



PEDRO SOUTO RODRIGUES

Programa de Pós-Graduação
em PGBB

CONTATO:

pedro.rodrigues@msn.com

EMAIL:

pedro.rodrigues@msn.com

Pedro Souto Rodrigues

Edital recém-doutor UENFFAPERJ/UENF - Edital 01/2021

Colaborador da(s) disciplina(s): Biologia Celular Geral e Parasitologia Geral

Mecanismo evasivo de merozoítos de *Plasmodium chabaudi* na infecção de macrófagos murinos: óxido nítrico e fosfatidilserina

A malária é causada por parasitos do gênero *Plasmodium* sendo um grande problema mundial. Modelos experimentais têm gerado inúmeras contribuições para a compreensão da biologia do parasito e da doença. A infecção de camundongos por *Plasmodium chabaudi* é um dos modelos mais próximos da doença humana. Durante a infecção no estágio sanguíneo, merozoítos de *Plasmodium* spp. infectam e sobrevivem em outras células, além dos eritrócitos, incluindo macrófagos. Macrófagos ativados classicamente produzem óxido nítrico (NO), um mediador inflamatório com efeito microbicida. No entanto, a infecção de macrófagos por alguns protozoários parasíticos causa redução da produção de NO. Um mecanismo evasivo envolvido nessa redução consiste na exposição de fosfatidilserina (PS) pelas formas infectivas desses parasitos. PS é um fosfolípídeo presente na membrana plasmática voltado para o meio intracelular em células viáveis. No entanto, PS é exposta por células apoptóticas, sendo o principal ligante de reconhecimento para fagocitose por macrófagos. Ademais, a exposição da PS por células apoptóticas gera resposta anti-inflamatória em macrófagos. O mecanismo de evasão denominado "mimetismo apoptótico" conceitua que protozoários patogênicos expõem PS proporcionando invasão e resposta anti-inflamatória nas células hospedeiras como macrófagos. Resultados preliminares mostraram que cerca de 50% da população de merozoítos de *P. chabaudi* expõe PS, sendo um indício que o parasito evade da ação microbicida de macrófagos pelo mimetismo apoptótico. Portanto, nossa hipótese é que merozoítos de *P. chabaudi* expondo PS infectam macrófagos residentes (não ativados) e impedem a sua ativação. Assim, conseguem permanecer em um estado latente em macrófagos não ativáveis usando-os como reservatórios. A exposição de PS por merozoítos de *P. chabaudi* será confirmada e macrófagos peritoneais de camundongo serão infectados com essas formas com e sem o bloqueio da PS. Analisaremos a entrada e persistência do parasito em macrófagos e produção de NO. Ademais, será verificado se macrófagos residentes infectados conseguem ser ativados. Pretendemos melhor entender a biologia de merozoítos de *P. chabaudi* e sua relação com macrófagos, possibilitando o desenvolvimento de novas terapias.

Evasive mechanism of *Plasmodium chabaudi* merozoites in murine macrophage infection: nitric oxide and phosphatidylserine

Malaria is caused by parasites of the genus *Plasmodium* and is a major worldwide problem. Experimental models have generated numerous contributions to the understanding of the biology of the parasite and the disease. *Plasmodium chabaudi* infection of mice is one of the closest models of human disease. During blood stage infection, *Plasmodium* spp. infect and survive in cells other than erythrocytes, including macrophages. Activated macrophages classically produce nitric oxide (NO), an inflammatory mediator with a microbicidal effect. However, infection of macrophages by some parasitic protozoa causes reduced NO production. An evasive mechanism involved in this reduction is the exposure of phosphatidylserine (PS) by the infective forms of these parasites. PS is a phospholipid present in the plasma membrane facing the intracellular medium in viable cells. However, PS is exposed by apoptotic cells, being the main recognition ligand for phagocytosis by macrophages. Furthermore, the exposure of PS by apoptotic cells generates an anti-inflammatory response in macrophages. The evasion mechanism called "apoptotic mimicry" conceptualizes that pathogenic protozoa expose PS providing invasion and anti-inflammatory response in host cells such as macrophages. Preliminary results showed that about 50% of the merozoite population of *P. chabaudi* exposes PS, which is an indication that the parasite evades the microbicidal action of macrophages by apoptotic mimicry. Therefore, our hypothesis is that *P. chabaudi* merozoites exposing PS infect resident (non-activated) macrophages and prevent their activation. Thus, they manage to remain in a latent state in non-activatable macrophages using them as reservoirs. PS exposure by *P. chabaudi* merozoites will be confirmed and mouse peritoneal macrophages will be infected with these forms with and without PS blockade. We will analyze the entry and persistence of the parasite in macrophages and NO production. Furthermore, it will be verified whether infected resident macrophages can be activated. We intend to better understand the biology of *P. chabaudi* merozoites and their relationship with macrophages, enabling the development of new therapies.