

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 EMPENHAMENTO
CIENTÍFICOS E TECNOLÓGICOS



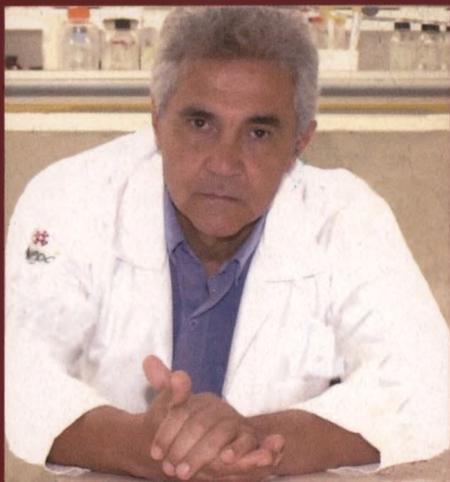


Foto : J. Freitas

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	e-mail: finatec@finatec.org.br
e-mail: 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 álibi: “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

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

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

CAPÍTULO 13

A evolução

Antonio Teixeira

Foi feito o seqüenciamento completo do genoma da bactéria que adoece a laranja e, então, podemos admitir que seja possível definir uma vontade política para consorciar o mapeamento das mutações do kDNA no genoma de chagásicos... (Antonio Teixeira)

A herança do kDNA do *Trypanosoma cruzi* pelo chagásico foi descrita como a força motriz desencadeadora da “unidade mínima de rejeição”, lesão característica na doença de Chagas. A transferência do kDNA do parasito para o hospedeiro ocorre em todos os casos de infecção. Então, por que alguns pacientes chagásicos adoecem e outros não? A pergunta pode ser formulada de outra maneira: Quando ocorre a passagem da fase indeterminada para a fase sintomática típica da doença? Ainda não existe uma resposta clara para essa pergunta. Porém, ela possivelmente será respondida quando for feito o mapeamento dos sítios de integração no genoma dos chagásicos onde ocorreriam as mutações. Essa parece ser uma tarefa difícil, mas a narrativa sobre o assunto sugere que ela pode ser alcançada a médio prazo. Assim será possível avaliar o papel das infecções crônicas na acumulação de mutações no genoma do hospedeiro chagásico. Este pode ser um caminho na busca de uma resposta para essa pergunta importante na conduta clínica diante do paciente portador da forma indeterminada da doença de Chagas. Este capítulo também analisa as mutações de kDNA que são sujeitas à herança mendeliana. Considerando-se que dois terços da população infectada com o *T. cruzi* não apresenta doença clínica e que um terço dos que ficam doentes deixa sua prole antes de falecer, verifica-se que a doença de Chagas parece ser uma partilha fortuita de seleção negativa. Essas observações indicam que há necessidade de mais estudo sobre os “descendentes modificados” pelo crescimento do genoma.

Introdução

A informação resultante dos experimentos de transferência horizontal de DNA foi reproduzida nos mamíferos permissivos à infecção e em aves não permissivas ao

T. cruzi, exceto na vida embrionária. A demonstração da integração de minicirculo de kDNA em células germinativas de aves representa um sistema biológico limpo para reproduzir a transferência gênica horizontal porque as aves ficam refratárias às infecções pelo *T. cruzi* muito antes do nascimento do pinto. As aves nascidas de ovos inoculados com o *T. cruzi* sofreram uma mutação pela integração do kDNA sem que houvesse qualquer possibilidade de contaminação residual do parasito. Os cruzamentos dessas aves permitiram demonstrar a transferência de kDNA de *T. cruzi* para a progênie. No curso do estudo da integração do kDNA, foi observado que algumas aves kDNA-positivas apresentaram fraqueza muscular generalizada e morte. Alterações do ECG típicas da forma cardíaca da doença de Chagas foram registradas nessas aves. Algumas galinhas e galos portadores das mutações de kDNA apresentaram sinais de insuficiência cardíaca, tais como cianose (deficiência de oxigenação do sangue) e dificuldade respiratória. Quando essas aves morreram, elas tinham lesões típicas da

