



Exemplares do protozoário *Toxoplasma gondii* (magenta) em célula do fígado

IMUNOLOGIA ▲

# Ganhos recíprocos

Virulência do protozoário *Toxoplasma gondii* fortaleceu defesas de seu principal hospedeiro

Rodrigo de Oliveira Andrade

Pesquisadores de Minas Gerais identificaram um possível mecanismo de reação do organismo de roedores aos ataques do protozoário *Toxoplasma gondii*, causador da toxoplasmose. Sob a coordenação do imunologista Ricardo Gazzinelli, eles verificaram que a resposta eficiente do sistema de defesa de camundongos à infecção por toxoplasma depende da ação orquestrada de quatro proteínas produzidas pelas células dendríticas, as primeiras células do sistema imune a entrar em contato com o parasita.

Essas quatro proteínas pertencem à família dos *toll-like receptors* (TLRs), moléculas expressas pelas células de defesa que identificam pedaços de microrganismos invasores. Elas compõem um mecanismo primordial de proteção bastante preservado do ponto de vista evolutivo — são encontradas em peixes, aves e mamíferos. “Esses receptores são muito específicos no reconhecimento de moléculas associadas a agentes infecciosos que ameaçam a sobrevivência dos organismos hospedeiros”, explica Gazzinelli, pesquisador do Centro de Pesquisas René Rachou da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), em Minas Gerais.

Duas dessas proteínas, a TLR-7 e a TLR-9, já eram bem conhecidas dos imunologistas. Elas detectam diferentes microrganismos ao reconhecer trechos de seu material genético. Em 2013, Gazzinelli e Warrison Andrade, então seu aluno de dou-

# "O toxoplasma evoluiu para infectar o hospedeiro e o hospedeiro para neutralizar as adaptações do protozoário", diz Ricardo Gazzinelli

torado na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), verificaram que essas proteínas agem em conjunto com outras duas mais seletivas do mesmo grupo: a TLR-11 e a TLR-12. Até hoje encontrados só em roedores, os principais hospedeiros intermediários do toxoplasma, esses receptores detectam a profilina, proteína essencial para a motilidade do protozoário e sua capacidade de invadir as células do hospedeiro, em cujo interior se multiplica. Sempre que identificam a profilina, as *toll-like receptors* 11 e 12 iniciam uma reação em cadeia que termina com a produção das proteínas *immunity-related GTPase*, ou IRGs, que destroem as vesículas em que os protozoários se alojam.

A existência de proteínas especializadas em identificar o toxoplasma é, para os pesquisadores, uma evidência de como a exposição ao protozoário por milênios pode ter ajudado a moldar o sistema de defesa do hospedeiro, de modo que ambos vivam em relativa harmonia. Surgidos de mutações no material genético do hospedeiro, os genes que codificam as TLR-11 e 12 permitiram aos roedores sobreviver à infecção por toxoplasma ao eliminar a maior parte dos parasitas. E não foram de todo ruins para o protozoário, que não é eliminado por completo.

"Esse equilíbrio evita que o toxoplasma mate seu hospedeiro intermediário, aumentando as chances do parasita de

alcançar o organismo de gatos e outros felinos, seus hospedeiros definitivos", explica Gazzinelli. A evolução das proteínas TLR ocorreu em milhões de anos. Hoje cada proteína dessa família exerce função semelhante, mas com especificidade distinta. "Cada proteína da família TLR reconhece uma molécula específica e bem preservada dos microrganismos patogênicos", conta o pesquisador. "Por desempenharem função importante no combate aos microrganismos invasores, elas se tornaram altamente conservadas." No caso do toxoplasma, o reconhecimento da profilina pelas TLR-11 e 12 dos roedores gerou um equilíbrio estável entre o parasita e seu hospedeiro.

## MANIPULAR E SOBREVIVER

Ao infectar os roedores, o toxoplasma é cercado por células de defesa, que eliminam a maior parte dos parasitas. Os sobreviventes se instalam na forma de cistos, em geral nos músculos e no cérebro do hospedeiro. Estudos recentes sugerem que, no cérebro, o parasita altere o comportamento de roedores, fazendo-os perder o medo dos gatos. Segundo os pesquisadores, essa é uma espécie de manipulação por meio da qual o toxoplasma aumenta suas chances de perpetuação, uma vez que só completa seu ciclo reprodutivo no intestino dos felinos.

Já a evolução das proteínas IRGs segue um modelo distinto, baseado em um equilíbrio instável, no qual o hospedeiro desenvolve mecanismos de defesa mais eficientes contra o parasita ao mesmo tempo que o protozoário aprimora sua capacidade de escapar da resposta imune. Experimentos feitos por pesquisadores da Alemanha e de Portugal mostraram um exemplo dessa competição, que leva a um processo evolutivo mais rápido. Linhagens mais agressivas do toxoplasma neutralizam a ação das proteínas IRGs, que deveriam destruí-las. Mas, por razão ainda desconhecida, essa neutralização só ocorreu em camundongos criados em laboratório. As cepas mais agressivas do protozoário não interromperam a ação dessas proteínas em roedores silvestres, que têm maior diversidade de IRGs.

Não se sabe por que muitas espécies não têm os genes das IRGs. Uma hipótese é que manter um sistema de IRGs eficientes seria custoso para o hospedeiro, razão por que teriam desaparecido de vários vertebrados.

O mais interessante, segundo Gazzinelli, é que essa evolução combinada de estratégias de ataque e defesa são fundamentais para ambos os organismos serem bem-sucedidos na natureza. Esse fenômeno, a coevolução, se dá pela pressão de seleção à qual parasita e hospedeiro são submetidos. "Em termos práticos", diz o pesquisador, "o toxoplasma evoluiu para infectar o hospedeiro, enquanto o hospedeiro evoluiu para neutralizar as adaptações do protozoário". Esse processo é conhecido como coevolução rainha vermelha, em referência ao livro de Lewis Carroll *Alice através do Espelho*. Nele, a rainha diz a Alice: "Aqui é preciso correr tanto quanto se pode para ficar no mesmo lugar".

O protozoário pode chegar ao organismo humano pelo consumo de água e alimentos (em geral carne crua ou malpassada) contaminados com ovos do parasita. Estima-se que metade da população brasileira — e um terço da mundial — esteja infectada. Disperso por fezes de animais domésticos, o protozoário assume sua forma ativa no organismo de pessoas com sistema imune debilitado e em grávidas, podendo contaminar o feto e até matá-lo. Apesar disso, o ser humano é considerado um hospedeiro acidental.

Até onde se sabe, as células de defesa dos seres humanos e de outros mamíferos não produzem os dois receptores que reforçam as barreiras dos roedores contra o toxoplasma. "Os seres humanos", diz Gazzinelli, "podem ter desenvolvido outros receptores que favoreçam o controle do protozoário". ■

## Artigos científicos

- GAZZINELLI, R. T. *et al.* Innate sensing of *Toxoplasma gondii*: an evolutionary tale of mice, cats and men. **Cell Host & Microbe**, v. 15, n. 2, p. 132-38, fev. 2014.
- ANDRADE, W. A. *et al.* Combined action of nucleic acid-sensing Toll-like Receptors and TLR11/TLR12 heterodimers Imparts resistance to *Toxoplasma gondii* in mice. **Cell Host & Microbe**, v. 13, n. 1, p. 42-53, jan. 2013.

