

# Mecanismos específicos de patogenicidade de protozoários intracelulares: *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* spp., *Toxoplasma gondii* e *Plasmodium* spp.

Muriel Primon de Barros<sup>1</sup>  
Adrine Maria Innocente<sup>2</sup>  
Gloria Narjara Santos da Silva<sup>3</sup>  
Mariana Duarte<sup>4</sup>  
Sita Luvangadio Lukoki Vunda<sup>5</sup>  
Tiana Tasca<sup>6</sup>

## Resumo

*Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* spp., *Toxoplasma gondii* e *Plasmodium* spp. apresentam mecanismos de patogenicidade que contribuem para a sobrevivência intracelular. O objetivo desta revisão é discutir os mecanismos patogênicos envolvidos na relação parasito-hospedeiro. Cada um desses protozoários possui mecanismos específicos para invasão, formação do vacúolo parasitóforo, desenvolvimento, obtenção de nutrientes e evasão do sistema imune. Dentre os fatores moleculares que contribuem para a virulência e patogenicidade destacam-se as mucinas, a glicoproteína 160 e a cruzipaina para o *T. cruzi*; os lipofosfoglicanos e a glicoproteína de superfície principal para a *Leishmania* spp.; as proteínas das roptrias (ROP) e as proteínas quinases para o *Toxoplasma gondii* e as proteínas ROP, a proteína ligante de eritrócitos, o antígeno PfEMP1 (do inglês *P. falciparum* Erythrocyte Membrane Protein-1) e a hemozoína para os *Plasmodium* spp. Os mecanismos descritos fornecem informações que contribuem para o entendimento dos processos patogênicos, assim como para descoberta de alvos terapêuticos e o planejamento de novos fármacos e métodos diagnósticos.

**Palavras-chave:** Protozoários intracelulares. Mecanismos de patogenicidade. Relação parasito-hospedeiro.

## Abstract

*Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* spp., *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium* spp. present pathogenic mechanisms that contribute to the intracellular survival. The aim of this review is to discuss the pathogenic mechanisms involved in the host-parasite relationship. Each of these protozoa has specific mechanisms for invasion, parasitophorous vacuole formation, development, acquisition of nutrients and evasion of the immune system. Among the molecular factors that contribute to the virulence and pathogenicity can stand out the mucins, the glycoprotein 160 and the cruzipain for *T. cruzi*; the lipophosphoglycans and the major surface glycoprotein for *Leishmania* spp.; the rhoptry proteins (ROP) and the kinases proteins for *Toxoplasma gondii* and the ROP proteins, the erythrocyte binding protein, the PfEMP1 (*P. falciparum* Erythrocyte Membrane Protein-1) antigen and the hemozoin for *Plasmodium* spp. The described mechanisms provide information that contributes to the understanding of the pathogenic process as well as for the discovery of therapeutic targets and the design of new drugs and diagnostic methods.

**Keywords:** Intracellular protozoa. Pathogenic mechanisms. Host-parasite relationship.

1 Mestranda no Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: murielbarros@hotmail.com

2 Mestranda no PPGCF (UFRGS), Porto Alegre, RS. E-mail: a\_innocente@yahoo.com.br

3 Doutoranda no PPGCF (UFRGS), Porto Alegre, RS. E-mail: glorianarjara@yahoo.com.br

4 Mestranda no PPGCF (UFRGS), Porto Alegre, RS. E-mail: marizinhaduarte@hotmail.com

5 Mestranda no PPGCF (UFRGS), Porto Alegre, RS. E-mail: sill0877@yahoo.com.br

6 Doutor em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e professora no Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS. E-mail: tiana.tasca@ufrgs.br  
Artigo recebido em 13.03.2012 e aceito em 12.08.2012.

## 1 Introdução

Parasitas são organismos encontrados em praticamente todos os nichos e algumas espécies evoluíram a ponto de desenvolver particularidades para a sobrevivência intracelular. A maioria dos parasitos intracelulares é protozoário, muitos dos quais responsáveis por doenças debilitantes ou letais em animais e seres humanos, como é o caso do *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* spp., *Toxoplasma gondii* e *Plasmodium* spp. (SIBLEY, 2004). O parasitismo decorre da existência de mecanismos de patogenicidade que contribuem para o desenvolvimento e virulência desses protozoários e evasão da resposta imune do hospedeiro.

A doença de Chagas, cujo agente etiológico é o *T. cruzi*, afeta cerca de 15 milhões de pessoas na América Latina e Central. Além disso, 25% das populações que vivem nessas áreas estão hoje sob o alto risco de transmissão (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006). O *T. cruzi* é transmitido ao hospedeiro vertebrado, através das fezes de triatomíneos, onde as formas infectantes, tripomastigotas metacíclicas são inoculadas após a picada do inseto. No hospedeiro, o *T. cruzi* circula pelo sangue e invade diferentes células, dentro das quais pode se reproduzir, principalmente nos tecidos cardíaco e digestivo (COURA, 2010). Os fármacos nifurtimox e benznidazol são empregados no tratamento da doença, utilizados principalmente no tratamento de pacientes agudos e crônicos recentes, possuindo baixa eficácia na fase crônica da infecção (JACKSON et al., 2010; APT, 2010).

A leishmaniose afeta mais de 20 milhões de pessoas no mundo. As formas infectantes, promastigotas metacíclicas, dos protozoários de *Leishmania* spp. são transmitidos através da picada

de flebotomíneos, causando de infecções cutâneas autolimitadas à leishmaniose cutânea difusa, mucocutânea e visceral, dependendo da espécie. As formas promastigotas são direcionadas para compartimentos no macrófago que têm características de um fagolisossomo maduro, onde se diferenciam no estágio de amastigotas. Amastigotas, por sua vez, proliferam-se por divisão celular binária e podem infectar outros macrófagos, bem como outras células fagocíticas (células dendríticas) e fagocíticas não profissionais (fibroblastos) (CHANG; FONG; BRAY, 1985). O controle dessa doença tem sido dificultado pela ausência de vacina, limitações relacionadas ao principal tratamento farmacológico, com antimoniais e pelo aumento da transmissão como resultado de co-infecção com HIV (CROFT; SUNDAR; FAIRLAMB, 2006).

O *T. gondii* parasita cronicamente um terço da população humana (LAMBERT; BARRAGAN, 2010). A maioria das infecções é assintomática, mas pode ser fatal em pacientes imunocomprometidos ou pode levar a graves defeitos congênitos (DOWSE et al., 2005). A transmissão pode ocorrer por ingestão de oocistos, por transmissão vertical, ou seja, da mãe para feto, ou por transmissão horizontal, entre hospedeiros intermediários. Nos hospedeiros intermediários são encontradas as formas de taquizoítos, de rápido crescimento, na fase aguda da doença e bradizoítos, de crescimento lento, na fase crônica (BLANDER; SAEIJ, 2009). O tratamento atual para toxoplasmose aguda exige uma abordagem combinada, com pirimetamina e sulfadiazina e, em determinadas circunstâncias, a clindamicina, também pode ser indicada. No entanto, há relatos de resistência aos fármacos e uma variedade de efeitos adversos (HOLMES et al., 2011).

A malária é responsável por cerca de 250 milhões de casos e quase um milhão de mortes por ano. Além disso, cerca de 3,3 bilhões de pessoas, quase metade da população mundial, corre o risco de contrair a doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008). Em humanos, a malária pode ser causada por quatro espécies do gênero *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*. Os esporozoítos, as formas infectantes do protozoário, chegam à corrente sanguínea pelo repasto sanguíneo do mosquito do gênero *Anopheles*, transformando-se em merozoítos que invadem os hepatócitos e eritrócitos (RIGANTI *et al.*, 1990; KATS *et al.*, 2006). O número de medicamentos para o tratamento da malária é limitado, devido a problemas de resistência, sendo que os mais amplamente utilizados são os derivados da quinina e da artemisinina e da combinação de medicamentos antiofolato (GNOATTO, 2007).

