

Neste seminário vou falar sobre o artigo *Entamoeba histolytica* e *Entamoeba dispar*: comparações entre moléculas consideradas importantes para a destruição do tecido do hospedeiro, escrito por Tannich em 1998.

Antes de começar a falar do artigo propriamente dito, vamos relembrar alguns aspectos da amebíase. A amebíase é uma doença causada por protozoário, *Entamoeba histolytica* e *Entamoeba dispar*, e que vai atingir cerca de 10% da população mundial. Ela é considerada a segunda causa de morte por protozoário em todo o mundo.

A *E. histolytica* e a *E. dispar* são morfologicamente idênticas, elas se diferenciam em alguns parâmetros bioquímicos, imunológicos e genéticos. Quanto à morfologia, elas possuem duas formas evolutivas principais: trofozoíto e cisto.

**Ciclo biológico:** Ele se inicia com a ingestão de cistos maduros. Esses cistos vão passar por todo o trato gastrointestinal até chegar ao intestino delgado, lá vai ocorrer o desencistamento com liberação dos metacistos. Os metacistos vão sofrer divisões dando origem aos trofozoítos, que vão migrar para o intestino grosso e lá vão colonizar. Por algum motivo desconhecido, os trofozoítos se desprendem da parede do intestino, sofrem desidratação e se transformam em cistos. Esses cistos são primeiramente mononucleados, mas logo sofrem divisões nucleares. A partir daí, são eliminados nas fezes e vão contaminar água e alimentos.

A *E. histolytica* é caracterizada por sua capacidade de destruir tecidos levando a alterações patológicas, como colites ulcerativas ou abscessos em diversos órgãos, principalmente no fígado. Durante os últimos anos, desenvolveu-se um protocolo para culturas de trofozoítos isolados de *E. histolytica* e por conta disso, os mecanismos envolvidos na destruição dos tecidos foram estudados *in vitro*. O artigo relata as principais moléculas para patogenicidade da *E. histolytica*, ressaltando os mecanismos de patogenicidade e comparando com a *E. dispar*.

Os estudos realizados indicaram que pelo menos três mecanismos da ameba são importantes para a invasão patogênica do tecido: 1) aderência da ameba ao tecido do hospedeiro, mediada pela lectina ligante de galactose/N-acetilgalactosamina; 2) morte celular do hospedeiro por conta dos amebaporos; 3) proteólise da matriz extracelular do hospedeiro mediada por cisteína proteinases.

**Lectina Gal/GalNAc:** A lectina ligante de Galactose/N-acetilgalactosamina medeia a aderência da ameba às células do hospedeiro e essa aderência é importante para a colonização do intestino, na qual a ameba se liga às mucinas do colon e também é um pré-requisito para destruição do tecido do hospedeiro (mucina = glicoproteína do muco).

A lectina ligante de Gal/GalNAc é uma glicoproteína associada à membranas formada por 2 subunidades: a subunidade pesada (170KDa) e a subunidade leve (35 KDa). A subunidade pesada tem um grande conteúdo de resíduos de cisteína. Os resíduos de cisteína tem função estrutural e previne a quebra e degradação do receptor por proteases intestinais.

Comparações entre a *E. histolytica* e a *E. dispar* revelaram que ambas espécies possuem receptores de lectina quase idênticos e que possuem a mesma eficiência. O artigo não relata como a *E. histolytica* e a *E. dispar* possuem a lectina e somente a *E. histolytica* é patogênica. Ele relata que fatores adicionais, que não são citados, são necessários para a *E. histolytica*

induzir a destruição do tecido. No entanto, eu achei numa tese que a *E. dispar* não é patogênica devido a pequena diferença na lectina (elas possuem 79 a 86% de homologia) e a quantidade da lectina, que na *E. dispar* é inferior.

**Amebaporos:** Após o contato entre as amebas e as células-alvo, ocorre a lise celular. Essa lise se dá através da formação dos amebaporos. Amebaporos são proteínas formadoras de canal. Amebaporos possuem 77 resíduos de aminoácidos formando uma estrutura compacta de 4  $\alpha$ -hélices anfipáticas que são estabilizadas por 3 pontes dissulfeto.

Os amebaporos se inserem na membrana plasmática e formam canais preenchidos com água e através desses canais passam íons e moléculas livremente resultando em lise osmótica da célula-alvo. Outra função dos amebaporos é sua atividade contra bactérias, por alterar a integridade das membranas plasmáticas. Já foram identificadas três isoformas dos amebaporos: a isoforma A, a isoforma B e a isoforma C. As três isoformas são muito parecidas estruturalmente, mas estão presentes em diferentes quantidades na *E. histolytica*, sendo a isoforma A mais abundante, seguida pela B e depois pela C. Os três amebaporos são capazes de causar lise osmótica, porém a isoforma C tem uma maior eficácia citolítica que os outros dois.

Na *E. dispar*, no entanto, só são encontradas as isoformas A e B e em concentrações reduzidas quando comparadas com a *E. histolytica*.

**Cisteínas proteinases:** As cisteínas proteinases são as principais enzimas proteolíticas encontradas em grande quantidade em *E. histolytica*. Elas tem função de degradação de componentes da matriz extracelular, eliminando obstáculos mecânicos para que a entamoeba *histolytica* possa invadir o tecido. Existem diferentes tipos de cisteína proteinases (a 1, a 2, e etc).

As cisteínas proteinases EhCP1, EhCP2 e EhCP5 são responsáveis por 90% da atividade total das cisteínas proteinases da *E. histolytica*. Na *E. dispar*, só é encontrada a EhCP2.

Resumindo tudo que eu falei no mecanismo de invasão da *E. histolytica* no tecido do hospedeiro. Primeiro, vai ocorrer a aderência da ameba ao muco do cólon do hospedeiro, essa aderência é mediada pela lectina ligante de galactose/N-acetilgalactosamina. Após a aderência, já começam a ser secretadas as cisteínas proteinases, para degradar a matriz extracelular e eliminar os obstáculos mecânicos para a invasão do tecido. A partir daí a ameba vai secretar os amebaporos, que vão causar lise celular, permitindo a invasão do tecido do hospedeiro. A *E. dispar* possui lectinas ligantes de galactose/N-acetilgalactosamina, então a *E. dispar* vai conseguir se aderir ao muco do cólon. No entanto, ela não possui cisteínas proteinases tão eficazes como as da *E. histolytica*, portanto, ela não vai conseguir eliminar os obstáculos mecânicos para invasão tecidual. E ela também não possui a isoforma C de amebaporo, que é considerado o que tem melhor capacidade citolítica. Então, se a *E. dispar* causar lise celular, vai ser local e com menor eficácia, não conseguindo invadir o tecido e causar as alterações que a *E. histolytica* causa.