

ÉRICA NOGUEIRA BORDUCCHI

**USO E LIMITAÇÕES DA TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA
PERIFÉRICA EM MODELO DE ASMA EXPERIMENTAL**

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

São Paulo
2009

ÉRICA NOGUEIRA BORDUCCHI

**USO E LIMITAÇÕES DA TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA
PERIFÉRICA EM MODELO DE ASMA EXPERIMENTAL**

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

Área de concentração: Imunologia

Orientador: Dr. Momtchilo Russo

São Paulo
2009

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Candidato (a): Érica Nogueira Borducchi

Título da Dissertação: Uso e Limitações da Tolerância Imunológica Periférica em Modelo de Asma Experimental

Orientador(a): Momtchilo Russo

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:.....

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

CERTIFICADO COMISSÃO DE ÉTICA

Dedico este trabalho ao meu orientador Dr. Momtchilo Russo responsável pelo meu conhecimento científico.

À minha querida família sem a qual não seria possível a realização de mais uma etapa de minha vida.

Ao meu esposo Rafael pelo amor dedicado, apoio incondicional e preocupações compartilhadas.

AGRADECIMENTOS

Para a realização deste trabalho, houve a participação de várias pessoas que me guiaram e incentivaram.

Gostaria de agradecer inicialmente ao meu orientador, Prof. Dr. Momtchilo Russo, pelas chances oferecidas, por sua habilidade em observar de maneira clara e simples o que parece enigmático. À você minha gratidão pela competência e dedicação que foram imprescindíveis para a realização deste trabalho e para a minha formação científica.

Aos queridos amigos Dr. Alexandre Keller, Dra. Dunia e Eliane, suas amizades e competência técnica me fizeram crescer profissionalmente e como pessoa, tornando a realização deste trabalho muito mais fácil do que seria, se eu não pudesse contar com o seu apoio.

À Dra. Eliana Faquim-Mauro pela colaboração, competência, boa vontade em me ajudar nos experimentos de PCA e, acima de tudo, pela amizade. Suas valiosas sugestões contribuíram e muito, para o enriquecimento desta dissertação.

A todos os AMIGOS integrantes do laboratório: Juciane, Esther, Lucas, Renato, Juliana e PC e pela amizade e ajuda durante a realização dos meus experimentos. Valeu pessoal !

Aos doutores componentes da Banca de Qualificação: Antonio Condino Neto, Ana Caetano e Alexandre Basso, por aceitarem acompanhar o meu trabalho e pelas sugestões de grande contribuição para aprimoramento deste.

A todos os professores do departamento de Imunologia ICB-USP pelos conhecimentos transmitidos.

Aos funcionários e responsáveis pelos Biotérios de Criação e Experimentação do ICB-USP, assim como, todos os funcionários do departamento, os seus trabalhos tornaram possível a realização desse estudo.

Aos funcionários da Biblioteca ICB-USP, por todo auxílio na catalogação e elaboração das referências.

Ao pessoal da secretaria: Jotelma, Eni, Amanda e Amarildo, pela paciência e compreensão com que nos tratam, estando sempre prontas a ajudar quando necessário.

Ao meu querido esposo Rafael, obrigada pelo amor, companheirismo e paciência em todos os momentos.

A todos que de alguma forma contribuíram para a conclusão desta obra e que por minha falha memória, não me lembrei de mencionar, os meus sinceros agradecimentos.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

“De tudo ficaram três coisas...
A certeza de que estamos começando...
A certeza de que é preciso continuar...
A certeza de que podemos ser
interrompidos
antes de terminar...
Façamos da interrupção um caminho
novo...
Da queda, um passo de dança...
Do medo, uma escada...
Do sonho, uma ponte...
Da procura, um encontro!”

Fernando Sabino

RESUMO

Borducchi E. Uso e limitações da Tolerância Imunológica Periférica em Modelo de Asma Experimental [Tese, Doutorado em Imunologia]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2009.

Asma é uma doença pulmonar crônica associada com eosinófilos, hiperreatividade brônquica, muco e altos níveis de IgE. Tem sido mostrado que a administração de proteínas solúveis via mucosas, antes da sensibilização com a mesma proteína, leva a um estado específico de baixa resposta imunológica, conhecido por tolerância. Na presente tese estudou-se o efeito da inalação de LPS durante a indução de tolerância nasal a ovalbumina (OVA). A maioria dos modelos murinos de asma utilizam a OVA como alérgeno que no entanto é pouco prevalente como causa de alergia. Assim, neste estudo também utilizamos alérgenos de *Blomia tropicalis* (Bt) que são prevalentes em pacientes asmáticos. Características intrínsecas dos alérgenos presentes no extrato deste ácaro impedem o estabelecimento de tolerância nasal. Evidências experimentais indicam que a tolerância a um Ag pode induzir tolerância a um outro Ag não relacionado (tolerância cruzada). Assim, avaliamos se a tolerância a OVA ou lizozima de ovo (HEL) poderia induzir tolerância cruzada a alérgenos da Bt. Os resultados mostraram que a adição de LPS durante a indução de tolerância nasal com OVA previne o estabelecimento da tolerância induzida pela OVA, resultando no influxo de neutrófilos e células mononucleares para os pulmões e produção de IgG2a, diminuição de IgE mas aumento de IgG1 anafilática. Ou seja, o LPS durante a fase de indução de tolerância nasal induz um estado alérgico peculiar. Em relação a tolerância cruzada verificamos que a tolerância nasal, a HEL ou OVA, não é eficaz em induzir tolerância cruzada para as respostas contra o extrato de Bt. Já, a tolerância oral com OVA, por sua vez, induziu tolerância cruzada para as respostas contra Bt, com inibição dos títulos de anticorpos IgE e IgG1 anafiláticos Bt-específicos. A tolerância cruzada ocorre apenas se o Ag tolerado (OVA) for apresentado juntamente com o alérgeno (Bt). Finalmente, verificamos que a tolerância cruzada não ocorre se os animais forem previamente sensibilizados com Bt, em seguida tolerizados a OVA por via oral e por fim sensibilizados com Bt e OVA.

Palavras-chave: Asma experimental. Tolerância imunológica. *Blomia tropicalis*. LPS.

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:

