BIOLOGIA CELULAR E MECANISMOS DE INFECÇÃO DO *Toxoplasma gondii:* UMA REVISÃO DOS DESAFIOS NA RESPOSTA IMUNE

CELL BIOLOGY AND INFECTION MECHANISMS OF *Toxoplasma gondii:* A REVIEW OF THE CHALLENGES IN THE IMMUNE RESPONSE

Giullyane Tardivo Costa[1], Isabelle Santos Rosa de Souza[2], Ana Carolina Faria das Chagas[3,4], Olga Maria de Jesus Souza[3,4], Gabriella Oliveira Alves Moreira de Carvalho[3,4,5,6], Fabio da Silva de Azevedo Fortes[7,8]

1. IEAPM - Instituto de Estudos do Mar Almirante Paulo Moreira, Laboratório de expressão gênica, Arraial do Cabo, RJ, Brasil; 2. Laboratório de Imunofisiologia; Centro de Ciências da Saúde; Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 3. Aluna do Laboratório de Terapia e Fisiologia Celular e Molecular Prof. Antônio Carlos Campos de Carvalho - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 4. Aluno Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (BIOTRANS) - UERJ, UNIGRANRIO, InMetro - Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 5. Preceptora do Laboratório de Genética - Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO Afya), Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 6. Professora da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Faculdade de Ciências Biológicas e Saúde, Departamento de Farmácia, Rio de Janeiro; 7. Professor do Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (BIOTRANS) - UERJ, UNIGRANRIO, InMetro - Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 8. Professor do Laboratório de Terapia e Fisiologia Celular e Molecular Prof. Antônio Carlos Campos de Carvalho - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
E-mail correspondente: fabio.fortes.uerj@gmail.com

Eixo: Saúde

RESUMO

Introdução: O *Toxoplasma gondii* é o agente etiológico da toxoplasmose, uma doença de fácil transmissão. A toxoplasmose é um problema de saúde pública, sobretudo em indivíduos imunocomprometidos. O ciclo de vida do *Toxoplasma gondii* é complexo e envolve a evasão do sistema imunológico do hospedeiro para sua replicação intracelular. **Objetivo:** O presente trabalho tem como objetivo reunir informações sobre as características celulares, mecanismos de infecção e fatores de susceptibilidade ao *Toxoplasma gondii*. **Método:** O artigo foi realizado em modelo de uma revisão bibliográfica baseada em livros e artigos experimentais, buscados em base de dados acadêmicos, do Google e do PubMed. **Resultados**: São destacados os mecanismos pelos quais o protozoário infecta a célula hospedeira e oferece uma perspectiva para a compreensão da biologia do *Toxoplasma gondii*. O protozoário desenvolveu mecanismos para a evasão do sistema imune do hospedeiro e sua consequente manutenção no organismo. **Conclusão:** Mais estudos acerca da doença são necessários, bem como um maior compartilhamento de informações sobre as formas de prevenir a toxoplasmose, melhorando a qualidade de vida da população mais vulnerável.
Palavras-chave: Toxoplasmose. Patogênese. Caracterização molecular. Resposta imunológica.

ABSTRACT

Introduction: *Toxoplasma gondii* is the etiologic agent of toxoplasmosis, an easily transmitted disease. Toxoplasmosis is a public health problem, especially in immunocompromised individuals. The life cycle of *Toxoplasma gondii* is complex and involves evading the host's immune system for its intracellular replication. Objective: The present study aims to gather information on cellular characteristics, infection mechanisms and susceptibility factors to *Toxoplasma gondii*. Method: The article was carried out in a literature review model based on books and experimental articles, searched in academic databases, Google and PubMed. Results: The mechanisms by which the protozoan infects the host cell are highlighted and offer a perspective for understanding the biology of *Toxoplasma gondii*. The protozoan has developed mechanisms for the evasion of the host's immune system and its consequent maintenance in the body. Conclusion: More studies on the disease are needed, as well as greater sharing of information on ways to prevent toxoplasmosis, improving the quality of life of the most vulnerable population.
Keywords: Toxoplasmosis. Pathogenesis. Molecular characterization. Immune response.