Levando em consideração as altas prevalências e a severidade que podem atingir as doenças causadas por esses protozoários, estudar seus mecanismos de patogenicidade é importante para conduzir avanços na obtenção de novos alvos terapêuticos. O objetivo desta revisão é discutir os mecanismos específicos de patogenicidade, utilizados pelo *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* spp., *Plasmodium* spp. e *Toxoplasma gondii*, para o estabelecimento da relação parasito-hospedeiro e consequente parasitismo.

Este trabalho foi realizado na disciplina "Patogenicidade de protozoários" do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e atende uma das atividades previstas no Programa de Nanobiotecnologia Edital 04/CII-2008-CAPES do projeto "Rede de pesquisa e formação em biofuncionalização de superfícies".

## 2 *Trypanosoma cruzi*

O estabelecimento da infecção por *T. cruzi* depende de uma série de eventos que iniciam com a invasão das células do hospedeiro, como um mecanismo de evasão da lise, mediada pelo complemento. Diversas células podem ser alvo de invasão, dentre elas macrófagos, células epiteliais, neuronais e musculares (CESTARI, 2006). Moléculas de superfície do parasito, localizadas nas células do hospedeiro, são responsáveis pelos processos de interação e invasão como, mucinas, transialidades, polissacarídeos, glicoproteínas e lipídios ancorados ao fosfatidilinositol na membrana, além de outras proteínas integrais da membrana do parasito (VILLALTA *et al.*, 2009).

As mucinas ancoradas na superfície do *T. cruzi* contribuem para a invasão da célula hospedeira, proteção do parasito e estabelecimento da infecção. A importância dessa classe de moléculas é reforçada pelo fato de que estão envolvidos nesse processo cerca de 850 genes codificadores para mucinas que representam 1% do genoma do parasito e 6% de todo o genoma traduzido de *T. cruzi* (VILLALTA *et al.*, 2009). As mucinas de *T. cruzi* (TcMUC) derivadas de culturas de tripomastigotas metaciclícos, ligam-se a linhagens celulares de mamíferos e anticorpos direcionados aos seus carboidratos ou peptídeos que podem inibir a invasão celular do hospedeiro. Além disso, as mucinas podem mobilizar  $\text{Ca}^{+2}$  nas células do hospedeiro, o que está associado com a invasão do parasito (figura 1) (VILLALTA *et al.*, 2009). Outras glicoproteínas presentes na superfície de *T. cruzi*, porém em menor quantidade, são as transialidases. Ao transferir resíduos de ácido siálico de glicocjugados do hospedeiro para o parasito, essas moléculas driblam a ausência da síntese *de novo* de ácido siálico, essencial para a viabilidade do parasito (PEREIRA-CHIOCCOLA *et al.*, 2000).

Diversas proteínas estão envolvidas no processo de invasão e regulação do sistema imune do hospedeiro pelo parasito. A prolil-oligopeptidase (POP) possui especificidade para colágeno humano tipo I e IV e foi identificada em extratos celulares de tripomastigotas, amastigotas e epimastigotas de *T. cruzi* (SANTANA et al., 1997; GRELLIER et al., 2001). Uma enzima dessa família de proteínas, a prolil-oligopeptidase Tc80 parece estar implicada na invasão celular do hospedeiro. Inibidores de POP Tc80 bloquearam a entrada de tripomastigotas em células mamíferas não fagocíticas, mostrando que a atividade hidrolítica e a habilidade das tripomastigotas em se ligar à laminina, fibronectina e colágeno podem ser importantes para o trânsito do parasito através da matriz extracelular (GRELLIER et al., 2001). A glicoproteína 160 (GP160), uma proteína expressa pelo parasito homóloga à proteína regulatória do complemento do hospedeiro (DAF, do inglês *Decay Accelerating Factor*) pode ser responsável pela resistência de formas tripomastigotas metacíclicas ao sistema complemento. Como a DAF, a GP160 pode ligar-se às subunidades C3b e C4b e inibir a cascata de ativação do sistema complemento (CESTARI, 2006). Outra proteína que desempenha papel importante na patogênese é a cruzipaina, a maior protease encontrada em *T. cruzi*, expressa em todas as formas de desenvolvimento do parasito. O envolvimento dessa proteína na invasão celular e o desenvolvimento intracelular foram comprovados pelo uso de derivados diazometanos, uma classe de inibidores irreversíveis das cisteíno proteases, demonstrando a importância dessa proteína para a sobrevivência do parasito (figura 1) (MEIRELLES et al., 1992; HART et al., 1993).

A invasão do *T. cruzi* nas células ocorre com a formação do vacúolo parasitóforo (na célula hospedeira) e

um aumento de  $Ca^{+2}$ , tanto no parasito, quanto na célula hospedeira provocada por moléculas de superfície do parasito (CESTARI, 2006). A membrana do vacúolo é derivada de lisossomos e contém no seu interior, componentes ácidos líticos potencialmente destrutivos para o parasito. Dessa maneira, a evasão desse compartimento para o meio intracelular torna-se essencial para o crescimento do parasito. A saída desse vacúolo é mediada por uma proteína secretada pelo parasito, a TC-tox, a qual possui uma atividade lítica e formadora de poros da membrana deste vacúolo em pH ácido, facilitada pela presença de transialidases, localizadas na superfície da membrana das formas tripomastigotas (figura 1) (ANDREWS, 1995; SACKS, SHER, 2002).

Seguindo a invasão na célula hospedeira, o *T. cruzi* inicia o estabelecimento do parasitismo, através de vários mecanismos. O sistema ubiquitina-proteossomo é responsável por diversas funções celulares no *T. cruzi*, dentre elas o controle da progressão do ciclo celular, transcrição estágio-específica de genes, processamento antigênico, além da regulação e secreção de proteínas ancoradas na membrana. Esse sistema, na presença de lactocistina, um inibidor da atividade proteossômica, é inibido, impedindo a diferenciação das formas celulares na metaciclogênese e crescimento do parasito. Esses resultados demonstram a importância desse sistema para o crescimento do parasito e sua diferenciação no hospedeiro (CARDOSO et al., 2008).

Embora haja uma crescente evidência de estudos, sugerindo que várias moléculas da superfície de *T. cruzi* participem do processo inicial da infecção, o mecanismo molecular de suas interações não está ainda bem definido, e os receptores celulares, que interagem com as moléculas, ainda não estão caracterizados. Os progressos em biologia celular do processo

de infecção e a identificação de uma assinatura molecular causada pelo *T. cruzi* nos cardiomiócitos e em outras células

contribuirão para o desenvolvimento de novas estratégias para prevenir a Doença de Chagas (VILLALTA *et al.*, 2009).

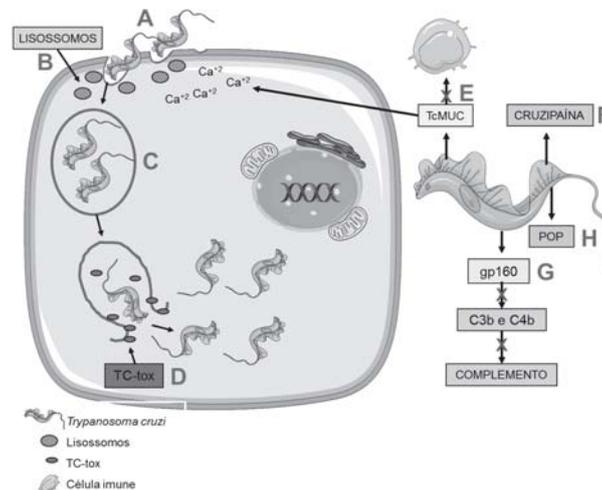


Figura 1: Mecanismos específicos de patogenicidade do *Trypanosoma cruzi*. (A) Invasão dos tripomastigotas; (B) Recrutamento de lisossomos, origem da membrana do vacúolo parasitóforo; (C) Formação do vacúolo parasitóforo; (D) TC-tox, poros na membrana do vacúolo parasitóforo; (E) Mucinas (TcMUC), evasão imune e mobilização de  $\text{Ca}^{+2}$ ; (F) Cruzipaina, invasão e desenvolvimento intracelular; (G) glicoproteína 160 (GP160), inibição do sistema complemento e (H) Prolil-oligopeptidase (POP), invasão. (Elementos gráficos utilizados na construção da figura obtidos através do site [www.servier.fr](http://www.servier.fr))

Fonte: Os autores (2012).

