



CEPA HIPERVIRULENTA MTB INDUZ PATOLOGIA PULMONAR NECRÓTICA ATRAVÉS DE RECRUTAMENTO DE NEUTRÓFILOS E INDUÇÃO DE ALTOS NÍVEIS DE MMP-8 E -9 QUE PODEM SER REDUZIDOS PELO TRATAMENTO COM INIBIDORES DE MMPS

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

Tuberculose é uma doença infecciosa crônica causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) que pode induzir necrose irreversível nos pulmões. O modelo da TB em camundongos C57BL/6, relativamente resistentes a micobactéria, apresenta pouca patologia necrótica. O uso de isolados clínicos de Mtb hipervirulentos nos permitiu induzir pneumonia necrótica que está associada ao intenso recrutamento de neutrófilos e fagócitos mononucleares, acompanhado pela morte necrótica de células no local da inflamação e formação de áreas com necrose caseosa. Neste estudo, nós verificamos o papel de metaloproteinases de matriz (MMPs) produzidas por células inflamatórias na patologia pulmonar necrótica. Camundongos foram infectados e tratados com inibidores de MMPs, doxiciclina e 2-2 biperidina, e com anticorpos monoclonais anti-Gr-1 para imunodepleção de neutrófilos. A histopatologia pulmonar foi avaliada nos dias 28 e 45 após a infecção (p.i.). O influxo de neutrófilos nos pulmões foi monitorado por citometria de fluxo. A produção de MMP-8, MMP-9 e de MPO no pulmão foi verificada por teste imunoistoquímico. A atividade de MMPs secretadas por células do pulmão foi quantificada por zimografia a partir do lavado broncoalveolar e de sobrenadantes de cultura das células pulmonares *ex vivo*. Os isolados clínicos mais virulentos induziram maior nível da produção de MMPs que isolados menos virulentos ou a cepa H37Rv. No dia 28 p.i. com cepa hipervirulenta M299, a periferia das lesões necróticas apresenta áreas de alveolite e infiltrado com neutrófilos e macrófagos, enquanto a área central evidencia necrose caseosa com grande número de bacilos extracelulares. Quando os animais foram tratados com inibidores de MMPs observou-se redução da necrose e área da patologia. O tratamento dos animais com anti-Gr-1, reduziu o número de neutrófilos no pulmão. Nestes animais, observou-se infiltração granulomatosa típica, com predominância de macrófagos e sem necrose. Nossos resultados demonstram que 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. O tratamento com os inibidores de MMPs pode prevenir o desenvolvimento da necrose no pulmão.

Palavras-chave: Tuberculose, Neutrófilos, Metaloproteinases de matriz.

Instituição de fomento: UENF, CAPES, FAPERJ.