

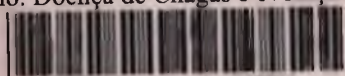
# Doença de **CHAGAS** e evolução

Antonio Teixeira

N.Cham 616.937.3 T266d 2007

\* Autor: Teixeira, Antonio R L(Raimundo)

Título: Doença de Chagas e evolução .



10069010

Ac. 199911

Ex.4 BCE

EDITORA  
  
UnB

**FINATEC**

FUNDAÇÃO DE EMPREENDIMENTOS  
CIENTÍFICOS E TECNOLÓGICOS



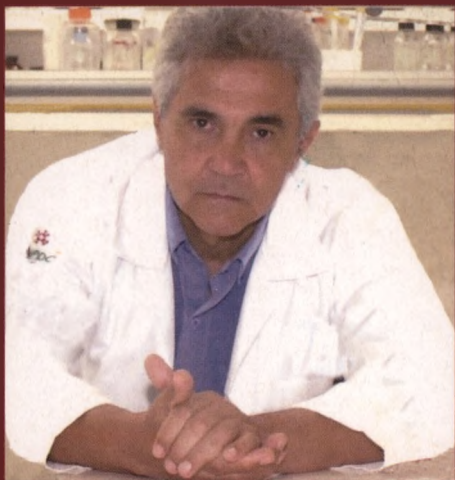


Foto : J. Freitas

ANTONIO TEIXEIRA diplomou-se em Medicina pela Universidade Federal da Bahia, onde exerceu a docência. Tem doutorado em Patologia pela Universidade Federal de Minas Gerais. Fez pós-doutorado no National Institutes of Health, EUA, e diversos estudos científicos na Universidade Cornell, de Nova York, no L'Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique, em Villejuif, França, e no Departamento de Imunologia da Universidade de Manitoba, Canadá.

A Commonwealth, a Fulbright Foundation e o Ministère des Affaires Étrangères da França concederam-lhe bolsas de pesquisa. Professor titular da Universidade de Brasília, atualmente leciona a disciplina Parasitologia. Sua atividade de pesquisa científica está concentrada no tema doença de Chagas. Diante da abrangência do tema e da necessidade de abordá-lo com o auxílio de diversas metodologias, ele estabeleceu o Laboratório Multidisciplinar de Pesquisa em Doença de Chagas e, juntamente com colegas nas áreas de genética, bioquímica, imunologia, parasitologia, patologia e clínica médica, iniciou o Programa de Pós-Graduação em Patologia Molecular na Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Tem mais de uma centena de trabalhos científicos publicados em revistas nacionais e internacionais indexadas. Doutor Antonio Teixeira é Pesquisador Sênior 1A do CNPq.

# Doença de Chagas e evolução



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

REITOR

Timothy Martin Mulholland

VICE-REITOR

Edgar Nobuo Mamiya



DIRETOR . Henryk Siewierski

DIRETOR-EXECUTIVO . Alexandre Lima

CONSELHO EDITORIAL : Beatriz de Freitas Salles . Dione Oliveira Moura . Henryk Siewierski .

Jader Soares Marinho Filho . Lia Zanotta Machado . Maria José Moreira Serra da Silva .

Paulo César Coelho Abrantes . Ricardo Silveira Bernardes . Suzete Venturelli

FUNDAÇÃO DE EMPREENDIMENTOS CIENTÍFICOS E TECNOLÓGICOS – FINATEC

### CONSELHO SUPERIOR

*Presidente:* Prof. Antonio Manoel Dias Henriques

#### **Conselheiros:**

Prof. André Pacheco de Assis

Prof. João Manoel Dias Pimenta

Prof. Antonio Raimundo Lima Cruz Teixeira

Prof. José Maurício Santos Torres da Motta

Prof. Augusto César Bittencourt Pires

Prof. Márcio Nunes I Aranha Oliveira

Prof. Fernando Jorge Rodrigues Neves

Prof. Milton Luiz Siqueira

Prof. Guilherme Sales S. Azevedo Melo

Prof. Valdir Filgueiras Pessoa

Prof. Ivan Marques de Toledo Camargo

### CONSELHO FISCAL

*Presidente:* Prof. Nelson Martin

#### **Conselheiros:**

Prof. José Imana Encinas – Titular

Prof. Roberto Francisco Bobenrieth Miserda – Titular

Prof. Flamínio Levy Neto – 1º Suplente

Prof. Edson Paulo da Silva – 2º Suplente

Prof. Zulmira Guerrero M. Lacava – 3º Suplente

### DIRETORIA EXECUTIVA

**Prof. Sadek Crisóstomo Absi Alfaro – Diretor Presidente**

Prof. Carlos Alberto Bezerra Tomaz – Diretor Secretário

Prof. Francisco Ricardo da Cunha – Diretor Financeiro



Antonio Teixeira

# Doença de Chagas e evolução



Brasília, 2007

EDITORA  
  
UnB

FINATEC 

Este livro foi aprovado pelo Conselho Editorial da Universidade de Brasília e a edição apoiada pela **Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicos - FINATEC**

### Equipe editorial

Rejane de Meneses · SUPERVISÃO EDITORIAL  
Sonja Cavalcanti · ACOMPANHAMENTO EDITORIAL  
Rejane de Meneses e Yana Palankof ·  
PREPARAÇÃO DE ORIGINALS E REVISÃO  
Formatos Design Gráfico · CAPA  
Fernando Manoel das Neves · Ivanise Oliveira de Brito · EDITORAÇÃO ELETRÔNICA  
Elmano Rodrigues Pinheiro · ACOMPANHAMENTO GRÁFICO

Copyright © 2007 by Antonio Teixeira

Impresso no Brasil

Direitos exclusivos para esta edição:

|                                       |                                       |
|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Editora Universidade de Brasília      | Finatec – Universidade de Brasília    |
| SCS Q. 2 - Bloco C - nº 78            | Campus Universitário Darcy Ribeiro    |
| Ed. OK – 1º andar                     | Ed. Finatec – Asa Norte               |
| 70302-907 – Brasília-DF               | 70910-900 – Brasília-DF               |
| Tel.: (61) 3035-4211                  | Tel.: (61) 3348-0400                  |
| Fax: (61) 3035-4223                   | Fax: (61) 3307-3201                   |
| www.editora.unb.br                    | www.finatec.org.br                    |
| www.livrariauniversidade.unb.br       | <i>e-mail:</i> finatec@finatec.org.br |
| <i>e-mail:</i> direcao@editora.unb.br |                                       |

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação poderá ser armazenada ou reproduzida por qualquer meio sem a autorização por escrito das Editoras.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de Brasília

---

T266            Teixeira, Antonio  
                  Doença de Chagas e evolução / Antonio Teixeira. – Brasília : Editora  
                  Universidade de Brasília : Finatec, 2007.  
                  310 p.