### 3 *Leishmania* spp.

Os fatores moleculares que contribuem para a virulência e patogenicidade de *Leishmania* spp. incluem os lipofosfoglicanos (LPG) e a glicoproteína de superfície principal (GP63), implicados na adesão e fagocitose de promastigotas pelas células hospedeiras, além de inibir processos proteolíticos dos macrófagos. Durante a fase inicial da infecção, o LPG promove a sobrevivência intracelular de promastigotas, inibindo, no interior do macrófago, a fusão do fagossomo com os lisossomos (DESJARDINS; DESCOTEAUX, 1997). Porém, se o fagolisossomo é formado, a GP63 assume uma função protetora, inibindo as enzimas fagolisossomais (SORENSEN; HEY; KHARAZMI, 1994). Uma vez transformados em amastigotas, no interior dos macrófagos, os parasitos adaptam-se ao meio ácido do

fagolisossomo, visto que os amastigotas são metabolicamente mais ativos em ambiente ácido do que neutro (figura 2) (NADERER; MCCONVILLE, 2008).

O LPG protege promastigotas de elevações transitórias nos níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs), geradas durante a fagocitose como mecanismo de combate ao patógeno nos fagossomos (figura 2) (SPATH *et al.*, 2003). Curiosamente, promastigotas de *L. mexicana* não necessitam de LPG para virulência, o qual tem baixos níveis de expressão em promastigotas metacíclicos infectantes (RALTON *et al.*, 2003). Promastigotas e amastigotas de *L. mexicana* são mais resistentes ao estresse oxidativo e a espécies reativas de nitrogênio (ERNs) do que estágios de *L. donovani* (WANASEN *et al.*, 2007), o que, provavelmente, explica essas diferenças entre as espécies.

A maioria das espécies de *Leishmania* prolifera-se em vacúolos individuais, formados próximos aos amastigotas. Entretanto, amastigotas de espécies do complexo *L. mexicana* estabelecem-se em grandes vacúolos comuns (ANTONIE et al., 1998). É provável que o lúmen do fagolisossomo contenha uma variedade de fontes de carbono e nutrientes essenciais, mas é pobre em hexoses (GARAMI; ILC, 2001; NADERER et al., 2006). Além disso, a gliconeogênese não é suficiente para suprir toda a necessidade de hexose dos amastigotas que pode estar relacionada à via das pentoses fosfato, para a geração de NADPH e precursores da síntese de RNA e DNA (MAUGERI et al., 2003). As espécies de *Leishmania* também necessitam absorver aminoácidos essenciais do fagolisossomo para sua sobrevivência (McCONVILLE et al., 2007), o que ocorre através de uma grande família de aminoácido permeases (GERALDO et al., 2005). Além dos aminoácidos participarem da síntese de proteínas e poliaminas, eles também constituem uma importante fonte de carbono. Visto que o metabolismo dos aminoácidos e a respiração mitocondrial podem elevar os níveis de EROs, as enzimas superóxido dismutase e tripanotiona redutase são essenciais para manutenção da virulência das *Leishmania* spp. (TOVAR et al., 1998; PLEWES; BARR; GEDAMU, 2003). A expressão aumentada de peroxirredoxinas promove a sobrevivência do parasito no interior dos macrófagos (BARR; GEDAMU, 2003). Além disso, a *Leishmania* precisa absorver outros nutrientes essenciais (purinas, heme, vitaminas) e cátions (ferro, magnésio), a partir do fagolisossomo do macrófago (BURCHMORE; BARRETT, 2001; McCONVILLE et al., 2007). A absorção de cátions representa um desafio, pois os macrófagos expressam uma gama de quelantes e transportadores que removem efetivamente ou sequestram os cátions livres, restringindo o crescimento intracelular

de patógenos microbianos (NADERER; McCONVILLE, 2008). Amastigotas expressam um transportador com alta afinidade por  $Fe^{2+}$ , denominado LIT1, que capta ferro do fagolisossomo, competindo com os transportadores do macrófago hospedeiro (figura 2). LIT1 é constitutivamente transcrito, mas a proteína somente é expressa em altos níveis no estágio de amastigota e em resposta ao recrutamento de NRAMP1 funcionalmente ativo para a membrana do fagossomo (HUYNH; SACKS; ANDREWS, 2006).

A GP63, presente na superfície de amastigotas e promastigotas, é uma enzima protease capaz de hidrolisar diversos substratos e apresenta uma ampla faixa de pH ótimo. Na superfície de promastigotas, a GP63 é capaz de se ligar a frações do complemento, além de agir enzimaticamente, quebrando essas moléculas e tornando-as inativas, conferindo proteção aos promastigotas contra o sistema imune inato do hospedeiro (CHAUDHURI; CHANG, 1988). Além disso, é provável que a GP63 atue como opsonina, ligando-se a frações inativas do complemento, que possuem um receptor específico na superfície do macrófago, facilitando, assim, a fagocitose de promastigotas (figura 2) (BRITTINGHAM et al., 1995; SILVA et al., 1989). Uma vez no interior dos macrófagos, os promastigotas transformam-se em amastigotas intracelulares obrigatórios e a GP63 desempenha uma importante função de sobrevivência. A GP63 é capaz de evitar a degradação de peptídeos, necessários para o crescimento dos amastigotas, além de proteger os amastigotas do ataque de enzimas líticas produzidas no fagolisossomo (figura 2) (YAO; DONELSON; WILSON, 2003). Aparentemente, a GP63 também pode interagir com células do sistema imunológico hospedeiro, através da clivagem de moléculas de CD4 e, conseqüente, redução da

resposta mediada por células T (HEY *et al.*, 1994). Além disso, a GP63 cliva peptídeos intracelulares, previne a apresentação de antígenos e inibe a quimiotaxia de macrófagos (GARCIA *et al.*, 1997).

Portanto, existem moléculas e vias metabólicas que são necessárias para a virulência de *Leishmania* spp. no hospedeiro mamífero, como o LPG, um dos

mais importantes fatores de virulência de superfície de promastigotas e vias metabólicas, envolvendo captação de nutrientes e metabolismo de carboidratos, importantes para a sobrevivência intracelular do parasito, e a GP63, com um papel importante na adesão de promastigotas em receptores de macrófagos, sem desenvolver atividade proteolítica.

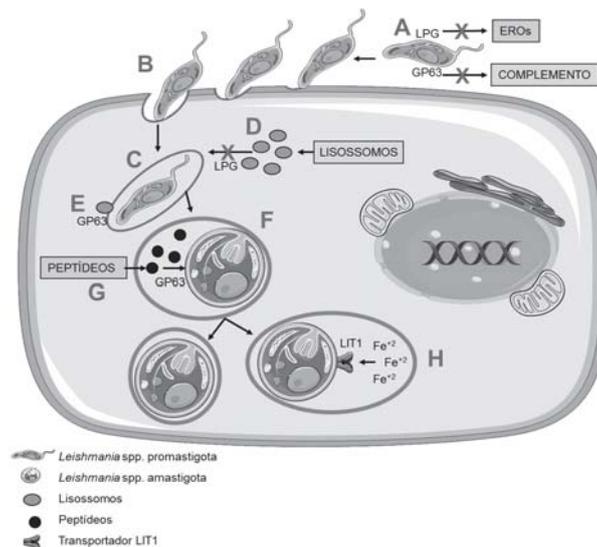


Figura 2: Mecanismos específicos de patogenicidade de *Leishmania* spp. (A) Lipofosfoglicano (LPG) e glicoproteína de superfície principal (GP63) na superfície do promastigota, proteção contra espécies reativas de oxigênio (EROs) e evasão do sistema complemento; (B) Adesão e fagocitose de promastigotas pelo macrófago; (C) Formação do fagossomo; (D) LPG, inibição da fusão do fagossomo com os lisossomos; (E) GP63, inibição das enzimas fagolisossomais, caso haja formação de fagolisossomo; (F) Amastigotas nos fagolisossomos; (G) GP63, inibição da degradação de peptídeos; (H) Transportador LIT1, capta ferro do fagolisossomo. (Elementos gráficos utilizados na construção da figura obtidos através do site [www.servier.fr](http://www.servier.fr))

Fonte: Os autores (2012).

