



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA
MESTRADO EM BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA

Impacto da esquistossomose mansônica no perfil lipídico e nas concentrações plasmáticas das apolipoproteínas A-I e B.

Orientando: Adenor Almeida Pimenta Filho

Orientadora: Profa. Dra. Vera Lúcia de Menezes Lima

Recife, 2009



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA
MESTRADO EM BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA

Impacto da esquistossomose mansônica no perfil lipídico e nas concentrações das apolipoproteínas A-I e B

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Bioquímica e Fisiologia como requisito final para a obtenção do título de Mestre em Bioquímica e Fisiologia pela Universidade Federal de Pernambuco.

Orientando: Adenor Almeida Pimenta Filho

Orientadora: Profa. Dra. Vera Lúcia de Menezes Lima

Recife, 2009

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus pela minha existência.

Aos meus pais, pelo apoio que sempre me foi dado e por ter acreditado em minha capacidade.

A toda minha família, pelo incentivo.

À Andreika, por ter estado sempre do meu lado, nos últimos 5 anos, em todos os momentos da minha vida.

À Profa. Dra. Vera Lúcia de Menezes Lima por ter acreditado no meu potencial e pelas oportunidades que me tem proporcionado.

Aos meus mais que colegas de Laboratório, meus amigos: Tiago Gomes, Caíque, Luciana, Janaína, Renato, César, Tiago Ferreira, Gisele, Dewson, Ana Lenira, Olivá e Cleideana.

Em especial a Bianka Santana dos Santos uma grande amiga dentro e fora do laboratório, que me incentivou na vida acadêmica desde a minha iniciação científica.

À Profa. Dra. Ana Lúcia Coutinho pelo grande apoio dado ao trabalho e por ter viabilizado a realização das coletas nos pacientes infectados no serviço de ultrassonografia do setor gastroenterologia do Hospital das Clínicas de Pernambuco – UFPE.

À equipe da Unidade de Laboratório do Hospital das Clínicas de Pernambuco UFPE, nas pessoas de Zilma, Adriana, Ana Aparecida, Verônica e Wânia pela colaboração.

A todos os técnicos do departamento em que esse trabalho foi realizado, entretanto em especial a duas pessoas fundamentais: Sr. João Virginio e Sr. Albérico Real.

A todos os meus queridos amigos de turma, entre outros. Que sempre estão presentes nos meus bons momentos de descontração.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE), e à CAPES pelo apoio financeiro.

RESUMO

A esquistossomose é uma doença parasitária intravascular presente em regiões de climas tropical e subtropical que acomete, aproximadamente, 200 milhões de pessoas no mundo. Estudos utilizando animais infectados têm demonstrado alterações no metabolismo de lipídios. Entretanto, estudos têm reportado diferenças entre as alterações observadas nos animais e humanos. Desta forma, o presente trabalho teve como objetivo avaliar alterações no perfil lipídico e das apolipoproteínas A-I e B em pacientes portadores da esquistossomose crônica. Amostras de sangue foram coletadas em 136 indivíduos infectados, encaminhados pelo serviço de ultrassonografia do setor gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e em 90 indivíduos saudáveis. Os parâmetros lipídicos foram obtidos por métodos enzimáticos colorimétricos, exceto a VLDL-c e o LDL-c que foram calculados pela equação de Friedwald. Os níveis plasmáticos de Apo A-I e Apo B foram determinados por imunoturbidimetria. Os resultados mostraram que os indivíduos infectados apresentaram níveis diminuídos de Colesterol total, LDL-c, HDL-c e Apo A-I, e níveis elevados de Triglicerídeos, VLDL-c e Apo B, quando comparados com o grupo controle. A relação Apo B/Apo A-I também foi significativamente ($p < 0,0001$) mais elevada nos indivíduos infectados em comparação ao grupo controle. Os resultados também sugerem que a esquistossomose mansônica crônica influi diretamente para elevação da relação Apo B/Apo A-I (O. R. 5,3/ $p = 0,0477$). Desta maneira, observou-se que a esquistossomose mansônica crônica provoca alterações no metabolismo lipídico e das apolipoproteínas A-I e B semelhantes aquelas apresentadas por indivíduos portadores de doenças crônicas degenerativas não transmissíveis como, por exemplo, a *diabetes mellitus*, obesidade e aterosclerose.

Palavras-chaves: esquistossomose, lipídios, Apolipoproteína A-I, Apolipoproteína B.

ABSTRACT

Schistosomiasis is a parasitic disease that affects 200 million people worldwide. Research using infected animal has shown changes in lipid metabolism. However, studies reports there differences between the changes observed in animals and human. Thus, this study aimed to evaluate alterations in lipids and apolipoprotein A-I and B concentration in the various chronic phases of schistosomiasis mansoni. This study was done in 226 individuals, samples of blood plasma amongst those 136 carriers of chronic schistosomiasis guided at the *Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco*, and 90 control individuals. Lipid profile in these individuals was determined by enzymatic-colorimetric methods, except VLDL-cholesterol and LDL-cholesterol was calculated by Friedewald's equation. Plasma levels of Apolipoprotein A-I and Apolipoprotein B were determined by immuneturbidimetric assay. The results showed that infected individuals had reduced levels of total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and Apo A-I, and high levels of triglycerides, VLDL-c and Apo B, when compared to the control group. The Apo B/Apo A-I ratio was significantly ($p<0,0001$) high in patients with chronic schistosomiais. Furthermore, logistic regression demonstrated that chronic schistosomiasis increases the Apo B/Apo A-I ratio (O.R. 5.3; $p=0.0477$). Therefore, it was observed that chronic schistosomiasis causes significant changes in lipid and apolipoprotein AI and B metabolism, including similar those observed in chronic degenerative not transmissible disease as for example *diabetes mellitus*, obesity and atherosclerosis.

Keywords: Schistosomiasis, lipids, Apolipoprotein A-I, Apolipoprotein B.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA: Análise de Variância

Apo A-I: Apolipoproteína A-I

Apo B: Apolipoproteína B

DCDNT: Doença Crônica Degenerativa Não Transmissível

DCV: Doença Cardiovascular

FI: Forma Intestinal

FHE: Forma Hepatoesplênica

FHI: Forma Hepatointestinal

HDL: *High Density lipoprotein*

IDL: *Intermediate Density lipoprotein*

IL: Interleucina

INF- γ : Interferon Gama

LCAT: Lecitina Acil-Transferase

LDL: *Low Density Lipoprotein*

O. R.: *Odds Ratio*

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral Alfa

VLDL: *Very Low Density Lipoprotein*

LISTA DE FIGURAS

1. INTRODUÇÃO

Figura 1. Distribuição global da esquistossomose e seu estado de controle.....09

Figura 2. Morfologia do *Schistosoma mansoni*.....10

Figura 3. Ciclo de vida do *S. mansoni*.....11

Figura 4. À esquerda, paciente apresentando ascite e circulação colateral. À direita esôfago apresentando varizes esofagianas.....14

4. CAPÍTULO I

Figure 01: Plasma levels of total cholesterol, LDL-c, VLDL-c, HDL-c and triglyceride of infected individuals according to the form of schistosomiasis compared to the control group.....43

Figure 02: Plasma levels of Apo A-I, Apo B and Apo B/Apo A-I ratio of infected individuals according to the form of schistosomiasis compared to the control group.....44

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	09
2.	OBJETIVOS.....	18
2.1.	Geral.....	18
2.2.	Específicos.....	18
3.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19
4.	RESULTADOS.....	26
4.1.	ARTIGO: Impact of chronic schistosomiasis on lipid profile and plasmatic concentration of apolipoproteins A-I and B.....	26
4.1.1.	Abstract.....	26
4.1.2	Introduction.....	29
4.1.3	Materials and Methods	30
4.1.4	Results.....	32
4.1.5	Discussion.....	32
4.1.6	Acknowledgements.....	36
4.1.7	References.....	36
4.1.8	Figures.....	43
4.1.9	Figures Legends.....	45
5.	CONCLUSÕES.....	46

1. INTRODUÇÃO:

A esquistossomose ou bilharzíase é uma doença parasitária intravascular, que está presente em regiões de climas tropical e subtropical causada por helmintos trematódeos do gênero *Schistosoma*. Estima-se que ao redor do mundo existam, aproximadamente, 200 milhões de pessoas infectadas e que outros 600 milhões de pessoas vivam em condições de risco. Estudos epidemiológicos revelam que 76 países e territórios são endêmicos para esta parasitose (Figura 01). Entretanto, 85% dos casos concentram-se no continente africano (ENGELS *et al.*, 2002, RIDI *et al.*, 2004).

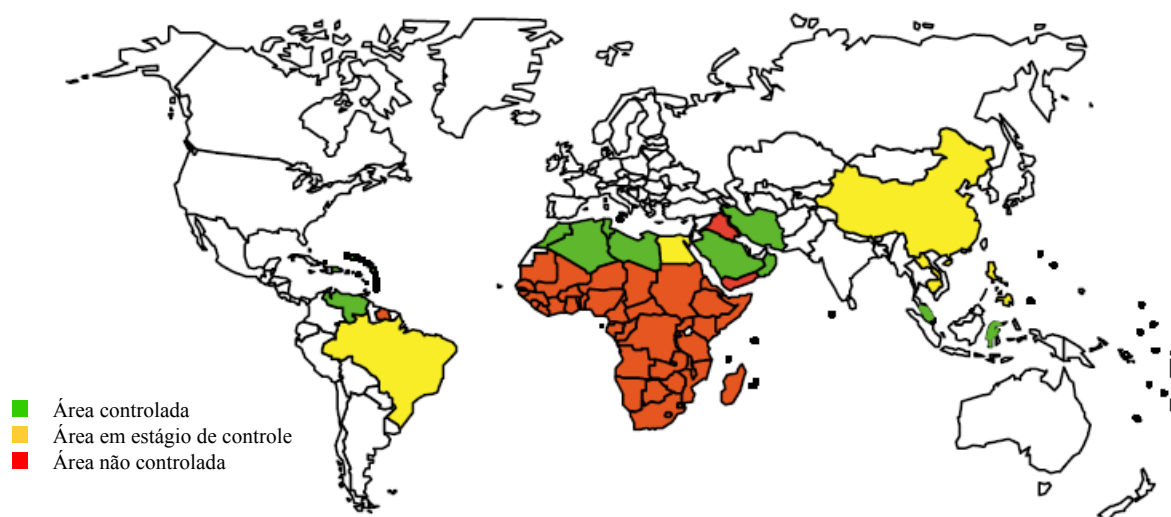


Figura 01: Distribuição global da esquistossomose e seu estado de controle (ENGELS *et al.*, 2002).

O primeiro caso de esquistossomose humana foi descrito pelo patologista alemão Theodore Maximilian Bilharz (1825-1862). Após fazer autópsias em indivíduos infectados no Egito, ele descreveu os vermes adultos, machos e fêmeas, ambos parasitando o sistema porta e a bexiga. Também descreveu a morfologia do ovo com sua peculiar espícula terminal. Os parasitos foram denominados *Distomum* (*Schistosoma*) *haematobium*. Contemporaneamente ao patologista alemão, no Japão, outros pesquisadores relatavam à ocorrência de outro trematoda de morfologia similar

que parasitava o sistema porta, o *Shistosoma japonicum*. Em 1907, na Inglaterra, Luigi Sambon (1865-1931) observou a ocorrência de ovos com espículas laterais nas fezes de indivíduos doentes, que mais tarde denominara ovos de *S. mansoni*. No Brasil, o primeiro caso da esquistossomose mansônica foi descrito em 1907 por Pirajá da Silva no estado da Bahia (COON, 2005; AMARAL *et al.*, 2006).

O gênero *Schistosoma* possui várias espécies que infectam animais e algumas que acometem o homem. Contudo, existem três espécies de maior interesse médico: *S. haematobium*, *S. japonicum* e *S. mansoni*. Estes vermes são brancos ou cinzas, medem 7-20 mm de comprimento, possuem um tegumento complexo por onde absorvem os nutrientes oriundos do hospedeiro e excretam metabólitos. Diferentemente de outros trematódeos, estes parasitas apresentam dimorfismo sexual, sendo os machos achatados dorso-ventralmente e com uma fenda longitudinal, denominado canal ginecóforo, onde abriga as fêmeas que são cilíndricas e afiladas (Figura 02) (GRYSEELS *et al.*, 2006).



Figura 02: Morfologia do *S. mansoni* (Disponível em: http://vineetgupta.files.wordpress.com/2008/06/schistosoma_mansoni2.jpg, acessado em 12/01/09, 23:19h)

As fêmeas destes parasitos podem produzir centenas de ovos por dia (B), que são eliminados pelas fezes (*S. japonicum* e *S. mansoni*) ou pela urina (*S. haematobium*)

de indivíduos infectados. Cada um desses ovos possui uma larva ciliada denominada miracídio (C). Quando os ovos entram em contato com a água, sob condições ideais de luz e temperatura, eclodem liberando os miracídios, que nadam até encontrar o caramujo (D), o hospedeiro intermediário. Após a penetração no caramujo, os miracídios multiplicam-se assexuadamente em esporocistos que darão origem as cercárias. Cerca de 4-6 semanas depois da penetração, as cercarias (E) saem do caramujo e permanecem nadando no meio aquático por até 72h. Quando o indivíduo entra em contato com coleções de águas contaminadas, as cercárias penetram ativamente através da pele, transformam-se em esquistossômulos e migram pela corrente sangüínea passando pelos pulmões, local de alongamento, até chegar ao sistema porta-hepático, onde alcançam a maturidade sexual (A) e finalmente seguem para as veias mesentéricas para ovoposição (Figura 03) (BLANCHARD, 2004).

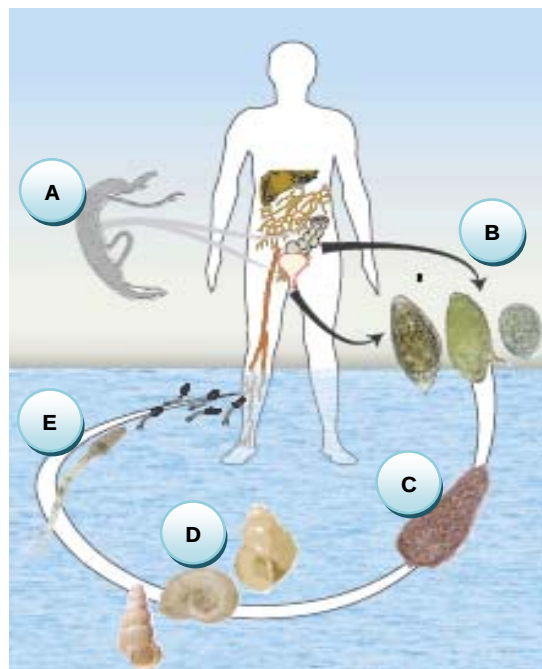


Figura 03: Ciclo de vida do *S. mansoni* (GRYSEELS *et al.*, 2006)

Dentre as espécies do gênero *Schistosoma*, o *S. mansoni* é o agente etiológico da esquistossomose no Brasil que, apesar de ter sua origem africana, teria sido introduzido na região no período colonial através do tráfico de escravos oriundos daquele continente. O sucesso da perpetuação do parasito na região foi atribuído a dois fatores principais: condições climáticas semelhantes ao *habitat* original e a existência de um hospedeiro intermediário compatível com o seu ciclo de vida, os moluscos do gênero *Biomphalaria*. No Brasil, existem três espécies deste gênero: *B. glabrata*, *B. straminea*, *B. tenagophila* (PARAENSE, 1983; GRYSEELS *et al.*, 2006). Destas três espécies o *B. glabrata* é o que apresenta maior susceptibilidade a infecção pelo *S. mansoni* devido ao seu maior tamanho, melhor adaptação ao parasito e um maior número de larvas infectantes liberadas (MALAGUEÑO *et al.*, 1994).

Estima-se que no Brasil existam cerca de 2,5 milhões de casos da esquistossomose mansônica, sendo bastante endêmico na região nordeste. O estado de Pernambuco – Nordeste – Brasil possui uma das prevalências médias mais elevadas de pessoas infectadas pelo *S. mansoni*, com uma concentração dos casos predominantemente nas zonas da mata e litorânea (AMARAL & PORTO, 1994; BARBOSA *et al.*, 1996; BARBOSA *et al.*, 2001; BARBOSA *et al.*, 2006).

A patologia da esquistossomose mansônica é dividida em duas fases: fase aguda e fase crônica (GRYSEELS, 2006). A fase aguda é caracterizada por uma reação imune decorrente da penetração das cercárias através da pele do hospedeiro, é autolimitante e resolvida espontaneamente. Os principais sintomas da fase aguda são: diarreia, febre, perda de peso, tosse, mialgia, atralgia, eosinofilia, leucocitose e urticária (dermatite cercariana). Geralmente não é observada nas populações de áreas endêmicas, sendo mais comum em indivíduos oriundos de áreas não-endêmicas que entram em contato com antígenos do parasito pela primeira vez (CALDAS *et al.*, 2008).

A fase crônica é caracterizada pelo comprometimento de órgãos e tecidos ocasionados por reações granulomatosas, que são desencadeadas pela deposição dos ovos do parasito nos mesmos. De acordo com os órgãos envolvidos e seu grau de comprometimento, a fase crônica é subdividida em três subfases: fase intestinal (FI), fase hepatointestinal (FHI) e fase hepatoesplênica (FHE) (BLANCHARD, 2004; GRYSEELS, 2006). Tradicionalmente, a ultra-sonografia tem sido o método mais utilizado para diagnóstico e acompanhamento de pacientes esquistossomóticos crônicos possibilitando, inclusive, a caracterização das subfases (BEZERRA *et al.*, 2004).

A FI é caracterizada por lesões nas alças intestinais promovidas pela postura dos ovos, pela fêmea do parasito, nos vasos sangüíneos do plexo mesentérico causando granulomas, pseudopólipos e microulcerações na mucosa intestinal. Enquanto que a FHI constitui uma fase intermediária entre a FI e a FHE, onde podem ser observadas as primeiras lesões granulomatosas no fígado, decorrente da deposição dos ovos (GRYSEELS, 2006).