ISBN: 85-230-0858-6 Editora Universidade de Brasília  
ISBN: 85-85862-34-3 Finatec

1. Clínica médica. 2. Doença de Chagas. 3. *Trypanosoma cruzi*. 4. Genética.  
5. Patologia – evolução.

CDU 61

---

*IN MEMORIAM*

*Ao meu avô Firmino, fazendeiro que sucumbiu à doença de Chagas, aos 42 anos de idade, deixando a avó Virginia e seis filhos órfãos.*

*Aos meus pais, Deraldo e Flora, que me ensinaram a aprender fazendo e a amar a liberdade.*





## Nota do autor

A vida nunca foi lógica, tampouco parece lógica a via que me conduziu a esta análise do que seria uma possível contribuição à ciência. Entretanto, ao longo de quarenta anos de militância na pesquisa sobre a doença de Chagas foi possível, neste ponto, avaliar como tem sido o percurso da produção do conhecimento que, finalmente, aparece em forma de capítulos deste livro.

O olhar retrospectivo mostra uma periodicidade nesta forma de prestação de contas perante a sociedade que patrocinou a produção científica. Se dissesse ao leitor que não planejei fazê-la, poderia ser reprovável, diante da exigência de alguns fóruns de estringência que admitem que o intuitivo não participe significativamente do processo de construção do conhecimento. Porém, seria recomendável usar uma citação como alibi: “Intuição é o que você não sabe que sabe, mas sabe”, frase que li na autobiografia do genial Tostão. Mais além, esta prestação de contas pode evidenciar a idéia de que gostaria de continuar sendo depositário da confiança da sociedade.

Intuitivamente, parei para lançar olhar retrospectivo a cada dez anos. Em 1977, escrevi o capítulo *Immunoprophylaxis against Chagas disease*, do livro *Immunity to blood parasites of animals and man*, da série *Advances in experimental medicine and biology*, editado por L. H. Miller, J. A. Pino e J. J. McKelvey Jr., Plenum Press, New York. Em 1987, convidado pelo editor E. S. L. Soulsby, escrevi o capítulo *The stercorearian trypanosomes* para o livro *Immune responses in parasitic infections: immunology, immunopathology and immunoprophylaxis*, CRC Press, Boca Raton, Flórida. Novamente, em 1996, convidado a contribuir para o capítulo “Autoimmunity in Chagas Disease”, do livro *Microorganisms and autoimmune diseases*, da série *Infectious Agents and Pathogenesis*, editado por H. Friedman, N. R. Rose, M. Benedelli, Plenum Press, London. E, em 2006, convidado para contribuir com o artigo de revisão “Evolution and pathology in Chagas disease”, para o conceituado jornal científico *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, do Rio de Janeiro. Essa frequência na apresentação de artigos de revisão, que considero parcimoniosa, pode ser explicada no mundo científico, que considera a produção da verdadeira contribuição ao conhecimento novo mais significativa que o papel de sua divulgação.

A percepção desse segundo livro nasceu de negociações com os editores de jornais científicos que cederam o direito sobre os artigos antes publicados na língua inglesa. Esta também foi a gênese do primeiro livro, intitulado *Doença de Chagas e outras doenças por trypanossomos*, publicada pela Editora Universidade de Brasília/CNPq em 1987. No prefácio do livro, o saudoso Professor Phillip Marsden destaca:

Um dos maiores problemas em biomedicina ainda é a comunicação. Por exemplo, quem no Brasil tem conhecimento dos avanços recentes, neste campo, que se conquistaram na China e na União Soviética? Um fator dominante deste isolamento que atinge muitos povos é a linguagem. Não se prevê o advento de um esperanto científico neste momento. Uma solução parcial é publicar o material de referência útil em mais de uma língua.

Sigo até hoje essa recomendação de Phil Marsden. Dessa forma, o livro foi elaborado para o acesso do leitor curioso, que não necessariamente se limita ao especialista.

Outra constatação que pode ser feita pelo leitor ao seguir para as próximas páginas é que Guimarães Rosa estava certo ao afirmar: “Ciência é mutirão de muitos”. A construção coletiva do saber é marca de quatro décadas de experiência descrita aqui. Jamais esta obra teria sido possível se o autor não tivesse tido a felicidade de juntar jovens de diversas origens, tendo como único argumento a força da idéia na investigação de uma doença intrinsecamente presente na vida das famílias. E nada mais pode ser dito, pois jamais foi garantido o que vai acontecer na pesquisa feita no Brasil no ano seguinte. E, finalmente, o melhor de tudo: a vida é algo muito precioso para ser dedicada à segunda coisa que mais se ama. Feita a escolha, chegam as forças necessárias à construção do saber.

Tenho enorme débito com todos que contribuíram direta ou indiretamente com a realização do trabalho apresentado neste livro. Muitos deles, que permanecem no anonimato, tiveram uma participação significativa na organização dos meios para execução do trabalho. Outros, os colaboradores, são reconhecidos pelos nomes na literatura citada na obra. Os agradecimentos estendem-se às fontes de fomento à pesquisa e à pós-graduação: Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Ministério da Ciência e Tecnologia, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) Ministério da Educação, Divisão de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde e Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicos (Finatec).

Sou particularmente reconhecido à Universidade de Brasília (UnB), que ao longo desses anos me tem oferecido a ambiência aconchegante essencial para o cumprimento da missão compartilhada na produção e na transmissão de conhecimento novo. O reconhecimento estende-se à Universidade Federal de Minas Gerais, que me acolheu e me concedeu o título de Doutor mediante defesa direta de tese. Agradeço ainda à Cornell Medical College e a outras instituições no exterior que me ajudaram no ritual de passagem em busca de conhecimento.

O livro foi escrito com o cuidado necessário, de forma que cada informação expressa em frase ou parágrafo está sustentada em citações que identificam a origem

do conhecimento empregado na elaboração do conceito. Possivelmente, uma intenção do autor foi dar continuidade ao seu papel de instigador da discussão pertinente ao tema. Nesse particular, cuidou-se de fazer um livro não dogmático, provocativo e mesmo polêmico no sentido de que o progresso da ciência requer o embate das idéias expostas com foco no conhecimento e com auxílio da tolerância, prática verdadeiramente religiosa na época em que vivemos.

Brasília  
Novembro de 2006

## **Endereço dos colaboradores**

**Ana Carolina Bussacos**

**Antonio Teixeira**

**Clever Gomes Cardoso**

**David Neves**

**Glória Restrepo-Cadavid**

**Izabela M. Dourado Bastos**

**Jaime M. Santana**

**Liana Lauria-Pires**

**Mariana Machado Hecht**

**Meire Lima**

**Nadjar Nitz**

**Teresa Cristina d'Assumpção**

Laboratório Multidisciplinar de Pesquisa em Doença de Chagas  
Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília  
Caixa Postal 04536. CEP 70.919-970  
Brasília, Distrito Federal, Brasil.

