



Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico. ISSN: 2446-6778
Nº 5, volume 5, artigo nº 48, Julho/Dezembro 2019
D.O.I: <http://dx.doi.org/10.20951/2446-6778/v5n5a48>
Edição Especial

ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO (SNPs) E MANIFESTAÇÃO CLÍNICA DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

Thaís Pacheco Soares¹

Bárbara Maria Moralles Lopes Costa²

Wanessa Gualandi do Oliveira³

Soraia Cardoso Paes⁴

Thaís Cristina Machado Velemem Alves⁵

Resumo

A toxoplasmose congênita tem sido responsável por aborto, prematuridade, má formação fetal e óbito intra-uterino. Os sintomas usuais são a retinocoroidite ou inflamações na retina e coróide com vitreíte associada, seguido de calcificações cerebrais, perturbações neurológicas e hidrocefalia ou microcefalia. A doença pode se manifestar ao nascimento, no entanto é possível que se manifeste dias, semanas, meses e até anos após. Neste estudo, objetivamos avaliar polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes candidatos descritos na literatura associados à manifestações clínicas da toxoplasmose congênita em binômios mãe-filho.

Palavras-chave: SNPs, *Toxoplasma gondii*, Toxoplasmose congênita

Abstract

Congenital toxoplasmosis has been responsible for miscarriage, prematurity, birth defects and poor intrauterine death. The usual symptoms are retinochoroiditis or inflammation in the retina and choroid with associated vitritis, followed by cerebral calcifications, neurological disorders and internal hydrocephalus or microcephaly. The disease can manifest at birth, however it is possible to manifest days, weeks, months and even years after. We evaluated single nucleotide polymorphisms (SNPs) in candidate genes associated with clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in mothers and child

Keywords: SNPs; *T.gondii*; Congenital toxoplasmosis

¹ Universidade Redentor, Itaperuna, RJ, thaispachecoso@gmail.com

² Universidade Redentor, Itaperuna, RJ, barbara.m.morales@gmail.com

³ Universidade Redentor, Itaperuna, RJ, wanessagualandi94@gmail.com

⁴ Universidade Redentor, Itaperuna, RJ, soraiapaes.paes@hotmail.com

⁵ Universidade Redentor, Itaperuna, RJ, thaisvelemem@gmail.com

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma protozoose causada pelo parasita *Toxoplasma gondii* o qual possui ampla distribuição geográfica, podendo atingir mais de 70% da população em áreas endêmicas, sendo a doença manifestada somente em 10-20% dos adultos infectados (Bahia Oliveira *et al.*, 2001). No Brasil, 50% a 80% da população adulta é soropositiva (Oréface and Bahia Oliveira, 2005). Em Campos dos Goytacazes esta infecção é endêmica, atingindo 57,2% de uma amostragem populacional de 1436 indivíduos, que quando estratificada em nível sócio-econômico as populações de baixo e médio poder aquisitivo apresentaram, respectivamente, 84% e 62% de prevalência, contrastando com 23% da população de alto poder aquisitivo (Bahia Oliveira *et al.*, 2003)

As manifestações clínicas da toxoplasmose ocorrem mais frequentemente em pacientes imunocomprometidos pela reativação da toxoplasmose proporcionando lesões oculares e toxoplasmose cerebral, e em fetos por infecção congênita (Lunder and Gross, 1998). Em indivíduos saudáveis, a infecção pelo *T. gondii* em geral é assintomática, porém adultos podem apresentar quadro de linfadenopatia durante a fase aguda da infecção e/ou apresentar e retinocoroidites na fase crônica. Em crianças, as forma mais comuns das manifestações clínicas são a subaguda de encefalomielite e retinocoroidites (Remington *et al.*, 2001). Estudos com indivíduos dos Estados Unidos e no Brasil, mostraram que a infecção pelo *T. gondii* pode causar doença ocular em casos de doenças adquirida pós-natal da infecção como em casos congênitos (Robertes *et al.*, 2007).

Atualmente, estudos têm sido realizados no intuito de entender os mecanismos genéticos e imunológicos envolvidos no desenvolvimento da toxoplasmose congênita, já que esta pode representar um quadro clínico grave, desenvolvido pela infecção com *T. gondii* no útero. Logo, o melhor entendimento da doença é de suma importância na elaboração de estratégias que precatem o desenvolvimento da doença.

A toxoplasmose congênita em crianças foi inicialmente descrita em 1939, nos Estados Unidos, onde foi relatado um caso fatal de encefalite granulomatosa (Wolf and Cowen, 1939). Esse fato representou um grande impacto na medicina e impulsionou vários estudos a fim de identificar o *T. gondii* como um causador de doenças humanas congênitas. Sabin (1948) sugeriu os sinais clínicos típicos da toxoplasmose congênita: hidrocefalite, microcefalite, calcificações cerebrais, e retinocoroidites. Esses sinais ajudam no reconhecimento clínico da toxoplasmose congênita.

