

# Parasita da malária atira pedras às células do fígado e.. entra

Equipa de Maria Mota revela como é que o parasita da malária invade as células do fígado, a primeira etapa da infecção. Conseguir bloquear, ou limitar, essa fase da infecção pode evitar esta doença

**Biomedicina**  
Teresa Firmino

O fígado é a primeira casa que o parasita da malária ocupa no nosso organismo quando nos infecta, pelo que conseguir evitar que parta o vidro de uma das janelas da casa para entrar é estar a impedir que a infecção sequer exista. A equipa de Maria Manuel Mota revelou agora na revista *Nature Communications* como é que o parasita da malária engana as nossas células do fígado, para se instalar na sua primeira casa durante a infecção.

A pedra usada no arrombamento é uma proteína – a EXP2 –, que é segregada pelo próprio parasita da malária. A equipa de Maria Mota, directora do Instituto de Medicina Molecular (IMM) João Lobo Antunes, em Lisboa, observou que essa proteína é fundamental para a entrada do parasita nas principais células do fígado (os hepatócitos).

A malária é causada por parasitas *Plasmodium*, que nos são transmitidos pela picada de mosquitos anófeles. Quando temos o azar de ser picados por esses mosquitos, os parasitas que saem das suas glândulas salivares começam por viajar até ao fígado, onde se replicam. No entanto, não se sabia exactamente o que é que os parasitas faziam para invadir os hepatócitos, salienta um comunicado do IMM. Por essa razão, há muito poucas terapias disponíveis capazes de evitar esta etapa inicial da infecção. As que existem, e que tomamos quando viajamos para zonas do globo com malária endémica, atacam o parasita numa fase já posterior da infecção.

Na fase inicial, a infecção é silenciosa, não há sintomas. Apenas quando os parasitas deixam o fígado humano ao fim de sete dias de infecção e entram na corrente sanguínea para irem invadir uma outra casa – agora os glóbulos vermelhos, destruindo-os – é que surgem os sintomas. Febre, suores, arrepios ou mesmo a morte. Por ano, 200 milhões de pessoas são

infectadas em todo o mundo pelos parasitas da malária, morrendo cerca de 450 mil, sobretudo crianças.

## Para lá da pedra

O grupo de Maria Mota descobriu que os parasitas da malária segregam a proteína EXP2 antes de invadirem os hepatócitos, o que permite a criação de poros na membrana das células. Esta molécula é a tal pedra que estilhaça o vidro da janela da casa hepática dos parasitas, metáfora que a equipa emprega na descrição deste trabalho realizado em colaboração com Tania de Koning-Ward, da Universidade Deakin, na Austrália.

“Observámos que os parasitas *Plasmodium*, que nesta fase se chamam esporozoítos, segregam moléculas de EXP2 antes de entrarem na célula e isso cria poros na membrana externa dos hepatócitos, facilitando a invasão”, explica no comunicado o primeiro autor do artigo na *Nature Communications*, João Mello-Vieira. “Se imaginarmos o hepatócito como uma casa, os parasitas estão a partir uma janela – com as proteínas EXP2 – para activar o sistema de alarme dos hepatócitos.”

A proteína EXP2 tem sido largamente estudada durante a fase sanguínea da infecção, a tal fase já nos glóbulos vermelhos. Aí, verificou-se que tem um papel importante depois da entrada do parasita nessas células do sangue. Mas desconhecia-se a função desta molécula durante a infecção do fígado. A equipa viu agora quanto fundamental ela é nessa fase inicial da infecção, em experiências com a proteína EXP2 tanto nos parasitas como nas células do fígado.

“Observámos que os esporozoítos sem a EXP2 não conseguiam invadir os hepatócitos”, conta Vanessa Zuzarte Luís, também autora do artigo. “Se produzirmos esta proteína e a adicionarmos às células, os esporozoítos sem EXP2 são agora capazes de entrar normalmente nas células”, acrescenta a investigadora do IMM. “No entanto, este resultado apresentou um