INTRODUÇÃO

O *Toxoplasma gondii* é o causador da toxoplasmose e pertence ao filo Apicomplexa, onde são encontradas espécies que possuem uma organela denominada apicoplasto, associada a processos bioquímicos[1]. A doença pode ser transmitida pelas vias oral e congênita[2]. O protozoário é provido de organelas secretoras de proteínas que auxiliam no processo de infecção da célula hospedeira, dentre elas, micronemas, róptrias e os grânulos densos[3].

Dada a relevância da toxoplasmose em um contexto mundial, o presente trabalho visa levantar dados acerca do ciclo de vida, aspectos celulares, formas de infecção e susceptibilidade ao *Toxoplasma gondii*.

METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão da literatura do tipo narrativa. A revisão foi realizada a partir da busca por artigos e livros utilizando-se os termos "ciclo de vida *Toxoplasma gondii*", "transmissão toxoplasmose", "patogênese toxoplasmose", "interconversão *Toxoplasma gondii*", "toxoplasmose imunossuprimidos", "toxoplasmose congênita", "*Toxoplasma gondii* sistema imunológico" e "sintomas toxoplasmose". Os termos foram buscados no Google Acadêmico e PubMed e foram selecionados artigos publicados entre 1908 e 2023.

RESULTADOS

O ciclo de vida do *Toxoplasma gondii* inicia-se com a ingestão de cistos, contendo bradizoítas, ou oocistos, com esporozoítas. No hospedeiro intermediário, ambas as formas diferenciam-se em taquizoítas, invadem as células e se multiplicam por endodiogenia. No hospedeiro definitivo, as formas podem se diferenciar em taquizoítas, que invadem as células e se multiplicam, ou em gametócitos, que se fundem, formando o zigoto que amadurece no oocisto e posteriormente é liberado nas fezes do felino, recomeçando o ciclo[2].

As formas de transmissão de *Toxoplasma gondii* podem ser pela via oral (ingestão de água ou alimentos contaminados), transplacentária, por transplante de órgãos ou transfusão de sangue[2, 4].

A entrada do protozoário na célula hospedeira depende da atuação de algumas proteínas que permitem a mobilidade do parasito, sua entrada na célula hospedeira, formação do vacúolo parasitóforo e sua manutenção no organismo, escapando do sistema imunológico do hospedeiro[2, 3, 5].

O protozoário multiplica-se pelo processo de endodiogenia[6]. Os ciclos podem se repetir por diversas vezes e causam alterações celulares no parasito[2, 6, 7]. Os taquizoítas concluem seu ciclo lítico com alguns estímulos, como o influxo de Ca^{++}, que permite sua saída da célula hospedeira[2]. Após várias divisões, a endodiogenia ocorre de forma mais lenta e os taquizoítas diferenciam-se em bradizoítas, formando cistos[8,9].

Em indivíduos imunossuprimidos, há maior probabilidade de reativação da doença, visto que o sistema imunológico não é capaz de conter a infecção[10].

A severidade de manifestações clínicas da toxoplasmose durante a gestação depende da idade desta e de fatores imunológicos da gestante e da cepa de *Toxoplasma gondii*[11].

Algumas proteínas secretadas por *Toxoplasma gondii* interferem na produção de óxido nítrico, importante no combate a patógenos[12]. Além disso, podem evitar a apoptose de células infectadas[13]. O *Toxoplasma gondii* reduz a resposta de células Th1, estimulando interleucinas que inibem células Th1, importantes no combate a infecções. O protozoário pode, ainda, inibir a produção de IFN-γ, que tem capacidade de induzir enzimas que suprimem a replicação do parasito[14-16].

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que o *Toxoplasma gondii* desenvolveu mecanismos eficientes para sua manutenção no organismo hospedeiro. Mais estudos são necessários, principalmente sobre quadros clínicos mais graves da doença. Deve haver, também, maior divulgação acerca das formas de transmissão e de prevenção da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Souza, R. K. B.; Pinto, Ê. K. R. (2023). Apicomplexa: Uma abordagem evolutiva, bioquímica e farmacológica. Revista Multidisciplinar em Saúde, 4(4), 47. https://doi.org/10.51161/integrar/rems/3919
2. Attias, M., Teixeira, D. E., Benchimol, M., Vommaro, R. C., Crepaldi, P. H.; Souza, W. (2020). The life-cycle of Toxoplasma gondii reviewed using animations. Parasites & vectors, 13(1), 588. https://doi.org/10.1186/s13071-020-04445-z
3. Zhang, Y., Lai, B. S., Juhas, M., & Zhang, Y. (2019). Toxoplasma gondii secretory proteins and their role in invasion and pathogenesis. Microbiological research, 227, 126293. https://doi.org/10.1016/j.micres.2019.06.003
4. Abreu Guimarães, L. F., Azevedo, A. B., Sousa, C. C. T., Miodownik, F. G., Basto, S. T., Santos, U. C., & Fernandes, E. D. S. M. (2022). Infecção primária por Toxoplasma

gondii com acometimento do sistema nervoso central em receptor de transplante hepático. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 26, 102213. https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.102213