#### 4 *Toxoplasma gondii*

A invasão celular pelo *T. gondii* é o primeiro evento que ocorre após a infecção e é crucial para o estabelecimento do parasitismo. Micronemas, roptrias e grânulos densos são as três organelas envolvidas no processo de fixação, penetração e formação do vacúolo parasitóforo (VP) (figura 3) (CARRUTHERS, 2002). No processo invasivo, há formação de um anexo frouxo na superfície da célula hospedeira, mediada, provavelmente,

por proteínas de superfície do parasito, nomeadas SAGs (antígenos de superfície glicosilfosfatidilinositol) e SRSs (sequências SAG-relacionadas). Em seguida, ocorre um aumento do cálcio citosólico (POLLARD *et al.*, 2008), estimulando os micronemas a secretarem CDPKs (proteínas quinases dependentes de cálcio) que podem regular a motilidade, conferindo um anexo apertado entre o parasito e a célula hospedeira (KIESCHNICK *et al.*, 2001). Imediatamente, as roptrias secretam proteínas ROP2, ROP4, ROP5 e ROP8 (STRAUB *et al.*, 2009). Em

conjunto, essas proteínas formam a junção de movimento, um complexo na membrana da célula hospedeira que migra ao longo do parasito, resultando em sua internalização e formação do VP, oferecendo um ambiente estável para a aquisição de nutrientes e replicação do parasito (STRAUB *et al.*, 2009; BLANDER; SAEIJ, 2009).

O *T. gondii* obtém nutrientes como glicose, arginina, ferro, triptofano e nucleosídeos de purina do citosol da célula hospedeira (BLANDER; SAEIJ, 2009). O recrutamento de organelas citoplasmáticas do hospedeiro, para perto do vacúolo parasitóforo (VP), ocorre para facilitar a obtenção dos nutrientes (MARTIN *et al.*, 2007). Proteínas ROP2, presentes na face externa da membrana do vacúolo parasitóforo, participam diretamente do recrutamento de mitocôndrias. As proteínas GRA3 e GRA5, secretadas pelos grânulos densos, parecem estar envolvidas no recrutamento do retículo endoplasmático; essas organelas proporcionam uma importante fonte de fosfolípidios (ACHLEITNER *et al.*, 1999). Além disso, há uma reorganização dos filamentos intermediários e dos microtúbulos em torno do VP, conferindo suporte e posicionando do VP próximo ao núcleo da célula hospedeira (LALIBERTE J.; CARRUTHERS, 2008). Os lisossomos também migram para as proximidades do VP, participando da endocitose do colesterol (COPPENS *et al.*, 2006). Microtúbulos induzem invaginações profundas da membrana do vacúolo parasitóforo para o lúmen do VP. Proteínas GRA7, secretadas pelos grânulos densos, provavelmente, provocam estreitamento e sequestro das vesículas lisossomais, para o interior do lúmen do VP, internalizando o colesterol que será utilizado na invasão e replicação intracelular (figura 3) (LALIBERTE J.; CARRUTHERS, 2008).

O bloqueio da apoptose é utilizado pelo *T. gondii*, para conservar a integridade da célula hospedeira, a fim de prolongar o

tempo de obtenção de nutrientes e evitar a liberação para o meio extracelular. O *T. gondii* pode inativar as caspases pró-apoptóticas, uma família de cisteína proteases. Além disso, o parasito pode induzir a expressão de proteínas anti-apoptóticas Bcl2, tanto pela via mitocondrial, quanto pelos fatores de transcrição da via NF  $\kappa$ B (figura 3) (LALIBERTE J.; CARRUTHERS, 2008).

Respostas imunes anti-toxoplasma são geradas com a liberação da citocina pró-inflamatória IL-12 pelas células dendríticas e macrófagos e sua expressão é acionada pela estimulação de receptores Toll-like (LANG; GROSS; LÜDER, 2007). IFN $\gamma$  secretado pelos linfócios T e células NK, responde à sinalização de IL-12, ativando Janus quinases (JAK1 e JAK2), responsáveis pela fosforilação de STAT1, um fator que é importado para o núcleo da célula hospedeira, regulando a expressão de genes efetores importantes, para a resistência contra o *T. gondii*. A subversão dessa sinalização é o mecanismo de evasão encontrado pelo parasito, para escapar dos efeitos nocivos das repostas imunes do hospedeiro (figura 3) (LANG; GROSS; LÜDER, 2007; SACKS; SHER, 2002).

A indução da migração celular é outra característica do *T. gondii*. Durante a infecção aguda, os taquizoítos viajam através do hospedeiro e atravessam as barreiras biológicas (BARRAGAN; HITZIGER, 2008). Células imunes trafegam entre tecidos, drenam para o sistema linfático e voltam à circulação, assim, essas células podem se tornar um destino adequado para o *T. gondii* mediar sua dispersão no organismo (FRIEDL; WEIGELIN, 2008). As possíveis rotas migratórias podem ocorrer por passagem paracelular ou transcelular do parasito ou pelo mecanismo de “cavalo de Tróia”, onde os leucócitos infectados transportam o parasito através da barreira celular (LAMBERT; BARRAGAN, 2010). Além disso, as células dendríticas infectadas pelo *T. gondii* apresentam um

fenótipo de hipermotilidade, por indução pós-transcricional (LAMBERT *et al.*, 2009).

Diferenças no genótipo do *T. gondii* originam três linhagens clonais distintas, chamadas de tipo I, II e III, com variações na virulência das cepas (AJZENBERG *et al.*, 2004). Cepas do tipo I são mais virulentas (LD<sub>100</sub> de um parasito), disseminam-se rapidamente, possuem alta capacidade migratória e estão associadas à fase aguda da doença. Cepas dos tipos II e III, são menos virulentas (LD<sub>50</sub> de ~10<sup>3</sup> e ~10<sup>5</sup> parasitos, respectivamente), tendem a estabelecer infecções crônicas e apresentam maior taxa de crescimento *in vivo* (BLANDER; SAEIJ, 2009). Essas três linhagens diferem profundamente na modulação das vias de sinalização celular do hospedeiro. Combinações particulares de alelos de duas proteínas, a

ROP18 e a ROP16 interferem na virulência das cepas, modulando a replicação do parasito e a resposta imune do hospedeiro (LALIBERTE; CARRUTHERS, 2008).

A diferenciação de taquizoítos em bradizoítos é essencial para a patogênese e transmissão do *T. gondii* (SULLIVAN *et al.*, 2009; BLANDER; SAEIJ, 2009). O desenvolvimento dos bradizoítos é um processo complexo que consiste em alterações transcricionais com modificações da cromatina que controlam a expressão de genes relevantes para induzir as condições de bradizoíto. Além disso, alterações na expressão de proteínas de superfície ocorrem com o objetivo de retardar seu crescimento e escapar da detecção do sistema imune do hospedeiro (SULLIVAN; SMITH; JOYCE, 2009).

