilmo.Sr.

Prof Dr. LUIS CARLOS DE SOUZA FERREIRA

Departamento de Microbiologia

Instituto de Ciências Biomédicas - USP

Aos amigos,
parceiros de minha vida
uma pequena dedicatória.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Luís Carlos de Souza Ferreira, pelo apóio e orientação necessários ao desenvolvimento do presente trabalho, e pela amizade sincera.

À Dra. Elisabete Sbrogio, pela participação em muitas das etapas deste trabalho, pelo apóio nas horas difíceis e carinho “de mãe” com o qual sempre me acolheu.

À Mariana, pelas discussões científicas e ajuda em alguns ensaios, pela identificação pessoal e amizade que excede o ambiente do laboratório e traz momentos alegres.

À Juliana, pelas discussões científicas, “viagens”; e pela amizade.

À Aline e Carol por compartilharem da “simples” tarefa de estudar “O potencial adjuvante das flagelinas de *Salmonella* e *Bacillus*”.

Ao Rafael, pela ajuda nas purificações de proteínas, e por não perder o “sotaque” cearense.

À Loren pelo apóio técnico e, principalmente, pela amizade que aquece a minha vida.

À Prof. Rita Ferreira, pelos conselhos profissionais e oportunidades.

Ao Prof. Maurício Rodrigues da UNIFESP, por toda contribuição para a execução das metodologias utilizadas neste trabalho, colaborações e ampliação dos meus conhecimentos.

Ao Prof. Carlos Taborda da USP e seus alunos Julian, Márcia e Glauce pelas colaborações, parcerias, dicas para a realização deste trabalho, e pela amizade alegre.

Aos colegas do laboratório CEVAT-GENE 3 e 4: Roberto, Karine, Eduardo, Liliana, Rogério, Camila, Priscila, Deni, Naomi, Milene, Renata, Wilson, Bruna, Cariri, Vinícius, Otto, Jaime e demais recentemente ingressos, pelas dicas e momentos de descontração, sem os quais seria impossível a realização deste trabalho.

Ao Eduardo Gimenes, pelo apóio nas tarefas de compras, contatos com vendedores, manuseio de verbas e consertos.

À Dra. Sandra Alexandre, Juliane Afonso e Luís, pela dedicação ao biotério da parasitologia e aos animais de experimentação importantíssimos para a realização deste trabalho, e pela amizade que compartilhamos.

Ao Prof. Armando da USP e seus alunos Luís Farinha e Yordanca, pela colaboração e pela amizade.

À Profa. Elaine Rodrigues da UNIFESP e seu aluno Filipe, pela colaboração e troca de informações.

Aos funcionários do Departamento de Microbiologia Naíde e Aninha, e ao Celso do ICB III, pela ajuda com questões burocráticas, e pela amizade.

Aos funcionários da biblioteca, principalmente a Tereza e a Mônica, pela atenção nesta fase final de entrega de teses.

À Dra. Mickie do Butantã, pela parceria produtiva e pela amizade.

À Profa. Silvia Boscardin, pelas conversas, colaborações, dicas de informática, amizade e “por fim” pela oportunidade de iniciar uma nova fase científica.

Aos meus amigos Andréia, Caio, Juliano, Otacílio (Odair) e tantos outros, pelos momentos de descontração.

À minha família, meus amigos, de ontem, hoje e sempre: Sérgio, Claudinha, Ana Cristina, Susete-Maria, Márcia/Carioca, Augusta, Aline, Moacir, Isabelle/Gorete, Mariana Diniz e o mais novo membro Luís Guilherme, pelo carinho que não diminui nunca, pela torcida e admiração que me movimentam e, principalmente, por existirem em minha vida.

Aos meus amigos do teatro, Jany & Cia (Pedrinho e Yasmine), Danilo, Priscila, Renata, Caetano (Thiago), Aninha, Tomas e Adriana, pela convivência e por contribuírem tanto para meu crescimento cultural-pessoal e bem-estar mental e físico.

À Bia (nossa diretora), pela amizade, convivência e contribuições nas artes cênicas, mas que vão além desse âmbito e, principalmente, pela frase: “*Não esqueça de respirar*”

Este trabalho foi realizado com apoio financeiro da FAPESP, CNPq e INCTV.

Muito Obrigada!

“Entender é sempre limitado.
Mas não entender pode não ter fronteiras.
Sinto que sou muito mais completa
quando não entendo.
Não entender,
do modo como falo, é um dom.
Não entender,
mas não como um simples de espírito.
O bom é ser inteligente e não entender.
É uma benção estranha,
como ter loucura sem ser doida.
É um desinteresse manso,
é uma doçura de burrice.
Só que de vez em quando vem a inquietação:
quero entender um pouco.
Não demais: pelo menos entender que não entendo”

Clarice Lispector

RESUMO

BRAGA, C. J. M. **Pesquisa de novos adjuvantes para vacinas terapêuticas.** 2011. 159 f. Tese (Doutorado em Microbiologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

A busca por adjuvantes capazes de estimular eficiente resposta imunológica celular representa uma importante contribuição para a pesquisa de vacinas. No presente trabalho avaliamos o potencial adjuvante de flagelinas de *Salmonella* para a ativação de linfócitos T, com ênfase na ativação de linfócitos T CD8⁺. Para este fim, animais foram submetidos a diferentes estratégias vacinais que incluíram vacinas baseadas em linhagens atenuadas de *Salmonella* nas quais flagelinas híbridas foram expressas fusionadas geneticamente ao antígeno alvo; vacinas acelulares que empregaram flagelinas purificadas co-administradas, ou em fusão, a antígenos alvo e, ainda, vacinas de DNA que codificam para flagelina fusionada ao antígeno alvo. Além disso, utilizamos alguns dos principais antígenos envolvidos no desenvolvimento de vacinas contra AIDS, câncer cervical, malária e paracoccidiodomicose para avaliação da ativação de células T CD8⁺, e quando possível de células T CD4⁺. Os resultados obtidos demonstram que a flagelina, na forma de proteína purificada, foi capaz de promover discreta ativação de linfócitos TCD4⁺ e T CD8⁺ específicos. Os resultados indicam que o efeito adjuvante pode ser acentuado quando antígeno e flagelina são fisicamente ligados. No entanto, esse requerimento não foi observado quando antígenos peptídeos foram utilizados, ou ainda, quando resposta humoral ou de células T CD4⁺ são desejadas. Por fim, nossos resultados demonstram que a utilização de flagelina na forma de vacina de DNA induziu maior proteção terapêutica que a mesma formulação utilizada na forma de vacinas de subunidades, sugerindo que os efeitos adjuvantes da flagelina para ativação de CTLs estão relacionados não apenas a ligação ao TLR5, mas também ao IPAF/Naip5. Os resultados apresentados no presente trabalho contribuem de forma significativa para a compreensão dos mecanismos de adjuvanticidade da flagelina de *Salmonella*, particularmente no contexto da ativação de respostas mediadas por células T.

Palavras-chave: Adjuvante. Flagelina. Células T. *Salmonella*. Vacinas Terapêuticas.

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:

