

---

# O processo de sinalização celular nos parasitas e sua importância no entendimento das relações parasita-hospedeiro e no desenvolvimento de novos fármacos e vacinas

---

**Katia Cristina OLIVEIRA**

*Núcleo de Enteroparasitas – Centro de Parasitologia e  
Micologia – Instituto Adolfo Lutz*

---

A sinalização (ou transdução de sinal) é o processo pelo qual a célula tem a percepção, se adapta e se comunica com o ambiente que está a sua volta. Todas as células, desde as mais simples (procariontes) às mais complexas (eucariontes), possuem sistemas sofisticados de sinalização celular que são compostos por uma grande variedade de moléculas/proteínas. Dentre elas, destacam-se os receptores e seus ligantes, as proteínas quinases, proteínas fosfatases, segundos mensageiros e fatores de transcrição.

As vias de sinalização são sistemas de ativação sequencial de proteínas que atuam de duas formas: (I) a ligação do ligante ao seu receptor ativa uma cascata de proteínas quinases que, através de modificação covalente (fosforilação), ativam uma a uma a sequência de proteínas daquela via; (II) o ligante, ao interagir com o receptor, induz a geração de compostos que funcionam como segundo mensageiro (por exemplo, cAMP, Ca<sup>2+</sup>, IP<sub>3</sub>), os quais, em altas concentrações, ativam a cascata de sinalização de proteínas quinases. Em ambos os casos as vias de sinalização controlam a regulação de fatores de transcrição que promovem ou inibem a transcrição de genes alvos específicos para a resposta biológica programada para uma dada via

de sinalização ativada (Figura 1). A desfosforilação destas proteínas e das vias ocorre geralmente como ponto de regulação e é realizada por proteínas fosfatases.

Os parasitas são organismos extremamente complexos que vivem em mais de um ambiente (hospedeiros intermediários, hospedeiros definitivos e ambientes externos, terrestres ou aquáticos) para completar seu desenvolvimento. Todas as mudanças ambientais as quais os parasitas estão expostos exigiram que, ao longo de sua evolução, sofisticados sistemas de sinalização fossem desenvolvidos para propiciar a percepção, adaptação e sobrevivência ao longo de seus ciclos biológicos. Um exemplo é o *Schistosoma mansoni*, que possui um complexo ciclo com seis estágios de desenvolvimento. Em dois deles, o parasita enfrenta o meio aquático para encontrar seus dois hospedeiros (o caramujo, intermediário, e o homem, definitivo).

Neste contexto, os parasitas desenvolveram um grande repertório de moléculas de sinalização para a percepção dos sinais do hospedeiro, usando-os para seu crescimento e/ou desenvolvimento, e, ao mesmo tempo, produzindo sinais bioquímicos que disparam diversos sistemas de sinalização do hospedeiro modulando a resposta imune

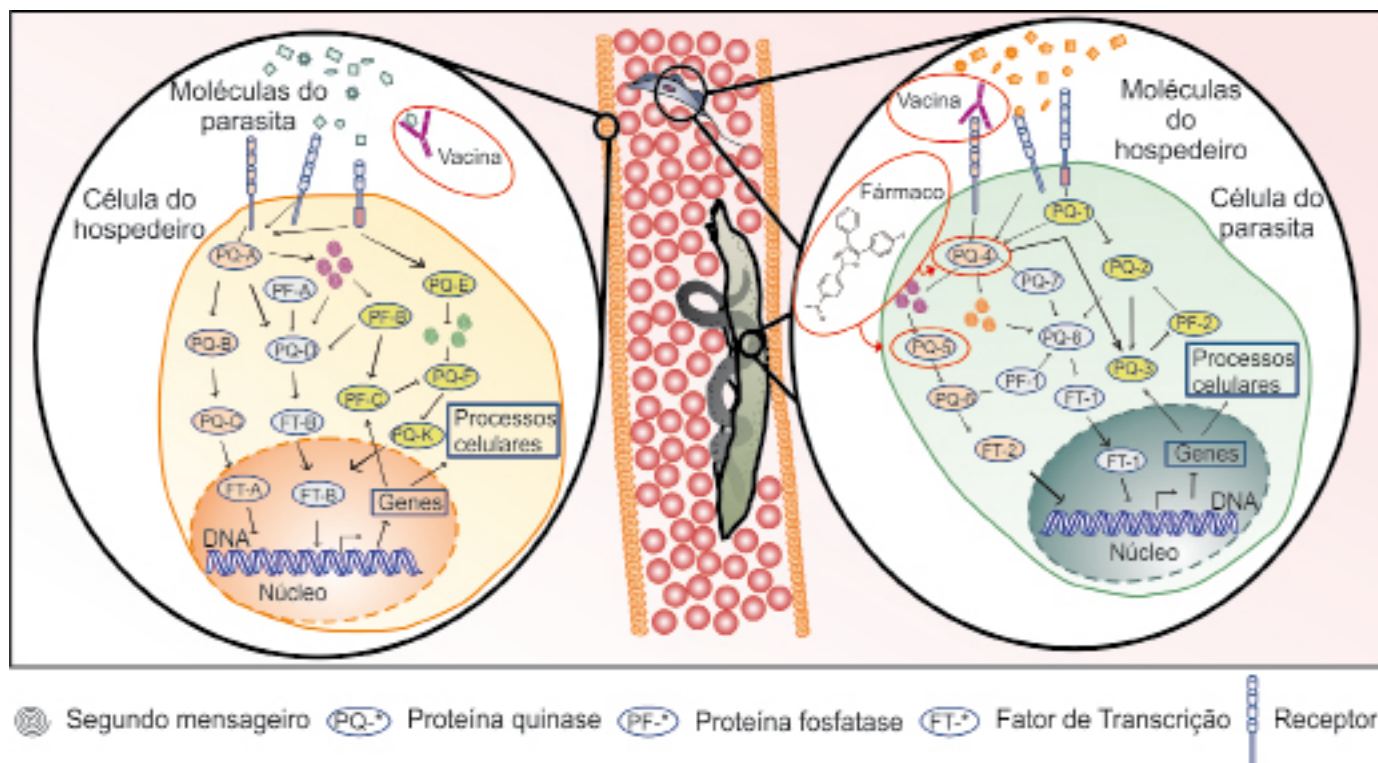


Figura 1. Cross-talk (diálogo) molecular entre parasita e hospedeiro

frequentemente direcionada a seu favor. Este complexo processo é chamado de *cross-talk* (interferência) molecular. Podemos citar vários exemplos já descritos na literatura desta troca de sinais e efeitos cruzados entre moléculas de parasitas e hospedeiros. A Tabela 1 sumariza alguns deles. A compreensão destes mecanismos envolvidos no *cross-talk* molecular entre o parasita e hospedeiro é de extrema relevância, pois através deles é possível entender a biologia da relação parasitária e assim elaborar novas estratégias para o desenvolvimento de fármacos e vacinas (Figura 1).

Muitas proteínas quinases estão envolvidas nos processos de desenvolvimento e proliferação celular, e, por este motivo, os compostos inibidores de quinases são utilizados frequentemente como drogas anticâncer. Vários desses compostos têm mostrado atividade antiparasitária e foram documentados amplos efeitos sobre os processo de ovoposição e captação de glicose e drásticas alterações morfológicas e fisiológicas nas

gônadas dos parasitas<sup>5</sup>. Por exemplo, os compostos Imatinib (Gleevec®, inibidor da quinase Abl), Herbimicina A (inibidor de Src tirosina quinases) e Piacetamol (inibidor de Syk quinases), que inibem as proteínas homólogas no parasita *S. mansoni* causando os efeitos citados anteriormente.

