

# O Vírus Sincicial Respiratório (VSR) induz a produção do Fator Inibidor da Migração de Macrófagos (MIF) em células dendríticas murinas

Stéfanie Primon Muraro<sup>1</sup>, Renato Tetelbom Stein<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Autor, Biomedicina (UFRGS), Laboratório de Imunologia Clínica e Experimental, Instituto de Pesquisas Biomédicas (IPB); Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

<sup>2</sup> Orientador, Laboratório de Respirologia Pediátrica, Instituto de Pesquisas Biomédicas (IPB); Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).



**UFRGS**  
PROPEAQ

**XXV SIC**  
Salão Iniciação Científica

**CB - Ciências Biológicas**

## INTRODUÇÃO

O Vírus Sincicial Respiratório (VSR), um vírus envelopado de RNA fita simples negativa da família Paramyxovirus, é a principal causa de infecções respiratórias em crianças menores de 2 anos com alta prevalência e distribuição mundial estando principalmente associado à bronquiolite. A maior parte das crianças abaixo dos 2 anos de idade infectadas pelo VSR apresenta doença leve do trato respiratório superior, entretanto algumas crianças estão sujeitas ao risco de infecção grave do trato respiratório inferior que exige hospitalização, oxigenoterapia, ventilação mecânica e pode levar à morte. Não existe nenhuma terapia eficaz para a infecção por VSR e o tratamento é principalmente sintomático [1].

A resposta imune a uma infecção primária, com VSR, é relativamente pequena, mas na reinfeção há um efeito significativo de reforço com reatividade imunológica sustentada observada no soro e na mucosa respiratória, pois o VSR não promove a formação de uma memória imunológica duradoura [2].

O processo inflamatório induzido pela infecção com VSR, além de ativar mecanismos de resposta imune, leva a produção de quimiocinas. Com o recrutamento de células do sistema imune há uma secreção aumentada de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias que contribuem para o dano tecidual das vias aéreas e para a ativação de células T envolvidas na eliminação do VSR [2,3].

Estudos mostraram que o VSR tem a capacidade de induzir uma resposta imune via Th2, caracterizada pela ativação e proliferação de células T-CD4+ que secretam citocinas responsáveis por promover a infiltração de neutrófilos e eosinófilos no tecido pulmonar. No tecido há a diminuição na ativação de células T-CD8+ e conseqüentemente uma diminuição na produção de IFN- $\gamma$ . Desse modo, a remoção do vírus é diminuída e a sua propagação, promovida [2,3].

## RESULTADO

O resultado obtido por PCR em tempo real (Figura 1) mostra que em diferentes concentrações do vírus a expressão de MIF pode estar aumentada. Isto pode ser visualizado nas concentrações de  $10^5$  e  $5.10^5$  PFU/mL de VSR. Quando realizado *Western Blot* das mesmas células dendríticas derivadas da medula óssea de camundongos infectadas com as mesmas concentrações de vírus (resultado não mostrado) a expressão de MIF também está elevada e isto foi observado em todas as concentrações de aplicadas. Estes resultados são preliminares, contudo mostram que pode haver uma influência do MIF nas infecções e possivelmente na exacerbação do dano tecidual causado pelo VSR.

## CONCLUSÃO

O VSR foi capaz de induzir a expressão de MIF em BMDs nas concentrações de  $10^5$  e  $5.10^5$  PFU/mL. Atualmente, estão sendo repetidos os testes de *Western Blot* e PCR em tempo real, avaliando a expressão de MIF nessas células e a produção de citocinas pró-inflamatórias induzidas pela infecção com VSR. Além disso, será avaliado o papel do MIF na produção de citocinas inflamatórias induzidas pelo VSR, através da utilização de uma droga inibidora de MIF.

A citocina pró-inflamatória MIF (fator inibidor da migração de macrófagos) é secretada por células epiteliais pulmonares e macrófagos residentes no pulmão e leva a um aumento da resposta inflamatória pelo recrutamento massivo de neutrófilos e macrófagos. O MIF tem sido associado à resposta imune envolvendo células Th2 e facilitando a resposta inflamatória, contudo altos níveis de MIF são prejudiciais por gerarem uma reação inflamatória exacerbada. Além disso, o MIF inibe a atividade efetora das células T CD8+, que são essenciais para a resposta imune antiviral [4].

