

GLÂNDULA SALIVAR DO MOSQUITO *Aedes aegypti*: METODOLOGIAS E APLICAÇÕES

Khiany Mathias^{1,2}; Richard Simon Machado^{2,3}; Solange Stork²; David dos Santos²; Dra. Fabricia Petronilho²; Dra. Josiane Somariva Prophiro (orientador)¹

¹Laboratório de Imunoparasitologia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade de Ciências da Saúde, Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL, Tubarão, SC, Brasil;

²Laboratório de Doenças Cerebrovasculares (DCeV), Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma - UNESC, SC, Brasil;

³Laboratório de Neurobiologia dos Processos Inflamatórios e Metabólicos, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Sul de Santa Catarina - UNESC, Tubarão, SC, Brasil.

E-mail: khianymathiasft@gmail.com

RESUMO:

Os compostos e efeitos biológicos da saliva de artrópodes tem sido alvo de estudo em diferentes áreas de pesquisa. Dentre eles, o extrato da glândula salivar (EGS) do mosquito *Aedes aegypti*, tem demonstrado exercer efeitos benéficos em alvos específicos exercendo atividades anti-inflamatórias, enzimáticas, anti-hemostáticas e antioxidantes. Diversas metodologias vêm sendo apresentadas para o manuseio e utilização do EGS em diferentes meios. O intuito dessa revisão, será esclarecer os mecanismos biológicos e compostos bioativos encontrados no EGS do *Aedes aegypti*, assim como, apresentar e elucidar diferentes metodologias e aplicações do EGS afim de proporcionar um melhor entendimento sobre o método e contribuir para pesquisas futuras.

INTRODUÇÃO:

Recentemente, o uso da saliva de artrópodes hematófagos, uma rica fonte de moléculas farmacologicamente bioativas, manifestou-se como uma opção para o tratamento de doenças inflamatórias não controladas, como a artrite reumatoide e a encefalite autoimune experimental. Nesse âmbito, sabe-se que os mosquitos hematófagos apresentam um coquetel salivar que possui um conjunto de moléculas com propriedades anti-hemostáticas, antiagregantes plaquetárias, vasodilatadoras, anticoagulantes, imunomoduladoras, anti-inflamatórias e antioxidantes. Desta forma, a utilização da saliva de insetos hematófagos vem demonstrando ser um meio de tratamento eficaz, devido seus componentes salivares, no qual possuem

diferentes efeitos farmacológicos modulando sistemas imunológicos, anticoagulantes e oxidativos desequilibrados no organismo, levando à homeostase e melhora clínica do paciente. Dentro do grupo de artrópodes hematófagos, o mosquito *Aedes aegypti* apresenta algumas atividades na sua saliva ou extrato de glândula salivar (EGS) que atuam na inibição do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) liberado por mastócitos de ratos e a proliferação reduzida de linfócitos. Além disso, foi observado uma diminuição na produção de outras citocinas com perfil pró-inflamatório Th1 (IL-2 e IFN- γ). Através de uma avaliação do EGS na doença inflamatória intestinal experimental, Sales verificou que o EGS foi capaz de modular negativamente uma série de citocinas inflamatórias e podendo associar a melhora do infiltrado inflamatório intestinal. Deste modo, conhecer os mecanismos biológicos e seus compostos bioativos, assim como as metodologias presentes na literatura referente ao seu meio de extração, permitirá a replicação e uso do EGS para pesquisas futuras.

PALAVRAS-CHAVE: *Aedes aegypti*, extrato da glândula salivar, artrópodes hematófagos.

MÉTODOS:

Revisão narrativa de artigos de bases de dados do MEDLINE/Pubmed, ScienceDirect, EMBASE (Elsevier), CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials The Cochrane Library), LILACS (Literatura científica e técnica da América Latina e Caribe, Springer Nature).

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

Os componentes e efeitos biológicos da saliva de artrópodes tem sido alvo de estudo em diferentes áreas de pesquisas, incluindo biologia molecular, imunologia e bioquímica. O mosquito *Aedes aegypti* é considerado um dos principais vetores de importantes arboviroses na saúde pública. Sua capacidade de transportar e transmitir patógenos é dada devido à configuração de comportamento alimentar em relação ao seu hospedeiro vertebrado e de suas respostas imunes à infecção. A compreensão dos seus mecanismos biológicos, tais como as propriedades dos seus compostos bioativos, são de vasta importância para o desdobramento de estratégias de controle, transmissão e tratamento. Recentemente, o uso de saliva de artrópodes hematófagos, uma rica fonte de moléculas farmacologicamente bioativas, manifestou-se como uma opção para o tratamento de doenças inflamatórias não controladas, como a artrite reumatoide e encefalite autoimune experimental. Essas glândulas geram e secretam moléculas com amplas atividades anti-inflamatórias, enzimáticas, anti-hemostáticas e antioxidantes que

