

IpaF e Naip5. Utilizando animais e linhagens bacterianas geneticamente modificadas, será investigado o papel desses receptores e das citocinas IL-12 e IL-18, induzidas pelos mesmos, na ativação de macrófagos e células dendríticas, enfatizando os seguintes aspectos: produção de moléculas efetoras, influência no recrutamento e ativação celular, capacidade microbicida, ativação da resposta imune adaptativa, discriminação entre antígenos próprios e estranhos, modulação da sobrevivência de linfócitos T e controle dos processos de piroptose, apoptose e autofagia. O entendimento do papel diferencial dessas vias e suas possíveis interações trará informações importantes a respeito da lógica do reconhecimento e ativação do sistema imune.

847

Avaliação da participação de células T produtoras de IL-17 (Th17) na paracoccidiodomicose humana

Ronei Luciano Mamoni

Faculdade de Ciências Médicas

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Processo 2008/09176-6

Vigência: 1/4/2009 a 31/3/2013

A paracoccidiodomicose (PCM), causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*, pode ser classificada em duas formas clínicas principais: a forma adulta, (FA) com evolução de caráter crônico, acometendo principalmente os pulmões, pele e mucosa, e a forma juvenil, (FJ) caracterizada pelo acometimento do sistema fagocítico-mononuclear, mais grave e de evolução mais rápida. Indivíduos moradores da zona endêmica expostos ao *P. brasiliensis* podem apresentar a PCM-infecção (PI), considerada a forma de resistência da PCM. Indivíduos do grupo PI apresentam resposta imune celular preservada, produção aumentada de IFN-g e baixa de IL-10, IL-4 e IL-5. Já os pacientes com PCM apresentam desde uma resposta celular preservada com baixa produção de anticorpos e IFN-g na doença unifocal até uma resposta celular deprimida, com presença de grande número de eosinófilos, alta produção de anticorpos (IgG4 e IgE), IL-4, IL-5, IL-10 e TGF- β na FJ ou na FA multifocal. Essas características demonstram que a resposta imunológica de suscetibilidade ou resistência à paracoccidiodomicose é em grande parte regulada por um balanço entre as respostas Th1 e Th2. Contudo, algumas características, como o fato de haver uma grande produção de mediadores inflamatórios e de IL-12p40, mas não de IL-12p70 e IFN-g, e da presença de infiltrado inflamatório, tanto no pulmão como em outros tecidos com um grande número de neutrófilos com atividade fungicida diminuída, não são explicadas por esse balanço. Essas características podem ser indícios da participação de células produtoras de IL-17 (Th17), uma subpopulação de linfócitos recentemente descrita. Tendo isso em vista, o objetivo deste projeto é avaliar a participação das células produtoras de IL-17

na paracoccidiodomicose humana, tanto localmente por meio da análise de biópsias de mucosa oral e linfonodos e do lavado bronco-alveolar como no sangue periférico de pacientes com paracoccidiodomicose confirmada.

848

Direcionamento de antígenos recombinantes para células dendríticas *in vivo*: uma nova estratégia para o desenvolvimento de vacinas

Silvia Beatriz Boscardin

Instituto de Ciências Biomédicas

Universidade de São Paulo (USP)

Processo 2007/08648-9

Vigência: 1/9/2008 a 31/8/2012

Células dendríticas (CDs) são críticas no processo de indução de imunidade e tolerância periférica. Esse fato abriu a possibilidade de que essas células venham a ser alvo de possíveis manipulações visando à geração de imunoterápicos indutores ou supressores da resposta imune. Recentemente, foi demonstrado que é possível enviar antígenos diretamente para as CDs. Quando isso acontece na ausência de um estímulo inflamatório concomitante, o resultado é a indução de tolerância imunológica. Por outro lado, quando o antígeno é enviado a essas mesmas células na presença de um estímulo inflamatório, o resultado é a indução de uma forte resposta imunológica. O direcionamento do antígeno para as CDs *in vivo* é feito pela administração de baixas doses de uma proteína recombinante quimérica consistindo de um anticorpo monoclonal específico para receptores presentes na superfície das CDs em fusão com o antígeno de interesse. Atualmente estamos utilizando anticorpos monoclonais que têm a capacidade de ligar-se aos receptores DEC 205 (anticorpo anti-DEC 205) e DCIR2 (anticorpo 33D1). Em estudos que estamos desenvolvendo, demonstramos que esses anticorpos quiméricos são potentes imunógenos capazes de induzir imunidade celular (mediada por linfócitos T CD4+ e CD8+) e humoral duradouras contra o antígeno de interesse. Assim, o objetivo principal deste projeto é utilizar os anticorpos quiméricos anti-DEC 205 ou 33D1 em fusão com proteínas derivadas dos parasitas *Trypanosoma cruzi* e *Plasmodium yoelii* e do vírus da dengue em protocolos de imunização. Estes patógenos foram selecionados porque a doença de Chagas, a malária e a dengue são doenças bastante prevalentes no Brasil e esforços têm sido feitos no sentido de se obter imunógenos eficazes que possam ser utilizados para prevenção ou mesmo para o tratamento destas.

849

Imunodominância do antígeno Sm-p40 como fator de risco para a geração de esquistossomose hepatoplênica