A FHE é a estágio mais avançado da doença e geralmente se estabelece após a primeira década da infecção, sendo encontrada principalmente em áreas hiperendêmicas onde ocorrem reinfeções sucessivas. No decorrer desta fase observa-se maior grau de lesões hepáticas, alterações fisiopatológicas e manifestações clínicas (ABDALLAHI *et al.*, 1999). A entidade anátomo-patológico característica da FHE é representada pela lesão peri-portal, descrita por Symmers em 1904, conhecida como fibrose de Symmers, que é resultante de uma intensa neoformação conjuntiva nos sinusóides hepáticos, desencadeada por antígenos solúveis secretados pelos ovos viáveis. Durante esta fase também pode ser observado o aparecimento de varizes esofagianas, que podem se romper e ocasionar hemorragias digestivas; circulação colateral e ascíte causada pela combinação da hipoalbuminemia e hipertensão portal (Figura, 04); aumento no tamanho

do baço (esplenomegalia) resultante da congestão da circulação porta-hepática e proliferação celular acentuada do sistema fagocítico-mononuclear; hiperesplenismo, que leva ao aparecimento de anemia, leucopenia e trombocitopenia (ANDRADE *et al.*, 1962; STAVITSKY, 2004; GRYSEELS *et al.*, 2006).



Figura 04: À esquerda, paciente apresentando ascite e circulação colateral. À direita, esôfago apresentando varizes esofagianas (disponível em: www.hepatocentro.com.br, acessado em 13/01/09 16:11h).

De acordo com as fases da doença, o hospedeiro expressa diferentes padrões de resposta imune, que são mediadas por células T auxiliares CD4+. Durante a fase aguda o padrão citocínico Th1 (IL-2, TNF- α e IFN- γ) é predominantemente expresso, estando relacionado com funções citotóxicas e inflamatórias. Enquanto que na fase crônica predomina o padrão Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13) que tem um papel estimulante para produção de anticorpos, principalmente IgE, proliferação e ativação de eosinófilos. O balanço entre as respostas Th1/Th2 está relacionado com a regulação da intensidade da reação granulomatosa bem como do grau de fibrose hepática observado. O equilíbrio estabelecido entre estes padrões citocínicos é determinante para a sobrevivência mútua na relação parasito hospedeiro (BRUNET *et al.*, 1998; WYNN *et al.*, 2004; ABATH *et al.*, 2006; Caldas *et al.*, 2008).

O tratamento clínico padrão da esquistossomose é baseado na utilização de drogas esquistossomicidas, principalmente a Oximiniquine e o Praziquantel. Atualmente, o Praziquantel, um derivado pirazino-isoquinolona, tem sido a droga de escolha para o tratamento da esquistossomose devido ao seu menor custo/tratamento, alta eficácia e baixa toxicidade em relação aos demais quimioterápicos (CIOLI & PICA-MATTOCIA, 2003; DAYAN, 2003; McFADYEN, 2006; KATZ & COLEHO, 2008). Entretanto, alguns pacientes portadores da FHE mais avançada necessitam de uma intervenção cirúrgica, que consiste na retirada do baço (esplenectomia), no intuito de diminuir a hipertensão portal e a congestão hepática, o que resulta numa melhora no metabolismo do fígado e, por conseguinte, no quadro geral do paciente (BRANDT *et al.*, 2005).

Recentes estudos têm demonstrado uma íntima associação entre estados infecciosos e/ou inflamatórios com alterações no metabolismo de lipídios, lipoproteínas e apolipoproteínas, particularmente com relação à apolipoproteína A-I, o principal componente protéico da HDL (*High Density Lipoprotein*), e a apolipoproteína B, o principal constituinte protéico da VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*), IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*) e LDL (*Low Density Lipoprotein*). Estas alterações estariam relacionadas com a ação direta do parasito sobre o hospedeiro, como também ao padrão de resposta imune expresso durante as fases agudas e crônicas das infecções (KHOVIDHUNKIT *et al.*, 2000).

Pesquisas utilizando modelos de experimentação animal têm demonstrado que a esquistossomose está relacionada com algumas alterações no metabolismo de lipídios e lipoproteínas. Estudos com camundongos infectados relatam redução nos níveis plasmáticos de colesterol esterificado e elevação dos fosfolipídios plasmáticos. Experimentos, utilizando sagüis (*Callithrix jacchus*) como modelo de infecção em primatas, demonstraram haver alterações na composição das membranas lipídicas de

eritrócitos dos animais que desenvolveram a infecção crônica e redução na atividade da enzima lecitina colesterol acil-transferase (LCAT), que poderia estar relacionada com alterações no metabolismo do colesterol, interferindo no seu transporte reverso (LIMA *et al.*, 1998). Outros estudos também relataram alterações no metabolismo de triglicerídeos e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL – *very low density lipoprotein*), tendo sido observados níveis elevados, em camundongos que desenvolveram a fase aguda da esquistossomose mansônica (FEINGOLD *et al.*, 1989; DOENHOFF *et al.*, 2002, RAMOS *et al.*, 2004 e LA FLAMME *et al.*, 2007).

Estudos em humanos também têm demonstrado que a esquistossomose crônica promove alterações no metabolismo lipídico como, por exemplo, através da peroxidação de lipídios de membrana nos eritrócitos e diminuição da atividade da LCAT (SILVA *et al.*, 2001; FACUNDO *et al.*, 2004). No entanto, ainda são escassos trabalhos que avaliem de forma mais ampla as alterações lipídicas em humanos decorrentes da esquistossomose mansônica crônica (ABDALLAHI *et al.*, 1999), bem como as alterações provocadas no metabolismo das apolipoproteínas A-I e B nestes indivíduos.

Convém também mencionar que apesar de a experimentação animal ser uma alternativa sustentável para simular estados infecciosos e/ou inflamatórios (WARREN, 1964; LUSIS, 1993), estudos têm relatado diferenças entre as alterações lipídicas e lipoprotéicas observadas em modelos animais e em humanos, como, por exemplo, a diminuição dos níveis de colesterol total e LDL-c observado nos primatas, que se encontra em estados infecciosos e/ou inflamatórios, contrária a elevação destes níveis em roedores (KHOVIDHUNKIT *et al.*, 2004).

Além disso, estudos epidemiológicos têm demonstrado estreita relação entre alterações persistentes no metabolismo lipídico com a patogênese de doenças crônicas degenerativas não transmissíveis (DCDNT), tais como: *diabetes mellitus*, hipertensão

arterial, doenças cardiovasculares (DCVs) e obesidade (LA FLAMME *et al.*, 2007). Estas patologias são responsáveis por cerca de 60% dos 56,5 milhões de óbitos anuais que ocorrem no mundo (ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE/OMS, 2003).

Desta forma, são de grande relevância estudos que tenham como objetivo o estabelecimento de dados que possam ser utilizados com fins de auxiliar o diagnóstico e/ou prognóstico, assim como a predisposição e a investigação de fatores de risco para determinadas co-morbidades que possam acometer os indivíduos portadores da esquistossomose mansônica durante o período da infecção ou até mesmo após o tratamento desta parasitose.

2. OBJETIVOS:

2. 1. GERAL:

Investigar as alterações no perfil de lipídios e das apolipoproteínas A-I e B em relação às subfases da esquistossomose mansônica crônica.

2. 2. ESPECÍFICOS:

1. Obter um grupo de indivíduos portadores de esquistossomose mansônica na fase crônica e outro grupo de indivíduos saudáveis para compor o grupo controle;
2. Identificar o perfil lipídico (Colesterol total, triglicerídeos, HDL-colesterol, LDL-colesterol e VLDL-colesterol) em todos os indivíduos participantes da pesquisa;
3. Quantificar as concentrações plasmáticas das Apolipoproteínas A-I e B das amostras obtidas;
4. Determinar a relação Apo B/Apo A-I de todos os indivíduos participantes da pesquisa;
5. Analisar os níveis de lipídios, lipoproteínas e apolipoproteínas A-I e B de acordo com as subfases da esquistossomose mansônica crônica.

3. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFIA:

ABATH, F. G. C; MORAIS, C. N. L; MONTENEGRO, C. E. L; WYNN, T. A; MONTENEGRO, S. M. L. Immunopathogenic Mechanisms in Schistosomiasis: What Can be Learnt From Human Studies? *Trends in Parasitology*, vol. 22, nº 02, p. 85-91, 2006.

ABDALLAHI, O. M.; HANNA, S.; De REGGI, M.; GHARIB, B.; Visuslisation of Oxygen Radical Production in Mouse Liver Response to Infection with *S. Mansoni*. *Liver*, V. 19(6), p. 495-500, 1999.

AMARAL, R. S; PORTO, M. A. S. Evolução e situação atual do controle da esquistossomose no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 27, p. 73-90, 1994.

AMARAL, R. S; TAUIL, P. L; LIMA, D. D; ENGELS, D. An Analysis of the Impacto of the Shistosomiasis Control Programme in Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, Vol. 101 (Suppl. I): 79-85, 2006.