A principal forma de prevenir a toxoplasmose congênita e seus sintomas é de acordo com a prevenção primária, através da triagem sorológica pré-natal (identificação sorológica

o mais precoce possível) e pela triagem neonatal, em que deve ser feito o tratamento antimicrobianos dos recém nascidos infectados. Outra forma de prevenção eficaz é a orientação oferecida pelos profissionais de saúde às gestantes, por isso que é necessário uma capacitação dos profissionais de saúde, para que possam orientar corretamente às gestantes. Outrossim, em Londrina foi implementado o “Programa de Vigilância da Toxoplasmose Adquirida na Gestação e Congênita”, o qual consiste no acompanhamento de gestantes e recém-nascidos infectados, bem como uma triagem sorológica com verificação sorológica das gestantes trimensalmente. (lopes -mori, 2011)

O *Toxoplasma gondii*

T. gondii é um dos mais bem estudados parasitas decorrente de sua importância na medicina e na veterinária, sendo um modelo para estudos biológicos e moleculares com organismos unicelulares (Dubey *et al.*, 2007). É pertencente ao Reino Protozoa, Filo Apicomplexa, Classe Sporozoa, Ordem Eucoccidiida, Família Sarcocystidae e ao Gênero *Toxoplasma*. Seu nome remete a sua forma taquizoíta (táxon = arco, plasma = forma) (Ferguson, 2002). Ao longo de todo o ciclo de vida possui três formas infectivas: a taquizoíta (forma de multiplicação rápida da fase aguda, obrigatoriamente intracelular, podendo ser encontrado em várias células do hospedeiro), a bradizoíta (forma de multiplicação lenta, encontrada dentro de cistos tissulares) e a esporozoíta (forma encontrada nos oocistos) (Souza *et al.*, 2010). O filo Apicomplexa é caracterizado pela presença do complexo apical, composto de organelas secretórias especializadas, como róptrias e micronemas, e de elementos do citoesqueleto, como os anéis polares e o conóide, este último apenas nos coccídeos, subclasse que inclui *T. gondii* (Souza *et al.*, 2010)

T. gondii infecta animais vertebrados, especialmente aves (Dubey, 2002). Seus hospedeiros definitivos são membros da família dos felídeos (Frenkel, 1971). No entanto este protozoário cosmopolita e intracelular obrigatório, é capaz de infectar várias espécies de animais homeotérmicos, inclusive o homem. Em seus hospedeiros *T. gondii* invade os mais diversos tipos de células nucleadas. A interação do parasita com a célula hospedeira acontece mediante dois processos principais: a adesão e a invasão, sendo auxiliada pela secreção das róptrias, micronemas e grânulos densos, e pelo movimento do conóide.

Esse parasita possui uma grande dispersão no meio, por essa razão apresenta diversos mecanismos de infecção, como por exemplo, ingestão de carne mal cozida contendo os cistos, ingestão de alimentandos e água contaminadas contendo oocistos, os quais são encontrados nas fezes de felídeos, manuseio de terra contendo oocistos. Os principais problemas causados pela toxoplasmose estão associados a sua forma congênita,

a indivíduos imunossuprimidos ou que fazem tratamentos com fármacos corticóides. (Prado, 2011)

Resposta imune ao parasita

A infecção aguda causada por *T. gondii* em humanos resulta em uma resposta persistente dominada por linfócitos TCD4⁺ helper-1(Th1), os quais estão associados à produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina (IL)-12, fator de necrose tumoral (TNF)- α e interferon (IFN)- γ , os quais são cruciais na imunidade protetora contra a toxoplasmose. Porém podem contribuir para a patologia ocular (Roberts *et al.*, 2001; Lahmar *et al.*, 200; Bahia-Oliveira *et al.*, 2009). A ausência de quaisquer desses mediadores pró-inflamatórios pode resultar em um aumento na mortalidade do hospedeiro, como resultado de um crescimento descontrolado de taquizoítos). A primeira linha da imunidade estimulada por *T. gondii* é a imunidade inespecífica, a qual é desenvolvida, principalmente, por macrófagos e células "Natural Killer" (células NK). A estimulação da imunidade inespecífica ocorre antes da expansão e ativação das células T (imunidade específica). As células NK são mediadores de mecanismos citotóxicos, podendo agir diretamente contra o parasita (Hause and Tsai, 1986). Além disso, macrófagos ativados pelo *T. gondii*, produzem TNF- α e IL-12, que direcionam a resposta imune para o perfil Th1. Essas citocinas agem em conjunto e induzem as células NK a secretarem INF- γ que, por sua vez, intensifica a ativação de macrófagos infectados (Denkers and Sher, 1997). A IL-12 estimula a proliferação de linfócitos TCD8⁺ citotóxicos (CTL), que interagem e lisam as células infectadas, através da liberação de granzimas e perforinas (Kawai and Akira, 2007).

