

Código do Concurso I 02/SAICT/2017

Designação do projeto | LISBOA-01-0145-FEDER-028003 REINSURE .: Regulação da rede de resposta imunológica epitelial

Código do projeto | LISBOA-01-0145-FEDER-028003

Objectivo Principal | Reforçar a investigação, o desenvolvimento tecnológico e a inovação

Região de intervenção | Lisboa

Programas Integrados I IC&DT

Prioridade de Investimento I (PI 1.1). Reforço da infraestrutura de investigação e inovação (I&I)

Entidade beneficiária | Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes

Data de aprovação | 2018-03-13

Data de início | 01-06-2018

Data de conclusão | 31-05-2021

Custo total elegível | 164.988,93 euros

Apoio financeiro Orçamento de Estado I 98.993,36 euros

Apoio financeiro FEDER I 65.995,57 euros

O intestino mantém a homeostase tecidular permitindo a absorção da quantidade ótima de nutrientes e líquidos necessários para uma vida saudável. Neste órgão uma única camada de células altamente especializada é responsável pela absorção de nutrientes, sendo esta facilitada pelo efeito benéfico do microbiota. A invasão do intestino por microorganismos estranhos e o funcionamento incorreto do sistema imune podem ter consequências graves e prejudiciais, resultando em patologias intestinais que têm um grande impacto na sociedade. Estas afetam a qualidade de vida dos indivíduos e possuem elevados custos de saúde associados ao seu tratamento. Os linfócitos T, situados na camada superior do epitélio intestinal, têm a capacidade de conferir proteção imediata contra os agentes patogénicos invasores e possuem uma elevada capacidade citotóxica e microbiotóxica. Ao contrário de outras células T, estes linfócitos intra-epiteliais encontram-se num estado de semi-ativação sem as suas funções efetoras completas, sendo o processo de completa ativação rigorosamente controlado. O papel destes linfócitos continua a ser pouco compreendido e os sinais que conduzem à sua ativação completa desconhecidos.

A nossa hipótese é de que os linfócitos T intra-epiteliais contribuem para a prevenção de uma resposta imune adaptativa indesejada, o que pode conduzir a uma memória a longo prazo contra microorganismos comensais. E assim, estas células ajudam a manter o equilíbrio homeostático com microorganismos e prevenir o aparecimento de patologias.

Identificámos recentemente um biomarcador que permite fazer a distinção entre o estado estacionário e o estado ativo dos linfócitos T intra-epiteliais, o que nos ajudará a compreender os sinais inflamatórios necessários para a ativação completa destas células. Resultados preliminares indicam que o estado de ativação dos linfócitos T intraepiteliais requerem sinais e contextos específicos, e os nossos dados apontam para um papel importante de algumas bactérias comensais. Estes resultados estão em concordância com as evidências de que as respostas imunológicas desreguladas contra bactérias comensais podem conduzir a inflamação intestinal e a doenças inflamatórias do intestino.

Para estudar as necessidades extrínsecas e intrínsecas das células a nível celular e molecular iremos utilizar um modelo de cultura celular in vitro tridimensional e murganhos com perda de função condicional.

Os resultados que obtivermos vão permitir uma melhor compreensão de como estas células T do sistema imune inato protegem o epitélio da invasão por agentes patogénicos, e assim, compreender como a sua atividade contribui para a manutenção da homeostase intestinal, ajudando a prevenir o aparecimento de patologias intestinais.