

Silva ACC. Envolvimento do TNF e do GNF na lesão neural da hanseníase [dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2008.

Resumo: O dano nervoso, característico da hanseníase, é causa de deformidade nos pacientes e está diretamente relacionado à invasão das células de Schwann (CS) pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*). Já foi descrito que o sítio de lesão do nervo é rico em mediadores extracelulares incluindo citocinas, fatores de crescimento e proteases sendo altamente regulado por CS e macrófagos infiltrantes. O processo lesional que se estabelece produz mudanças marcantes na expressão de diversos fatores como o Fator de Necrose Tumoral (TNF), o Fator de Crescimento do Nervo (NGF) e seus receptores. A expressão simultânea destes fatores durante a lesão pode resultar em diversos efeitos que serão importantes tanto para o processo degenerativo quanto regenerativo. A expressão excessiva do TNF associada à diminuição da expressão de NGF pode estar envolvida na lesão tecidual da hanseníase. Com isso, o presente trabalho foi iniciado na expectativa de contribuir para a compreensão de alguns eventos moleculares e celulares associados à neuropatia da hanseníase, investigando-se especificamente a participação do TNF e do NGF

exógenos neste processo e utilizando como modelos experimentais a linhagem de CS humanas ST88-14 além de CS primárias. Os dados obtidos demonstram que o *M. leprae* é capaz de aumentar a expressão do RNAm de TNF, mas não da proteína solúvel. Além disso, a expressão dos receptores de TNF (TNF-Rs) foi confirmada em CS sendo observado o aumento da expressão gênica de TNF-R1 e TNF-R2 pelo *M. leprae*, o qual foi revertido pela associação entre a micobactéria e o TNF. Também foi observado que o *M. leprae* não induziu a clivagem de TNF-R1, porém induziu a do TNF-R2. A sua associação com o TNF, entretanto, reduziu os níveis de receptores solúveis se comparado ao controle. A indução transiente da enzima conversora de TNF (TACE) pelo *M. leprae* também foi verificada. Em relação ao NGF, observou-se que seus níveis foram aumentados pelo *M. leprae* e pelo TNF. A expressão do... (AU).

Banco de teses em hansenologia

Oliveira AL. MMP-2 e MMP-9 na patogênese da lesão neural da hanseníase [dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2008.

Resumo: As metaloproteinases de matriz (MMPs) formam uma família de endopeptidases cálcio-dependentes capazes de degradar componentes da matriz extracelular, influenciando em processos como migração e interações célula-célula. Além disso, atuam em condições patológicas e em danos teciduais participando de doenças do sistema nervoso e doenças infecciosas, principalmente quando em desequilíbrio com seu inibidor tecidual específico, os TIMPs. A hanseníase é caracterizada por lesões de pele e nervo, esta última, consequência da interação do *M.leprae* (ML) com a Célula de Schwann (CS). A expressão de MMP-2 e MMP-9 encontra-se aumentada em lesões de nervo periférico de pacientes com hanseníase sugerindo uma participação dessas MMPs nesta doença. O objetivo deste trabalho é elucidar se as CS são capazes de produzir MMP-2 e MMP-9 quando infectadas com *M.leprae* e se o TNF, uma importante citocina pró-inflamatória na hanseníase, está contribuindo com essa produção. Para isso, CS humanas da linhagem ST88-14 e CS primárias foram cultivadas e estimuladas com ML e/ou TNF. Em seguida, o RNA total dessas células foi extraído para

avaliar a expressão de MMPs e TIMP-1 por RT-PCR em tempo real. Para verificar o perfil de secreção das MMPs e TIMP-1 as células foram cultivadas por 24 horas nas mesmas condições descritas anteriormente e os sobrenadantes foram então analisados por ELISA. Além disso, os mesmos sobrenadantes foram submetidos à técnica de zimografia para avaliar a atividade proteolítica de MMP-2 e MMP-9. A expressão de mRNA de MMPs foi detectada constitutivamente nessas células. No entanto, quando as culturas foram estimuladas com ML, os níveis de mRNA e de proteína de MMP-2 e MMP-9 aumentaram em relação ao controle enquanto que os níveis de TIMP-1 não foram alterados. Quando a razão entre MMP-9 e TIMP-1 foi avaliada um desequilíbrio favorecendo MMP-9 foi observado. O TNF associado ao ML também aumentou a expressão e secreção de MMP-9, porém não aumentou a secreção...fibrose...(AU)

Maêda ES. Estudo do efeito de sobrevivência promovido pelo *Mycobacterium leprae* sobre as células de Schwann: análise do envolvimento dos fatores semelhantes à insulina (IGFs) e da via PI 3-K/Akt [dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2008.

