

DIVERSIDADE GENÉTICA DE TOXOPLASMA GONDII

Daniela Pontes Chiebao

Médica Veterinária, Doutora, PqC de Insumos Estratégicos e Serviços Especializados do Polo Regional Centro Sul/ APTA

danichiebao@apta.sp.gov.br

O protozoário *Toxoplasma gondii* é o agente causador da toxoplasmose, enfermidade que afeta mais de 200 espécies animais entre mamíferos e aves, incluindo o ser humano (ACHA; SZYFRES, 2003). Os hospedeiros definitivos desse parasita são o gato doméstico e felídeos silvestres, enquanto diversas espécies de animais homeotérmicos podem servir como hospedeiros intermediários. Conforme a Figura 1, sua transmissão pode ocorrer por três vias principais: 1- ingestão de oocistos, eliminados nas fezes dos felinos, que se tornarão infectantes no ambiente; 2- consumo de carne crua ou mal cozida de hospedeiro intermediário contendo cistos teciduais viáveis e; 3- via congênita, durante a gestação (DUBEY, 2009).

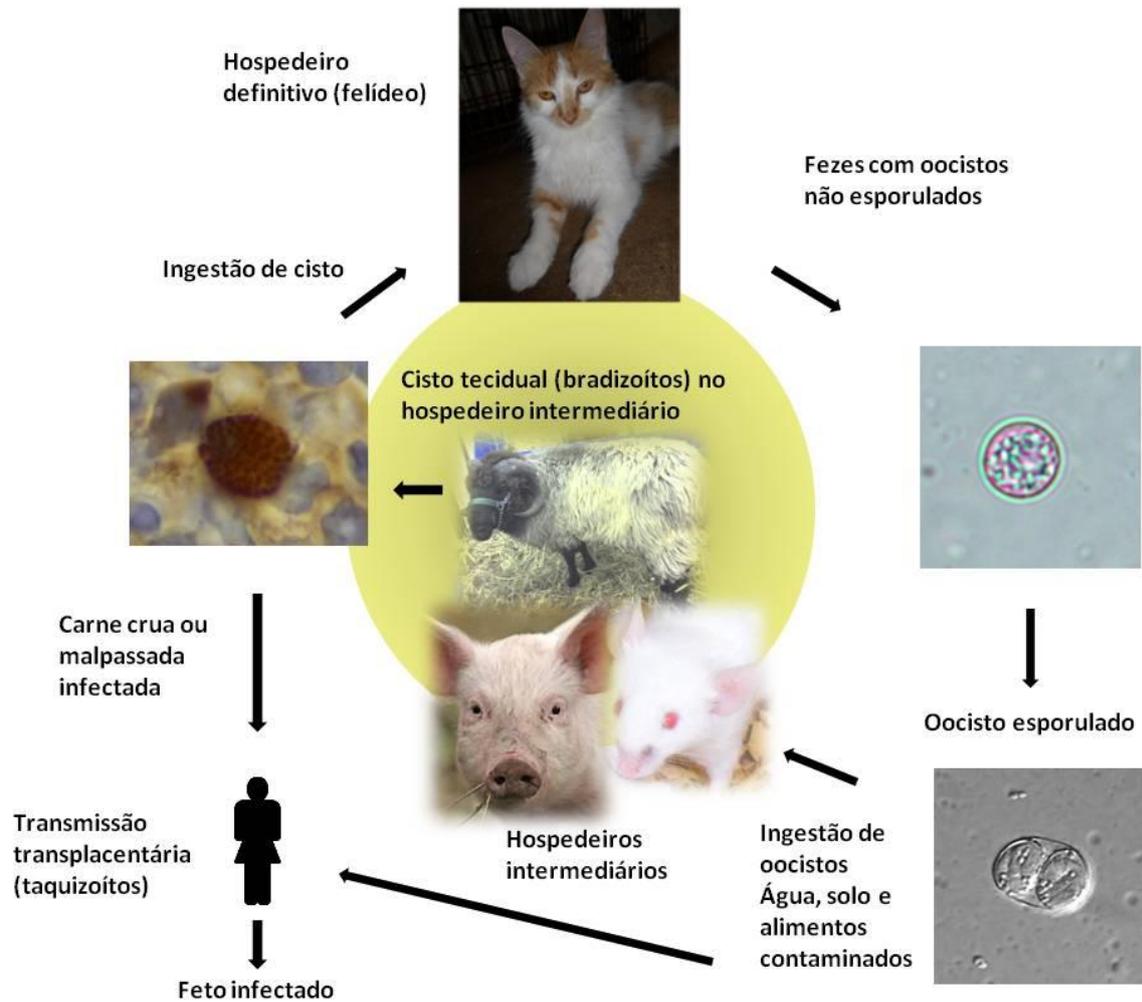


Figura 1. Ciclo biológico de *Toxoplasma gondii*

Nos animais de interesse agropecuário, como suínos, ovinos, caprinos, equinos e bovinos (nessa ordem de importância), o aspecto mais grave da toxoplasmose está relacionado aos distúrbios reprodutivos, já sendo há tempos apontada como causa primária de doença congênita, abortamentos, natimortalidade e repetição de cio (WATSON; BEVERLEY, 1971; DUBEY; BEATTIE, 1988).

O *T. gondii* é um microrganismo muito interessante, pois uma única espécie pode infectar com eficácia uma ampla gama de hospedeiros, o que demonstra uma incrível capacidade de controlar o sistema imunológico dos vertebrados homeotérmicos, enganando-o, para poder dar continuidade ao seu ciclo biológico. A existência de três tipos de formas de vida do parasita também é um processo de adaptação muito engenhoso. Quando é ingerido pelo hospedeiro definitivo, o protozoário penetra o epitélio intestinal e vai se transformando, são

várias fases para iniciar um processo de multiplicação sexuada, no qual as células masculinas (microgamontes) fecundam as células femininas (macrogamontes) que dão origem aos **oocistos**. Os oocistos são liberados junto com as fezes no meio ambiente onde, sob condições ideais de umidade e temperatura, ocorrerá a esporulação, na qual o núcleo do oocisto sofre meiose para formação de oito esporozoítos haploides. Nesse estágio, os oocistos se tornam extremamente infectantes. Se ingeridos pelo hospedeiro intermediário, sobrevivem ao processo digestivo e uma vez no