atuam como coadjuvante na aquisição de repastos sanguíneos ao se alimentar através do sangue de hospedeiros vertebrados, e na digestão de néctar e açúcar. Com o decorrer dos anos, devido a um processo evolutivo, os artrópodes hematófagos manifestaram uma miríade de compostos bioativos farmacológicos em sua saliva, impedindo a hemostasia e respostas imunes com o intuito de neutralizar respostas fisiológicas do hospedeiro. Os compostos proteicos presentes na sua saliva são excretados na pele atuando como vasodilatadores, inibidores da agregação plaquetária, anticoagulantes e moléculas anti-inflamatórias. Recentemente, através do uso de espectrometria de massa de alta resolução, foram identificadas 1.208 proteínas na glândula salivar do *Aedes aegypti*, artrópodes hematófagos de modo geral secretam mais de 55 moléculas bioativas durante sua alimentação, incluindo a egiptina (proteína do tipo carreador), a família D7, inibidores de protease, serina proteases, nucleotidases, proteínas relacionadas à imunidade e mucinas, dentre outras. Pesquisas anteriores, vem sustentado evidências de que o EGS do mosquito *Aedes aegypti* é uma fonte rica em substâncias bioativas, possuindo propriedades anticoagulantes, imunomoduladoras, anti-inflamatórias e antioxidantes. Estudos utilizando o EGS em modelos de doença inflamatória intestinal e na sepse, demonstraram efeitos benéficos nos danos oxidativos, e na inibição de citocinas inflamatórias em modelos pré-clínicos experimentais.

CONCLUSÕES:

O uso da saliva de artrópodes hematófagos tem sido alvo de diversos estudos com o intuito de avaliar seus mecanismos bioativos em determinados alvos. Especificamente, o EGS do mosquito *Aedes aegypti*, vem sendo apresentado com inúmeras capacidades bioativas com finalidade de proporcionar ao hospedeiro, ações antiinflamatórias, anti-hemostáticas e antioxidantes, resultado de um extenso processo evolutivo. Entender os seus compostos e propriedades bioativas, permite a elucidação e utilização do mesmo para futuras contribuições científicas em determinados alvos com fins mecanicistas e terapêuticos. Uma padronização baseada na literatura de seus meios de extração, manuseio e armazenamento, permitirá ao meio científico uma possível reprodução baseada na literatura, afim de que sejam úteis para o delineamento de pesquisas clínicas e, contribuir de alguma forma para possíveis alvos terapêuticos. Entretanto, pesquisas futuras, com o intuito de padronizar e aplicar o EGS em diferentes objetivos de pesquisa são necessários.

REFERÊNCIAS:

ASSUMPÇÃO, T. C. F. et al. Salivary Antigen-5/CAP Family Members Are Cu²⁺-dependent Antioxidant Enzymes That Scavenge O₂⁻ and Inhibit Collagen-induced Platelet Aggregation and Neutrophil Oxidative Burst. **Journal of Biological Chemistry**, v. 288, n. 20, p. 14341–14361, maio 2013.

BARROS, M. S. et al. Aedes aegypti saliva impairs M1-associated proinflammatory phenotype without promoting or affecting M2 polarization of murine macrophages. **Parasites & Vectors**, v. 12, n. 1, p. 239, 16 dez. 2019.

BENNETT, K. L. et al. Habitat disturbance and the organization of bacterial communities in Neotropical hematophagous arthropods. **PLOS ONE**, v. 14, n. 9, p. e0222145, 6 set. 2019.

COUTINHO-ABREU, I. V.; GUIMARÃES-COSTA, A. B.; VALENZUELA, J. G. Impact of insect salivary proteins in blood feeding, host immunity, disease, and in the development of biomarkers for vector exposure. **Current Opinion in Insect Science**, v. 10, p. 98–103, ago. 2015.

DE SOUZA GOMES, R. et al. Salivary Gland Extract from Aedes aegypti Improves Survival in Murine Polymicrobial Sepsis through Oxidative Mechanisms. **Cells**, v. 7, n. 11, p. 182, 23 out. 2018a.

DE SOUZA GOMES, R. et al. Salivary Gland Extract from Aedes aegypti Improves Survival in Murine Polymicrobial Sepsis through Oxidative Mechanisms. **Cells**, v. 7, n. 11, p. 182, 23 out. 2018b.

JUHN, J. et al. Spatial mapping of gene expression in the salivary glands of the dengue vector mosquito, Aedes aegypti. **Parasites & Vectors**, v. 4, n. 1, p. 1, 4 dez. 2011.

MARTIN-MARTIN, I. et al. Aedes albopictus D7 Salivary Protein Prevents Host Hemostasis and Inflammation. **Biomolecules**, v. 10, n. 10, p. 1372, 27 set. 2020.

SALES-CAMPOS, H. et al. Aedes aegypti salivary gland extract ameliorates experimental inflammatory bowel disease. **International Immunopharmacology**, v. 26, n. 1, p. 13–22, maio 2015a.

SALES-CAMPOS, H. et al. Aedes aegypti salivary gland extract ameliorates experimental inflammatory bowel disease. **International Immunopharmacology**, v. 26, n. 1, p. 13–22, maio 2015b.

WHITEN, S. R.; EGGLESTON, H.; ADELMAN, Z. N. Ironing out the Details: Exploring the Role of Iron and Heme in Blood-Sucking Arthropods. **Frontiers in Physiology**, v. 8, 17 jan. 2018.

FOMENTO:

O trabalho teve a concessão de Bolsa pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.