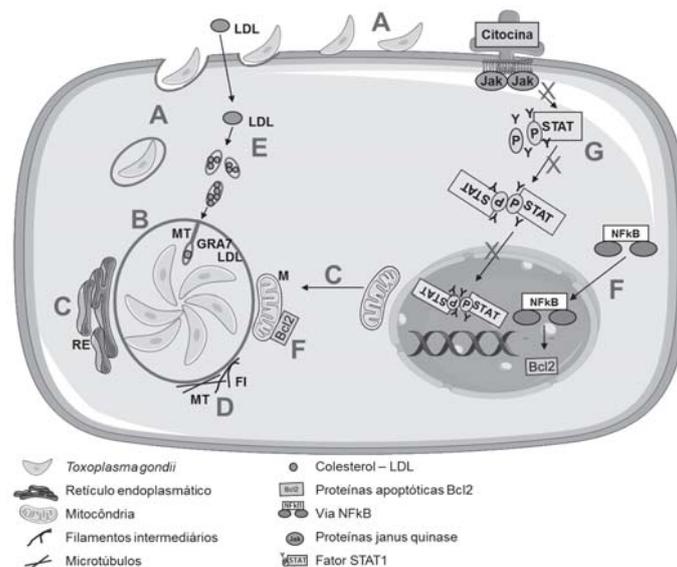


Figura 3: Mecanismos específicos de patogenicidade do *Toxoplasma gondii*. (A) Invasão, fixação e penetração dos taquizoítos; (B) Formação do vacúolo parasitóforo; (C) Recrutamento de organelas, retículo endoplasmático e mitocôndrias; (D) Reorganização dos filamentos intermediários e dos microtúbulos; (E) Endocitose do colesterol; (F) Indução da expressão de proteínas anti-apoptóticas Bcl2, via mitocondrial ou via NF κB; (G) Bloqueio da ativação da cascata das proteínas janus quinases (JAK). (Elementos gráficos utilizados na construção da figura obtidos através do site [www.servier.fr](http://www.servier.fr))

Fonte: Os autores (2012).

## 5 *Plasmodium* spp.

A virulência do *Plasmodium* spp. é atribuída a sua habilidade em elaborar

mecanismos moleculares para invadir os eritrócitos, bem como em modificar a superfície desses, para adesão nas células epiteliais e evadir o sistema imune do hospedeiro.

Na invasão dos eritrócitos, os merozoítos ligam-se reversivelmente à superfície do eritrócito, seguindo-se de uma reorientação apical com a formação de um vacúolo parasitóforo, durante a entrada do merozoíto, através do movimento da junção (figura 4) (GAUR; MAYER; MILLER, 2004). As espécies de *Plasmodium* possuem três organelas secretoras especializadas no ápice de suas formas invasoras: roptrias, micronemas e grânulos densos. Coletivamente, essas organelas liberam moléculas que permitem ao parasito aderir à célula hospedeira, invadir e estabelecer o vacúolo parasitóforo que se tornará o local da replicação intracelular (GARCIA et al., 2008). As roptrias contêm um considerável número de proteínas, como exemplo, as do complexo HMW (ROPH1, ROPH2 e ROPH3) e as de baixo peso molecular (ROP1, ROP2 e ROP3) (KATS et al., 2006). Outras moléculas, como as proteases, estão envolvidas no processo de invasão dos eritrócitos e, em várias rotas biológicas, como a digestão da hemoglobina e saída da célula hospedeira (WITHERS-MARTINEZ et al., 2004).

Quanto às proteínas de superfície dos merozoítos (MSP, do inglês *Merozoite Surface Protein*), uma série delas foi identificada, mas seu papel na invasão ainda continua em estudo. Sabe-se que as MSP 1, 2, 4, 5, 8 e 10 ligam-se à membrana do hospedeiro através de um glicosilfosfatidilinositol (GPI) (GEROLD et al., 1996; MARSHALL et al., 1997, BLACK et al., 2001, 2003). A MSP-1 foi o primeiro membro descrito da família MSP, ao qual foi sugerido um papel essencial na invasão e sobrevivência do parasito. Como a MSP-1 é uniformemente distribuída na superfície de merozoítos, ela pode mediar a interação inicial, com o eritrócito, de forma ácido siálico-dependente, durante o processo de invasão (PERKINS; ROCCO, 1988).

A proteína ligante de eritrócitos (EBL, do inglês *Erythrocyte Binding Like*), também está expressa na superfície da membrana dos merozoítos. Swardson-Oliver et al. (2002) descrevem que PyEBL pode ter como receptor o antígeno de Duffy/Receptor de Quimiocinas (DARC, do inglês *Duffy Antigen/Receptor for Chemokines*) expresso na superfície de eritrócitos de ratos. Esse fato baseia-se na observação de que em ratos DARC-negativos, a invasão de eritrócitos maduros foi drasticamente reduzida. Outros estudos com *P. knowlesi*/*P. vivax* identificaram DARC como um receptor para a invasão de eritrócitos, além do seu papel funcional na formação de junção. Em humanos, a evidência desse fato vem de estudos que mostram que indivíduos do grupo sanguíneo Duffy-negativo foram resistentes à infecção por *P. vivax*. O fenótipo Duffy-negativo é raro entre as populações brancas e asiáticas e tem uma alta prevalência nas populações negras, especialmente da África Ocidental, as quais apresentam uma baixa incidência de infecção por *P. vivax* (MILLER et al., 1978; SPENCER et al., 1978).

Ainda, considerando a invasão do parasito no eritrócito, o antígeno 1 da membrana apical (AMA-1) pode ser diretamente responsável pela reorientação apical (MITCHELL et al., 2004). O papel do AMA-1 na invasão dos eritrócitos é evidenciado por diversas pesquisas, como o estudo que demonstra que anticorpos contra AMA-1 de *P. knowlesi* e *P. falciparum* inibem a invasão de eritrócitos *in vitro* (DEANS et al., 1982; TRIGLIA et al., 2000).

Atuando no processo de evasão e com um papel fundamental na patogenicidade do *P. falciparum*, foi descrito o antígeno PfEMP1 (do inglês *P. falciparum Erythrocyte Membrane Protein-1*), um dos principais ligantes antigênicos, apontados

como responsáveis pela propriedade citoadesiva dos eritrócitos infectados. PfEMP1 são proteínas expressas na fase eritrocítica, em associação com “knobs” (protrusões), na superfície dos eritrócitos infectados que apresentam elementos estruturais característicos. Os PfEMP1 desempenham papel importante na citoadesividade entre os eritrócitos infectados e não infectados, formando estruturas chamadas de rosetas, e também estão envolvidos na ligação com vários receptores endoteliais (PASTERNAK; DZIKOWSKI, 2009) (figura 4).

A expressão de PfEMP1 torna o parasito visível ao sistema imune do hospedeiro, mediando uma resposta

imune anticorpo-dependente. Essa resposta, muitas vezes, retira a maioria das células infectadas da circulação. No entanto, pequenas sub-populações dos parasitos expressam mudanças no PfEMP1, evitando a resposta e mantendo a infecção. Esse processo, conhecido como variação antigênica, é responsável pela natureza persistente da doença, bem como as ondas de parasitemia, típicas de infecções por *P. falciparum*. A extrema variabilidade antigênica e a grande amplitude em fenótipos adesivos dentro do repertório de PfEMP1 faz desse antígeno o principal fator de virulência da malária (figura 4) (KIRCHGATTER, 2001; SMITH *et al.*, 1995).

