



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA

Autorizada pelo Decreto Federal nº 77.496 de 27/04/76
Recredenciamento pelo Decreto nº 17.228 de 25/11/2016



PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COORDENAÇÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

XXIX SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UEFS **SEMANA NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - 2025**

Estudo da via de sinalização JNK na produção de citocinas induzida pela proteína recombinante HmuY de *Porphyromonas gingivalis* em células humanas

Talita Ferreira de Jesus dos Santos¹; Soraya Castro Trindade²; Isaac Suzart Gomes Filho³; Paulo Cirino de Carvalho Filho⁴; Yuri Andrade de Oliveira⁵; Rebeca Bulhosa Santos⁶

1.Bolsista PROBIC/UEFS, ODONTOLOGIA, e-mail: talita.ferreira15.tf@gmail.com

2.Orientadora, DEPARTAMENTO DE SAÚDE, e-mail: soraya@uefs.br.

3.Pesquisador, DEPARTAMENTO DE SAÚDE, e-mail: isuzart@gmail.com.

4.Pesquisador, DEPARTAMENTO DE SAÚDE, e-mail: pauloccfilho@gmail.com.

5.Pesquisador, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA, e-mail: biorebecabulhosa@gmail.com.

PALAVRAS-CHAVE: vias de sinalização intracelular; interleucinas; periodontite.

INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença inflamatória crônica desencadeada pela interação entre biofilme subgingival disbiótico e a resposta imune do hospedeiro, resultando na destruição dos tecidos periodontais (Hajishengallis e Chavakis, 2021). A presença de patógenos como *Porphyromonas gingivalis* intensifica a virulência microbiana e contribui para a quebra da homeostase tecidual. Nesses indivíduos, a resposta imune é desregulada e ineficaz, de modo que a inflamação exacerbada, mais do que a própria presença bacteriana, desempenha papel central na progressão da doença (Abdulkareem et al., 2023).

Entre os fatores associados à virulência de *P. gingivalis*, destaca-se a lipoproteína HmuY, localizada na membrana da bactéria e essencial para a captação de ferro em forma de heme. Sua resistência a enzimas proteolíticas favorece a persistência no microambiente, ao mesmo tempo em que desencadeia produção de citocinas e anticorpos (Carvalho-Filho et al., 2016). Contudo, os mecanismos intracelulares que mediam essa resposta ainda não estão totalmente elucidados. Evidências sugerem envolvimento das vias MAPK, especialmente da via JNK, que regula processos celulares como inflamação, proliferação e apoptose (Cargnello et al., 2012).

Compreender como moléculas como a HmuY modulam a resposta imune é fundamental para esclarecer os mecanismos da periodontite e contribuir para novas estratégias de prevenção e tratamento.

MATERIAL E MÉTODOS

As células da linhagem monocítica THP-1 foram cultivadas em meio RPMI com antibiótico e antimicótico por 48h, a 37 °C e com 5% CO₂. As células foram estimuladas

com a proteína recombinante HmuY (rHmuY). Foram empregados os seguintes controles: negativo-sem estímulo; positivo-pokeweed; sem inibição-mesmas condições sem bloqueio de JNK. A inibição da via JNK foi feita por exposição ao inibidor 1,4-Diamino-2,3-diciano-1. As citocinas IL-10 e IL-17 foram dosadas por citometria de fluxo (beads magnéticas BD Biosciences, FACScalibur, análise no FCAP Array v.2.0) e as comparações dos dados foram feitas com os testes T de Student e ANOVA com o pós-hoc Games-Howell.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O bloqueio da via JNK nas células cultivadas com rHmuY levou a uma redução na produção de IL-10 e um aumento na produção de IL-17.

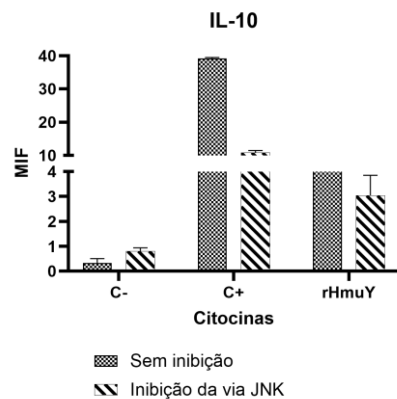


Figura 1. Produção de Interleucina 10 (IL-10) por células THP-1, cultivadas sem estímulo, com o mitógeno pokeweed (C+) e com a proteína HmuY recombinante (rHmuY). As barras hachuradas indicam as condições associadas ao bloqueio da via de sinalização.

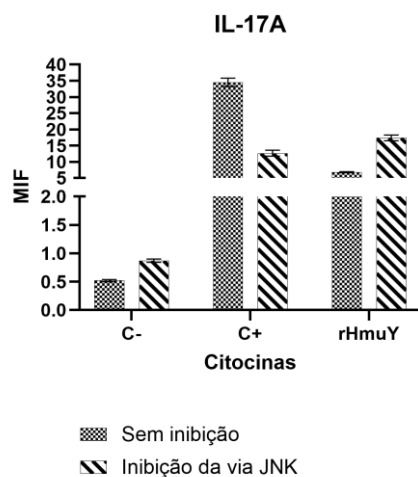


Figura 2. Produção de Interleucina 17A (IL-17A) por células THP-1, cultivadas sem estímulo, com o mitógeno pokeweed (C+) e com a proteína HmuY recombinante (rHmuY). As barras hachuradas indicam as condições associadas ao bloqueio da via de sinalização.