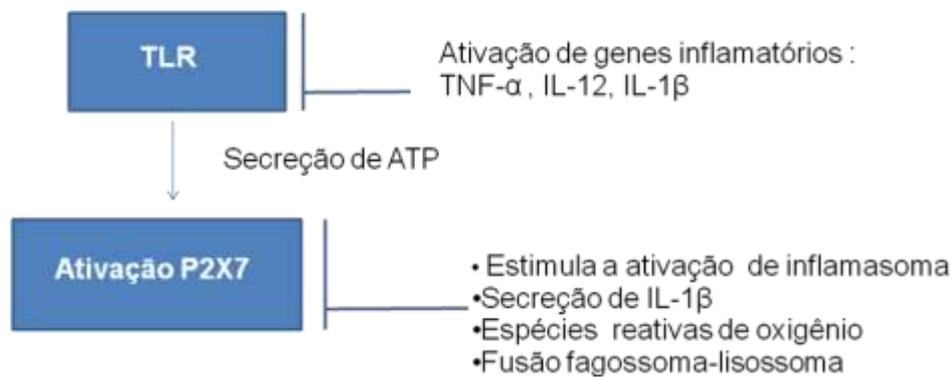
A ligação de receptores de reconhecimento padrão (PRRs) tais como TLRs induz uma cascata de transdução de sinais que levam a expressão de muitos genes inflamatórios, incluindo TNF- α , IL-12 e IL-1 β (Kawai and Akira, 2007). Portanto, os receptores do tipo Toll (TLR) exercem um importante papel na imunidade inata de mamíferos (Medzhitov, 2001). Os membros da família dos TLRs possuem como principal ligante a proteína adaptadora citoplasmática, Myd88.

Embora a imunidade por células T seja associada às respostas contra infecções pós-natal (Bahia-Oliveira *et al.*, 2009), uma questão pertinente é se a resposta inata estimula aquela resposta pró-inflamatória do hospedeiro contra o parasita da mesma forma em ambas as doenças congênita e adquirida.

Estudos em camundongos (Yarovinsky, 2008) mostram que a interação de *T. gondii* com a via TLR (receptor do tipo toll/MyD88) é importante e, recentemente, foi mostrada uma

associação entre polimorfismo de TLR9 em humanos e doença ocular causada pela infecção por *T. gondii* no Brasil (Peixoto-Rangel *et al.*, 2009). No entanto, isto também foi mostrado ser relevante no âmbito da toxoplasmose congênita em coorte de indivíduos norte americanos, (Hargrave and Mcleod, dados não publicados; Blackwell comunicação pessoal). Há, atualmente, clara evidência de que a ligação de TLRs não só dispara a indução da síntese de IL-1 β , mas também estimula a secreção de ATP que ativa o receptor purinérgico P2X7 (Esquema1) através de uma alça autócrina (Piccini *et al.*, 2008). A adenosina trifosfato (ATP) parece atuar como um sinal de risco liberado por células sob estresse (Gallucci and Matzinger, 2001) para P2X7, causando a formação de poros os quais capacitam o transporte de substâncias hidrofílicas, com massa molecular acima de 900 Da, através da membrana celular. Essa ativação do canal por ATP é o pré-requisito para ativação também de caspase 1 e subsequente secreção e maturação de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1 β e IL-18 (Verhoef *et al.*, 2005). IL-1 causa o acúmulo de metabólitos de ácido aracdônico, os quais regulam positivamente a enzima indutora de óxido nítrico (NO), sustentando a produção de óxido nítrico necessário para a eliminação de parasitas intracelulares. Além disso, essa citocina aumenta a expressão de moléculas de adesão na superfície de células endoteliais, promove o extravasamento de leucócitos, modula o metabolismo do músculo, dentre outras funções (Dinarello, 2002). IL-18 compartilha características estruturais com IL-1 e, uma vez ligada ao receptor $\alpha\beta$ heterodimérico induz a síntese de outras citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β e IFN- γ), e várias quimiocinas, além de aumentar a expressão de ICAM-1 e VCAM-1 sobre células endoteliais (Dinarello, 2002). Logo, a ativação de P2X7 estimula principalmente a ativação de inflamassoma e secreção de IL-1 β (Ferrari *et al.*, 1997).

Intrigantemente, há evidências de que camundongos deficientes na enzima conversora de IL-1 β não apóiam um papel direto para IL-1 β na regulação da infecção por *T. gondii* (Hitziger *et al.*, 2005), embora esta citocina comumente acompanhe a produção de TNF- α em macrófagos ativados via TLR (Kawai and Akira, 2007). Entretanto, P2X7 tem sido também associado à fusão de fagossoma-lisossoma de células hospedeiras por estimulação de fosfolipase D e, conseqüentemente, com a morte de organismos intracelulares em macrófagos (Fairbairn *et al.*, 2001), e também com a produção de espécies reativas de oxigênio (Hewinson *et al.*, 2008) e a modulação de apoptose da célula hospedeira (Fernando *et al.*, 2007). P2X7 é expresso sobre células T, bem como sobre macrófagos, e tem sido mostrado associado a uma ampla variedade de vias imunológicas de controle de patógenos intracelulares (Heiss *et al.*, 2008).



Esquema 1: Representação esquemática da desposta imune ao *T. gondii* por ativação de TLR9 e P2X7 (autoria própria)

Toxoplasmose congênita

A toxoplasmose congênita é alvo de diversos estudos em todo mundo, sendo esta a forma que ocorre com o feto, quando a mãe é exposta pela primeira vez ao *T. gondii* durante o curso da gravidez. Em 90% dos casos, a mãe é assintomática no momento da infecção (Alyson., 2011). A toxoplasmose tem sido responsável por aborto, prematuridade, má formação fetal, e óbito intra-uterino . Os sintomas usuais são a retinocoroidite ou inflamações na retina e coróide com vitreíte associada, seguido de calcificações cerebrais, perturbações neurológicas e hidrocefalo interno ou microcefalia (McLeod *et al.*, 2006). A doença pode se manifestar ao nascimento, no entanto é possível que se manifeste dias, semanas, meses e até anos após. Outrossim, a gravidade da doença vai depender da idade do feto, pois quando a infecção da gestação ocorre no início da gestação, às consequências podem ser mais graves, como por exemplo, o aborto e sequelas mais graves, já quando a infecção quando a infecção é mais tardia, às consequências são mais brandas. (Amendoeira, 2010)

A via de transmissão é a hematogênica. Quando uma mulher é infectada durante a gravidez, *T. gondii* pode atravessar a placenta e causar danos ao feto, levando a toxoplasmose congênita (Gerber and Hohlfield, 2003). *T. gondii* pode invadir e se multiplicar dentro de células do trofoblasto (Abbasi, *et al.* 2003). Os mecanismos de entrada ainda não estão claros. Uma das hipóteses sugeridas demonstram que uma resposta imune eficaz contra *T. gondii* requer um perfil de resposta Th-1, envolvendo interferon- γ , enquanto o microambiente placentário é rico em interleucina-10, promovendo uma resposta de perfil Th-2, que garante a tolerância materno-fetal, o que pode facilitar a infecção do tecido placentário (Figura 1) (Florence *et al.*, 2011). Após invadir o tecido placentário, os parasitas multiplicam-se neste local e, eventualmente, tem acesso à circulação fetal (Remington *et al.*,

2001). Neste período, o feto ainda não apresenta o sistema imunológico desenvolvido e a infecção progride sem controle e de forma devastadora. O risco de transmissão vertical da toxoplasmose é de virtualmente zero quando a infecção ocorre em torno de 6 meses antes da gestação, e de 2% ou menos na época da concepção, permanecendo baixo até a décima semana de gestação, quando então sobe rapidamente, acompanhando o desenvolvimento da placenta, para atingir um risco de 85 a 100% quando a soroconversão materna ocorre após 36 semanas (Remington *et al.*, 2001) (Quadro 1).

Os riscos de infecção intra-uterina e o de manifestação e severidade da toxoplasmose congênita são dependentes de vários fatores: tempo de infecção materna durante a gravidez, competência imunológica materna na fase de circulação sanguínea, estabelecimento do fluxo sanguíneo placentário, colonização da placenta pelo *Toxoplasma*, número e virulência dos parasitas transmitidos ao feto, além da idade e estágio da competência imunológica no momento da transmissão da doença (Remington *et al.*, 2001).

O Ministério da Saúde preconiza que o tratamento seja feito através da administração de espiramicina, alternada ou não com sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico, dependendo do período gestacional e infecção fetal. Para o diagnóstico das infecções agudas, a triagem sorológica é a mais indicada, tendo em vista que, na fase inicial, o parasita ainda não pode ser identificado nos tecidos e secreções, o que torna outros métodos, como o isolamento e identificação histológica do *Toxoplasma gondii*, pouco factíveis para esse momento. O marcador sorológico mais frequentemente utilizado é o anticorpo antitoxoplasma da classe IgM. No entanto, vários autores alertam para a necessidade da realização de exames confirmatórios, como o de avididade de IgG, devido à frequência elevada de resultado falso-positivo de IgM (Margonato *et al.*, 2007).

A infecção por *T. gondii* é altamente prevalente em mulheres férteis por todo mundo com taxas de incidência variando entre os países. As diferenças encontradas refletem as diferenças de clima, hábito cultural, nível de educação da população, além da presença ou não de programas de orientação e educação para saúde e de prevenção da doença infecciosa na gestação. Dados sorológicos sugerem que a infecção primária na gestação varia de 1 a 310 por 10.000 gestações em diferentes populações. A incidência das infecções pré-natal por *T. gondii* nos neonatos depende diretamente da soroprevalência da toxoplasmose na população de mulheres grávidas em uma dada região (Tenter *et al.*, 2000).

É essencial que cada país ou cada região tenha a sua própria informação epidemiológica para estabelecer programas de controle, especialmente para mulheres grávidas, já que a incidência e a prevalência da toxoplasmose variam de região para região

dentro do país (Mori *et al.*, 2011).

Recentemente, o Ministério da Saúde aprovou Decreto n^o 2.472, de 31 de agosto de 2010, Anexo III, que estabelece a lista de Notificação Compulsória em Unidades Sentinela (LNCS), incluindo a notificação de toxoplasmose aguda e congênita gestacional, o que permitirá a avaliação dos programas de controle e fornecer dados para a implementação de um programa nacional (Mori *et al.*,2011).

Quadro 1: Análise de severidade da Toxoplasmose congênita durante período gestacional

Período Gestacional	Risco de transmissão vertical da toxoplasmose	Severidade da infecção congênita
6 meses antes da gestação	0%	0%
Momento da concepção	≤ 2%	Alto
Até 10 ^a semana	Baixo	Alto
>10 ^a ≤ 36 ^a	Aumenta com o desenvolvimento da placenta	Diminui com o desenvolvimento da resposta imune do feto
após 36 ^a semana	85 a 100%	Baixo

Fonte: Remington *et al.*, 2001

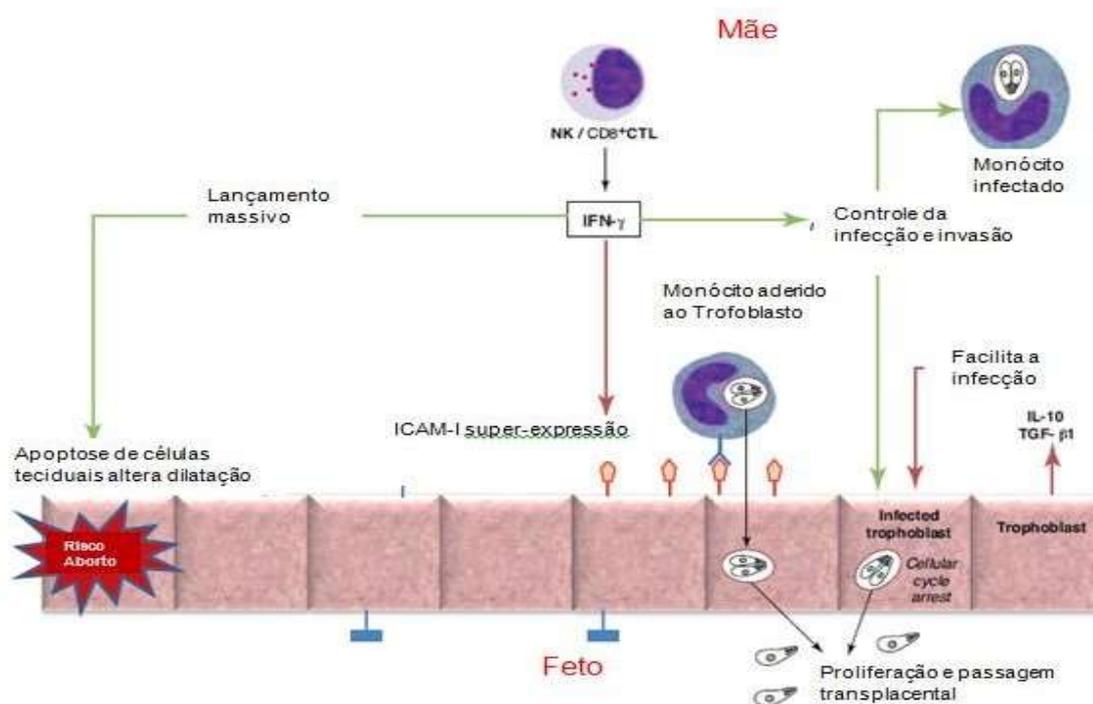


Figura 01 - Esquema de hipótese fisiopatológica da infecção e transferência transplacentária de *T. gondii*. Setas verdes indicam mecanismos que favoreçam a proteção contra a infecção e vermelhas favorecem a infecção.

Fonte: extraído, modificado e traduzido de Florence *et al.*, 2011.

Susceptibilidade genética à infecção pelo *Toxoplasma gondii*

. Em genética, doenças complexas são aquelas que não apresentam padrão de herança mendeliana clássica, em que há perfeita correlação entre genótipo e fenótipo. A ocorrência dessas doenças é controlada por componente genético, resultado da ação integrada de um número variado de genes, associado a fatores ambientais, socioeconômicos, culturais, entre outros (Prevedello *et al.*, 2007).

A análise da variação genética a partir do projeto genoma humano emergiu como uma poderosa ferramenta para compreender melhor ambos os fatores de risco para doenças: genética e influências ambientais (Davey *et al.*, 2008;). A análise da susceptibilidade genética das doenças infecciosas podem ser realizadas por diferentes parâmetros: (a) fatores genéticos do hospedeiro, (b) fatores genéticos dos patógenos, (c) a genética de interação patógeno-hospedeiro (Blackwell., 2001). Estudos antecedentes sugerem que genes relacionados à resposta imune, como HLA (Mack *et al.*, 1999),

influenciam na manifestação clínica da toxoplasmose na criança. Portanto, apesar de recém-nascidos que apresentam os sinais clínicos mais graves no cérebro e olhos serem, em geral, aqueles infectados no primeiro trimestre da gestação (Remington *et al.*, 2005), quando a imunidade fetal não está ainda bem desenvolvida, é importante considerar o papel de genes que codificam moléculas que influenciam na resposta imune, pois estes podem contribuir para a apresentação de fenótipos clínicos diferentes observados nas crianças infectadas congenitamente.

O estudo genético em humanos pode ser baseado em famílias e/ou populações (eticamente combinados em pares de caso-contrôle), para tanto pode-se analisar marcadores genéticos presentes no gene candidato, como microssatélites e polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs). Onde os alelos polimórficos/mutantes que se encontram em desequilíbrio de ligação podem ser associados com o desenvolvimento dos sintomas clínicos da doença (Blackwell., 2001). Essas abordagens podem ser aplicadas para analisar os sintomas para ambas as toxoplasmoses: congênita e adquirida

Os SNPs constituem o tipo de variação mais comum do genoma humano. Conceitualmente, SNPs correspondem a posições onde ocorrem duas bases alternativas com frequência considerável na população humana (acima de 1%). Embora muitas vezes não haja uma relação direta entre SNPs e o aparecimento de doenças, um número crescente destes tem sido identificado com envolvimento nas bases moleculares de doenças genéticas.