ANDRADE, Z. A; SANTANA FILHO, S; REBOUÇAS, G. Patologia da Esquistossomose Hepática Avançada. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 4(3):170-179, 1962.

BARBOSA, C. S; SILVA, C. B; BARBOSA, F. S. Esquistossomose: Reprodução e expansão da endemia no estado de Pernambuco no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 30(6), P. 609-616, 1996.

BARBOSA, C. S.; DOMINGUES, A. L. C.; ABATH, F.; MONTENEGRO, S. L. M.; GUIDA, U.; CARNEIRO, J.; TABOSA, B.; MORAES, C. N. L.; SPINELLI, V. Epidemiologia de esquistossomose aguda em Porto de Galinhas – Pernambuco – Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, V. 17, P. 725-728, 2001.

BARBOSA, C. S.; FAVRE, T. C.; WANDERLEY, T. N.; CALLOU, A. C.; PIERI, O. S. Assessment of Schistosomiasis, Through School Surveys, in the Forest Zone of Pernambuco, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, vol. 101 (Suppl. I): 55-62, 2006.

BEZERRA, A. S. A.; D'IPPOLITO, G.; CALDANA, R. P.; CECIN, A. O.; SZEJNFELD, J. Avaliação Hepática e Esplênica por Ressonância Magnética em Pacientes Portadores de Esquistossomose Mansônica Crônica. *Radiol Bras*, 37(5):313-321, 2004.

BLANCHARD, T. J. Schistosomiasis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, V. 2, p. 5-11, 2004.

BRANT, C. T.; LEITE, C. R. C.; MANHAES-DE-CASTRO, R.; BRANT FILHO, C.; MANHAES-DE-CASTRO, F. M.; BARBOSA-DE-CASTRO, C. M. Evaluation of the effect of splenectomy with autologous spleen tissue implantation in some monocyte function in children with hepatosplenic Shistosomiasis mansoni. *Rev. da Soc. Bras. de Medicina Tropical*, 38(1):38-42, Jan-Fev, 2005.

BRUNET, L. R; DUNNE, D. W; PEARCE, E. J. Cytokine Interaction and Immune Responses During *Schistosoma mansoni* Infection. *Parasitology Today*, vol. 14, nº 10, 1998.

CALDAS, I. R; CAMPI-AZEVEDO, A. C; OLIVEIRA, L. F. A; SILVEIRA, A. M. S; OLIVEIRA, C. R; GAZZINELLI, G. Human Schistosomiasis mansoni: Immune Responses During Acute and Chronic Phases of the Infection. *Acta Tropica*, article in press, 2008.

CIOLI, D; PICA-MATTOCCIA, L. Praziquantel. *Parasitology Research*, v.90, n.1, p. 3-9, 2003.

COON, D. R. Schistosomiasis: Overview of the history, biology, clinicopathology and laboratory diagnosis. *Clinical Microbiology Newsletter*, v. 27, p.163-169, 2005.

DAYAN, A. D. Albendazole, Mebendazole e Praziquantel: Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Tropica*, V. 86, p. 141-159, 2003.

DOENHOFF, M. J.; STANLEY, R. G.; GRIFFITHS, K.; JACKSON, C. L. An anti-atherogenic effects of *S. mansoni* infections in mice associated with a parasite-induced lowering of blood total cholesterol. *Parasitology*, v.125, p.415-421, 2002.

ENGELS, D; CHITSULO, L, MONTRESOR, A; SAVIOLI, L. The global epidemiological situation of schistosomiasis and new approaches to control and research. *Acta Tropica*, (82), p. 139-146, 2002.

FACUNDO, H. T. ; BRANDT, C. T. ; OWEN, J.S. ; LIMA, V. L. M. . Elevated levels of erythrocyte-conjugated dienes indicate increased lipid peroxidation in schistosomiasis mansoni patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 37, p. 957-962, 2004.

FEINGOLD, K. R; SOUED, M. K; SERIO, A. H; MOSER, C. A. D; GRUNFELD, C. Multiple cytokines stimulate hepatic synthesis in vivo. *Endocrinology*. Vol. 125, p. 267-274, 1989.

GRYSEELS, B. Human Schistosomiasis. Seminar (Institute for Tropical Medicine Antwerp, Belgium). V. 368, p. 1106-1118, 2006.

KATZ, N; COELHO, P. M. Z. Clinical therapy of Schistosomiasis mansoni: The Brazilian contribution. *Acta Tropica*, 108, p. 72-78, 2008.

KHOVIDHUNKIT, W; MEMON, R. A; FEIGOLD, K. R; GRUNFELD, C. Infection and Inflammation-Induced Proatherogenic Changes of Lipoproteins. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(suppl 3):S462-72, 2000.

KHOVIDHUNKIT, W.; KIM, M-S.; MEMON, R. A.; SHIGENAGA, J. K.; MOSER, A. H.; FEINGOLD, K. R.; GRUNFELD, C. Effects of infection and inflammation on lipid an lipoprotein metabolism: mechanism and consequences to the host. *Journal of Lipid Research*. V. 45, p. 1169-1196, 2004.

LA FLAMME, A. C.; HARVIE, M.; KENWRIGHT, D.; CAMERON, K.; RAWLENCE, N.; LOW, Y. S.; MCKENZIE, S. Chronic exposure to *Shistosoma* eggs

reduces serum cholesterol but has no effect on atherosclerotic lesion development. *Parasite Immunology*, V. 29, p. 259-266, 2007.

LIMA, V. L. M.; SENA, V. L. M.; STEWART, B.; OWEN, J.S.; DOLPHIN, P. J. An evaluation of the marmoset *Callithrix jacchus* (sagüi) as an experimental model for the dyslipoproteinemia of human *Shistosomiasis mansoni*. *Biochemistry et Biophysic Acta*. V. 1393, p. 235-243, 1998.

LUSIS, A. J. The mouse model for atherosclerosis. *Trends of Cardiovascular Medicine*, Vol. 3, p. 135-143, 1993.

MALAGEÑO, E; SANTANA, J. V. *Etiologia*. In: *Esquistossomose Mansônica*, J. MALTA. Recife: Editora Universitária, 1994, p. 26-46.

McFADYEN, J. International Drug Price Indicator Guide. *Management Science for Health*. 2006.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE/OMS. Doenças crônico-degenerativas e obesidade: Estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde. Brasília, 2003.

PARANAENSE, W. L. Distribuição dos caramujos no Brasil. In: REIS, F. A; FARIA I; KATZ, N. Modernos Conhecimentos sobre Esquistossomose Mansônica. Suplemento dos Anais 1983/84, v. 14, Belo Horizonte: Academia Mineira de Medicina, 1983, p. 117-128.

RAMOS, T. M. B; VASCONCELOS, A. S; CARVALHO, V. C; LIMA, V. L. M. Alterações nos níveis de colesterol, triglicerídeos e fosfolipídeos total em plasma de *Callithrix jacchus* (sagüi) reinfestado por *Schistosoma mansoni*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, vol. 37, p. 37-40, 2004.

RAJASEKHAR, D; SUBRAMANYAM, G; LATHEEF, S. A. A; VANAIAKSHAMMA, V; SRILATHA, A; CHAUDHURY, A. Infectious Aetiology in Acute Coronary Syndromes. *Indian J Med Microbiol*, vol. 20, p.83-87, 2002.

RIDI, R. E; TALLIMIA, H; MOHAMED, S. H; MONTASH, M. Depletion of *Schistosoma Mansoni* Lung-Stage Schistosomula Cholesterol By Methyl- β -Cyclodextrin Dramatically Increases Specific Antibody Binding to Surface Membrane Antigens. *Journal of Parasitology*. 90(4), p. 727-732, 2004.

SILVA, C. A. ; BRANDT, C. T. ; LIMA, V. L. M. ; DOMINGUES, A. L. C. ; CARVALHO, V. C. O. ; de OLIVEIRA, K. F. . Efeito de tratamento cirúrgico sobre a atividade da enzima hepática lecitina: colesterol aciltransferase (LCAT) na Esquistossomose mansônica. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v. 17, n. 1, p. 28-30, 2001.

STAVITSKY, A. B. Regulation of Granulomatous Inflammation in Experimental Models of Schistosomiasis. *Infection and Immunity*, Vol. 72, p. 1-12, 2004.

WARREN, K. S. Correlation between experimental and human infection with *S. mansoni*. *Nature*, London 201, 899-901, 1964.

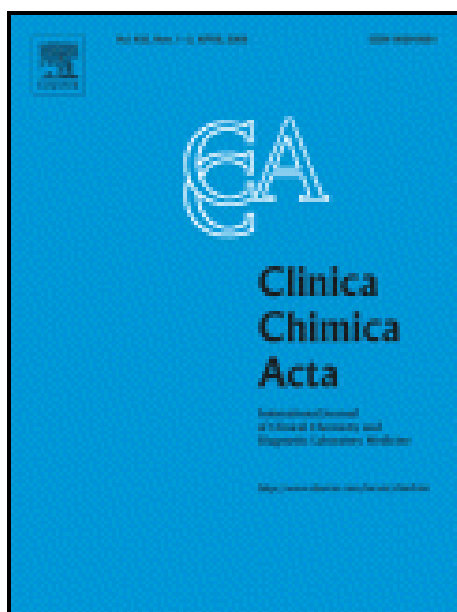
WYNN, T. A; THOMPSON, R. W; CHEEVER, A. W; MENTIK-KANE, M. M.
Immunopathogenesis of Schistosomiasis. *Immunological Reviews*. Vol. 201: 156-167,
2004.