Os receptores dos parasitas são frequentemente testados como potenciais alvos vacinais, e isso se dá pelo fato de serem moléculas de superfície, portanto, potencialmente imunogênicas, e serem os sistemas de detecção dos sinais emitidos pelas células do hospedeiro. Um exemplo na literatura é o receptor de *S. japonicum*, homólogo ao receptor de hormônio tireoidiano. Recentemente, esta molécula foi testada como antígeno vacinal e foi observada uma redução significativa na taxa parasitária ao infectar camundongos previamente imunizados<sup>6</sup>.

A relevância do processo de sinalização na relação parasita-hospedeiro e os exemplos na literatura provam que o estudo das moléculas de

**Tabela 1.** Exemplos de efeitos diretos de moléculas do hospedeiro sobre o sistema de sinalização dos parasitas e moléculas do parasita sobre o sistema de sinalização do hospedeiro (adaptado de [1])

Parasita	Molécula do hospedeiro	Fase do ciclo biológico do parasita	Efeitos no parasita	Possível mecanismo molecular	Referências
<i>Trypanosoma cruzi</i> (protozoário flagelado)	EGF -Fator de crescimento epidérmico	Amastigotas	↑ crescimento, ↑ reprodução, ↑ atividade metabólica	Ativa as vias de sinalização de PKC e MAPK	Revisado em [1]
<i>Schistosoma mansoni</i> (trematóide)	TNF-α (citocina)	Esquistossômulos, vermes adultos	Alteração dos padrões de expressão gênica, ↓ ovoposição, ↑ captação de tirosina	Ativação da via de sinalização do SmTNFR	[2, 3]
<i>Taenia crassiceps</i> (cestóide)	Estradiol, Progesterona (hormônios)	Cisticerco	↑ crescimento, ↑ reprodução, ↑ viabilidade, ↑ infectividade	Os esteroides se ligam ao seu receptor específico e ativam a transcrição de c-Fos e c-Jun	Revisado em [1]

Hospedeiro	Molécula do parasita (parasita)	Células / tecidos alvos do hospedeiro	Efeitos no hospedeiro	Possível mecanismo molecular	Referências
Homem/ mamíferos	Alpha -1 ( <i>S. mansoni</i> – trematóide)	Basófilos, neutrófilos	Modulação da resposta imune	Liga-se em citocinas sequestrando- as e impede o recrutamento das células inflamatórias mediado por citocinas	Revisado em [4]
	ES-62 ( <i>Acanthocheilonema viteae</i> –nematóide)	mastócitos		Interage com o receptor toll-like 4 (TLR4) que resulta no sequestro e degradação da PKCa, impedindo a liberação de mediadores inflamatórios. Mimetiza a ação da citocina	
	TGH-2 (homólogo de TGF-β) ( <i>Brugia malayi</i> –nematóide; <i>Heligmosomoides polygyrus</i> – nematóide)	Células T e demais células da resposta imune		TGF-β ligando-se nos receptores das células do hospedeiro e alterando a resposta imune e geração de células T regulatórias.	

sinalização vai muito além da pesquisa básica e definitivamente é a abertura de um canal eficiente de desenvolvimento de produtos para o combate de doenças negligenciadas. Isto abre uma nova perspectiva para os governos, universidades/institutos de pesquisa e indústrias farmacêuticas buscarem soluções para os problemas de saúde, com o objetivo de beneficiar as populações carentes, as mais prejudicadas e comprometidas pela falta de saneamento básico e educação sanitária.

## REFERÊNCIAS

- Escobedo G, Roberts CW, Carrero JC, Morales-Montor J. Parasite regulation by host hormones: an old mechanism of host exploitation? Trends Parasitol, 2005 dez 21;21(12):588-93.
- Oliveira KC, Carvalho ML, Venancio TM, Miyasato PA, Kawano T, DeMarco R, et al. Identification of the *Schistosoma mansoni* TNF-alpha receptor gene and the effect of human TNF-alpha on the parasite gene expression profile. PLoS Negl Trop Dis, 2009 dez 1;3(12):556.
- Haseeb MA, Solomon WB, Palma JF. *Schistosoma mansoni*: effect of recombinant tumor necrosis factor alpha on fecundity