A diminuição na produção de IL-10 com o bloqueio de JNK indica que a proteína ligante de hemina HmuY emprega esta via de sinalização na resposta celular a *P. gingivalis* como um mecanismo de escape, já que esta citocina promove a regulação do sistema imunitário (Feng et al., 2022). Essa proteína é capaz de promover em macrófagos o aumento da expressão de genes como, os de IL-1 β , IL-6, TNF, IL-10 (Gmiterek et al., 2016). No nosso estudo, a via JNK parece regular a ação de HmuY sobre os macrófagos, sendo possível verificar que os níveis de IL-10 diminuíram após a inibição da via, ao contrário de IL-17 que teve seus níveis aumentados após a inibição da via JNK.

A citocina inflamatória IL-17A apresenta-se em níveis elevados em lesões periodontais exercendo um papel na destruição tecidual e contribuindo para a gravidade da periodontite (Duan et al., 2011; Moutsopoulos et al., 2012). Embora células Th17 sejam a fonte principal desta citocina (Weaver et al., 2006), outros tipos celulares já foram mencionados como, as células TCD8+, células NK e os macrófagos CD11b+ (Song et al., 2019). Uma possível explicação para esse aumento na produção de IL-17 é que o bloqueio da via JNK pode ter levado à ativação de vias alternativas, refletindo uma reprogramação funcional dos macrófagos (Luiz et al., 2020).

Salienta-se que o presente estudo foi realizado em células de linhagem monocíticas humanas THP-1, o que pode se configurar em uma limitação para a extrapolação dos dados. No entanto, este tipo de célula constitui um modelo de substituto monocítico adequado para ser utilizado em experimentos (Song et al., 2024), podendo ser considerado um parâmetro inicial seguro na investigação do comportamento macrofágico frente a *Porphyromonas gingivalis* e seus subprodutos.

CONCLUSÃO

A via de sinalização JNK participa da produção de IL-10 nas células THP-1 cultivadas com a proteína rHmuY, ao contrário do que ocorre com a produção de IL-17, cuja produção aumentou quando esta via foi bloqueada.

REFERÊNCIAS

- ABDULKAREEM, Ali A. et al. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis. *J Oral Microbiol*, v. 15, n. 1, p. 2197779, 2023.
- CARGNELLO M., ROUX P. P. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases. *Microbiol Mol Biol Rev.*, v. 75, n. 1, p. 50-83, 2011. DOI: 10.1128/MMBR.00031-10. Erratum in: *Microbiol Mol Biol Rev.*, v. 76, n. 2, p. 496, 2012.
- CARVALHO-FILHO, P.C., et al. Role of *Porphyromonas gingivalis* HmuY in Immunopathogenesis of Chronic Periodontitis. *Mediators Inflamm*, v. 2016, p. 1-9, 2016.
- FENG, Y., et al. Role of Interleukin-17A in the Pathomechanisms of Periodontitis and Related Systemic Chronic Inflammatory Diseases. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 862415, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.862415. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.862415>. Acesso em: 26 ago. 2025.
- GMITEREK, A., et al. Immune response of macrophages induced by *Porphyromonas gingivalis* requires HmuY protein. *Immunobiology*, v. 221, n. 12, p. 1382–1394, dez.

2016. DOI: 10.1016/j.imbio.2016.07.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27473343/>. Acesso em: 25 ago. 2025.

HAJISHENGALLIS, G; CHAVAKIS, T. Mecanismos locais e sistêmicos que relacionam a doença periodontal e comorbidades inflamatórias. *Nature reviews. Immunology*, v. 21, n. 7, p. 426–440, 2021.

LIU, J., et al. IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 407, n. 2, p. 348–354, 8 abr. 2011. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.03.021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.03.021>. Acesso em: 25 ago. 2025.

LUIZ, J. P. M., et al. MEK5/ERK5 signaling mediates IL-4-induced M2 macrophage differentiation through regulation of c-Myc expression. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 108, n. 4, p. 1215–1223, out. 2020. DOI: 10.1002/JLB.1MA0520-016R.

MOUTSOPOULOS, N. M., et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes Th17 inducing pathways in chronic periodontitis. *Journal of Autoimmunity*, v. 39, n. 4, p. 294–303, dez. 2012. DOI: 10.1016/j.jaut.2012.03.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22560973/>. Acesso em: 25 ago. 2025.

SONG, L., et al. Interleukin-17A facilitates osteoclast differentiation and bone resorption in periodontitis. *Molecular Medicine Reports*, v. 19, n. 6, p. 10155, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10155>. Acesso em: 26 ago. 2025.

SONG, Y., et al. High glucose condition aggravates inflammatory response in THP-1 macrophages infected with *Porphyromonas gingivalis*. *BMC Immunology*, v. 25, p. 7, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12865-024-00655-7>. Acesso em: 26 ago. 2025.