**Christine A. Romana**

Laboratoire de Géographie Physique, Université de Paris V, UMR 8591, CNRS.

1 place Aristide Briand, 92195 Meudon.

Pesquisadora Associada ao Centro de Desenvolvimento Sustentável da Universidade de Brasília (Brasil) e responsável pelo Grupo Intensa do Laboratório de Geografia Física (UMR 8591) do Centro Nacional de Pesquisa Científica (CNRS).

**Cleudson Nery de Castro**

Núcleo de Medicina Tropical

Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

70.900-910, Brasília, Distrito Federal, Brasil

**Liléia Diotaiuti**

Centro de Pesquisas René Rachou, Fiocruz.

Av. Augusto de Lima 1715, 30190-002, Belo Horizonte, MG, Brasil.

**Nancy R. Sturm**

Department of Immunology, Microbiology and Molecular Biology, David Geffen School of Medicine, University of California at Los Angeles, USA

**Silene de Paulino Lozzi**

Departamento de Genética e Morfologia

Instituto de Biologia, Universidade de Brasília

70.900-910, Brasília, Distrito Federal, Brasil

# Sumário

## **PREFÁCIO 15**

*Evando Mirra de Paula e Silva*

## **CAPÍTULO 1**

### **A ORIGEM DOS SERES VIVOS 19**

*Nadjar Nitz*

*Ana Carolina Bussacos*

*Antonio Teixeira*

## **CAPÍTULO 2**

### **OS JOGOS EÔNICOS 29**

*Antonio Teixeira*

## **CAPÍTULO 3**

### **O AGENTE INFECCIOSO E O HOSPEDEIRO 51**

*Antonio Teixeira*

*Mariana M. Hecht*

## **CAPÍTULO 4**

### **REDES ENTRELAÇADAS 59**

*Nancy R. Sturm*

*Antonio Teixeira*

## **CAPÍTULO 5**

### **DIVERSIDADE E TROCAS GENÉTICAS 65**

*Antonio Teixeira*

*Nancy R. Sturm*

|   |                             |            |
|---|-----------------------------|------------|
|   | <b>CAPÍTULO 6</b>           |            |
| IMUNIDADE ADQUIRIDA CONTRA INFECÇÕES PELO <i>TRYPANOSOMA CRUZI</i>  |                             | <b>73</b>  |
|   | <i>Antonio Teixeira</i>     |            |
|   | <i>Nadjar Nitz</i>          |            |
|   | <b>CAPÍTULO 7</b>           |            |
| APRESENTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA DE CHAGAS  |                             | <b>79</b>  |
|   | <i>Antonio Teixeira</i>     |            |
|   | <b>CAPÍTULO 8</b>           |            |
| PATOLOGIA DA DOENÇA DE CHAGAS HUMANA  |                             | <b>89</b>  |
|   | <i>Antonio Teixeira</i>     |            |
|   | <b>CAPÍTULO 9</b>           |            |
| PATOLOGIA COMPARADA DA DOENÇA DE CHAGAS   |                             | <b>103</b> |
|   | <i>Antonio Teixeira</i>     |            |
|   | <b>CAPÍTULO 10</b>          |            |
| PATOGÊNESE DA DOENÇA DE CHAGAS  |                             | <b>131</b> |
|   | <i>Antonio Teixeira</i>     |            |
|   | <b>CAPÍTULO 11</b>          |            |
| TRANSFERÊNCIA HORIZONTAL DE SEQÜÊNCIAS DE MINICÍRCULOS DE<br>kDNA DE <i>TRYPANOSOMA CRUZI</i> PARA O GENOMA DO<br>HOSPEDEIRO VERTEBRADO |                             | <b>139</b> |
|   | <i>Antonio Teixeira</i>     |            |
|   | <i>Nadjar Nitz</i>          |            |
|   | <b>CAPÍTULO 12</b>          |            |
| HERANÇA DE kDNA E PATOGÊNESE  |                             | <b>151</b> |
|   | <i>Antonio Teixeira</i>     |            |
|   | <i>Cleber Gomes Cardoso</i> |            |
|   | <b>CAPÍTULO 13</b>          |            |
| A EVOLUÇÃO  |                             | <b>159</b> |
|   | <i>Antonio Teixeira</i>     |            |

|   |            |
|---|------------|
| <b>CAPÍTULO 14</b>  |            |
| <b>TRATAMENTO</b>   | <b>167</b> |
| <i>Liana Lauria-Pires</i>                                   |            |
| <i>Cleudson Nery de Castro</i>                              |            |
| <br>  |            |
| <b>CAPÍTULO 15</b>  |            |
| <b>PERSPECTIVA DE NOVAS DROGAS PARA TRATAMENTO DA</b>       |            |
| <b>DOENÇA DE CHAGAS</b>                                     | <b>181</b> |
| <i>Izabela M. Dourado Bastos, David Neves, Meire Lima,</i>  |            |
| <i>Gloria Restrepo-Cadavid e Jaime Santana</i>              |            |
| <br>  |            |
| <b>CAPÍTULO 16</b>  |            |
| <b>TRITOMÍNEOS</b>  | <b>205</b> |
| <i>Liléia Diotaiuti</i>                                     |            |
| <br>  |            |
| <b>CAPÍTULO 17</b>  |            |
| <b>O CONTROLE DA TRIPANOSSOMÍASE AMERICANA REQUER</b>       |            |
| <b>VIGILÂNCIA ECOLÓGICA E SOCIAL DA EMERGÊNCIA DO RISCO</b> | <b>233</b> |
| <i>Christine A. Romana</i>                                  |            |
| <br>  |            |
| <b>CAPÍTULO 18</b>  |            |
| <b>O CONTROLE DA TRANSMISSÃO DA DOENÇA DE CHAGAS E A</b>    |            |
| <b>PESQUISA SOBRE TRITOMÍNEOS</b>                           | <b>253</b> |
| <i>Silene P. Lozzi</i>                                      |            |
| <i>Teresa Cristina d'Assumpção</i>                          |            |
| <br>  |            |
| <b>CAPÍTULO 19</b>  |            |
| <b>ANÁLISE ECONÔMICA DA DOENÇA DE CHAGAS</b>                | <b>275</b> |
| <i>Antonio Teixeira</i>                                     |            |
| <i>Ana Carolina Bussacos</i>                                |            |
| <br>  |            |
| <b>CAPÍTULO 20</b>  |            |
| <b>ASPECTOS MÉDICO-SOCIAIS DA DOENÇA DE CHAGAS</b>          | <b>293</b> |
| <i>Antonio Teixeira</i>                                     |            |
| <br>  |            |
| <b>GLOSSÁRIO</b>  | <b>305</b> |





