

## **RESUMO**

O baço é um órgão linfóide secundário, porém, é também conectado com a circulação sanguínea. Esse órgão abriga uma variedade de células, como linfócitos T e B, macrófagos e células dendríticas. É também importante na produção de citocinas e anticorpos essenciais para o desenvolvimento de respostas imunológicas. A esplenectomia é uma prática cirúrgica, e que em camundongos C57BL/6 foi capaz de induzir a redução dos níveis plasmáticos de IFN-gama. Com isso, o primeiro objetivo do trabalho foi avaliar a importância do baço no desenvolvimento da resposta imune na infecção pela *L. major*. Sabe-se que camundongos C57BL/6 são resistentes e que camundongos BALB/c são susceptíveis à infecção por esse protozoário, e que a resistência é dependente da produção de IFN-gama. No entanto, a esplenectomia não foi capaz de causar alterações no processo infeccioso provocado pela *L. major*, tanto para o modelo de resistência, quanto o de susceptibilidade. Não foi possível identificar diferenças no parasitismo tecidual, na produção de IL-4, IFN-gama e IL-10. A produção de anticorpos, não foi alterada nem tampouco a formação do infiltrado inflamatório no local de inóculo do parasito, ou seja, a esplenectomia não causou modificações na resposta celular e humoral durante o curso de infecção avaliado.

Ainda dentro da perspectiva da influência da esplenectomia em doenças infecciosas, o segundo objetivo do presente trabalho foi investigar as alterações provocadas pela ausência do baço da infecção provocada pela cepa Y do *T. cruzi* em camundongos C57BL/6. Diante dos dados obtidos foi visto que a

esplenectomia causa modificações na dinâmica da parasitemia provocada pelo parasito, e aumenta a taxa de mortalidade dos animais. Esses resultados estão associados à diminuição na concentração de IFN-gama e TNF-alfa no plasma e aumento de IL-4, nove dias após a infecção. Além disso, ocorre diminuição de citocinas inflamatórias e antiinflamatórias presentes no fígado dos animais sem baço, muito provavelmente devido ao maior número de parasito e maior infiltrado inflamatório presente nesse órgão, quando comparado ao grupo controle. O músculo cardíaco dos animais sem baço, também apresentou maior número de parasitos, nove dias após a infecção. Foi observada, diminuição na síntese de imunoglobulinas, bem como diminuição acentuada no número de hemácias presentes na circulação sanguínea e na concentração de hemoglobina no grupo esplenectomizado, quando comparado ao controle. Além disso, contatou-se menor número de células na medula óssea dos animais infectados e sem baço, comparado com animais com baço e também infectados, esse fato foi associado às modificações na dinâmica de liberação de reticulócitos.

Dessa forma, sugere-se que a esplenectomia não causa alterações significativas em infecções causadas por protozoários, onde as primeiras respostas e a proliferação do parasito ocorrem principalmente, no local de inóculo. Mas, aumenta a susceptibilidade às infecções, também causadas por protozoário, porém com outra via de inóculo e disseminação sistêmica mais rápida do parasito.

## ***ABSTRACT***

The spleen is a secondary lymphoid organ, associated with blood circulation. This organ harbors different kinds of cells, like T and B lymphocytes, macrophages and dendritic cells, for this reason is very important in cytokines and antibodies production and immune response development. Splenectomy is a common practice, and in C57BL/6 mice we observed reduction of IFN-gamma concentration in the blood plasma. So, one of the aims of this work was to check the importance of spleen in the immune response against *L. major*. It is already known that, C57BL/6 mice are resistant and BALB/c mice are susceptible against this infection, and the resistance is IFN-gamma dependent. Although, splenectomy did not change the course of infection caused by *L. major*. We did not observe differences in resistance, neither in susceptibility. The lesion size, parasite load, tissue inflammation, IL-4, IFN-gamma and IL-10 production by lymph node cells and antibody secretion were not different between mice with or without spleen. So, splenectomy was not able to change the immune response development during *L. major* infection.

Still studying the role of spleen in infectious disease, the second aim, was to investigate the consequences of splenectomy during *T. cruzi* infection. For this purpose we used the model of infection of C57BL/6 mice with Y strain of *T. cruzi*. Our data showed that absence of spleen changed the dynamics of disease. We observed that mice without spleen had different parasitemia and more mortality index. These results were followed by reduction in IFN-gamma and TNF- $\alpha$  in blood and increase in IL-4 levels, nine days after infection. Together

with these results, we observed reduction of all cytokines available in liver and more parasites and inflammatory infiltrate in this organ, compared with control group. Mice without spleen also showed more parasites in the heart nine days after infection. There was also reduction in the immunoglobulin synthesis and strong reduction in red blood cells and hemoglobin concentration in splenectomized mice compared with control mice. We also observed reduction in the number of bone marrow cells. This data was correlated with alteration in reticulocytes number in blood, what shows decrease in bone marrow activity.

Those results, suggest that splenectomy does not cause strong changes in immune response developed against infections, where the proliferation and first responses against the parasite happen in the inoculum site. But, seems to increase the susceptibility to protozoa disease, induced by different way and have quickly parasite dissemination, like infection caused by *T. cruzi*.