4. RESULTADOS:

4.1. ARTIGO: Impact of chronic schistosomiasis on plasma concentrations of lipids and apolipoproteins A-I and B.

Este artigo será submetido à revista “Clinica Chimica Acta-CCA”

Fator de impacto 2,638



Impact of chronic schistosomiasis on plasma concentrations of lipids and apolipoproteins A-I and B.

Adenor Almeida Pimenta Filho^a; Bianka Santana dos Santos^a; Ana Lúcia Coutinho Domingues^b; Vera Lúcia de Menezes Lima^a.

^a Laboratório de Química e Metabolismo de Lipídios e Lipoproteínas, Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

^b Departamento de Medicina Clínica, Hospital das Clínicas de Pernambuco, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

Acknowledgements:

This work was supported by CNPq and FACEPE.

Corresponding author: Vera Lúcia de Menezes Lima. Avenida Professor Moraes Rêgo, S/N, Cidade Universitária, Recife, Pernambuco, Brazil. CEP: 50670-420. Telephone: +558121268540. E-mail: veramenezes_ufpe@gmail.com.br

4.1.1. ABSTRACT:

Background: Schistosomiasis is a parasitic disease that affects 200 million people worldwide. Research using infected animal has shown changes in lipid metabolism. However, studies reports there differences between the changes observed in animals and human. Thus, this study aimed to evaluate alterations in lipids and apolipoprotein A-I and B concentration in the various chronic phases of schistosomiasis mansoni. **Methods:** This study was done in 226 individuals, samples of blood plasma amongst those 136 carriers of chronic schistosomiasis guided at the *Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco*, and 90 control individuals. Lipid profile in these individuals was determined by enzymatic-colorimetric methods, except VLDL-cholesterol and LDL-cholesterol was calculated by Friedewald's equation. Plasma levels of Apolipoprotein A-I and Apolipoprotein B were determined by immuneturbidimetric assay. **Results:** The results showed that infected individuals had reduced levels of total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and Apo A-I, and high levels of triglycerides, VLDL-c and Apo B, when compared to the control group. The Apo B/Apo A-I ratio was significantly ($p<0,0001$) high in patients with chronic schistosomiasis. Furthermore, logistic regression demonstrated that chronic schistosomiasis increases the Apo B/Apo A-I ratio (O.R. 5.3; $p=0.0477$). **Conclusion:** Therefore, it was observed that chronic schistosomiasis causes significant changes in lipid and apolipoprotein AI and B metabolism, including similar those observed in chronic degenerative not transmissible disease as for example *diabetes mellitus*, obesity and atherosclerosis.

Keywords: Schistosomiasis, lipids, Apolipoprotein A-I, Apolipoprotein B.

4.1.2. INTRODUCTION:

Schistosomiasis is a parasitic disease present in regions of tropical and subtropical climates and, approximately, 200 million people in world are infected by the disease. In Brazil, the etiologic agent of schistosomiasis is *S. mansoni* that infects about 2,5 million people [01-04]. The pathology of schistosomiasis is composed of two stages, acute and chronic. The acute stage is an immune reaction self-limited and resolved spontaneously. The chronic phase is characterized by commitment of organs and tissues caused by granulomatous reactions, which are activated by the deposition of parasite eggs. The chronic phase is subdivided into three sub-phases or forms of the disease: Intestinal Schistosomiasis (IS); Hepatointestinal Schistosomiasis (HIS); Hepatoesplenic Schistosomiasis (HES) [05-07].

Research using mice as animal model has shown that schistosomiasis is related to some changes in the metabolism of lipids and lipoproteins, such as a reduction in plasma levels of total cholesterol and increased in the levels of triglycerides and VLDL [08-09]. Others experiments using *Callithrix jacchus* as a model of infection in primates have shown changes in lipid composition of membranes of erythrocytes and a reduction in the activity of the enzyme lecithin-cholesterol acyl transferase (LCAT), which could be related to alteration in the cholesterol reverse transport [10]. Studies in infected patients have shown that chronic schistosomiasis promotes alteration in lipid metabolism, such as the peroxidation of lipids in the membrane of erythrocytes and decreased activity of LCAT. However, still few studies that assess the impact of schistosomiasis on the metabolism of lipids and lipoproteins in human [11].

Recent studies have demonstrated a close association between infection and/or inflammatory states with disorders in the metabolism of lipids, lipoproteins and

apolipoproteins, particularly in relation to Apoprotein A-I (Apo A-I), the main protein constituent of HDL and the Apoprotein B (Apo B), the main constituent protein of very low density lipoprotein (VLDL), intermediate density lipoprotein (IDL) and low density lipoprotein (LDL), reflecting, consequently, in apo B/Apo AI ratio, which recently has been used as a predictive index of risk for development of atherosclerosis and metabolic disorders. These changes occur by direct action of the parasite on the host, well as immune response expressed during phases of acute and chronic infection [12-14]. Epidemiological studies have demonstrated a close relationship between changes in lipid metabolism with pathogenesis of degenerative not transmissible diseases, such as: *diabetes mellitus*, obesity and atherosclerosis [12]. Thus, this study aimed to evaluate changes in lipid profile and apolipoproteins AI and B in the various chronic phases of schistosomiasis mansoni.

4.1.3. MATERIALS AND METHODS:

4.1.3.1. STUDY SUBJECTS:

Blood samples were obtained from 136 individuals with chronic schistosomiasis and 90 healthy individuals. The patients were guided by ultrasound service of the gastroenterology sector at the *Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco* (HC-UFPE), all they previously classified according to the forms of the disease, and the control group was from non-endemic areas of the state of Pernambuco - Brazil, with negative parasitological examination. The participants were instructed to remain in prior fasting (12-14 hours) and all they signed informed and free consent term

to take part in the study. This study has approval of the Ethics Committee of the HC-UFPE N° 290/99 CEP/CCS, protocol 193/99 CEP/CCS.

4.1.3.2. PROCESSING OF SAMPLES AND MEASUREMENT OF LIPID PARAMETERS:

The blood samples were collected into tubes with EDTA (1mg/ml) and the plasma was isolated after centrifugation (Sorvall, USA) at 1500 *xg* for 15 minutes. Plasma concentrations of total cholesterol, triglycerides and HDL-cholesterol were determined by enzymatic-colorimetric methods (Aboott - Germany), while plasma levels Apolipoprotein A-I and Apolipoprotein B were determined by immuneturbidimetric assay (DiaSys - Germany), by using the Architect c8000 analyzer (Aboott - Germany). The plasma concentration of LDL-cholesterol and VLDL-cholesterol was calculated by the Friedewald's equation.

4.1.3.3. STATISTICAL ANALYSIS:

The results were expressed as mean $\pm$ Standard Error Mean (S.E.M.). The differences in plasma concentrations of lipids and apolipoproteins between groups were obtained by analysis of variance (ANOVA). Logistic regression adjusted for sex and age was used to determine the association of the values Apo B/Apo A-I ratio with chronic schistosomiasis. Statistical significance for all comparisons was assigned at $P < 0.05$, and all tests were performed using Statview for Windows (EUA, 1998).

4.1.4. RESULTS:

From a total of 136 infected individuals, 12 patients presented the IS form, 42 the HIS form and 82 the HES form. Figure 01 shows the results of the lipid parameters according to chronic schistosomiasis form. Individuals with HIS and with HES showed significant low levels of TC, HDL-c and LDL-c when compared with the control group. Among groups, the HES showed the lowest value of these lipids. However only the IS group presented significant reduction on the plasma levels of HDL-c. On the other hand, the levels of TG and VLDL-c, were significantly high in the patients with IS, HIS and HES high when compared to the Control group. It was observed that the groups IS and HIS presented the highest levels of TG and VLDL-c.

Plasma levels of Apo A-I, Apo B and the Apo B/Apo A-I ratio are shown in Figure 02. Significant reduction in the level of Apo A-I as observed in plasma of HIS and HES patients, as compared to the control group. The levels of Apo B as significant higher in the IS patients when compared with control and the other patients groups. The Apo B/Apo AI ratio was significantly higher for all groups of schistosomiasis patients. The odds ratio access by logistic regression showed that chronic schistosomiasis may contribute to increase these values up to 5.3 fold ($p=0,0477$).

4.1.5. DISCUSSION:

The Reduction on the levels of TC and LDL-c in HES patients was also observed in others studies [15-16]. The decreased on the plasma concentrations of TC

and LDL-c in these subjects may be related to various factors, such as the fact of *S. mansoni* be unable to synthesize cholesterol, getting it by endocytosis of LDL molecules, through surface receptors expressed by parasite [17-20]; decrease in activity of the LCAT resulted in a decrease in the circulation of lipids [21]; and synthesis of natural antibodies to cholesterol in chronic inflammatory reactions, which are related to the metabolism of cholesterol by opsonization [22-23]. Studies also report that during the course of chronic schistosomiasis occurs an increase in the population of macrophages and altering function to phagocytosis native LDL [24].