## CAPÍTULO 4

# Redes entrelaçadas

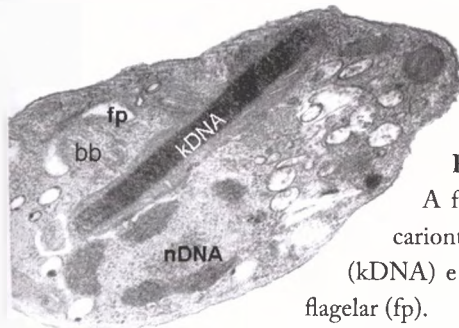
*Nancy R. Sturm  
Antonio Teixeira*

### Resumo

O *Trypanosoma cruzi* pertencente à ordem Cinetoplastida tem uma mitocôndria de origem bacteriana acumulando quantidade apreciável de DNA extranuclear conhecido como kDNA. A organização do kDNA lembra uma rede de pescar; a corda de puxar a rede chama-se maxicírculo, e cada mecha fina da rede (10 mil cópias entrelaçadas ou catenadas) chama-se minicírculo. Os maxicírculos contêm os genes codificadores de enzimas do ciclo da respiração oxidativa. Os minicírculos transcrevem um tipo de RNA que guia os genes no maxicírculo, além de gerar grande diversidade genética. Por último, os minicírculos passaram a ter uma importância adicional, à medida que eles parecem estar envolvidos na patogênese da doença de Chagas.

### Introdução

Cada protozoário flagelado é uma célula contendo uma única mitocôndria com uma rede de DNA condensada numa estrutura em forma de disco. O disco fica posicionado numa região especializada da matriz da mitocôndria adjacente ao corpo basal do flagelo (Figura 4.1).

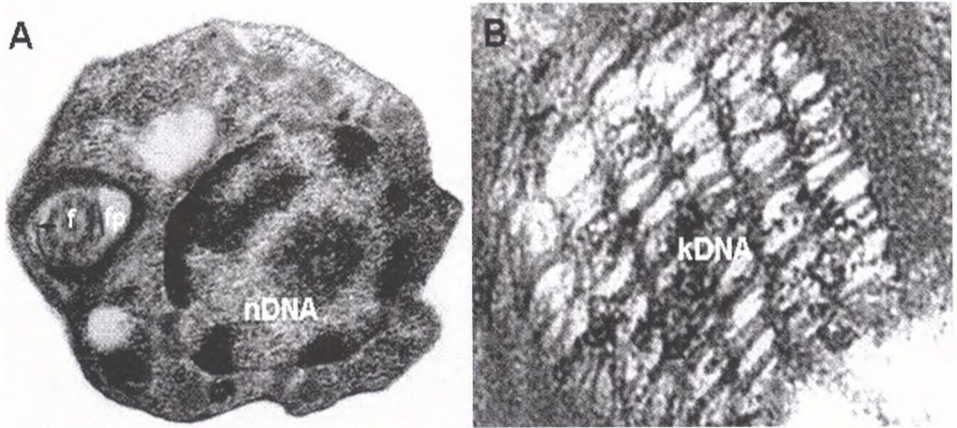


**Figura 4.1** Ultra-estrutura do *Trypanosoma cruzi*.

A foto mostra os componentes de uma célula eucarionte realçando o núcleo (nDNA), o cinetoplasto (kDNA) e o corpo basal do flagelo (bb) ao lado do saco flagelar (fp).

Fonte: arquivo do dr. Antonio Teixeira

A mitocôndria do *T. cruzi* contém uma grande quantidade de material genético extranuclear como jamais vista em qualquer eucarionte. Esta mitocôndria é caracterizada pela presença de maxicírculos e minicírculos de fitas duplas topologicamente entrelaçados. Os minicírculos seriam os pequenos crivos entrelaçados de uma rede de pescar; os maxicírculos seriam as fitas duplas de amarração externa, como se fossem uma corda que serve para puxar a rede. O DNA do cinetoplasto (kDNA) contém uma dúzia de maxicírculos (23 kb) e milhares de minicírculos (1.4 kb) catenados em uma rede complexa (Figura 4.2A e B), totalizando 10% a 15% do DNA total da célula.<sup>1</sup>



**Figura 4.2** Ultra-estrutura do *Trypanosoma cruzi* mostrando o DNA contido em organelas. A) Secção transversal de uma forma tripomastigota mostrando o núcleo (nDNA) e o flagelo (f) dentro do saco flagelar (fp). B) Secção transversal do kDNA mostrando sua rede típica. Fonte: Teixeira et al., *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2006<sup>2</sup>

## Funções dos elementos da rede

Maxicírculos codificam os genes estruturais associados com respiração anaeróbica necessários à função da mitocôndria e à replicação de pequenos RNAs usados no processamento pós-transcricional de um subgrupo de mRNAs de maxicírculos, designado como editoramento de RNA; esses RNAs especiais também são codificados pelos componentes de minicírculos de kDNA.<sup>3,4,5</sup> Os pequenos transcritos foram designados de RNAs guias (gRNAs) por causa da habilidade de indicar a posição e o número de uridinas que deve ser acrescentado ou deletado dos transcritos de maxicírculos.<sup>6</sup> A complexidade da população de minicírculos pode ser correlacionada diretamente com a proporção de editoramento encontrada em cada espécie. Além disso, a interação de gRNA-mRNA fica grandemente tolerante a transições sem que haja perda da informação funcional de editoração, ficando a heterogeneidade dos minicírculos ampliada. Em *T. cruzi*, cada minicírculo contém quatro regiões conservadas igualmente espaçadas, nas quais se encontram origens de replicação; em cada uma das quatro regiões variáveis intervenientes se identifica a função de codificação de cada gRNA individual.<sup>5</sup>

O kDNA tem sido usado para identificação de subgrupos de populações de *T. cruzi*.<sup>4</sup> Porém, a estrutura complexa do kDNA não é completamente conhecida, e sua forma intrincada de replicação não foi elucidada. A replicação do kDNA envolve a duplicação do número de minicírculos e maxicírculos e a distribuição das duas redes progênes em células filhas idênticas a seu progenitor.<sup>7</sup> Antes da sua replicação, minicírculos são liberados individualmente da rede na zona cinetoflagelar situada entre o disco de kDNA e o corpo basal do flagelo.<sup>8</sup> Perda de uma seqüência em uma classe de minicírculos é minimizada por monitoração do kDNA, que assegura a natureza multicópia dos genes. As proteínas que iniciam a replicação do minicírculo, incluindo a proteína universal de ligação ao minicírculo (UMSBP), primase e polimerase, ficam localizadas dentro da zona flagelar do cinetoplasto.<sup>9,10,11</sup>