intestino delgado, penetram nas células e se transformam na forma de multiplicação rápida, os **taquizoítos**. Essa multiplicação é assexuada (clonal) e durante as divisões dentro das células, *T. gondii* ativamente alcança a corrente sanguínea para se multiplicar em outros tecidos como linfonodos, cérebro, olhos, diafragma, musculatura esquelética e órgãos reprodutivos. Nesses tecidos, os taquizoítos se desenvolverão para sua forma de persistência, os **bradizoítos**, muito provavelmente devido à resposta imune do hospedeiro. Os bradizoítos multiplicam-se muito mais lentamente e permanecem dentro de cistos, isolados dos mecanismos de defesa que poderiam destruí-los (DUBEY, 2010).

Mesmo sendo somente uma espécie, verificou-se que em camundongos alguns isolados do protozoário apresentavam diferenças de virulência e assim foram classificados de acordo com a patogenicidade após inoculação nesses animais. As cepas do tipo I são as patogênicas, provocando a morte dos camundongos em menos de 10 dias após a inoculação de 10 taquizoítos, com apresentação de sintomatologia clínica severa devido à alta parasitemia. Cepas do tipo II são não patogênicas, induzindo infecção crônica com formação de cistos, sem sintomatologia clínica. As cepas do tipo III são de patogenicidade intermediária, com animais podendo ou não morrer entre 11 e 21 dias e induzindo formação de cistos (DUBEY; FRENKEL, 1976; DUBEY et al., 1998; DARDÉ, 2008).

Com a disponibilidade das técnicas de biologia molecular para análise de material genético, foi possível compreender melhor essas diferenças e o processo evolutivo do parasita. Estima-se que há cerca de 10 mil anos houve uma variação da população de *T. gondii* a partir de 8 linhagens fundadoras, porém de formas diferentes em algumas regiões do planeta, com expansões clonais em algumas partes e sexuadas em outras. Para fins de caracterização e comparação, as populações de diferentes partes do mundo foram analisadas e agrupadas em seis grandes clados (de A até F), dentro dos quais existem dezenas de genótipos diferentes (SU et al., 2012). Observou-se que na Europa e na América do Norte a maioria dos isolados pertence a somente três genótipos, conhecidos como genótipos clássicos ou arquétipos e comumente denominados tipos I, II e III (HOWE;

SIBLEY, 1995), combinando com a classificação de patogenicidade em camundongos, sendo a linhagem clonal do tipo II a mais comumente encontrada nesses locais (AJZENBERG et al., 2002, 2004).