Although it was observed a decrease in the levels of TC and LDL of infected individuals, works report that during infectious and/or inflammatory states may occur morphological and chemical changes in the molecules LDL [25-26]. These modified LDLs are more susceptible to oxidation and have high affinity to the vascular endothelium may thus initiate or exacerbate atherosclerosis [12, 27]. Including, study using mice infected with *S. mansoni*, observed that despite having been a significant reduction in levels of TC and LDL-c of these animals, there was no decrease in the development of atherosclerotic lesion [24].

With regard to high levels of TG and VLDL-c observed in groups FI and FHI. Alterations in levels of these components of the lipid profile also were observed in others studies in patients with chronic inflammatory bowel disease [28]. These changes in the metabolism of TG and VLDL may be related to the cytokine profile expressed during these processes, and interleukins such as IL-6 and IL-1 β are the main mediators [14]. Works that evaluated the impact of IL-6, a interleukin constituent of Th2 immune response expressed during chronic schistosomiasis, in the metabolism of lipids in healthy subjects, found that individuals who had higher concentrations plasma IL-6 had

higher levels of TG and VLDL-c [29]. Studies have shown that IL-6 acts by inhibiting the activity of lipoprotein lipase in adipocytes resulting in a decrease in the clearance of VLDL; inducing the synthesis of free fatty acids and secretion of VLDL in the liver [30-32].

Recently, works have related that the hypertriglyceridaemia is an important risk factor for the development of cardiovascular diseases (CVDs) [33-34]. Studies have reported the role of triglyceride-rich VLDLs in the pathogenesis of atherosclerosis. These lipoproteins can interact with receptors for LDL and apoB-48 found in monocytes/macrophages surface, resulting in the formation of foam cells that are responsible for the development of atherosclerosis [35].

The Reduction in the plasma levels of HDL-c observed in patients with HES was similar to results reported by studies using primates of species *Callithrix jacchus* as an experimental model by *S. mansoni* similar to humans, and suggested that the decreased levels of HDL-c may be related to reduced activity of LCAT [21]. Other studies have also shown that during the acute and chronic inflammatory response is an overexpression of the enzyme phospholipase A2, which would be responsible for increasing the catabolism of HDL particles from circulating [36-38].

Epidemiological studies report that reduced levels of HDL is considered an independent risk factor for CVDs. Other studies also emphasize that this persistent decreases lipoprotein during infection and/or inflammatory states represent a major risk factor for the development of these diseases. This fact can be explained by the role that HDL plays in reverse transport of cholesterol [39-40].

Patients HES presented reduced levels of Apo A-I and apo B, studies report that during the acute and chronic inflammatory response is a decrease in hepatic synthesis of protein anabolic and an increase synthesis of acute phase proteins [41]. Experiments, using liver cells (Hep G2 cells) cultured *in vitro*, showed that when they are exposed to IL-6, IL-1 β and TNF- α showed a lower rate of secretion of ApoA-I and apoB in the medium [42]. Many cytokines act by inhibiting the transcription of mRNA of proteins in liver [43]. Moreover, during the stage of hepatosplenic schistosomiasis can be observed a replacement of functional hepatic parenchyma by fibrous tissue healing, which results in decreased synthesis of liver function [44]. With related to high levels de Apo B observed in IS individuals, is possible that this be due induces on the production and secretion of apoB-48 in bowel cells by TNF- α [45].

Previous studies, with mice, have shown that intravenous injections or overexpression of Apo A-I gene cause a reduction in the progression or even a regression of atherosclerotic lesion [46]. On the other hand, studies have reported that high plasma levels of Apo B might present a significant risk factor for the development of atherosclerosis [47-48]. Recently, the Apo B/Apo A-I ratio has been associated with insulin resistance, a major component of the metabolic syndrome, which is directly related to risk for the development of CVDs [49-50]. The higher Apo B/Apo A-I ratio found in this study in chronic schistosomiasis patients suggest that these patients are more predispose to development de CVDs. Works also reported that reducing the activity of LCAT, hypertriglyceridemia, decreased levels of HDL-c and Apo A-I, elevated levels of LDL-c, Apo B and VLDL-c are lipids alterations also found in individuals with that are associated with the pathogenesis of chronic degenerative diseases not transmissible (CDDNTs), such as: *diabetes mellitus*, insulin resistance,

hypertension, CVDs and obesity. We results showed that alterations in the lipid metabolism of schistosomiais patients are common to the lipid alterations found in individuals with CDDNTs [51-52]. Thus, are very important studies that have as aim the establishment of data that can be used for purposes of assisting in the diagnosis and/or prognosis, well as research of risk factors for certain co-morbidities that may affect the individual infected by *S. mansoni*, even after the treatment of this parasite.

4.1.6. ACKNOWLEDGEMENTS:

This work was supported by CNPq and FACEPE.

4.1.7. REFERENCES:

- [01] AMARAL, R. S; PORTO, M. A. S. Evolução e situação atual do controle da esquistossomose no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1994; 27:73-90.
- [02] ENGELS, D; CHITSULO, L, MONTRESOR, A; SAVIOLI, L. The global epidemiological situation of schistosomiasis and new approaches to control and research. *Acta Tropica* 2002; 82:139-146.
- [03] BARBOSA, C. S.; DOMINGUES, A. L. C.; ABATH, F. *et al.* Epidemiologia de esquistossomose aguda em Porto de Galinhas – Pernambuco – Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2001; 17:725-728.

- [04] BARBOSA, C. S; FAVRE, T. C; WANDERLEY, T. N; CALLOU, A. C; PIERI, O. S. Assessment of Schistosomiasis, Trough School Surveys, in the Forest Zone of Pernambuco, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006; 101 (Supl. I): 55-62.
- [05] BLANCHARD, T. J. Schistosomiasis. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2004; 2:5-11.
- [06] COON, D. R. Schistosomiasis: Overview of the history, biology, clinicopathology and laboratory diagnosis. *Clinical Microbiology Newsletter* 2005; 27:163-169.
- [07] GRYSEELS, B. Human Schistosomiasis. *Journal of Institute of Tropical Medicine* 2006; 368:1106-1118.
- [08] DOENHOFF, M. J.; STANLEY, R. G.; GRIFFITHS, K.; JACKSON, C. L. An anti-atherogenic effects of *S. mansoni* infections in mice associated with a parasite-induced lowering of blood total cholesterol. *Parasitology* 2002; 125:415-421.
- [09] FEINGOLD, K. R; SOUED, M. K; SERIO, A. H; MOSER, C. A. D; GRUNFELD, C. Multiple cytokines stimulate hepatic synthesis in vivo. *Endocrinology* 1989; 125: 267-274.
- [10] LIMA, V. L. M.; SENA, V. L. M.; STEWART, B.; OWEN, J.S.; DOLPHIN, P. J. An evaluation of the marmoset *Callithrix jacchus* (sagüi) as an experimental model for the dyslipoproteinemia of human Shistosomiasis mansoni. *Biochemistry et Biophysic Acta* 1998; 1393:235-243.
- [11] ABDALLAHI, O. M.; HANNA, S.; De REGGI, M.; GHARIB, B.; Visuslisation of Oxygen Radical Production in Mouse Liver Response to Infection with *S. Mansoni*. *Liver* 1999; 19(6):495-500.
- [12] KHOVIDHUNKIT, W; MEMON, R. A; FEIGOLD, K. R; GRUNFELD, C. Infection and Inflammation-Induced Proatherogenic Changes of Lipoproteins. *The Journal of Infectious Diseases* 2000; 181(suppl 3):462-72.

- [13] SIERRA-JOHNSON, J; ROMERO-CORRAL, A; SOMERS, V. K. *et al.* Apo B/Apo A ratio: an independent predictor of insulin resistance in US non-diabetic subjects. *European Heart Journal* 2007; 28:2637-2673.
- [14] KHOVIDHUNKIT, W.; KIM, M-S.; MEMON, R. A. *et al.* Effects of infection and inflammation on lipid an lipoprotein metabolism: mechanism and consequences to the host. *Journal of Lipid Research* 2004; 45:1169-1196.
- [15] ASSAAD-KHALIL, S. H; LACHINE, N; SIDRAK, M. *et al.* Immuno-metabolic factors in schistosomal hepatic-fibrosis modulating atherogenesis. *Annales de Biologie Clinique* 1992; 50:697-701.
- [16] DIMENSTEIN, R; CARVALHO, V. C; OLIVEIRA, D. N; GILLET, M. P. Alteration in the levels and lipids composition of plasma lipoprotein (VLDL, LDL and HDL) in Brazilian patients with hepatoesplenic schistosomiasis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1992; 25:1091-1102.
- [17] MEYER, F; MEYER, H; BUEDING, E. Lipid metabolism in the parasitic and free-living flat worms, *S. mansoni* and *Dugesta dorotocephalia*. *Biochimica et Biophysica Acta* 1970; 210:257-266.
- [18] BENNETT, M. B; CAULFIELD, J. P. Specific binding of human low-density lipoprotein to the surface of schistosomula of *S. mansoni* and ingestion by the parasite. *American journal of Pathology* 1991; 138(5):1173-1182.
- [19] TEMPONE, A. J; BIANCONI, M. L; RUMJANEK, F. D. The interaction of human LDL with the tegument of adul *Schistosoma mansoni*. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1997; 177:139-144.
- [20] SPRONG, H; SCHANEK, M; VAN DIJK, S. M. *et al.* Aberrant receptor-mediated endocytosis of *S. mansoni* glycoproteins on host lipoproteins. *Plos Medicine* 2006; 3:1360-1370.