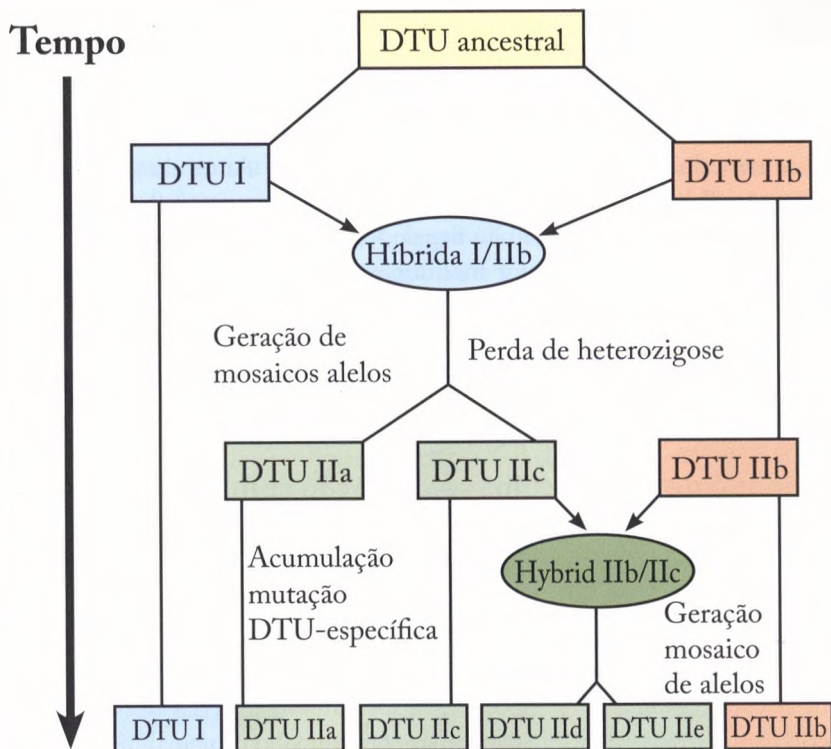
## Diversidade de minicírculos tem relação com patologia?

A revelação de que minicírculos podem transferir-se para o genoma do hospedeiro e a correlação desse fato com a patologia da doença de Chagas<sup>12-14</sup> renovaram o interesse pelo entendimento dessa estrutura de DNA circular e pela sua composição nos subgrupos conhecidos de *T. cruzi*. As integrações de minicírculos de kDNA comportam-se como vetores de mutações no hospedeiro. As relações entre distintas populações do parasito que foram caracterizadas com o auxílio principalmente de marcadores de DNA nuclear revelaram seis tipos discretos de unidades (DTUs).<sup>15-18</sup> Em vista da heterogeneidade do DNA do cinetoplasto, podendo variar de isolado para isolado, a caracterização dessas DTUs (Figura 4.3) pode permitir abordagem sistematizada para a análise de vários isolados do *T. cruzi*, com possibilidade de detecção de uma possível relação direta dos minicírculos com a patogenicidade da doença de Chagas.

O conhecimento mais recente sobre a doença de Chagas tem sugerido uma abordagem que busca correlacionar filogênese com aspectos de patologia.<sup>19</sup> Marcadores nucleares definem seis grupos inter-relacionados de unidades filogenéticas discretas,<sup>15,18,20-22</sup> subdividindo dois grupos maiores de *T. cruzi*;<sup>22</sup> marcadores de maxicírculos identificam três clades.<sup>15,24</sup> Minicírculos, uma população fluida em consequência da flexibilidade funcional de RNAs guias, têm-se revelado como marcadores úteis nos estudos epidemiológicos.<sup>25</sup> A interação com o genótipo do patógeno, sendo um componente da infecção pelo *T. cruzi*, pode revelar-se na freqüência do evento de integração do minicírculo característica para cada subgrupo ou população do parasito. A composição relativa da população heterogênea de minicírculos também poderá ter um papel importante na determinação da capacidade mutagênica de cada subgrupo.

## Abstract

The protozoan *Trypanosoma cruzi* is a member of the Order kinetoplastida and has a single mitochondrion of bacterial origin, storing a large amount of extranuclear



**Figura 4.3** Representação esquemática da evolução dos grupos de *Trypanosoma cruzi*. As caixas representam grupos existentes e seus progenitores ancestrais. As linhas que conectam as caixas representam períodos de reprodução clonal. As setas mostram contribuições de várias DTUs (unidades tipo-discretas) para formar novos híbridos (WESTENBERGER et al., 2005). A partir de um genótipo ancestral, universal, nasceram dois genótipos que se acham presentes hoje como DTUs I e IIb. Descendentes com esses genótipos hibridizaram subsequentemente para produzir DTUs IIa e IIc. Uma segunda hibridização entre essas populações com DTUs IIb e IIc produziram DTUs IIId e IIe. As cores referem-se à genealogia de maxicírculos onde clade A é azul, clade B é verde e clade C é laranja; a clade de maxicírculos de híbrido I/IIb foi extrapolada da topologia da árvore.<sup>24</sup> O ancestral DTU que aparece em amarelo é desconhecido (TEIXEIRA et al., *Mem Inst. Oswaldo Cruz*, 2006)

DNA, known as kDNA. The kDNA resembles fishing net; the outer cable for pulling the net being the maxicircle, and each of its fine mesh (10 thousand catenated copies) is named minicircle. Maxicircles possess genes for coding enzymes acting at the oxidative respiratory cycle. Minicircles transcribe a type of guide RNA acting upon maxicircle genes and thus promoting an enormous genetic diversity. Lately, minicircles have been suspected to bear additional importance because they appear to be involved in the mutation events associated with the pathogenesis of Chagas disease.

