



PATOLOGIA PULMONAR NECRÓTICA EM MODELO MURINO DE TUBERCULOSE: PAPEL DOS NEUTRÓFILOS, DAS METALOPROTEINASES DE MATRIZ-8 E -9 E DA MIELOPEROXIDASE

Andreza Linhares Rezende, Fabrício Moreira Almeida, Thatiana Lopes Biá Ventura Simão, Elena Lassounskaia

Tuberculose (TB) é uma doença infecciosa crônica causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) que, em casos graves, induz a necrose irreversível nos pulmões como resultado de reações inflamatórias. O modelo da TB em camundongos C57BL/6, relativamente resistentes a micobactéria, é amplamente utilizado na pesquisa da TB. Entretanto, esses camundongos apresentam pouca patologia necrótica. O uso de isolados clínicos de Mtb altamente virulentos para infecção nos permitiu induzir pneumonia necrótica nestes animais. Esta patologia está associada ao intenso recrutamento de neutrófilos e fagócitos mononucleares acompanhado pela morte necrótica das células no local da inflamação. Neste estudo nós verificamos o papel dos neutrófilos e de metaloproteinases de matriz (MMPs) produzidas por estas células na patologia pulmonar necrótica induzida no camundongo C57BL/6. Para isso, os camundongos foram infectados e tratados com anticorpos monoclonais anti-Gr-1 para imunodepleção de neutrófilos. A histopatologia pulmonar foi avaliada nos dias 21 e 28 após a infecção (p.i.). O influxo de neutrófilos nos pulmões foi monitorado por citometria de fluxo. A produção de MMP-8, -9 e de MPO foi verificada por teste imunoistoquímico de seções dos pulmões e as MMPs tiveram suas atividades analisadas por zimografia a partir do lavado broncoalveolar e dos sobrenadantes de cultura das células pulmonares ex vivo. No dia 28 p.i. pela cepa hipervirulenta M299, a periferia das lesões necróticas apresenta áreas de alveolite com infiltrado composto de neutrófilos e macrófagos, enquanto a área central evidencia necrose caseosa com grande número de bacilos extracelulares. A análise imunoistoquímica dos pulmões revelou intensa marcação de MMP-8, MMP-9 e de MPO na área de necrose e marcação menos intensa nos alvéolos infiltrados por leucócitos. O tratamento dos animais com anti-Gr-1, reduziu o número de neutrófilos no pulmão. Foi observada infiltração granulomatosa típica, com predominância de macrófagos e sem áreas necróticas. Nossos resultados demonstram que os neutrófilos, que liberam MMP-8, -9 e MPO como resultado da morte celular no local de infecção, contribuem para a patologia necrótica observada em camundongos C57BL/6 infectados com a cepa hipervirulenta M299.

Palavras-chave: Tuberculose, Neutrófilos, Metaloproteinases de matriz.
Instituição de fomento: UENF, CAPES, FAPERJ.