5. Shen, B., Buguliskis, J. S., Lee, T. D., & Sibley, L. D. (2014). Functional analysis of rhomboid proteases during Toxoplasma invasion. mBio, 5(5), e01795-14. https://doi.org/10.1128/mBio.01795-14
6. Souza, W. (1974). Ultrastructural aspects of the division process of Toxoplasma gondii. Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine, 8, 45-65. https://doi.org/10.1590/S0037-86821974000100007
7. Unzaga, J. M. (2023). Toxoplasma gondii. Toxoplasmosis. In: Radman, Nilda Ester; Gamboa, María Inés; Mastrantonio, Franca Lucrecia Pedrina. Comparative parasitology. Parasitic models. La Plata: Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP), 23-33
8. Tu, V., Yakubu, R., & Weiss, L. M. (2018). Observations on bradyzoite biology. Microbes and infection, 20(9-10), 466–476. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2017.12.003
9. Araújo, C. C. A. (2023). Epidemiological data collection of Toxoplasma gondii in the municipality of Parintins – AM. Advisor: Prof. Dr. Marcos Vinicius de Castro Ferraz Junior. 2023. 40. Course Completion Paper- animal science, Federal University of Amazonas, Parintins. https://www.riu.ufam.edu.br/handle/prefix/7363.
10. Zanna, R. L. D. (2017). Study of the cellular and humoral immune response triggered by Toxoplasma gondii in immunosuppressed A/Sn mice. Advisor: Profa. Dr. Vera Lúcia Pereira Chioccola. Thesis - Sciences, Coordination of Disease Control of the São Paulo State Department of Health, São Paulo. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/ses-sp/2017/ses-36935/ses-36935-6729.pdf
11. Falcão, C. D. M. M. B., Sousa, A. M. A., de Moura, W. L., & Batista, L. I. V. (2021). Clinical and epidemiological profile of children with congenital toxoplasmosis in a reference perinatology institute. Research, Society and Development, 10(17), e81101724524-e81101724524.
12. Nash, P. B., Purner, M. B., Leon, R. P., Clarke, P., Duke, R. C., & Curiel, T. J. (1998). Toxoplasma gondii-infected cells are resistant to multiple inducers of apoptosis. Journal of immunology (Baltimore, Md.:1950), 160(4), 1824–1830.

13. Heussler, V. T., Küenzi, P., & Rottenberg, S. (2001). Inhibition of apoptosis by intracellular protozoan parasites. International journal for parasitology, 31(11), 1166–1176. https://doi.org/10.1016/s0020-7519(01)00271-5
14. Chaves, A. C., Cerávolo, I. P., Gomes, J. A., Zani, C. L., Romanha, A. J., & Gazzinelli, R. T. (2001). IL-4 and IL-13 regulate the induction of indoleamine 2,3- dioxygenase activity and the control of Toxoplasma gondii replication in human fibroblasts activated with IFN-gamma. European journal of immunology, 31(2), 333–344. https://doi.org/10.1002/1521-4141(200102)31:2<333::aid-immu333>3.0.co;2-x
15. Mayer, G. C. P. (1998). Cytokines and immunoregulation. In: Bowers, Willian; Ghaffar, Abdur; Mayer, Gene; Immunology. South Carolina: Richard Hunt. 1- 19.
16. Oliveira, D. C. (2017). Evaluation of the control of gene expression of pro-inflammatory cytokines mediated by IL-10. Participation of IL-10 in the modulation of the inflammatory response exerted by glutamine and in dietary restriction. Orientador: Prof. Dr. Ricardo Ambrósio Fock. Thesis - Pathophysiology, University of São Paulo, São Paulo. https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9142/tde-16112017-174159/publico/Dalila_Cunha_de_Oliveira_DO_Corrigida.pdf.