## Notas bibliográficas

1. LUKES, J.; GUILBRIDE, D. L.; VOTYPKA, J.; ZIKOVA, A.; BENNE, R.; ENGLUND, P. T. Kinetoplast DNA network: evolution of an improbable structure. *Eukaryotic Cell*, 1, p. 495-502, 2002.
2. TEIXEIRA, A. R. L.; NASCIMENTO, R. J.; STURM, N. R. Evolution and pathology in Chagas disease. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, 101, p. 463-491, 2006.
3. SIMPSON, L.; SHAW, J. R. N. A editing and the mitochondrial cryptogenes of kinetoplastid protozoa. *Cell*, 57, p. 355-366, 1989.
4. STURM, N. R.; DEGRAVE, W.; MOREL, C.; SIMPSON, L. Sensitive detection and schizodeme classification of *Trypanosoma cruzi* cells by amplification of kinetoplast minicircle DNA sequences: use in diagnosis of Chagas disease. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 33, p. 205-214, 1989.
5. AVILA, H. A.; SIMPSON, L. Organization and complexity of minicircle-encoded guide RNAs in *Trypanosoma cruzi*. *RNA*, 1, p. 939-947, 1995.
6. BLUM, B.; STURM, N. R.; SIMPSON, A. M.; SIMPSON, L. Chimeric gRNA-mRNA molecules with oligo(U) tails covalently linked at sites of RNA editing suggest that U addition occurs by transesterification. *Cell*, 65, p. 543-550, 1991.
7. LIU, B.; LIU, Y.; MOTYKA, S. A.; AGBO, E. E.; ENGLUND, P. T. Fellowship of the rings: the replication of kinetoplast DNA. *Trends in Parasitology*, 21, p. 363-369, 2005.
8. FERGUSON, M.; TORRI, A. F.; WARD, D. C.; ENGLUND, P. T. In situ hybridization to the *Crithidia fasciculata* kinetoplast reveals two antipodal sites involved in kinetoplast DNA replication. *Cell*, 70, p. 621-629, 1992.
9. LI, C.; ENGLUND, P. T. A mitochondrial DNA primase from the trypanosomatid *Crithidia fasciculata*. *The Journal of Biological Chemistry*, 272, p. 20787-20792, 1997.
10. ABU-ELNEEL, K.; ROBINSON, D. R.; DREW, M. E.; ENGLUND, P. T.; SHLOMAI, J. Intramitochondrial localization of universal minicircle sequence-binding protein, a trypanosomatid protein that binds kinetoplast minicircle replication origins. *The Journal of Cell Biology*, 153, p. 725-734, 2001.
11. DAS, B.B.; SEN, N.; GANGULY, A.; MAJUMDER, H. K. Reconstitution and functional characterization of the unusual bi-subunit type I DNA topoisomerase from *Leishmania donovani*. *FEBS Letters*, 565, p. 81-88, 2004.
12. NITZ, N.; GOMES, C.; ROSA, A. C.; D'SOUZA-AULT, M.R.; MORENO, F.; LAURIA-PIRES, L.; NASCIMENTO, R.J.; TEIXEIRA, A. R. L. Heritable integration of kDNA minicircle sequences from *Trypanosoma cruzi* into the avian genome: Insights into human Chagas disease. *Cell*, 118, p. 175-186, 2004.
13. TEIXEIRA, A. R.; LACAVAL, Z.; SANTANA, J. M.; LUNA, H. Insertion of *Trypanosoma cruzi* DNA in the genome of mammal host cell through infection. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 24, p. 55-58, 1991.





14. SIMÕES-BARBOSA, A.; BARROS, A. M.; NITZ, N.; ARGANARAZ, E. R.; TEIXEIRA, A. R. L. *Integration of Trypanosoma cruzi* kDNA minicircle sequence in the host genome may be associated with autoimmune serum factors in Chagas disease patients. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 94 (Suppl. 1), p. 249-252, 1999.
15. BRISSE, S.; HENRIKSSON, J.; BARNABE, C.; DOUZERY, E. J.; BERKVENS, D.; SERRANO, M.; DE CARVALHO, M. R.; BUCK, G.A.; DUJARDIN, J. C.; TIBAYRENC, M. Evidence for genetic exchange and hybridization in *Trypanosoma cruzi* based on nucleotide sequences and molecular karyotype. *Infection, Genetics and Evolution*, 2, p. 173-183, 2003.
16. STURM, N. R.; VARGAS, N. S.; WESTENBERGER, S. J.; ZINGALES, B.; CAMPBELL, D. A. Evidence for multiple hybrid groups in *Trypanosoma cruzi*. *International Journal of Parasitology*, 33, p. 269-279, 2003.
17. TIBAYRENC, M. Genetic subdivisions within *Trypanosoma cruzi* (Discrete Typing Units) and their relevance for molecular epidemiology and experimental evolution. *Kinetoplastid Biology and Disease*, 2, p. 12, 2003.
18. WESTENBERGER, S. J.; BARNABÉ, C.; CAMPBELL, D. A.; STURM, N. R. Two hybridization events define the population structure of *Trypanosoma cruzi*. *Genetics*, 171, p. 527-543, 2005.
19. CAMPBELL, D. A.; WESTENBERGER, S. J.; STURM, N. R. The determinants of Chagas disease: connecting parasite and host genetics. *Curr Mol Med.*, 4, p. 549-562, 2004.
20. BRISSE, S.; BARNABÉ, C.; TIBAYRENC, M. Identification of six *Trypanosoma cruzi* phylogenetic lineages by random amplified polymorphic DNA and multilocus enzyme electrophoresis. *Int. J. Parasitol.*, 30, p. 35-44, 2000.
21. BRISSE, S.; DUJARDIN, J.C.; TIBAYRENC, M. Identification of six *Trypanosoma cruzi* lineages by sequence-characterised amplified region markers. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 111, p. 95-105, 2000.
22. WESTENBERGER, S. J.; CERQUEIRA, G. C.; EL-SAYED, N. M.; ZINGALES, B.; CAMPBELL, D. A.; STURM, N. R. *Trypanosoma cruzi* mitochondrial maxicircles display species- and strain-specific variation and possess a conserved element in the non-coding region. *BMC Genomics*, 7, p. 60, 2006.
23. Anonymous. Recommendations from a satellite meeting. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 94, p. 429-432, 1999.
24. MACHADO, C. A.; AYALA, F. J. Nucleotide sequences provide evidence of genetic exchange among distantly related lineages of *Trypanosoma cruzi*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, p. 7396-7401, 2001.
25. JUNQUEIRA, A. C.; DEGRAVE, W.; BRANDÃO, A. Minicircle organization and diversity in *Trypanosoma cruzi* populations. *Trends in Parasitol.*, 216, p. 270-272, 2005.

## Glossário

**Acetilcolinesterase:** Enzima que catalisa a clivagem da acetilcolina em colina e acetatos. No sistema nervoso esta enzima desempenha uma função na junção neuromuscular periférica.

**Agente etiológico:** Micróbio causador ou responsável pela origem da doença. Pode ser vírus, bactéria, fungo, protozoário ou helminto.

**Aldosterona:** Hormônio da glândula supra-renal. Promove a reabsorção do sódio no túbulo distal do rim e controla o volume circulante de sangue.

