

## BOLSA DE INVESTIGAÇÃO (M/F)

**Referência:** PTDC/CVT/65047/2006

### **Título do Projecto:**

Estudos funcionais da família de genes relacionados com a TDR1 e análise da proteína recombinante e do “knockout” da TDR1 como vacinas contra a leishmaniose.

**Código interno:** PR 483004

Está aberto concurso para recrutamento de um(a) bolseiro(a) de Investigação para colaborar no projecto acima referido, co-financiado pela Fundação para Ciência e a Tecnologia e pelo FEDER através do programa PTDC.

A bolsa, em regime de exclusividade, terá a duração de 12 meses, eventualmente renovável, com início previsto a 1 de Junho de 2009.

O valor mensal da bolsa será de € 745,00, pago por transferência bancária (preferencialmente).

**Local de trabalho:** Grupo “Parasite Disease” no IBMC.

**Programa de trabalho:** ver anexo.

### **Perfil pretendido:**

Os candidatos devem possuir Licenciatura em Bioquímica, Ciências Farmacêuticas, Biologia ou afins. Dá-se preferência a candidatos com experiência pós-graduada em: Imunologia, Parasitologia e Biologia molecular e Celular.

As propostas deverão incluir uma carta de apresentação, CV, e ser enviadas desde 15 a 29 de Maio de 2009 para o seguinte endereço:

Prof. Anabela Cordeiro da Silva  
Rua do Campo Alegre, 823,  
4150-180 Porto - Portugal  
Tel: +351-22-226074923

OU

e-mail: cordeiro@ibmc.up.pt

A contratação será regida pelo estipulado na legislação em vigor relativamente ao Estatuto de Bolseiro de Investigação Científica, nomeadamente a Lei 40/2004, de 18 Agosto, e o Regulamento de Bolsas de Investigação Científica do IBMC ([www.ibmc.up.pt/fellowships.php](http://www.ibmc.up.pt/fellowships.php)).

**TÍTULO:** Estudos funcionais da família de genes relacionados com a TDR1 e análise da proteína recombinante e do “knockout” da TDR1 como vacinas contra a leishmaniose.

**Supervisor:**

Prof.<sup>a</sup> Anabela Cordeiro da Silva

**Sumário:**

BI: TDR1 como vacina para a leishmaniose

A *Leishmania infantum*, um dos agentes causadores da leishmaniose visceral que é uma doença endémica com alguns focos em Portugal, causando mortalidade em pacientes não tratados. Os cães são o maior reservatório de *L. infantum* para o Homem, e quando infectados desenvolvem doença clínica. Várias alterações da resposta imunológica após infecção têm sido descritas, tais como imunossupressão e activação policlonal de células B, incluindo a expansão de clones autorreactivos (Bohme e tal, 1986). As células Th1 são caracterizadas pela produção de INF- $\gamma$ , IL-2 e linfotoxinas, e estão associadas a um controlo da doença. As células Th2 são caracterizadas pela produção de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 e estão associadas ao desenvolvimento da doença (Liew, 1991, Heizel *et al*, 1991).

A reductase 1 de *Leishmania major* dependente de tiol (TDR1) foi recentemente identificada e caracterizada (Denton *et al*, 2004). Esta enzima que poderá estar envolvida na activação de compostos antimoniais pentavalentes, é produzida essencialmente pela forma amastigota de *Leishmania* apresenta também alguma homologia (46%) com a Tc52, molécula imunossupressora secretada pelo *Trypanosoma cruzi*. Além disso, foi encontrada uma forte identidade entre a TDR1 de *L. major* e a homóloga *L. infantum* (90%) e a *L. brasiliensis* (75%).

Em trabalhos preliminares, o nosso grupo estudou o efeito da proteína recombinante TDR1 (LmTDR1) na função das células T e B de ratinho. Ratinhos Balb/c imunizados intraperitonealmente com LmTDR1 apresentaram um aumento significativo no número das células B e células T CD8 do baço, contudo nenhuma modificação ocorreu a nível das células T CD4. Adicionalmente, a injeção de LmTDR1 em ratinhos Balb/c induziu a produção de anticorpos solúveis específicos, nomeadamente do isotipo IgG, com níveis de IgG1 específicas superiores aos níveis específicos de IgG2a, quantificadas pelo método de ELISA. O mesmo perfil relativo ao aumento da resposta celular nas populações de células CD8 e B com uma elevada produção de IgG1 específicas para TDR1 foi observado durante a infecção com *L. infantum* no contexto da protecção com a proteína TDR1. Após 5 e 9 semanas de infecção com a forma promastigota da

estirpe virulenta de *L. infantum*, uma diminuição da carga parasitária do baço foi observada nos ratinhos previamente imunizados com a proteína *L. major* TDR1. A proteína *Lm*TDR1 poderá ser um antigénio do tipo Th2, o qual direcciona a resposta imunológica para a produção humoral específica de IgG1, anticorpos com um possível papel protector na infecção por *L. infantum*.

Segundo a OMS, formas de prevenção como a vacinação deverão tornar-se uma prioridade urgente no combate à leishmaniose.

O nosso trabalho está direccionado para a identificação de factores de virulência de *Leishmania spp.* Este projecto apresenta os seguintes objectivos: 1) estudar a resposta imunológica induzida pelas proteínas recombinantes; 2) realizar ensaios de vacinação com moléculas recombinantes ligadas à virulência; 3) Em paralelo, propomos estudar o fenótipo do simples e duplo mutantes, *Lj*TDR1KO *in vitro* e *in vivo*, analisar a resposta imunológica induzida pela infecção com o simples e duplo mutantes *Lm*TDR1KO e *Lj*TDR1KO, e 4) determinar o seu efeito imunoprotector no modelo experimental.