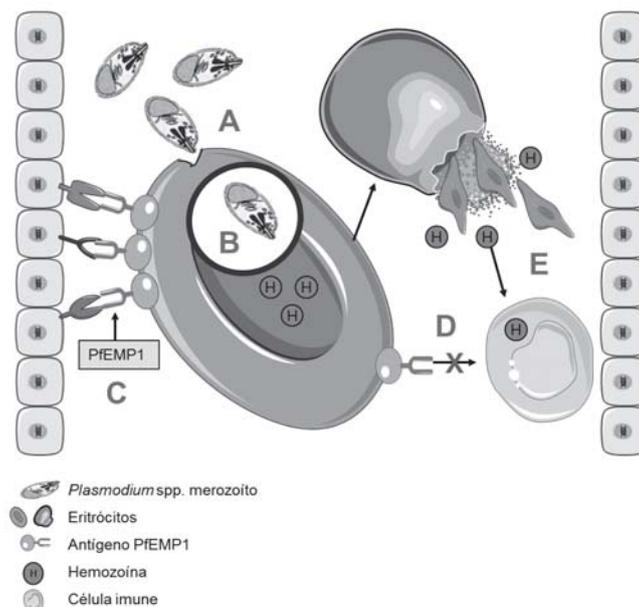


Figura 4: Mecanismos específicos de patogenicidade de *Plasmodium* spp. (A) Adesão e invasão do merozoíto no eritrócito; (B) Formação do vacúolo parasitóforo (VP); (C) Antígeno PfEMP1, adesão do eritrócito nas células endoteliais; (D) Variação antigênica dos PfEMP1 expressas nos knobs, como mecanismo de evasão imune; (E) Liberação da hemozoína e fagocitose pelas células imunes. (Elementos gráficos utilizados na construção da figura obtidos através do site [www.servier.fr](http://www.servier.fr))

Fonte: Os autores (2012).

As espécies de *Plasmodium* produzem um pigmento malárico, denominado hemozoína, gerado durante a degradação da hemoglobina, para detoxificação

do heme livre (aquaferritoproporfirina IX) que é tóxico tanto para o parasito quanto para o hospedeiro (figura 4). No entanto, o interesse sobre essa molécula

está aumentando, visto que a hemozoína é importante para o diagnóstico, desenvolvimento de fármacos antimaláricos e modulação do sistema imune. A quantidade de hemozoína encontrada nos monócitos e granulócitos tem demonstrado uma correlação com a severidade da doença (HÄNSCHEID; EGAN; GROBUSCH, 2007). O diagnóstico da malária, durante a gravidez, é bastante difícil, provavelmente devido ao sequestro do parasito na placenta. A quantidade de hemozoína placentária tem sido relatada como um marcador de parasitemia cuja determinação é realizada, após o nascimento da criança, utilizando parte da placenta (MALHORTA et al., 2005). Ainda, estudos preliminares indicam o papel imunomodulador da hemozoína associado à ativação e inibição da apoptose de neutrófilos e alteração na expressão de citocinas pró e anti-inflamatórias (RILEY et al., 2006; URBAN; TODRYK, 2006).

## 6 Considerações Finais

Os protozoários intracelulares *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* spp., *Toxoplasma gondii* e *Plasmodium* spp., possuem estratégias elaboradas para manipular os processos de sinalização celular, bem como o sistema imune de seus hospedeiros, promovendo condições adequadas para sua sobrevivência e replicação. Logo após a infecção, esses patógenos iniciam a invasão celular e a modulação de vários eventos celulares, como a migração de organelas e a transcrição de genes, a fim de induzir a célula hospedeira a realizar suas funções em favor da aquisição de nutrientes para o microrganismo invasor. A evasão do sistema imune também é uma estratégia eficaz de sobrevivência dos parasitos. Mecanismos como o bloqueio da cascata

do complemento e variação antigênica são exemplos de como esses parasitos podem desviar a ação nociva do sistema imunológico ao ponto de, em algumas situações, até mesmo parasitar células imunes. Os mecanismos de patogenicidade, discutidos nesta revisão, revelam a amplitude e a complexidade da relação parasito-hospedeiro no estabelecimento da patologia. Essas informações podem contribuir para a descoberta de alvos terapêuticos e para o planejamento de novos fármacos e métodos diagnósticos.

## Referências

- ACHLEITNER, G. et al. Association between the endoplasmic reticulum and mitochondria of yeast facilitates interorganelle transport of phospholipids through membrane contact. **European Journal of Biochemistry**, v. 264, n. 2, p. 54-553, Sep. 1999.
- AJZENBERG, D. et al. Genetic diversity, clonality and sexuality in *Toxoplasma gondii*. **International Journal for Parasitology**, v. 34, n. 10, p. 1185-1196, Sep. 2004.
- ANDREWS, N.W. Lysosome recruitment during host cell invasion by *Trypanosoma cruzi*. **Trends in Cell Biology**, v. 5, n. 3, p. 133-137, 1995.
- ANTONIE, J.C. et al. The biogenesis and properties of the parasitophorous vacuoles that harbor *Leishmania* in murine macrophages. **Trends in Microbiology**, v. 6, n. 10, p. 392-401, Oct. 1998.
- APT, W. Current and developing therapeutic agents in the treatment of Chagas disease. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 4, p. 243-253, 2010.

- BARR, S.D.; GEDAMU, L. Role of peroxidoxins in *Leishmania chagasi* survival. Evidence of an enzymatic defense against nitrosative stress. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 12 p. 10816-10823, Mar. 2003.
- BARRAGAN, A.; HITZIGER, N. Transepithelial migration by *Toxoplasma*. **Sub-cellular biochemistry**, v. 47, p. 198-207, 2008.
- BLACK, C.G. et al. Merozoite surface protein 8 of *Plasmodium falciparum* contains two epidermal growth factor-like domains. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 114, n. 2, p. 217-226, May 2001.
- BLACK, C.G. et al. Apical location of a novel EGF-like domain-containing protein of *Plasmodium falciparum*. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 27, n. 1, p. 59-68, Mar. 2003.
- BLADER, I.J.; SAEIJ, J.P. Communication between *Toxoplasma gondii* and its host: impact on parasite growth, development, immune evasion, and virulence. **APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica**, v. 117, n. 5-6, p. 458-476, May 2009.
- BRITTINGHAM, A. et al. Role of the *Leishmania* surface protease gp63 in complement fixation, cell adhesion, and resistance to complement mediated lysis. **The Journal of Immunology**, v. 155, n. 6, p. 3102-3111, Sep. 1995.
- BURCHMORE, R.J.; BARRETT, M.P. Life in vacuoles nutrient acquisition by *Leishmania* amastigotes. **International Journal for Parasitology**, v. 31, n. 12, p. 1311-1320, Oct. 2001.
- CARDOSO, J. et al. Inhibition of proteasome activity blocks *Trypanosoma cruzi* growth and metacyclogenesis. **Parasitology Research**, v. 103, n. 4, p. 941-951, Sep. 2008.
- CARRUTHERS, V.B. Host cell invasion by the opportunistic pathogen *Toxoplasma gondii*. **Acta Tropica**, v. 81, n. 2, p. 111-122, Feb. 2002.
- CESTARI, I.S. **Trypanosoma cruzi e o sistema complemento: mecanismos de ativação e o papel do gene Crit (Complement C2 Inhibitor Trispanning) na resistência à lise em cepas de Classe I e II.** 2006. 113 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular). Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2006.
- CHANG, K. P.; FONG, D.; BRAY, R. S. Biology of *Leishmania* and leishmaniasis. In: CHANG, K. P.; BRAY, R. S. (Ed). **Leishmaniasis**. London: Elsevier, 1985. p. 1-30.
- CHAUDHURI, G.; CHANG, K.P. Acid protease activity of a major surface membrane glycoprotein (gp63) from *Leishmania mexicana* promastigotes. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 27, n. 1, p. 43-52, Jan. 1988.
- COPPENS, I. et al. *Toxoplasma gondii* sequesters lysosomes from mammalian hosts in the vacuolar space. **Cell**, v. 125, n. 2, p. 26-274, Apr. 2006.
- COURA, J.R.; BORGES-PEREIRA, J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. **Acta Tropica**, v. 115, n. 1-2, p. 5-13, Jul.-Aug. 2010.
- CROFT, S.L.; SUNDAR, S.; FAIRLAMB, A. H. Drug resistance in leishmaniasis.