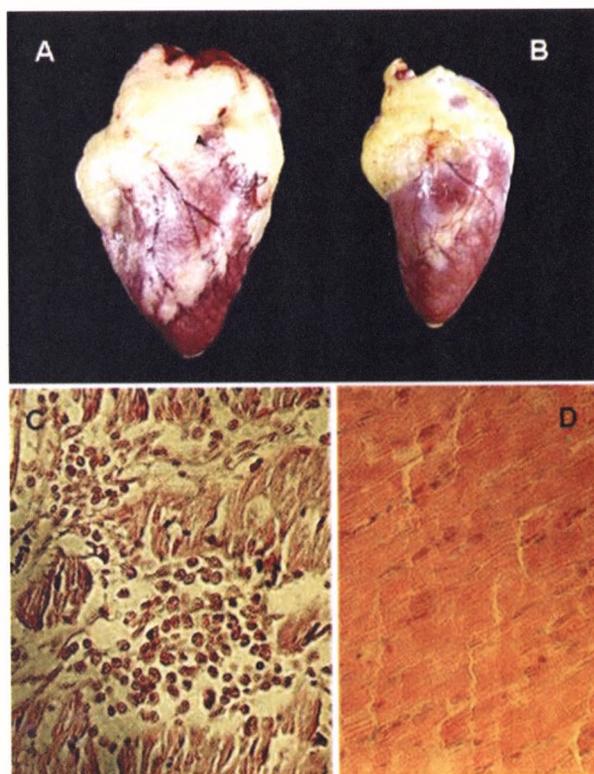


Figura 13.1 Patologia semelhante à doença de Chagas humana no coração de galinha F1 kDNA-positiva. A) Cardiomegalia com dilatação das câmaras cardíacas. B) Coração de galinha kDNA-negativa (controle) da mesma idade (6 meses), duas vezes menor que o coração (A) doente. C) Miocardite severa, destrutiva, mostrando lise de fibras musculares associadas com a infiltração de células efetoras do sistema imune (H-E, 200X). D) Secção controle mostrando a histologia do coração sadio (H-E, 200X)

Fonte: Teixeira et al., *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2006

doença de Chagas no coração (Figura 13.1 A-D). Acreditamos que os eventos de integração de kDNA podem ser importantes para o entendimento das manifestações crônicas da doença de Chagas que só aparecem várias décadas após aquisição da infecção.

A patogênese da doença de Chagas foi estudada em vários modelos animais de laboratório e foi possível mostrar que existe relação direta entre as mutações e as lesões típicas da doença humana nos coelhos e nas aves. No estudo, verificou-se que a patogênese da doença de Chagas parece ser um fenômeno em que o parasito age como vetor do kDNA e que as mutações produzidas no genoma do vertebrado induzem alterações no genótipo e no fenótipo do animal de experimentação. As alterações decorrentes das mutações podem explicar as “unidades de rejeição” confluentes, produzindo lesões severas, denominador comum de patologia auto-imune na doença de Chagas (Figura 13.2A e B).

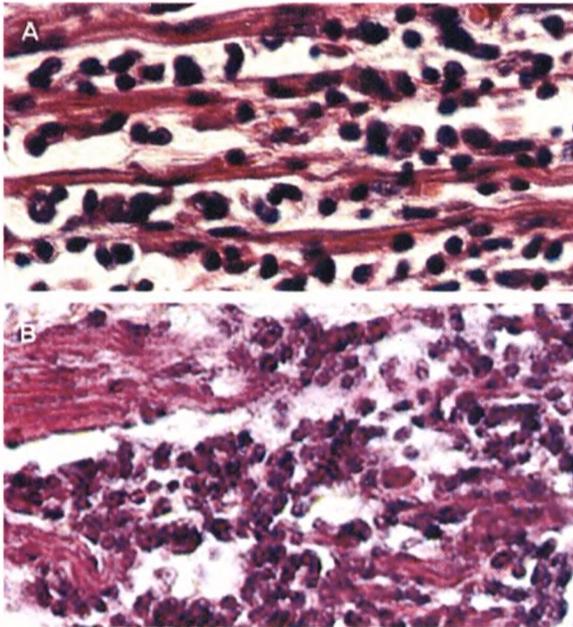


Figura 13.2 Denominador comum da patologia chagásica no coração humano e de aves mutadas com o kDNA. A) “Unidades mínimas de rejeição” confluentes, provocando miocardite difusa em paciente chagásico crônico (*H-E*, 400X). B) Intensa miocardite formada por múltiplas “unidades mínimas de rejeição” confluentes no coração de uma galinha kDNA-positiva que faleceu com insuficiência cardíaca aos 6 meses de idade (*H-E*, 100X). Em humanos e em aves as lesões de fibras cardíacas não parasitadas são típicas da doença de Chagas

Fonte: Teixeira et al., *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2006

Lesões patológicas típicas em mamíferos são similares àquelas evidentes em aves com mutações de kDNA. Certamente, a ocorrência de integração de kDNA na vida embrionária precoce perpetua-se, via células germinativas, nas células somáticas mutadas. Essas modificações são analisadas a partir das seqüências das proteí-

nas quiméricas potencialmente correlacionadas com aquelas ORFs detectadas nas análises das mutações em banco de dados de seqüências de DNA. Essas análises são importantes porque as proteínas quimeras têm o potencial de induzir respostas imunes contra o tecido próprio. As lesões severas da doença de Chagas em aves mudadas com o kDNA do parasito são sugestivas de que o parasito é vetor da doença genética. Portanto, a mutação de kDNA que se associa com patologia evidente seria o denominador comum explicativo da origem da patogênese da doença de Chagas nos mamíferos e nas aves.

