

RESUMO

A sinalização da resposta Imune Inata exerce um papel fundamental na eliminação de patógenos bem como no recrutamento de progenitoras para recuperação de tecidos nervosos lesionados. Nossos estudos iniciais que buscavam a compreensão desta participação da atividade inflamatória na neuroregeneração e degeneração do OE constataram que a administração tópica de lipopolissacarídeo (LPS) gera perda de seus neurônios olfatórios (OSNs), enquanto que camundongos deficientes do gene *Myd88* apresentam uma taxa de reposição neuronal pós-lesão mais elevada que a de selvagens e o uso consecutivo de DEX retarda a neuroregeneração olfatória em curto prazo. Prosseguimos agora no esclarecimento destes resultados em três vertentes:

A primeira busca descrever as respostas do OE de animais selvagens e transgênicos *Tlr4*^{-/-}, *Myd88*^{-/-}, *Ticam1*^{-/-}, *Il1r1*^{-/-}, *Casp1*^{-/-}/*Casp4*^{-/-} e *Casp1*^{-/-}/*Casp4*^{-/-}/*Casp4*^{tg} a estímulos inflamatórios provenientes de infusões intranasais de ligantes e citocinas recombinantes envolvidas na sinalização dos TLRs. Isto através de análises histológicas por marcação nuclear e análise da espessura e alterações anatômicas do OE, e da expressão de *IL1b* e *Nfkbia* por hibridização in situ (ISH), ou ainda pela contagem de suas células TUNEL-positivas pós-tratamento. Neste estudo propomos ainda um modelo de lesão para estudos de neuroregeneração através da análise por imunofluorescência (IF) de OSNs em função do tempo após uma infusão intranasal (IN) de LPS.

A segunda analisa por microarranjos de oligonucleotídeos (microarray) as alterações de expressão gênica associadas à ausência do gene *Myd88* no OE pós-lesão seguida de análises histológicas de sua regeneração em camundongos com deleções em genes selecionados.

Por fim o terceiro estudo investiga a degeneração e a neuroregeneração do OE sob o efeito do uso tópico consecutivo de DEX. O corticoide é co-aplicado topicamente com um insulto inflamatório para avaliar o seu efeito preventivo e consecutivamente por

três dias em dois modelos de lesão para avaliar sua interferência na neuroregeneração 14 dias após o tratamento. Foram realizadas IF para quantificação dos volumes neuronais, espessura do OE, proliferação celular, síntese proteica e morte celular por TUNEL.

O uso tópico de LPS promove a degeneração do OE via TLR4 a partir de regiões com expressão de *Il1b* e *Nfkbia* e número de células TUNEL elevada. Este efeito é via MyD88-dependente sem a participação da TRIF-dependente. O gene *Myd88* é tão crucial nesta degeneração do epitélio quanto na gerada por rmIL-1 β e rmTNF α . Sua ausência não promove citoproteção contra o gás NO. Possivelmente, CASP1 e IL-1R estejam também envolvidos. O modelo de lesão imunológica para estudos de neuroregeneração é rápido e eficaz.

A ausência do gene *Myd88* acompanha uma redução na expressão da enzima degradadora de insulina (IDE) no OE pós-lesão. Camundongos que não a expressam apresentam uma reposição celular do epitélio mais rápida.

A co-IN de DEX com LPS impede a degeneração do OE. 10 μ l deste corticoide a 40ng/ μ l administrada por IN não é tóxica a este epitélio, porém seu uso consecutivo em curto prazo promove aberrações anatômicas nos modelos de lesão imunológica, além de interferir na sua dinâmica de reposição neural, elevação da taxa de síntese proteica e proliferação celular, sem alterar a diferenciação, após lesão induzida por metimazol.