Resumo: A hanseníase é uma doença crônica causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae*, um patógeno intracelular obrigatório, cujo principal alvo são as células de Schwann (CS), tendo como consequências mais significativas a perda funcional dos nervos periféricos e deformidades. É sabido que patógenos intracelulares bloqueiam vias de apoptose na célula hospedeira preservando seu nicho de sobrevivência. Contudo, os efeitos do *M. leprae* sobre a sobrevivência das CS em situações de estresse é desconhecido. Resultados iniciais do nosso laboratório mostraram que o *M. leprae* promove a sobrevivência das CS quando privadas de soro e que esta proteção é dependente de fatores solúveis secretados pela célula para o meio de cultura, tendo como possíveis candidatos os fatores de crescimento semelhantes à insulina -I e -II (IGF-I e IGF-II). Como estes resultados foram obtidos utilizando a linhagem de schwannoma humano ST88-14, o primeiro objetivo do presente estudo foi verificar se o efeito protetor do *M. leprae* se repetia em CS primárias humanas. Para tal, culturas de CS primárias humanas com grau de pureza acima de 95 por cento foram plaqueadas sem foscolina e heregulina, e submetidas à privação de soro por 24 ou 48 horas na presença ou não de *M. leprae*. Através da avaliação da viabilidade das células obtida por exclusão de azul de tripan ou marcação com iodeto de propídio foi visto que o efeito protetor do *M. leprae* se repetiu em culturas primárias. A seguir, a participação dos IGFs no efeito protetor do *M. leprae* foi confirmada em experimentos com a linhagem ST88-14 na presença de anticorpos neutralizantes para os fatores de crescimento IGF-I e IGF-II e seu receptor IGF1-R. Também foram constatados, por western blot, níveis superiores de Akt fosforilado nas CS tratadas com *M. leprae*, reforçando o possível envolvimento da via de sinalização anti-apoptótica PI 3-K/Akt no efeito protetor. Finalmente foi mostrado que este efeito era específico desta micobactéria, já que outras...infecção...(AU).

Cortela DCB. A hanseníase e o cirurgião-dentista: a integralidade na atenção ao portador da doença [mestrado]. Cuiabá: Universidade Federal do Mato Grosso; 2008.

Resumo: Introdução - A hanseníase permanece como problema de saúde pública em alguns países e no Brasil essa enfermidade demanda a priorização das ações de saúde focadas em alguns estados/municípios. A redução da transmissibilidade e do número de doentes com lesões incapacitantes depende do incremento do diagnóstico precoce da doença. O desenvolvimento de práticas integrais nas ações de controle da hanseníase requer o desenvolvimento de todos os profissionais da saúde, inclusive o cirurgião-dentista (CD). Objetivo - Conhecer as principais características epidemiológicas de indivíduos notificados com hanseníase, no período de 2001 a 2006, e a participação do CD na suspeita diagnóstica de casos novos, no município de Cáceres - MT... (AU)

Venturini J. Hanseníase Dimorfa: perfil de citocinas em sobrenadante de cultura de células mononucleares e in situ [mestrado]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista; 2008.

Resumo: Visando contribuir para o melhor entendimento da participação das citocinas na hanseníase dimorfa, o presente estudo investigou a produção desses mediadores in vitro e in situ em pacientes dimorfos-tuberculóides (HDT) e dimorfos-virchovianos (HDV). Foram avaliados 7 pacientes HDT e 12 HDV, virgens de tratamento, além de 19 indivíduos sádios (grupo controle). Culturas de células mononucleares do sangue periférico (PBMC) foram estimuladas ou não com estímulos inespecíficos e específicos do *M. leprae* (antígeno inteiro e sonicado) e após 48 horas o sobrenadante foi recolhido para dosagens das citocinas TNF- α , IFN- γ , IL-10 e TGF-B1. Biópsias das lesões cutâneas foram submetidas aos procedimentos histológicos por meio da coloração com hematoxilina-Eosina e Faraco-Fite; os cortes foram submetidos, ainda, à detecção in situ de iNOS, IL-10 e TGF-B1 por imunistoquímica. A quantificação de citocinas em sobrenadante de PBMC revelou que pacientes HDT produziram níveis menores de TGF-B1 e pacientes HDV, níveis menores de IL-10...(AU) - pt