Como se faz a passagem?

Uma pergunta instiga continuamente a curiosidade do observador atento: O que determinaria a passagem do chagásico do estado clinicamente assintomático para o de doença caracterizada pelas lesões no coração e no tubo digestivo? Aqui, é preciso lembrar que a infecção crônica é uma fonte persistente de kDNA que pode ser integrado cumulativamente no genoma do chagásico. Essas mutações inseridas em retrotransposon podem ser mobilizadas de um sítio para o outro no genoma. As mutações produzem modificações fenotípicas em células de linhagens germinais e somáticas do chagásico; em um dado momento, o conjunto dessas alterações pode desencadear desequilíbrio no sistema imune do paciente. A identificação dessas alterações cumulativas poderá mostrar como ocorre a passagem do sistema imune de um estado fisiológico para o patológico. A comprovação dessa hipótese depende de muito mais trabalho nos laboratórios de pesquisa que se habilitam ao estudo do genoma do chagásico. A anotação dos dados sobre a placa molde universal do genoma chagásico possivelmente produzirá a matriz de referência para o mapeamento do conjunto das mutações de kDNA em outros pacientes. Esse mapeamento vai indicar quais são os sítios das mutações que se associariam às manifestações clínico-patológicas no chagásico.

Possíveis mecanismos de passagem

A integração do kDNA do *T. cruzi* em sítios específicos do genoma do hospedeiro vertebrado pode ter papel fundamental na patogênese. No caso da doença de Chagas, o parasito integra o seu DNA em elementos retrotransponíveis LINE-1 da família Ta. O elemento LINE-1 completo e ativo possui uma maquinaria endógena que permite sua cópia e translocação de um sítio do genoma para outro. Num caso documentado, o LINE-1 do cromossomo Y que possuía uma seqüência de minicírculo de kDNA na sua estrutura foi capaz de se autocopiar, e ambos foram mobilizados para o cromossomo 4. Nesse cromossomo, a seqüência de LINE-1 ligada ao kDNA foi inserida na ORF (fase aberta de leitura) do gene p15 humano. Em conseqüência dessa transposição, o gene p15 foi silenciado. Em vista desse caso, existe a possibilidade de que as mutações de kDNA em cópias ativas de LINE-1 acrescentem instabilidade ao genoma e conseqüentemente surjam alterações que precisem ser completamente

esclarecidas. No conjunto, essas alterações poderiam explicar a variação de manifestações clínicas típicas da doença de Chagas, inclusive aqueles casos em que uma doença progressiva tenha tido sua atividade interrompida (“cura”) inexplicavelmente. Evidentemente, ainda há necessidade de muito conhecimento para explicar a evolução da doença de Chagas. A esse respeito, será necessário continuar o estudo sobre as mutações indutoras de alterações genômicas que modificam o fenótipo das células do corpo, propiciando a auto-rejeição de órgãos ou tecidos.

Como a pesquisa precisa evoluir

À medida que o papel de cada mutação e do seu efeito seja esclarecido, futuras investigações abrirão novas avenidas para explorar três hipóteses não mutuamente excludentes visando a esclarecer a importância da auto-imunidade na doença de Chagas: a) população heterogênea de linfócitos imunes efetores auto-reativos interagindo com proteínas quiméricas formadas pelo kDNA incorporado no genoma da célula hospedeira poderá ser identificada nos tecidos lesados, isolados do sangue ou dos linfonodos, e usados nos testes de rejeição dos enxertos singênicos de coração; b) linfócitos auto-reativos do infiltrado inflamatório de células mononucleares, reagindo contra células-alvo no tecido do hospedeiro, podem ser induzidos diretamente por antígenos do parasito, identificados nas lesões teciduais e isolados do sangue ou de linfonodos e usados nos testes que evidenciam patologia; c) linfócitos auto-reativos com mutação somática e alterações fenotípicas (“clones proibidos”) podem ser identificados nas lesões, isolados do sangue ou de linfonodos, e usados nos testes de patologia. Na hipótese *a*, as células efectoras imunes reagiriam contra as células somáticas modificadas pela mutação. Nas hipóteses *b* e *c*, os clones proibidos de células imunes auto-reativas também destruiriam tecido normal (isto é, células não mutadas) no hospedeiro chagásico. A identificação dos clones proibidos pode gerar uma base de informação e dados sobre as alterações de genótipo e fenótipo que ajudarão no planejamento de experimentos para obtenção da transferência passiva da auto-imunidade.