Nos últimos anos estudos vem sendo realizados no intuito de relacionar polimorfismos em *P2X7* e *TLR9* com doenças infecciosas. Li *et al* (2002) confirmam a importância de *P2X7* na regulação da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e outros patógenos intracelulares; sugerindo que mecanismos anti-micobactéria possam ser geneticamente regulados. Para tal, cinco SNPs previamente identificados na região promotora do gene *P2X7*. Foram investigados para associação com tuberculose clínica em indivíduos Gambienses; este estudo demonstrou a importância de um SNP na posição-762 do promotor de *P2X7* (Li *et al.*, 2002). Recentemente foi comprovado também que SNPs em *P2X7* contribuem para a susceptibilidade à tuberculose em uma população da Tunísia e podem influenciar a susceptibilidade à artrite reumatóide em pacientes de Omã (Walid *et al.*, 2011; Shukaili *et al.*, 2011).

Alterações na estrutura do gene que codifica para os receptores TLR têm sido frequentemente associadas com manifestações clínicas e susceptibilidade a várias doenças infecciosas (Lasker and Nair, 2006). Dados publicados demonstraram que determinado genótipo, contendo repetições GT causada por polimorfismos no íntron II do gene *TLR9*,

sugere susceptibilidade ao desenvolvimento de artrite reumatóide em indivíduos Coreanos (Lee *et al.*, 2006). Relatos atuais demonstram um papel importante de variantes genéticas do gene TLR9 na modulação de risco da transmissão vertical do vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV-1), confirmando a relevância da imunidade inata na infecção por HIV-1 perinatal (Ricci *et al.*, 2010). Variações genéticas em receptores TLR também estão associadas com a susceptibilidade a sépsis, como é relatado em um estudo desenvolvido com uma população chinesa, o qual teve como objetivo investigar a associação de variantes nas vias de sinalização do gene *TLR* com a susceptibilidade à sepsis nesta população (Song *et al.*, 2011)

No âmbito da toxoplasmose, recentemente, estudos mostraram evidências de associação entre polimorfismos nos genes que codificam para os receptores *TLR9* e *P2X7* com a manifestação clínica da toxoplasmose ocular e/ou cerebral em binômios mãe-filho norte americanos, no contexto da toxoplasmose congênita; e famílias brasileiras, no contexto da toxoplasmose adquirida (Peixoto-Rangel *et al.*, 2009; Peixoto-Rangel *et al.*, 2010). E uma maneira de avaliar o papel de TLR9 e P2X7 em humanos é determinar se polimorfismos nos genes *P2RX7* e *TLR9* que codificam para os receptores extracelulares e intracelulares, P2X7 e TLR9, respectivamente, estão associados com patologias mediadas pelo *T. gondii*. A demonstração de associação genética entre polimorfismos em *P2RX7* e *TLR9* com manifestações clínicas de infecção congênita podem fornecer dados relevantes sobre o papel desses genes na infecção pelo *T. gondii*.

Considerações Finais

A investigação de características genéticas associadas a doenças é um dos campos de atividade mais intensa da pesquisa biomédica, na atualidade. Fatores como a predisposição genética, podem contribuir para as manifestações clínicas decorrentes de infecção. A importância de se avaliar polimorfismos em binômios mãe-filho no contexto de doenças genéticas complexas dar-se-á por ser possível verificar o padrão de herança deste polimorfismo genético. E nos permite levantar questionamentos em relação à proteção materno-fetal. Até que ponto a herança genética pode estar associada com a proteção ao feto.

Destacamos que a principal forma de prevenir a toxoplasmose e sua manifestação congênita é com a prevenção primária de saúde preconizando triagens sorológica pré-natal e neonatal, promovendo tratamento antimicrobianos dos recém nascidos infectados. Outra forma de prevenção eficaz é a orientação oferecida pelos profissionais de saúde às

gestantes, sendo necessária capacitação dos profissionais de saúde, para que possam orientar corretamente às gestantes.

REFERÊNCIAS

ALYSON K. Toxoplasmosis: Diagnosis, Treatment, and Prevention in Congenitally Exposed Infants. *National Association of Pediatric*, 355-365, 2011

AMENDOEIRA, Maria Regina Reis, and Léa Ferreira Camillo Coura. "Uma breve revisão sobre toxoplasmose na gestação." *Scientia Medica* 20.1 (2010): 20.

BAHIA-OLIVEIRA L.M, da Silva JA, Peixoto-Rangel AL, Boechat MS, Oliveira AM, Massara CL *et al.* Host immune response to *Toxoplasma gondii* and *Ascaris lumbricoides* in a highly endemic area: evidence of parasite co-immunomodulation properties influencing the outcome of both infections. *Mem Inst Oswaldo Cruz* ; 104: 273-280, 2009.

BAHIA-OLIVEIRA, L.M.G., Jones J.L., Azevedo-Silva., Alves C.C.F. And Oréfica F. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brasil. *Emerging Infectious Diseases* 9(1): 55-62, 2003.

BAHIA-OLIVEIRA, L.M.G., Wilken de Abreu, A.M., Azevedo-Silva, J. And Oréfica, F. Toxoplasmosis in Southern Brazil: an alarming situation of highly endemic acquired and congenital infection. In: (Invited review) Recent trends in research on congenital toxoplasmosis. Eskild Petersen, Arnold Pollak, and Reiter-Owona (eds). *International J. Parasitology* 31: 114-144, 2001.

BLACKWELL J. M. Genetics and Genomics in Infectious Disease Susceptibility. *Trends in Molecular Medicine* 7(11): 521-526, 2001.

