

Nome do autor:

ALVERNE PASSOS BARBOSA

Título da tese:

***Lagochilascaris minor* MIGRA ATRAVÉS DE TECIDOS E SECRETA METALOPROTEASES COM ESPECIFICIDADE PARA FIBRINOGENIO E COLÁGENO NATIVO**

Nome do curso:

BIOLOGIA MOLECULAR

Data da defesa:

28/09/2006

Orientador:

Prof. DR. JAIME MARTINS DE SANTANA

Palavras chaves:

Lagochilascaris minor; Metaloprotease; Produtos de Excreção/Secreção; Colágeno; Fibrinogênio; Protease

KEYWORDS:

Lagochilascaris minor; Metalloprotease; Excretory/secretory products; Collagen; Fibrinogen; Protease

***Lagochilascaris minor* MIGRA ATRAVÉS DE TECIDOS E SECRETA METALOPROTEASES COM ESPECIFICIDADE PARA FIBRINOGENÍO E COLÁGENO NATIVO**

RESUMO

Lagochilascaris minor (Leiper, 1909) um ascarídeo descrito há quase um século, é o agente etiológico da lagochilascarirose humana, uma helmintose emergente, de caráter crônico e às vezes fatal, para a qual ainda não há tratamento satisfatório. Este parasito tem notável capacidade migratória por tecidos do hospedeiro, realizando verdadeiros túneis nos tecidos envolvidos. Neste estudo, a larva de 3^o estágio (L3) de *L. minor* migrou da luz intestinal para musculatura esquelética e tecido subcutâneo de camundongos experimentalmente infectados, atravessando mucosa, membranas basais dos vasos e parênquimas hepático e pulmonar. No hospedeiro definitivo, o parasito realizou incursões pelo tecido de pacientes promovendo tumorações nas regiões retroauricular e cervical, bem como lesões osteolíticas no ouvido médio, mastóide, sistema nervoso central e coluna cervical. Enzimas proteolíticas de helmintos podem facilitar a invasão, migração, evasão da resposta imune, o acesso a nutrientes e o desenvolvimento do parasito no organismo do hospedeiro. A atividade de metaloproteases dos produtos de excreção/secreção (ES) de L3 de *L. minor* foi avaliada por SDS-PAGE que revelou duas atividades gelatinolíticas principais. A atividade proteolítica ótima ocorreu em pH neutro/alcalino e estava associada à presença de metaloproteases de 59 (SM59_{Lm}) e 114 (SM114_{Lm}) kDa. Posteriormente, os produtos de ES hidrolisaram fibrinogênio e colágeno tipo I em pH neutro, mas não degradaram BSA. Além disto, foi demonstrado que metaloproteases presentes em produtos de ES hidrolisam a estrutura de tripla hélice de fibras de colágeno tipo I (colágeno nativo) presentes em mesentério de camundongo. Estes resultados sugerem que metaloproteases de produtos de ES de L3 podem facilitar a migração de *L. minor* por tecidos do hospedeiro, através da hidrólise do colágeno da matriz extracelular além de promover a evasão dos mecanismos hemostáticos do hospedeiro, através da degradação do fibrinogênio.

***Lagochilascaris minor* MIGRATES THROUGH TISSUES AND SECRETES
METALLOPROTEASES WITH SPECIFICITY FOR FIBRINOGEN AND NATIVE COLLAGEN**

ABSTRACT

Lagochilascaris minor (Leiper, 1909), an ascarid described almost a century ago, is the causative agent of human lagochilascariasis, an emergent helminthiasis often chronic and sometimes fatal, for which efficacious therapy is not available. This parasite has an impressive migrating capacity through host tissues and its pathways may become real tunnels in the infected tissues. In this study, third stage larvae (L3) of *L. minor* migrated from intestinal lumen to skeletal muscles and subcutaneous tissues of experimentally infected mice, crossing mucosa, basal membranes of vessels, hepatic and pulmonary parenchyma. In the definitive host, the parasite migrated through patient tissues promoting tumors in the cervical and retroauricular areas and osteolytic lesions in the middle ear, mastoid, central nervous system and cervical spine. Proteolytic enzymes of helminths can facilitate invasion, migration, evasion from immune response, nutrition and parasite development in the host. The activities of metalloprotease in excretory/secretory (ES) products from L3 of *L. minor* were evaluated by SDS-PAGE, which showed two major gelatinolytic activities. Optimal proteolytic activity was found to occur at neutral/alkaline pH and was associated with two *L. minor*-secreted metalloproteases of 59 (SM59_{Lm}) and 114 kDa (SM114_{Lm}). It was next showed that ES products of L3 were able to hydrolyze fibrinogen and collagen I at neutral pH, but not BSA. Furthermore, it was demonstrated that ES products of L3 mediate hydrolysis of the triple helical structure of collagen I fibers in mouse mesentery. These results suggest that ES proteases of L3 might facilitate both *L. minor* migration through host tissues by hydrolyzing collagens of the extracellular matrix and evasion from host hemostatic mechanisms by degrading fibrinogen.