**Alogênico:** Refere-se a indivíduos possuidores de diferenças gênicas.

**Amastigota:** Forma do *Trypanosoma cruzi* que se multiplica no interior da célula do hospedeiro mamífero.

**Aneuploidia:** Qualquer número cromossômico que não seja um múltiplo exato do número haplóide ou uma pessoa com um número cromossômico aneuplóide.

**Angiotensina:** Oligopeptídeo com efeito vasoconstritor.

**Aquisição primária:** Aquela que passou diretamente, p. ex., do barbeiro para os primeiros hospedeiros mamíferos.

**Aquisição secundária:** Aquela que sucede o primeiro estágio, p. ex., secundária no homem porque existia primariamente nos mamíferos silvestres.

**Autóctone:** Indígena nascido na própria terra em que vive.

**Axênica:** Com um único tipo de célula em crescimento, sem contaminante.

**Berenice:** Nome que se deu ao *Trypanosoma cruzi* isolado pelo dr. Carlos Chagas do sangue de uma criancinha com este nome.

**Betabloqueador:** Droga que bloqueia receptor beta na membrana das células do coração.

**Bodonida:** Protozoário cinetoplastida parasita de peixes e anfíbios, p. ex., *Boldo saltans*, o mais provável ancestral do *Trypanosoma cruzi*.

**Bomba cibarial:** Estrutura reguladora da sucção no ato alimentar do inseto.

**Cardiovagal:** Reflexo do coração dependente do nervo vago parassimpático.

**Catecolaminas:** Bioaminas com efeitos excitatórios e inibitórios dos sistemas nervoso central e periférico. As principais catecolaminas são a norepinefrina, a epinefrina e a dopamina.

**Cisteíno-protease:** Ver protease.

**Colinérgico:** Estímulo transmitido pela acetilcolina na placa que liga o nervo à membrana muscular.

**Criptobiida:** Protozoário flagelado ancestral dos cinetoplastidas.

**Diaforase dinucleotídica nicotinamida adenina:** Enzima que faz a síntese do óxido nítrico.

**Digitálico:** Droga usada no tratamento de doença do coração, tipos arritmia e insuficiência cardíaca. O digitálico inibe a bomba de sódio na membrana das células.

**Disfagia:** Dificuldade na deglutição.

**Ecótopo:** Determinado tipo de *habitat* dentro de uma área geográfica ampla, meio ambiente de um ecossistema ou conjunto de *habitats* em que uma determinada espécie vive.

**Endemia:** Doença particular a um povo ou a uma região por motivo de uma causa local.

**Endossoma:** Organela ou vesícula celular que acumula proteínas de pH ácido.

**Enzootia:** Epidemia periódica nos animais em certos países ou regiões.

**Epicárdio:** A lâmina que reveste o coração.

**Epigastria:** Dor no epigástrico, região do abdome logo abaixo do esterno.

**Epimastigota:** Forma replicativa do *Trypanosoma cruzi* encontrada na porção anterior do intestino do triatomíneo.

**Epítopo:** Local da molécula do antígeno reconhecido pelo anticorpo, também denominado determinante antigênico.

**Estercoraria:** Refere-se aos tripanossomos que completam o ciclo de vida no intestino posterior do inseto, p. ex., *Trypanosoma cruzi*.





**Estímulo colinérgico:** Estímulo transmitido de uma célula a outra através do neurotransmissor acetilcolina.

**Extensor digitorum brevis:** Músculo no dorso do pé.

**Falossoma:** Órgão genital.

**Feixe de His:** Pequeno feixe de fibras especializadas da musculatura cardíaca que se origina no nóculo atrioventricular e estende-se pela porção membranácea do septo interventricular.

**Hibridização *in situ*:** Técnica que identifica um DNA complementar em sua nova localização. A identificação é feita por uma sonda (fita simples de RNA ou DNA) marcada com fluorocromo.

**Hipocinesia:** Movimento diminuído ou lento da musculatura do corpo.

**Hipoestesia sensorial:** Diminuição dos reflexos de sensibilidade.

**Hipotênar:** Conjunto de pequenos músculos cujos ventres formam a eminência hipotênar na região antero-interna da mão. Os movimentos do 5º dedo, nomeadamente a adução, tendem a fazer aumentar o volume destes músculos.

**ICAM-1:** Molécula de adesão intercelular.

**Imino:** Grupamento (-NH-) que substitui um grupo amino (-NH<sub>2</sub>) no aminoácido prolina. Os demais aminoácidos apresentam na sua molécula um grupo amino e um grupo carboxila (-COOH).

**Integrina:** Molécula de adesão dependente de cálcio que permite a interação de células com a matriz extracelular.

**Intramural:** O que se encontra dentro da parede, por exemplo, do ventrículo no coração.

**LINE:** Sigla em inglês (Long Interspersed Nuclear Elements) para designar elementos móveis (retrotransposons) presentes no genoma de animais e plantas.

**Macrófago ED1+ e ED2+:** Marcadores que identificam moléculas específicas na membrana da célula.

**Marcador genotípico:** Identifica um *locus* característico do genoma.

**Maxicículo:** Sequência de DNA do cinetoplasto que se parece à corda de puxar a rede de minicículos.

**Metaloprotease:** Ver protease.

**Mimetismo molecular:** Propriedade da estrutura de uma molécula imitando ou simulando o que lhe parece similar.



**Minicírculo:** Estrutura de DNA circular que forma uma rede (cinetoplasto) na mitocôndria do *T. cruzi*.

**Miocitólise:** Lise da célula muscular rejeitada pelo sistema imune.

**ORF:** Sigla em inglês (**O**pen **R**eading **F**rame) traduzida como fase aberta de leitura de um gene codificador de proteína.

**Ortólogo:** Gene ou cromossomo de diferentes espécies que evoluíram de um ancestral comum, apresentando seqüência e função similar.

**Parestesia:** Desordem nervosa caracterizada por sensações anormais e alucinações sensoriais.

**PCR:** Sigla em inglês (**P**olymerase **C**hain **R**eaction) para a reação em cadeia da polimerase. A técnica consiste em ciclos de desnaturação, anelamento de *primers* iniciadores e extensão da fita que se quer amplificar pela enzima DNA polimerase.

**Piretróide:** Inseticida usado no combate aos triatomíneos no domicílio e no peridomicílio.

**Proteases:** Enzimas que hidrolisam as ligações peptídicas entre aminoácidos. Podem ser classificadas de acordo com a presença do aminoácido (cisteíno, aspártico ou serino-protease) ou de um metal no sítio catalítico (metaloprotease).

**QRS:** Uma onda típica no registro eletrocardiográfico.

**5'-RACE:** Sigla originada do inglês (**R**apid **A**mplification of **c**DNA **E**nd) que significa uma estratégia de PCR para amplificação de DNA com ajuda de seqüências aneladoras características.