## OBJETIVOS

Com base no papel do MIF na patogenia de infecções, sua capacidade de modular respostas inflamatórias e seu envolvimento nas respostas imunes através de células T CD4+ e CD8+, o objetivo é caracterizar o MIF na infecção pelo VSR.

## METODOLOGIA

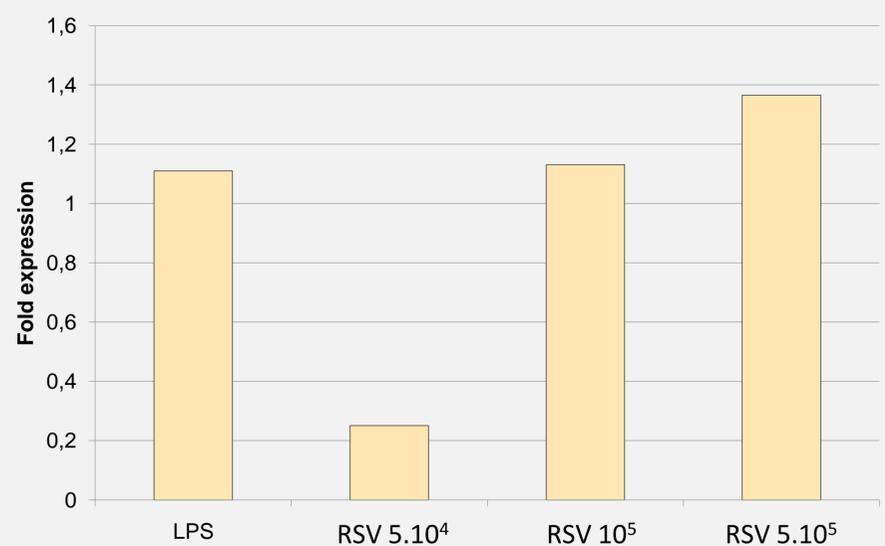
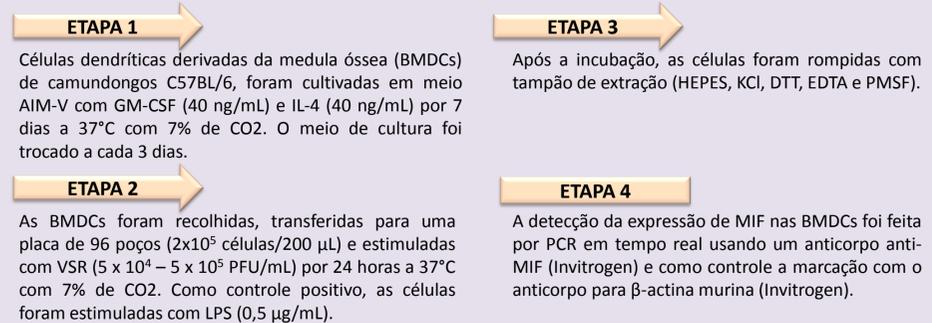


Figura 1: Análise da expressão de MIF por PCR em tempo real. Células dendríticas derivadas da medula óssea de camundongos C57/BL6 foram estimuladas com LPS (100 ng/mL), RSV ( $5 \times 10^4$ ,  $1 \times 10^5$  e  $5 \times 10^5$  PFU/mL) por 24h. O resultado está expresso em *fold expression over control*.

## REFERÊNCIAS

- [1] OGRA, P.L. Respiratory syncytial virus: The virus, the disease and the immune response. *Paediatric Respiratory Reviews*, v.5, p.119-126, 2004.
- [2] BUENO, S.M.; GONZÁLEZ, P.A.; PACHECO, R.; LEIVA, E.D.; CAUTIVO, K.M.; TOBAR, H.E.; MORA, J.E.; PRADO, C.E.; ZÚÑIGA, J.P.; JIMÉNEZ, J.; RIEDEL, C.A. & KALERGIS, A.M. Host immunity during VSR pathogenesis. *Int. Immunopharmacol.*, v.8, p. 1320-1329, 2008.
- [3] OLSON, M.R. & VARGA, S.M. Pulmonary immunity and immunopathology: lessons from respiratory syncytial virus. *Expert Rev Vaccines*, v. 7, p. 1239-1255, 2008.
- [4] CALANDRA, T. & ROGER, T. Macrophage Migration Inhibitory Factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol*, v.3, p. 791-800, 2003.



MODALIDADE  
DE BOLSA

PIBIC/CNPq