O restante dessa miríade de genótipos é encontrado na Ásia e na América do Sul, com destaque para o Brasil, onde isolados com combinações de alelos novas ou atípicas foram descritos (KHAN et al., 2007; SILVA et al., 2011), provavelmente devido à maior frequência de recombinação sexuada no hospedeiro definitivo (cujos representantes silvestres existem em maior abundância) e manutenção de genes com maiores vantagens seletivas, porém com mesma ancestralidade dos genótipos europeus e norte-americanos (MINOT et al., 2012). No Brasil nunca foi encontrado o genótipo II clássico, havendo predominância dos genótipos atípicos (mais de 100), sendo que quatro tipos são mais frequentemente observados em cerca de 30% dos isolamentos e por isso foram denominados de tipos BrI, BrII, BrIII e BrIV (PENA et al., 2008; DUBEY et al., 2012). A patogenicidade dos isolados desses genótipos não-arquétipos é muito mais variada, mas normalmente as cepas brasileiras são consideradas mais virulentas que as clássicas (DELHAES et al., 2010; XIAO; YOULKEN, 2015).

T. gondii pertencente a esses genótipos não-arquétipos podem causar síndrome infecciosa severa com comprometimento pulmonar, inclusive em indivíduos imunocompetentes, sendo por isso a toxoplasmose considerada uma enfermidade emergente em países tropicais (CARME et al., 2002; DEMAR et al., 2007; CARME et al., 2009, ELBEZ-RUBINSTEIN et al., 2009). Sugere-se que o genótipo do parasita pode influenciar a ocorrência de toxoplasmose congênita em humanos (AJZENBERG et al., 2002) e nos animais.

Sendo que a maioria dos trabalhos sobre transmissão e resposta imune ao protozoário foram realizados utilizando-se cepas laboratoriais clássicas, é necessário que estudos sejam feitos a partir de isolados mais frequentes no Brasil, para comparação e estabelecimento de possíveis (e necessárias) novas ferramentas de controle e tratamento.

Referências bibliográficas

ACHA, P. N.; SZYFRES, B. **Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales**. 3. ed. Washington: OPS, v.3, p.88-98, 2003.

AJZENBERG, D.; BAÑULS, A. L.; SU, C.; DUMETRE, A.; DEMAR, M.; CARME, B. Genetic diversity, clonality and sexuality in *Toxoplasma gondii*. **International Journal for Parasitology**, v. 34, p. 1185-1196, 2004.

AJZENBERG, D.; COGNÉ, N.; PARIS, L.; BESSIÈRES, M. H.; THULLIEZ, P.; FILISETTI, D.; PELLOUX, H.; MARTY, P.; DARDÉ, M. L. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis and correlation with clinical findings. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 186, n. 5, p. 684-689, 2002.

CARME, B.; BISSUEL, F.; AJZENBERG, D.; BOUYNE, R.; AZNAR, C.; DEMAR, M.; BICHAT, S.; LOUVEL, D.; BOURBIGOT, A. M.; PENEAU, C.; NERON, P.; DARDÉ, M. L. Severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adults patients in French Guiana. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 40, n. 11, p. 4037-4044, 2002.

CARME, B.; DEMAR, M.; AJZENBERG, D.; DARDÉ, M. L. Severe acquired toxoplasmosis caused by wild cycle of *Toxoplasma gondii*, French Guiana. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 4, p. 1-3, 2009.

DARDÉ, M. L. *Toxoplasma gondii*, "new" genotypes and virulence. **Parasite**, v. 15, p. 366-71, 2008.

DELHAES, L.; AJZENBERG, D.; SICOT, B.; BOURGEOT, P.; DARDÉ, M. L.; DEI-CAS, E.; HOUFFLIN-DEBARGE, V. Severe congenital toxoplasmosis due to a *Toxoplasma gondii* strain with an atypical genotype: case report and review. **Prenatal Diagnosis**, v. 30, p. 902-905, 2010.