Davey Smith G, Timpson N, Ebrahim S. Strengthening causal inference in cardiovascular epidemiology through Mendelian randomization. *Ann Med*; 40:524–541., 2008.

DENKERS E.Y. And Sher A. Role of natural killer and NK1+ T-cells in regulating cell-mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infections. **Biochem Soc Trans** 25: 699-703, 1997.

DUBEY JP, Sundar N, Gennari SM, Minervinho AH, Farias NA, *et al.* Biologic and genetic comparison of *Toxoplasma gondii* isolates in free-range chickens from the northern Para state and the southern state Rio Grande do Sul, Brazil revealed highly diverse and distinct parasite populations. **Vet Parasitol.**143:182–188, 2007.

FAIRBAIR IP, Stobert CB, Kumararatne DS & Lamma DA. ATP-mediated killing of intracellular mycobacteria by macrophages is a P2X(7)-dependent process inducing bacterial death by phagosome-lysosome fusion. **J Immunol** ; 167: 3300-3307, 2001.

FERNANDO SL, Saunderson BM, Sluyter R, Skarratt KK, Goldber H, Marks GB *et al.* A polymorphism in the P2X7 gene increases susceptibility to extrapulmonary tuberculosis. **Am J Respir Crit Care Med** ; 175: 360-366, 2007.

FERRARI D., P. Chiozzi, S. Fazloni, M. Dal Susino, L. Melchiorri, O. R. Baricordi, F. Di Virgilio. Extracellular ATP triggers IL-1 release by activating the purinergic P2Z receptor of human macrophages. **J. Immunol.** 159: 1451-1458, 1997.

Florence R.G, Jean B.M, Hélène F.H, Marie P.B.P., Jean-pg, Hervé P. The placenta: a main role in congenital toxoplasmosis?. **Trends in Parasitology.** 530-536, 2011.

FRENKEL, J.K. Toxoplasmosis. Mechanisms of infection, laboratory diagnosis and management. **Current Topics in Pathology.** 54:29-75, 1971.

GALLUCCI M S. And Matzinger P. Danger signals : SOS to the immune system. **Current Opinion in Immunology**, 13(1): 114-119, 2001.

GERBER, S., Hohlfeld, P. Screening for infectious diseases. **Child's Nervous System**, 19, 492-432, 2003

HAUSER W. E. J., Tsai, V. Acute *Toxoplasma* infection of mice induces spleen NK cells that are cytotoxic for *T. gondii* in vitro. **J Immunol.** 136-313, 1986.

HEISS K, Janner N, Mahnss B, Schumacher V, Koch-nolte F, Haag F *et al.* High sensitivity of intestinal CD8+ T cells to nucleotides indicates P2X7 as a regulator for intestinal T cell responses. ***J Immunol***; 181: 3861-3869, 2008.

HEWINSON J, Moore SF, Glover C, Watts AG & Mackenzie AB. A key role for redox signaling in rapid P2X7 receptor-induced IL-1 beta processing in human monocytes. ***J Immunol***; 180: 8410-8420, 2008.

KAWAI T & Akira S. Signaling to NF-kappaB by Toll-like receptors. ***Trends Mol Med***. 13: 460-469, 2007.

LAHMAR I, Abou-bacar A, Abdelrahman T, Guinard M, Babba H, Ben Laird N. M., Horvath S. AND XU X. Implementing a unified approach to family-based tests of association. ***Genet Epidemiol***. 19 Suppl 1:S36-42, 2000.

LASKER M. V. and Nair S. K. Intracellular TLR signaling: a structural perspective on human disease. ***J Immunol*** 177(1): 11-6, 2006.

LEE J., Ji-hun MO, Kyoko K., Irit AL., Adam N. Maintenance of colonic homeostasis by distinctive apical TLR9 signalling in intestinal epithelial cells. ***Nature Cell Biology*** 8, 1327 – 1336, 2006.

LI C. M., Campbell S. J., Kumararatne D. S., Bellamy R., Ruwender C., McAdaam K. P., Hill A. V. And Lammas D. A. Association of a polymorphism in the P2X7 gene with tuberculosis in a Gambian population. ***J Infect Dis*** 186(10): 1458-62, 2002.

LOPES-MORIL, Fabiana Maria Ruiz et al. Programas de controle da toxoplasmose congênita. ***Revista da Associação Médica Brasileira***, v. 57, n. 5, p. 594-599, 2011.

LUBENS, R.G., Gard, S.E., Soderberg-Warner, M., Stiehm, E.R.. Lectin-dependent T-lymphocyte and natural killer cytotoxic deficiencies in human newborns. ***Cell Immunol***. 74(1): 40-53, 1982.

LUDER, C.G.K & Gross, U. Toxoplasmosis: From Clinics to Basic Science. **Parasitology Today** 14(2): 43 – 45, 1998.

MACK DG, Johnson JJ, Roberts F, Roberts CW, Ester RG, David C *et al.* HLA-class II genes modify outcome of *Toxoplasma gondii* infection. **Int J Parasitol** ; 29: 1351-1358, 1999

MACLEOD R, Boyer K, Karrison T, Kasza K, Swisher C, Roizen *et al.* Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis. **Clin. Infect Dis** 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study 42: 1383-1394, 2006.