**Simbiose:** Associação íntima entre dois seres vivos com proveito mútuo.

**Simbioticismo:** Relacionamento ecológico e físico entre dois tipos de organismos, constituindo a mais íntima das associações entre seres vivos.

**Sinal de Romaña:** Inchaço ocular endurecido, bpalpebral e unilateral, indicativo da infecção aguda pelo *Trypanosoma cruzi*.

**SINE:** Sigla em inglês para os elementos curtos repetidos no genoma de animais e plantas.

**Singênico:** Refere-se a indivíduos geneticamente idênticos.

**Sintopia:** Convivência no mesmo nicho ecológico.

**Sinusal:** Nódulo sinusal onde nascem os estímulos elétricos nas aurículas.

**Sistema biológico limpo:** Aquele que não deixa possibilidade de contaminação.

**SN parassimpático:** Sistema nervoso antagonista do SN simpático.

**SN simpático:** Sistema nervoso simpático que regula os estímulos da vida vegetativa ou inconsciente.

**Soleus:** Músculo formador da panturrilha juntamente com o gastrocnêmio.

**SSUrRNA:** Pequena subunidade de RNA ribossomal usada em análise filogenética.

**T e ST:** Ondas que identificam aspectos da condução elétrica no coração.

**Taxa:** Plural de taxon, forma abreviada de taxonomia (ciência da classificação dos seres vivos).

**Tênar:** Conjunto de pequenos músculos cujos ventres formam a eminência tênar na região antero-externa da mão. Os movimentos do polegar, nomeadamente a adução, tendem a fazer aumentar o volume destes músculos.

**Testes NAT:** Teste de ácidos nucleicos que identifica marcador molecular.

**Transferência passiva:** Consiste na reprodução de uma situação pela simples passagem de células de um indivíduo imune para outro não imune.

**Tripomastigota:** Forma infectante (metacíclica), não replicativa do *Trypanosoma cruzi* que se diferencia da epimastigota ou da amastigota intracelular. As formas tripomastigotas são encontradas no sangue ou no fluido intersticial do mamífero hospedeiro.

**Tulahuén:** Nome que se deu ao *Trypanosoma cruzi* isolado na localidade.

**Unidade mínima de rejeição:** Identifica o ataque de células do sistema imune levando à rejeição da fibra muscular não parasitada no chagásico.

**Xenodiagnóstico:** Diagnóstico feito mediante utilização de um elemento estranho (xeno), como aquele que emprega o barbeiro para isolar e identificar o *Trypanosoma cruzi* no sangue do indivíduo suspeito de ter a doença de Chagas.

**Zimodema:** Padrão de bandas de proteínas (enzimas) separadas pela eletroforese de uma célula ou indivíduo.

**Zoomastigophorea:** Classe de protozoários que inclui a ordem Cinetoplastida; família Trypanosomatidae; gênero *Trypanosoma*; espécie *Trypanosoma cruzi*.

Este livro foi composto em Adobe Caslon Pro 10,5/13,5  
no formato 170 x 240 mm e impresso no sistema off-set sobre  
papel AP 75 g/m<sup>2</sup>, com capa em papel  
Cartão Supremo 250 g/m<sup>2</sup>, na Dupligráfica



**Outros lançamentos da Editora  
Universidade de Brasília**

*Ação afirmativa e universidade: experiências  
nacionais comparadas*

João Feres Júnior e Jonas Zoninsein  
(Organizadores)

*Reconsiderar a riqueza*

Patrick Viveret

*Sociologia e realidade: pesquisa social no  
século XXI*

Maria Stela Grossi Porto e Tom Dwyer  
(Organizadores)

*Os direitos humanos e a questão agrária no  
Brasil: a situação do sudeste do Pará*

Wilson Rodrigues Ataíde Júnior

*Intermediate States, regional leadership and  
security: India, Brazil and South Africa*

Alcides Costa Vaz (Editor)

*J. Borges por J. Borges: gravura e cordel do  
Brasil*

Clodo Ferreira (Organizador)

*A teoria da aprendizagem significativa e sua  
implementação em sala de aula*

Marco Antonio Moreira

*Na Estação Central*

Edwin Morgan

(Coleção Poetas do Mundo)

Em *Doença de Chagas e evolução*, o leitor encontra conhecimento científico atualizado, escrito de forma clara e sucinta para especialistas e curiosos, principalmente para o chagásico e sua família. Nele o leitor apreciará os elementos envolvidos na doença de Chagas resultantes de longa cadeia evolutiva, postos juntos pela circunstância há 90 milhões de anos. Hoje, a infecção alcança potencialmente 1.150 espécies de mamíferos permissivos ao protozoário *Trypanosoma cruzi* transmitido pelo triatomíneo, popularmente conhecido como barbeiro, inseto hematófago que desjejua na pele da face. O ameríndio entrou nessa cadeia de transmissão há 9 mil anos. Ao chegarem ao novo continente há cerca de 500 anos, os colonizadores europeus e africanos rapidamente adquiriram a infecção, finalmente descoberta por Carlos Chagas há apenas um século. Hoje, essa doença faz parte da história das famílias que habitam o continente latino-americano há três ou mais gerações, cujos entes sucumbiram ao mal de Chagas. Presentemente, o tratamento é insatisfatório. Porém, a pesquisa continua produzindo conhecimento e ferramentas usadas no combate à infecção. O desalojamento dos barbeiros das residências humanas em alguns ecossistemas reduziu os níveis de infecção espetacularmente. Aspectos intrincados da doença são aqueles que se associam à produção das lesões no coração, no tubo digestivo e no sistema nervoso periférico em um terço dos 18 milhões de pessoas infectadas pelo *T. cruzi*. O assunto está analisado detalhadamente neste livro, cujas ilustrações facilitam a compreensão e geram curiosidade crescente no leitor. Nesse passo da ciência, verifica-se que o controle, o tratamento e a profilaxia da doença de Chagas poderão ser alcançados. O livro mostra como o conhecimento sobre a doença de Chagas – que produz 100 mil mortes por ano e deixa atrás um quadro sombrio de orfandade e desolação – poderá contribuir para minimizar o pavor que esse flagelo ainda provoca.

---

A publicação desta obra foi apoiada pela Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicos - FINATEC.

A FINATEC, instituída no âmbito da Universidade de Brasília em 13 de março de 1992, é uma fundação de apoio sem fins lucrativos que tem por finalidade institucional promover e apoiar o desenvolvimento científico e tecnológico, a transferência de tecnologia, a pós-graduação e a pesquisa.

Cód. EDU 418099

ISBN 85-230-0858-6



9 788523 008581

Editora Universidade de Brasília

ISBN 85-85862-34-3



9 788585 862343

Finattec