- [21] LIMA, V. L. M.; SENA, V. L. M.; STEWART, B.; OWEN, J.S.; DOLPHIN, P. J. An evaluation of the marmoset *Callithrix jacchus* (sagüi) as an experimental model for the dyslipoproteinemia of human *Shistosomiasis mansoni*. *Biochemistry et Biophysic Acta* 1998; 1393:235-243.
- [22] SWARTZ JR, G. M; GENTRY, M. K; AMENDE, L. M; BLANCHETTE-MACKIE, E. J. Antibodies to cholesterol. *Immunology* 1988; 85:1902-1906.
- [23] ALVING, C. R; WASSEF, N. M. Naturally occurring antibodies to cholesterol: a new theory of LDL cholesterol metabolism. *Immunology Today* 1999; 20:362-366.
- [24] LA FLAMME, A. C.; HARVIE, M.; KENWRIGHT, D. *et al.* Chronic exposure to *Shistosoma* eggs reduces serum cholesterol but has no effect on atherosclerotic lesion development. *Parasite Immunology* 2007; 29:259-266.
- [25] FEIGOLD, K. R; KRAUSS, R. M; PANG, M. *et al.* The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern. *B. J. Clin. Endocrinol Metab* 1993; 76:1423-1427.
- [26] CHAPMAN, M. J; GUERIN, M; BRUCKET, E. Atherogenic, dense low-density lipoproteins. Pathology and new therapeutics approaches. *Eur Heart J.* 1998; 19(A):24-30.
- [27] GENTILE, M.; PANICO, S; JOSSA, F *et al.* Small dense LDL particles and metabolic syndrome in a sample of middle-aged women. Findings from Progetto Atena. *Clinica Chimica Acta.* 2008; 388:179-183.
- [28] LEVY, E; RIZWAN, Y; THIBAUT, L. *et al.* Altered lipid profile, lipoprotein composition, and oxidant and antioxidant status in pediatric Crohn disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71:807-815.

- [29] FÉRNANDEZ-REAL, J-M; BROCH, M; VENDRELL, J; RICHART, C; RICART, W. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; 85(3):1334-1339.
- [30] NONOGAKI, K. G. M.; FULLER, N. L; FUENTES, A. H. *et al.* Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology* 1995; 136:2143-2149.
- [31] GREENBERG, A.S; NORDAN, R. P; McINTOSH, J. *et al.* Interleukin-6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice *in vitro* in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin-6 in cancer cachexia. *Cancer Res.* 1992; 52:2143-2149.
- [32] STOUTHARD, J. M; ROMIJIN, J. A; VAN DER POLL, T. Endocrinology and metabolic effects of interleukin-6 in humans. *Am. J. Physiology* 1995; 268(E):813-819.
- [33] HOKANSON, J. E; AUSTIN, M. A. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3:213–219.
- [34] SACKS, F. M; ALAUPOVIC, P; MOYE, L. A. *et al.* VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the cholesterol and recurrent events (care) trial. *Circulation* 2000; 102:1886-1892.
- [35] GIANTURCO, S. H; RAMPRASAD, M. P; RAN-LI, R. S; BROWN, M. L; BRADLEY, W. A. Apolipoprotein B-48 or Its Apolipoprotein B-100 Equivalent Mediates the Binding of Triglyceride-Rich Lipoproteins to Their Unique Human Monocyte-Macrophage Receptor. *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1998; 18:968-976.
- [36] BARTER, P. Effects of Inflammation on High-Density Lipoproteins. *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2002; 22:1062-1063.

- [37] TIETGE, U. J. F; MAUGEAIS, C; LUND-KATZ, S. *et al.* Human Secretory Phospholipase A2 Mediates Decreased Plasma Levels of HDL Cholesterol and ApoA-I in Response to Inflammation in Human ApoA-I Transgenic Mice. *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2003; 22:1213-1218.
- [38] TIETGE, U. J. F; MAUGEAIS, C; CAIN, W. *et al.* Overexpression of Secretory Phospholipase A2 Causes Rapid Catabolism and Altered Tissue Uptake of High Density Lipoprotein Cholesteryl Ester and Apolipoprotein A-I. *The Journal of Biological Chemistry* 2000; 276:1077-1084.
- [39] STEIN O, STEIN Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis* 1999; 144:285-301.
- [40] VAN LENTEN, B. J; NAVAB, M; SHIH, D; FOGELMAN, A. M; LUSIS, A. J. The Role of High-Density Lipoproteins in Oxidation and Inflammation. *Trends Cardiovasc Med.* 2001; 11:155–161.
- [41] ANDUS, T; GEIGER, T; HIRANO, T; KASHIMOTO, T; HEINRICH, P.C. Action of recombinant human interleukin-6, interleukin-1 β and tumor necrosis factor α on the mRNA induction of acute phase proteins. *Eur. J. Immunol.* 1988; 18:739-746.
- [42] ETTINGER, W. H; VARNA, V. K; SORCI-THOMAS, M. *et al.* Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. *Atherosclerosis and thrombosis* 1994; 14:08-13.
- [43] PERLMUTTER, D. H; DINARELLO, C. A; PUNSAL, P. I; COLTEN, H. R. Cachectin tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase gene expression. *J. Clin. Invest.* 1985; 18:1349-1354.
- [44] CAMACHO-LOBATO, L; BORGES, D. R. Early liver dysfunction in schistosomiasis. *Journal of hepatology* 1998; 29:233-240.

- [45] QIN, B; QIU, W; AVRAMOGLU, R. K; ADELI, K. Tumor Necrosis Factor- α Induces Intestinal Insulin Resistance and Stimulates the Overproduction of Intestinal Apolipoprotein B48-Containing Lipoproteins. *Diabetes* 2007; 56:450-461.
- [46] SHAH, P. K; YANO, J. B. S; REYES, O. B. S. *et al.* High-Dose Recombinant Apolipoprotein A-I_{Milano} Mobilizes Tissue Cholesterol and Rapidly Reduces Plaque Lipid and Macrophage Content in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circulation* 2001; 103: 3047-3050.
- [47] PURCELL-HUYNH, D. A; FARESE JR, R. V; JOHNSON, D. F. *et al.* Transgenic mice expressing high levels of human apolipoprotein B develop severe atherosclerotic lesions in response to a high-fat diet. *J Clin Invest.* 1995; 95(5):2246-2257.
- [48] NAKANO, T; NAKAJIMA, K; NIIMI, M. *et al.* Detection of apolipoproteins B-48 and B-100 carrying particles in lipoprotein fractions extracted from human aortic atherosclerotic plaques in sudden cardiac death cases. *Clinica Chimica Acta* 2008; 390:38-43.
- [49] SIERRA-JOHNSON, J; ROMERO-CORRAL, A; SOMERS, V. K. *et al.* Apo B/Apo A-I ratio: an independent predictor of insulin resistance in US non-diabetic subjects. *European Heart Journal* 2007; 10:02-07.
- [50] TIAN, L; Wu, X; FU, M. *et al.* Relationship between plasma apolipoproteinB concentrations,apolipoproteína B /apolipoproein A-I and HDL subclasses distribution. *Clinica Chimica Acta* 2008; 388:148-155.
- [51] POZZAN, R; MAGALHÃES, M. E. C; BRANDÃO, A. A; BRANDÃO, A. P; Dislipidemias, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Rev. SOCERJ* 2004; 17(2):97-104.
- [52] CORRÊA-CAMACHO, C. R; DIAS-MELICIO, L. A; SOARES, A. M. V. C. Atherosclerosis, an inflammatory response. *Scien. Heal. Arq.* 2007; 14(1):41-48.