- Clinical Microbiology Reviews**, v. 19, n. 1, p. 111-126, Jan. 2006. Disponível em: <<http://cmr.asm.org/content/19/1/111.full>>. Acesso em: 08 ago. 2010.
- DEANS, J.A. et al. Rat monoclonal antibodies which inhibit the in vitro multiplication of *Plasmodium knowlesi*. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 49, n. 2, p. 297-309, Aug. 1982.
- DESJARDINS, M.; DESCOTEAUX, A. Inhibition of phagolysosomal biogenesis by the *Leishmania* lipophosphoglycan. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 185, n. 12, p. 2061-2068, June 1997.
- DOWSE, T.J. et al. Apicomplexan rhomboids have a potential role in microneme protein cleavage during host cell invasion. **International Journal for Parasitology**, v. 35, iss. 7, p. 747-756, June 2005.
- FRIEDL, P.; WEIGELIN, B. Interstitial leukocyte migration and immune function. **Nature Immunology**, v. 9, n. 9, p. 960-969, Sep. 2008.
- GARAMI, A.; ILG, T. The role of phosphomannose isomerase in *Leishmania mexicana* glycoconjugate synthesis and virulence. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 276, p. 6566-6575, Mar. 2001. Disponível em: <<http://www.jbc.org/content/276/9/6566.full>>. Acesso em: 16 dez. 2010.
- GARCIA, M.R. et al. Epitope cleavage by *Leishmania* endopeptidase(s) limits the efficiency of the exogenous pathway of major histocompatibility complex class I-associated antigen presentation. **European Journal of Immunology**, v. 27, n. 4, p. 1005-1013, Apr. 1997.
- GARCIA, C.R.S. et al. Plasmodium in the postgenomic era: new insights into the molecular cell biology of malaria parasites. **International Review of Cell and Molecular Biology**, v. 266, p. 85-156, 2008.
- GAUR, D.; MAYER, D.C.G.; MILLER, L.H. Parasite ligand-host receptor interactions during invasion of erythrocytes by *Plasmodium* merozoites. **International Journal for Parasitology**, v. 34, n. 13-14, p. 1413-1429, Dec. 2004.
- GERALDO, M.V. et al. Characterization of a developmentally regulated amino acid transporter gene from *Leishmania amazonensis*. **FEMS Microbiology Letters**, v. 242, n. 2, p. 275-280, Jan. 2005.
- GEROLD, P. et al. Structural analysis of the glycosyl-phosphatidylinositol membrane anchor of the merozoite surface proteins-1 and -2 of *Plasmodium falciparum*. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 75, n. 2, p. 131-143, Jan. 1996.
- GNOATTO, S.C.B. **Planejamento e síntese de novos compostos derivados de agliconas triterpênicas de espécies de *Ilex* visando a atividade antimalárica**. 2007. 123 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/11061/000605869.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 08 dez. 2010.
- GRELLIER, P. et al. *Trypanosoma cruzi* prolyl oligopeptidase Tc80 is involved in nonphagocytic mammalian cell invasion by trypomastigotes. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 50, p. 47078-47080, Dec. 2001.

- HÄNSCHEID, T.; EGAN, T.J.; GROBUSCH, M.P. Haemozoin: from melatonin pigment to drug target, diagnostic tool, and immune modulator. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 7, n. 10, p. 675-685, Oct. 2007.
- HART, G. et al. Peptide-fluoromethyl ketones arrest intracellular replication and intercellular transmission of *Trypanosoma cruzi*. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 58, n. 1, p. 17-24, Mar. 1993.
- HEY, A.S. et al. The major surface glycoprotein (gp63) from *Leishmania major* and *Leishmania donovani* cleaves CD4 molecules on human T cells. **The Journal of Immunology**, v. 152, n. 9, p. 4542-4548, May 1994.
- HOLMES, M. et al. *Toxoplasma gondii*: inhibitory activity and encystation effect of securinine and pyrrolidine derivatives on *Toxoplasma* growth. **Experimental Parasitology**, v. 127, n. 2, p. 370-375, Feb. 2011.
- HUYNH, C.; SACKS, D.L.; ANDREWS, N.W. A *Leishmania amazonensis* ZIP family iron transporter is essential for parasite replication within macrophage phagolysosomes. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 203, n. 10, p. 2363-2375, Oct. 2006.
- JACKSON, Y. et al. Tolerance and safety of nifurtimox in patients with chronic chagas disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 51, n. 10, p. e69-e75, Nov. 2010.
- KATS, L.M. et al. *Plasmodium* rhoptries: how things went pear-shaped. **Trends in Parasitology**, v. 22, n. 6, p. 269-276, Jun. 2006.
- KIESCHNICK, H. et al. *Toxoplasma gondii* attachment to host cells is regulated by a Calmodulin-like domain protein kinase. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 15, p. 12369-12377, Apr. 2001.
- KIRCHGATTER, K. **Análises de seqüências var de populações naturais de *Plasmodium falciparum* da Amazônia Brasileira**. 2001. 143 f. Tese (Doutorado em Ciências Biomédicas). Universidade de São Paulo, São Paulo 2001. Disponível em: <[http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42135/tde-02022005-145755/publico/TESE\\_KARIN.pdf](http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42135/tde-02022005-145755/publico/TESE_KARIN.pdf)>. Acesso em: 08 dez. 2010.
- LALIBERTE, J.; CARRUTHERS, V.B. Host cell manipulation by the human pathogen *Toxoplasma gondii*. **Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS**, v. 65, n. 12, p. 1900-1915, Jun. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2662853/>>. Acesso em: 08 dez. 2010.
- LAMBERT, H. et al. The *Toxoplasma gondii*-shuttling function of dendritic cells is linked to the parasite genotype. **Infection and Immunity**, v. 77, n. 4, p. 1679-1688, Apr. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2663171/>>. Acesso em: 08 dez. 2010.
- LAMBERT, H.; BARRAGAN, A. Modelling parasite dissemination: host cell subversion and immune evasion by *Toxoplasma gondii*. **Cell Microbiology**, v. 12, p. 292-300, 2010.
- LANG, C.; GROSS, U.; LÜDER, C.G. Subversion of innate and adaptive immune responses by *Toxoplasma gondii*. **Parasitology Research**, v. 100, n. 2, p. 191-203, Jan. 2007.

- MALHORTA, I. et al. Real-time quantitative PCR for determining the burden of *Plasmodium falciparum* parasites during pregnancy and infancy. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 8, p. 3630-3635, Aug. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1234007/>>. Acesso em: 08 dez. 2010.
- MARSHALL, V. M. et al. A second merozoite surface protein (MSP-4) of *Plasmodium falciparum* that contains an epidermal growth factor-like domain. **Infection and Immunity**, v. 65, n. 11, p. 4460-4467, Nov. 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC175641/pdf/654460.pdf>>. Acesso em: 08 dez. 2010.
- MARTIN, A.M. et al. The *Toxoplasma gondii* parasitophorous vacuole membrane: transactions across the border. **The Journal of Eukaryotic Microbiology**, v. 54, n. 1, p. 25-28, Jan. 2007.
- MAUGERI, D. A. et al. Pentose phosphate metabolism in *Leishmania mexicana*. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 130, n. 2, p. 117-125, Aug. 2003.
- McCONVILLE, M. J. et al. Living in a phagolysosome; metabolism of *Leishmania* amastigotes. **Trends in Parasitology**, v. 23, n. 8, p. 368-375, Aug. 2007.
- MEIRELLES, M. N. et al. Inhibitors of the major cysteinyl proteinase (gp57/51) impair host cell invasion and arrest the intracellular development of *Trypanosoma cruzi* in vivo. **Molecular and biochemical parasitology**, v. 52, n. 2, p. 175-184, June 1992.
- MILLER, L. H. et al. The Duffy blood group phenotype in American blacks infected with *Plasmodium vivax* in Vietnam. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 27, n. 6, p. 1069-1072, Nov. 1978.
- MITCHELL, G. H. et al. Apical membrane antigen 1, a major malaria vaccine candidate, mediates the close attachment of invasive merozoites to host red blood cells. **Infection and immunity**, v. 72, n. 1, p. 154-158, Jan. 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC343990/>>. Acesso em: 08 dez. 2010.
- NADERER, T. et al. Virulence of *Leishmania major* in macrophages and mice requires the gluconeogenic enzyme fructose-1,6-bisphosphatase. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, v. 103, n. 14, p. 5502-5507, Apr. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1459384/>>. Acesso em: 08 dez. 2010.
- NADERER, T.; McCONVILLE, M. The *Leishmania*-macrophage interaction: a metabolic perspective. **Cellular Microbiology**, v. 10, n. 2, p. 301-308, Feb. 2008.
- PASTERNAK, N. D.; DZIKOWSKI, R. PfEMP1: an antigen that plays a key role in the pathogenicity and immune evasion of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 41, n. 7, p. 1463-1466, July 2009.
- PEREIRA-CHIOCCOLA, V.L. et al. Mucin-like molecules form a negatively charged coat that protects *Trypanosoma cruzi* trypomastigotes from killing by human