DEMAR, M. AJZENBERG, D.; MAUBON, D.; DJOSSOU, F.; PANCHOE, D.; PUNWASI, W; VALERY, N.; PENEAU, C.; DAIGRE, Z. L.; AZNAR, C.; COTRELLE, B.; TERZAN, L.; DARDÉ, M. L.; CARME, B. Fatal outbreak of human toxoplasmosis along Maroni River: epidemiological, clinical and parasitological aspects. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, p. 88-95, 2007.

DUBEY, J. P. History of the discovery of the life cycle of *Toxoplasma gondii*. **International Journal for Parasitology**, v. 39, p. 877-882, 2009.

DUBEY, J. P. **Toxoplasmosis of animals and humans**. 2. ed. Boca Raton: CRC Press, 2010. 338 p.

DUBEY, J. P.; BEATTIE, C. P. **Toxoplasmosis of animals and man**. Boca Raton: CRC Press, 1988. 219 p.

DUBEY, J.P.; FRENKEL, J.K. Feline toxoplasmosis from acutely infected mice and the development of *Toxoplasma* cysts. **Journal of Protozoology**, v.4, p.537-546, 1976.

DUBEY, J. P.; LAGO, E. G.; GENNARI, S. M.; SU, C.; JONES, J. L. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. **Parasitology**, v.139, p.1375-1424, 2012.

DUBEY, J. P.; LINDSAY, D. S.; SPEER, C. A. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. **Clinical Microbiology Review**, v. 11, p. 267-99, 1998.

ELBEZ-RUBINSTEIN, A.; AJZENBERG, D.; DARDÉ, M. L.; COHEN, R.; DUMÈTRE, A.; YERA, H.; GONDON, E.; JANAUD, J. C.; THULLIEZ, P. Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain characterization, experimental model of reinfection and review. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 199, n. 2, p. 280-285, 2009.

HOWE, D. K.; SIBLEY, L. D. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: Correlation of parasite genotype with human disease. **Journal of Infectious Diseases**, v. 172, p. 1561–1566, 1995.

KHAN, A.; FUX, B.; SU, C.; DUBEY, J.P.; DARDE, M.L.; AJIOKA, J. W.; ROSENTHAL, B. M.; SIBLEY, L.D. Recent transcontinental sweep of *Toxoplasma gondii* driven by a single monomorphic chromosome. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v. 104, p. 14872–14877, 2007.

MINOT, S.; MELO, M. B.; LI, F.; LU, D.; NIEDELMAN, W.; LEVINE, S. S.; SAEJI, J. P. Admixture and recombination among *Toxoplasma gondii* lineages explain global genome diversity. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v. 109, n. 33, 2012.

PENA, H. F.; GENNARI, S. M.; DUBEY, J. P.; SU, C. Population structure and mouse-virulence of *Toxoplasma gondii* in Brazil. **International Journal for Parasitology**, v. 38, p. 561-569, 2008.

SILVA, R. C.; LANGONI, H.; SU, C.; SILVA, A. V. Genotypic characterization of *Toxoplasma gondii* in sheep from Brazilian slaughterhouses: new atypical genotypes and the clonal type II strain identified. **Veterinary Parasitology**, v. 175, p. 173-177, 2011.

SU, C.; KHAN, A.; ZHOUC, P.; MAJUMDARA, D.; AJZENBERG, D.; DARDÉ, M.; ZHUF, X.; AJIOKAG, J. W.; ROSENTHAL, B. M.; DUBEY, J. P.; SIBLEY, L. D. Globally diverse *Toxoplasma gondii* isolates comprise six major clades originating from a small number of distinct ancestral lineages. **Proceedings of the Nacional Academy of Sciences**, v. 109, n. 15, p. 5844–5849, 2012.

WATSON, W. A.; BEVERLEY, J. K. A. Epizootics of toxoplasmosis causing ovine abortion. **Veterinary Record**, v. 88, p. 120-124, 1971.

XIAO, J.; YOLKEN, R.H. Strain hypothesis of *Toxoplasma gondii* infection on the outcome of human diseases. **Acta Physiologica**, v.213, n.4, p.828-845, 2015.