

## **RESUMO**

**TÍTULO:** influência da produção do fator inibidor da migração de macrófagos (MIF) na evolução da infecção por *Schistosoma mansoni* em camundongos

**NÚMERO DE PÁGINAS:** 163

**PALAVRAS-CHAVE:** *Schistosoma mansoni*, *macrophage migration inhibitory factor*-MIF, granuloma.

**BANCA EXAMINADORA:** Dra. Deborah A. Negrão-Corrêa- UFMG

Dra. Elida Mara Leite Rabelo-UFMG

Dr. Ricardo Toshio Fujiwara-UFMG

**DATA DA DEFESA:** 30 de abril de 2009

**INÍCIO DO CURSO:** 2007

**TÉRMINO DO CURSO:** 2009

**ORIENTADORA:** Dra. Deborah A. Negrão-Corrêa- UFMG

A esquistossomose é uma doença crônica e debilitante que afeta mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo. A morbidade resultante da infecção por *Schistosoma mansoni* é predominantemente causada por reação do hospedeiro contra os antígenos dos ovos do parasito que são liberados no sistema porta e que ficam parcialmente retidos no fígado e intestino, desencadeando uma inflamação granulomatosa que pode evoluir para casos graves de fibrose hepática e hipertensão portal. A evolução da forma grave da esquistossomose é multi-fatorial e ainda não esclarecida, porém, estudos experimentais indicam que a indução e modulação da resposta imunológica durante a formação do granuloma é determinante no processo. A citocina MIF, *macrophage migration inhibitory factor*, é produzida por uma grande variedade de células e tecidos e desempenha um papel importante na indução do processo inflamatório, atuando na atração e ativação de linfócitos, macrófagos e eosinófilos, células essenciais na formação do granuloma esquistossomótico. Apesar de ter sido constatado que células presentes no granuloma esquistossomótico produzem e secretam MIF na esquistossomose, seu papel na evolução da doença ainda não é conhecido. Desta forma, este trabalho teve como objetivo analisar a participação desta citocina na evolução da esquistossomose murina através da análise comparativa da infecção por *S. mansoni* em camundongos Balb/c geneticamente deficientes na produção de MIF (MIF<sup>-/-</sup>) e seus respectivos controles Balb/c não deficientes (WT). Camundongos de ambos os grupos experimentais foram infectados subcutaneamente, 25 cercárias/animal de *S. mansoni* da linhagem LE, e acompanhados durante 14 semanas sendo anotados os eventuais casos de óbito em cada grupo experimental. Animais de cada grupo experimental também foram necropsiados durante a fase aguda (8 semanas) e fase crônica (14 semanas) da infecção por *S. mansoni* para quantificação da carga parasitária e número de ovos do parasito retidos nos tecidos ou eliminados nas fezes. Paralelamente, foram analisados parâmetros imunológicos, como resposta humoral e produção local de citocinas, e histopatológicos, como infiltração celular e deposição de colágeno no fígado e intestino dos animais necropsiados. A taxa de mortalidade induzida pela infecção por *S. mansoni* foi estatisticamente superior em

camundongos MIF<sup>-/-</sup> em comparação com os camundongos não deficientes. A avaliação parasitológica demonstrou que o número de vermes e a deposição de ovos no fígado e no intestino dos animais experimentalmente infectados de ambos os grupos experimentais foi estatisticamente semelhante, tanto na fase aguda como na fase crônica da infecção. A análise das alterações imunológicas induzidas pela infecção por *S. mansoni* revelou diferenças importantes na resposta de camundongos MIF<sup>-/-</sup>. Apesar de apresentar níveis semelhantes de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$  e IL-17) e modulatórias (IL-10), estes animais apresentaram uma produção reduzida de citocinas do perfil Th2, especialmente IL-4, e aumento de IFN- $\gamma$  no fígado em resposta à infecção pelo parasito. Paralelamente, camundongos MIF<sup>-/-</sup> infectados por *S. mansoni* apresentaram menor indução de IgE sérica e o granuloma formado ao redor do ovo do parasito foi menor e apresentava menor infiltração de eosinófilos e macrófagos. A avaliação da deposição de colágeno no granuloma esquistossomótico, tanto na análise histopatológica como na quantificação de hidroxiprolina no fígado, indica uma quantidade diminuída de colágeno nos camundongos MIF<sup>-/-</sup> em relação aos animais WT, especialmente na fase crônica da esquistossomose. Finalmente, foi possível quantificar um aumento significativo dos níveis séricos de ALT e AST em camundongos durante a fase crônica da infecção, sendo que o aumento de ALT foi significativamente maior em camundongos MIF<sup>-/-</sup>, sugerindo maior lesão hepática nestes animais. Em conjunto, os dados apresentados indicam que MIF participa do recrutamento de eosinófilos e macrófagos e da indução da resposta do tipo 2 durante a formação do granuloma esquistossomótico, e que a formação adequada do granuloma é importante na proteção do hospedeiro contra possíveis lesões hepáticas induzidas por antígenos do ovo do parasito.