MARGONATOB. F. , Silva R. M. A. , Soares D. A. , Amaral A. D. , Petris J. A. Toxoplasmose na gestação: diagnóstico, tratamento e importância de protocolo clínico. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, Recife, 7 (4): 381-386, 2007.

MEDZHITOV R. Toll-Like receptors and innate immunity. **Nat Rev Immunol** 1(2): 135-45, 2001.

ORÉFICE F., Bahia – Oliveira L.M.G. *Toxoplasmose* . in: Oréfice F. editor. **Uveíte Clínica e Cirúrgica**- Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica p.619-680, 2005.

PEIXOTO-RANGEL AL, Miller en, Castellucci L, Jamieson SE, Peixe RG, de Souza Elias L *et al.* Candidate gene analysis of acquired ocular toxoplasmosis in Brazil: evidence for a role for toll-like receptor 9 (TLR9). **Mem Inst Oswaldo Cruz** ; 104: 1187-1190, 2009.

PICCINI A, Carta S, Tassi S, Lasiglie D, Fossati G & Rubartelli A. ATP is released by monocytes stimulated with pathogen-sensing receptor ligands and induces IL-1 β and IL-18 secretion in an autocrine way. **Proc Natl Acad Sci U S A** ; 105: 8067-8072, 2008.

PRADO, Aline Ambrogi Franco *et al.* Toxoplasmose: o que o profissional da saúde deve saber. **Enciclopédia Biosfera**, v. 7, n. 12, p. 1-30, 2011.

PREVEDELLO F. P., Mira M. T. *Leprosy: a genetic disease?*. **An Bras Dermatol.** 2007;82(5):451-9, 2007.

REMYINGTON JS, Mcleid R, Thulliez P, Desmouts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia: **WB Saunders Company**. p. 205-346, 2001.

RICCI E., Malacrida S., ZANCHETTA M., MOSCONI L., MONTAGNA M., GIAQUINTO C., ROSSI A. Toll- like receptor 9 polymorphisms influence mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. **Journal of Translational Medicine**, 8:49, 2010.

ROBERTES R, Stewart AF, Wells GA, Williams KA, Kavaslar N, Mcpherson R. Identifying genes for coronary artery disease: an idea whose time has come. **Can J Cardiol**. 23(Suppl A):7A–15A, 2007.

SHUKAILI A., AL-Kaabi J., Hassan B., AL-Araimi T., AL-Tobi M., AL-Kindi M. P2X7 receptor gene polymorphism analysis in rheumatoid arthritis. **Int. of Immunogenetics** 38, 389–396, 2011.

SONG Z., Yin J., Yao C., Sun Z., Shao M., Zhang Y., Tao Z., Huang P., Tong C. Variants in the Toll-interacting protein gene are associated with susceptibility to sepsis in the Chinese Han population. **Critical Care**, 15:R12, 2011.

SOUZA W. Structural organization of the tachyzoite of *Toxoplasma gondii*. **Scientia Medica**, Volume 20, No 1, 2010.

VALLOCHI AL, Muccioli C, Martins MC, Silveira C, Belfort R, JR, *et al*. The genotype of *Toxoplasma gondii* strains causing ocular toxoplasmosis in humans in Brazil. **Am J Ophthalmol**. 139:350–351, 2005.

VARELLA, I.S., Wagner , M.B., Darela, A.C., Nunes, L.M., Müller, R.W. Seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women. **J. Pediatr**. Rio de Janeiro, 79 (1): 69-74, 2003.

VAZ R.S, Raulil P., Mello R., Cardoso A. M. Toxoplasmose Congênita: Uma Doença Negligenciada? Atual política de saúde pública brasileira, **Field Actions Science Reports**, 2011.

WALID B. S., Imen B. K. , Jalel B., Hedil H. Contribution of the P2X7 1513A/C loss-of-function polymorphism to extrapulmonary tuberculosis susceptibility in Tunisian populations. **Im. Med Microbiol** , 63 (2011) 65–72, 2011.

Sobre os autores

Autor 1: Thaís Pacheco Soares, Graduanda em medicina pela Universidade Redentor (Atual); Doutora em Biociências e Biotecnologia pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Riberio, doutorado sanduiche pela Universidade Médica de Viena, Áustria, Laboratório de Patofisiologia e Alergia (2018); Mestre em Biociências e Biotecnologia pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Riberio, Laboratório de Química e Função de Proteínas e Peptídeos (2014); Especialista em Comunicação Educacional e Empresarial (2018); Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Riberio (2012). Possui experiência em imunologia de doenças infecciosas e parasitárias; bioquímica de proteínas, com ênfase em doenças alérgicas e estudo estrutural de proteínas alergênicas, atuando principalmente no desenvolvimento de imunoterapia alérgica específica como alternativa de tratamento em doenças alérgicas.

Autor 2: Bárbara Bárbara Maria Moralles Lopes Costa; Graduanda em medicina pela Universidade Redentor

Autor 3: Wanessa Gualandi do Oliveira; Graduanda em medicina pela Universidade Redentor

Autor 4: Soraia Cardoso Paes; Graduanda em medicina pela Universidade Redentor; Graduada em Farmácia pela Faculdade de Medicina de Campos

Autor 5: Thaís Cristina Machado Velemem Alves; Graduanda em medicina pela Universidade Redentor; Graduada em Enfermagem pela Universidade Salgado de Oliveira; Pós graduada em Enfermagem do Trabalho