- anti-galactosyl antibodies. **Journal of Cell Science**, v. 113, p. 1299-1307, Apr. 2000.
- PERKINS, M. E.; ROCCO, L. J. Sialic acid-dependent binding of *Plasmodium falciparum* merozoite surface antigen, Pf200, to human erythrocytes. **The Journal of Immunology**, v. 141, n. 9, p. 3190-3196, Nov. 1988.
- PLEWES, K.A.; BARR, S.D.; GEDAMU, L. Iron superoxide dismutases targeted to the glycosomes of *Leishmania chagasi* are important for survival. **Infection and Immunity**, v. 71, n. 10, p. 5910-5920, Oct. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC201062>>. Acesso em: 08 dez. 2010.
- POLLARD, A. M. et al. Highly polymorphic family of glycosylphosphatidylinositol-anchored surface antigens with evidence of developmental regulation in *Toxoplasma gondii*. **Infection and Immunity**, v. 76, n. 1, p. 103-110, Jan. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2223667/>>. Acesso em: 08 dez. 2010.
- RALTON, J.E. et al. Evidence that intracellular bet-1-2 mannan is a virulence factor in *Leishmania* parasites. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 42, p. 40757-40763, Oct. 2003.
- RIGANTI, M. et al. Human cerebral malaria in Thailand: a clinico-pathological correlation. **Immunology letters**, v. 25, n. 1-3, p. 199-206, Aug. 1990.
- RILEY, E.M. et al. Regulating immunity to malaria. **Parasite Immunology**, v. 28, n. 1-2, p. 35-49, Jan.-Feb. 2006.
- SACKS, D.; SHER, A. Evasion of innate immunity by parasitic protozoa. **Nature immunology**, v. 3, n. 11, p. 1041-1047, Nov. 2002.
- SACKS, D.; ANDERSON, C. Re-examination of the immunosuppressive mechanisms mediating non-cure of *Leishmania* infection in mice. **Immunological reviews**, v. 201, p. 225-238, Oct. 2004.
- SANTANA, J. M. et al. A *Trypanosoma cruzi*-secreted 80 kDa proteinase with specificity for human collagen types I and IV. **The Biochemical Journal**, v. 325, p. 129-137, Jul. 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1218537/pdf/9224638.pdf>>. Acesso em: 16 dez. 2010.
- SIBLEY, L. D. Intracellular parasite invasion strategies. **Science**, v. 304, p. 248-253, 2004. Disponível em: <[http://www.ibioseminars.org/roos/Science304\\_248\\_Sibley2004.pdf](http://www.ibioseminars.org/roos/Science304_248_Sibley2004.pdf)>. Acesso em: 16 dez. 2010.
- SILVA, R.P. et al. CR1, the C3b receptor, mediates binding of infective *Leishmania major* metacyclic promastigotes to human macrophages. **The Journal of Immunology**, v. 143, n. 2, p. 617-622, July 1989.
- SMITH, J. D. et al. Switches in expression of *Plasmodium falciparum* var genes correlate with changes in antigenic and cytoadherent phenotypes of infected erythrocytes. **Cell**, v. 82, n. 1, p. 101-110, July 1995.
- SORENSEN, A.L.; HEY, A.S.; KHARAZMI, A. *Leishmania major* surface protease gp63 interferes with the function of human monocytes and neutrophils in vitro. **APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica,**

- et *Immunologica Scandinavica*, v. 102, n. 4, p. 265-271, Apr. 1994.
- SPATH, G.F. et al. The role (s) of lipophosphoglycan (LPG) in the establishment of *Leishmania major* infections in mammalian hosts. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, v. 100, n. 16, p. 9536-9541, Aug. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC170953/>>. Acesso em: 16 dez. 2010.
- SPENCER, H.C. et al. The Duffy blood group and resistance to *Plasmodium vivax* in Honduras. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 27, n. 4, p. 664-670, July 1978.
- STRAUB, K. et al. Novel components of the Apicomplexan moving junction reveal conserved and coccidia-restricted elements. **Cellular microbiology**, v. 11, n. 4, p. 590-603, Apr. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2798130/>>. Acesso em: 16 dez. 2010.
- SULLIVAN, W.J.; SMITH, A.T.; JOYCE, B.R. Understanding mechanisms and the role of differentiation in pathogenesis of *Toxoplasma gondii*: a review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 2, p. 155-161, mar. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2902167/>>. Acesso em: 16 dez. 2010.
- SWARDSON-OLVER, C.J. et al. *Plasmodium yoelii* uses the murine Duffy antigen receptor for chemokines as a receptor for normocyte invasion and an alternative receptor for reticulocyte invasion. **Blood**, v. 99, n. 8, p. 2677-2684, Apr. 2002.
- TOVAR, J. et al. Down-regulation of *Leishmania donovani* trypanothione reductase by heterologous expression of a trans-dominant mutant homologue: effect on parasite intracellular survival. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, v. 95, n. 9, p. 5311-5316, Apr. 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC20257/>>. Acesso em: 16 dez. 2010.
- TRIGLIA, T. et al. Apical membrane antigen 1 plays a central role in erythrocyte invasion by *Plasmodium* species. **Molecular Microbiology**, v. 38, n. 4, p. 706-718, Nov. 2000.
- URBAN, B.C.; TODRYK, S. Malaria pigment paralyzes dendritic cells. **Journal of Biology**, v. 5, n. 2, p. 4, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1561485/>>. Acesso em: 16 dez. 2010.
- VILLALTA, F. et al. Molecular analysis of early host cell infection by *Trypanosoma cruzi*. **Frontiers in bioscience**, v. 13, p. 3714-3734, May 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2728773/>>. Acesso em: 16 dez. 2010.
- WANASEN, N. et al. L-arginine and cationic amino acid transporter 2B regulate growth and survival of *Leishmania amazonensis* amastigotes in macrophages. **Infection and immunity**, v. 75, n. 6, p. 2802-2810, June 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1932894/>>. Acesso em: 16 dez. 2010.
- WITHERS-MARTINEZ, C. et al. Subtilisin-like proteases of the malaria parasite.

**Molecular Microbiology**, v. 53, n. 1, p. 55-63, July 2004. research/en>. Acesso em: 16 dez. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Data an statistics**. 2006. Disponível em: <<http://www.who.int/research/en>>. Acesso em: 08 dez. 2010.

\_\_\_\_\_. **Data an statistics**. 2008. Disponível em: <<http://www.who.int/>

YAO, C.; DONELSON, J.E.; WILSON, M.E. The major surface protease (MSP or GP63) of *Leishmania* sp. Biosynthesis, regulation of expression, and function. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 132, n. 1, p. 1-16, Nov. 2003.