4.1.8. FIGURES

Figure 01

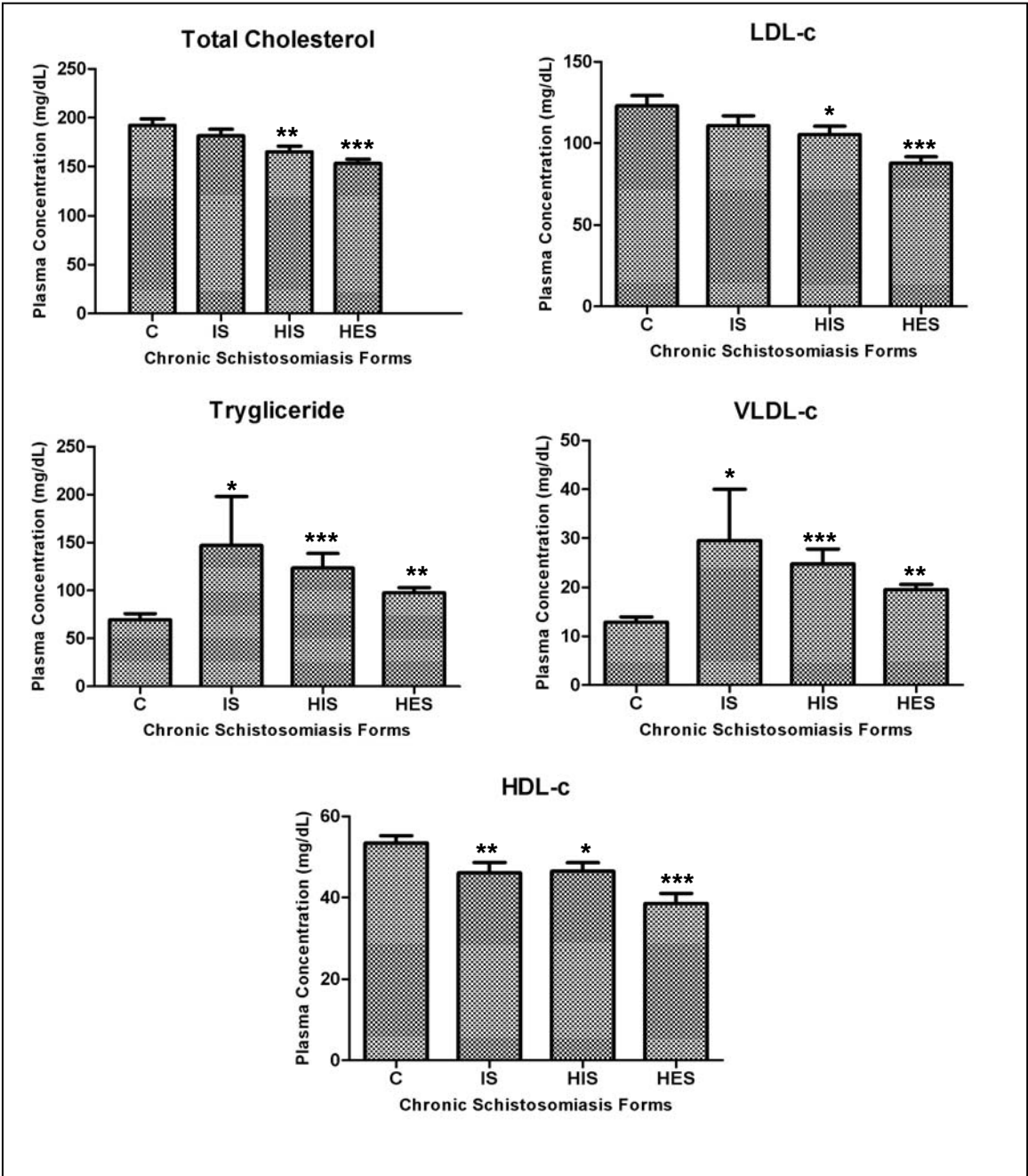
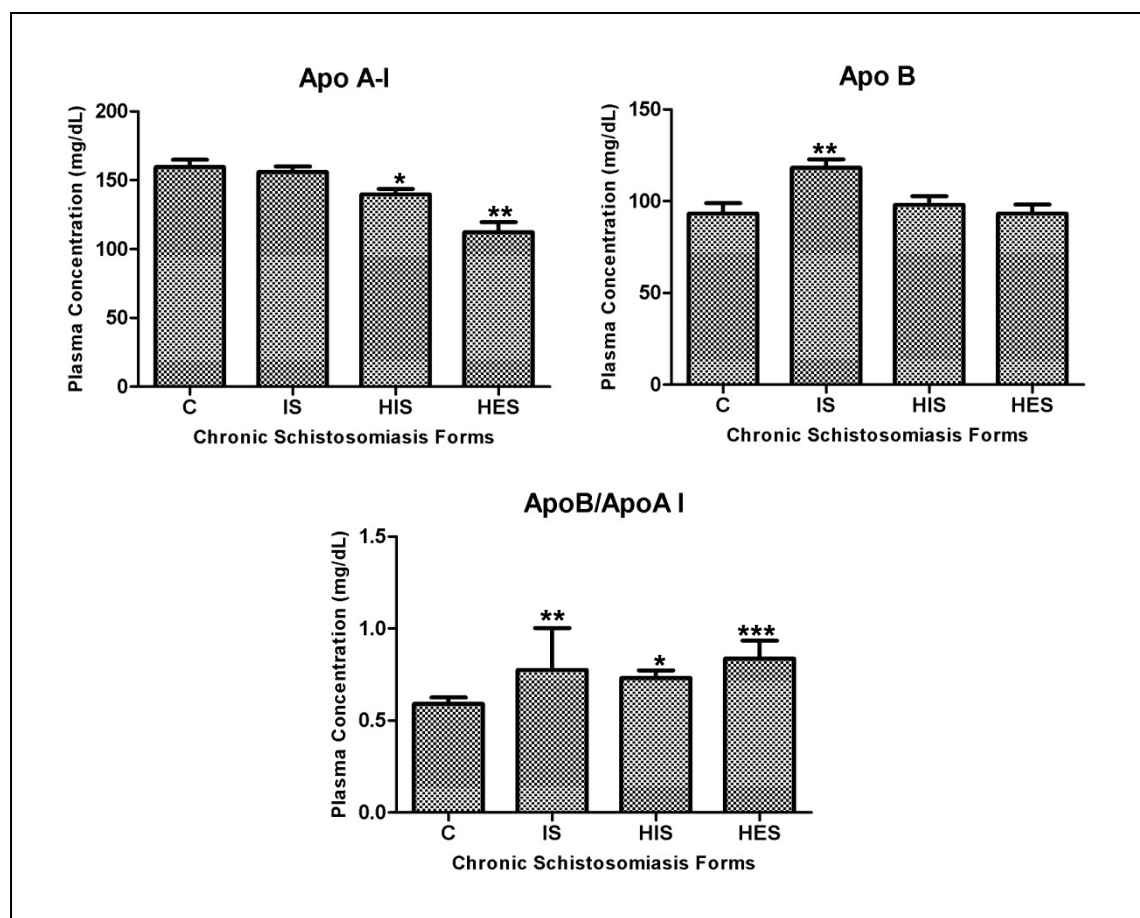


Figure 02



4. 9. FIGURES LEGENDS:

Figure 01: Plasma levels of total cholesterol, LDL-c, VLDL-c, HDL-c and triglyceride of infected individuals according to the form of schistosomiasis compared to the control group. * $p < 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$.

Figure 02: Plasma levels of Apo A-I, Apo B and Apo B/Apo A-I ratio of infected individuals according to the form of schistosomiasis compared to the control group. * $p < 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$.

5. CONCLUSÕES:

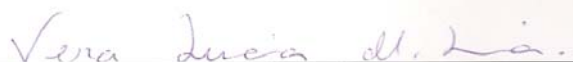
- I. As alterações no metabolismo lipídico e das apolipoproteínas, que ocorrem durante a esquistossomose mansônica na fase crônica, são diferentemente expressas no decorrer das suas formas.
- II. A esquistossomose mansônica crônica contribui para elevação dos valores da razão Apo B/Apo A-I, predispondo os indivíduos portadores, segundo este índice, a alterações metabólicas e suas complicações.
- III. Indivíduos portadores da esquistossomose mansônica na fase crônica apresentaram alterações no perfil lipídico similares às observadas em indivíduos portadores de doenças crônicas degenerativas não transmissíveis, tais como: *diabetes mellitus*, obesidade, doenças cardiovasculares e resistência insulínica.

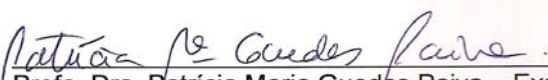
ADENOR ALMEIDA PIMENTA FILHO

“Impacto da Esquistossomose mansônica no perfil lipídico e nas concentrações plasmáticas das apolipoproteínas A-I e B”

Dissertação apresentada para o
cumprimento parcial das exigências
para obtenção do título de Mestre em
Bioquímica e Fisiologia pela
Universidade Federal de Pernambuco

Aprovado por:


Profa. Dra. Vera Lúcia de Menezes Lima - Presidente


Profa. Dra. Patrícia Maria Guedes Paiva – Examinador interno


Profa. Dra. Maria Tereza dos Santos Correia – Examinador Interno


Profa. Dra. Maria Luiza Vilela Oliva – Examinador Externo

Pimenta Filho, Adenor Almeida

Impacto da esquistossomose mansônica no perfil lipídico e nas concentrações plasmáticas das apolipoproteínas A-I e B/ Adenor Almeida Pimenta Filho – Recife: O Autor, 2009

47 folhas: il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco.
CCB. Departamento de Bioquímica e Fisiologia, 2009.

Inclui bibliografia

1. Esquistossomose mansônica. 2. Lipídios. 3. Apolipoproteínas. 4. schistosoma mansoni I Título.

616.995.122

CDU (2.ed.)

UFPE

614.553

CDD (22.ed.)

CCB – 2009- 74