Doença de Chagas: partilha fortuita de seleção negativa

Os estudos conduzidos em aves mostraram que as lesões patológicas similares àquelas da doença de Chagas em humanos afetaram um número maior de aves mutadas na primeira geração (FO) do que na F1 e na F2. Assim, seguindo a deriva genética das mutações, as lesões tenderam a desaparecer gradualmente na terceira geração (FO > F1 > F2 > F3), pois esse fenômeno de deriva genética conduz a uma seleção negativa puramente fortuita, cujos efeitos biológicos tendem a ser modulados naturalmente ao longo das gerações em benefício da evolução das espécies.

A deriva genética que leva à dispersão potencial da mutação de kDNA na população, representando uma força em direção à evolução, deve ser esperada. Nesse sentido, também se pode antecipar que algum nível de alteração na frequência de genes ocorreria

nas próximas gerações. Normalmente, essa dispersão é alcançada pela reprodução sexual das populações. Sendo assim, os estudos nos animais vertebrados sugerem que as mutações por inserção de kDNA podem ter papéis funcionais diferentes, desde aquelas consideradas vantajosas até as consideradas neutras para o hospedeiro. As mutações vantajosas e as neutras podem se dispersar na população, e, se elas forem fixadas rapidamente, podem se associar com a emergência de caracteres adaptativos ao longo do tempo, pois a fixação é o mecanismo de evolução que prevalece no nível molecular. Parece ser particularmente importante considerar aqui que as mutações de kDNA verdadeiramente deletérias não foram demonstradas nas investigações descritas. Pela definição, uma verdadeira mutação deletéria ou purificadora impediria a reprodução e a perpetuação da espécie. No caso da doença de Chagas, os indivíduos frequentemente têm um potencial reprodutivo normal, porém sua progênie pode ser formada por “descendentes com modificações”. Nesse contexto, a doença de Chagas deve ser entendida como uma partilha fortuita de seleção negativa num processo contínuo de evolução.

Ademais, um objetivo da pesquisa sobre mutação genômica e auto-imunidade visa a saber se as infecções microbianas que poderiam desencadear transferência gênica horizontal e subsequente transmissão vertical para a progênie causariam rejeição do tecido-alvo pela mediação de células efetoras do sistema imune do hospedeiro. Tal demonstração requer transferência passiva das lesões do doador singênico mutado para o receptor sadio. Há esperança de que a pesquisa poderá esclarecer a patogênese da auto-imunidade e sugerir novas formas de tratamento da doença de Chagas, presentemente considerada incurável.

Abstract

The inheritance of *Trypanosoma cruzi* kDNA minicircle sequences by Chagas patients has been considered the force driving the “minimal rejection unit”, a common denominator of auto-immune pathology in Chagas disease. The demonstration of *T. cruzi* kDNA minicircle transfer to genomes of several vertebrate animal species has suggested kDNA mutation is a common denominator, which can be associated with the pathogenesis in Chagas disease. If it is so, why do some patients get sick but others don't? This question can be formulated in another way: How and when does chagasics patient pass from the indeterminate, silent form of infection, to clinically manifested Chagas disease affecting the heart and/or the digestive tube? An answer to this question is missing. However, it could be answered by the result that will stem from mapping kDNA integration sites in the human genome. It appears to be a difficult task but perfectly achievable at a middle-range period of time regardless of the kDNA integrating in multiple copies of LINE-1 and its relative inaccessibility with the available biotechnologies today. Certainly, this appears to be a formidable task aiming at mapping Chagas patients' genomes in different phases of *T. cruzi* infections. The information is critical to determine a role cryptic *T. cruzi* infection holds in accumulating kDNA mutation in the human genome, which may drive auto-immune

lesions of chronic Chagas disease. We believe this can be a route towards knowledge bearing benefits concerning clinical handling of Chagas patients in the indeterminate form of the chronic infections. This Chapter also deals with kDNA mutations that lead to Mendelian inheritance. If we consider that two thirds of the *T. cruzi*-infected human population do not show clinic disease and that the remaining one third of those patients showing Chagas disease are capable to reproduce and leave their children when they die, then, we conclude that Chagas disease is merely a fortuitous share of negative selection. These observations implies that the “descendents with modifications” showing genome growth require further study.

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: Orgão 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 (-NH₂) 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.

Maxicírculo: Sequência de DNA do cinetoplasto que se parece à corda de puxar a rede de minicírculos.

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/m², com capa em papel
Cartão Supremo 250 g/m², 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

Finatec