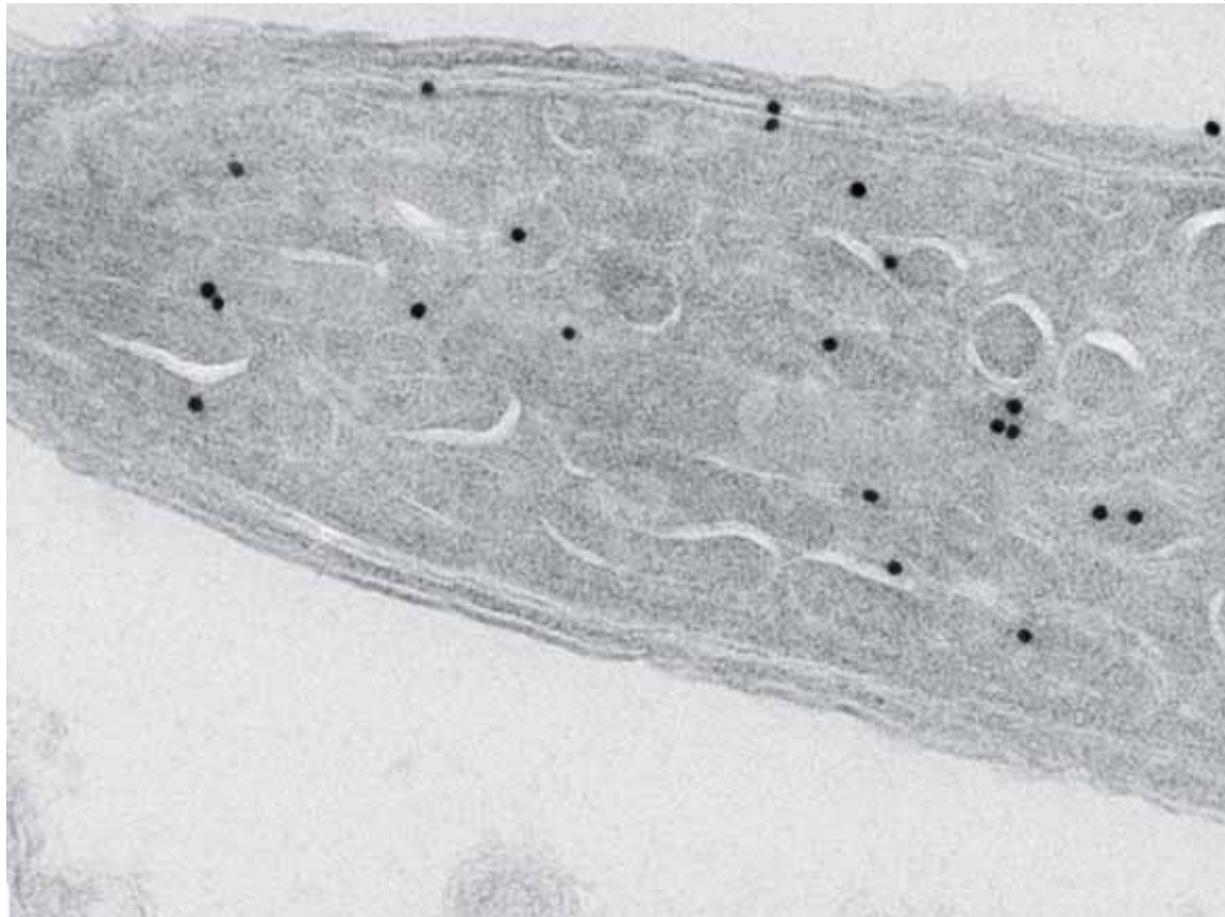


Imagem de microscopia electrónica de um parasita da malária com a proteína EXP2 (as “pedras”), assinalada



**Se conseguirmos bloquear as proteínas do parasita, poderemos prevenir a infecção do fígado, prevenindo a malária antes que exista algum dano**

**Maria Manuel Mota**  
Investigadora



problema: os poros criados pela EXP2 não são grandes o suficiente para o parasita passar por eles. Então, como é que a EXP2 facilita a invasão?”

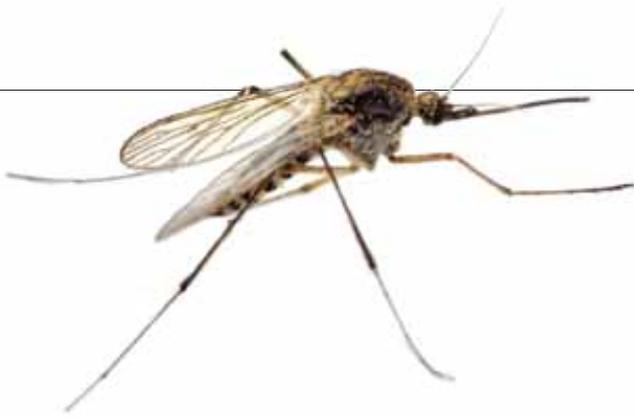
A equipa tem já uma ideia de como a EXP2 facilita o arrombamento dos hepatócitos. Sabe-se que outros agentes patogénicos usam proteínas que formam poros nas membranas das células humanas. É o caso de adenovírus, bactérias e do parasita da doença de Chagas. Nestes agentes, as proteínas que segregam, semelhantes à EXP2, formam buracos que danificam a membrana da célula. Isto leva a célula a iniciar um mecanismo de reparação da membrana. À medida que o poro é reparado, o agente patogénico serve-se então do equipamento de reparação da célula e entra.

“Se voltarmos à ideia da casa, os parasitas partem uma janela, esperam que o dono da casa saia para ver os estragos para entrarem pela porta. A nossa hipótese é que estes esporozoítos de *Plasmodium* induzem uma resposta seme-

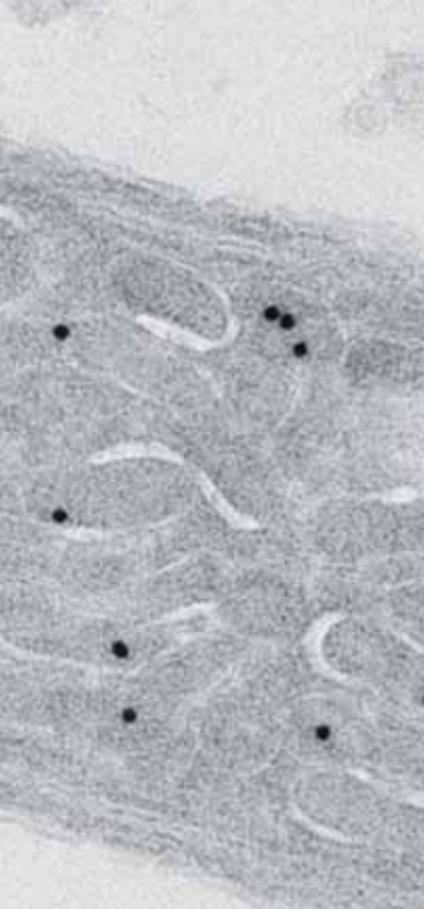
lhante”, explica Vanessa Zuzarte Luís. “Quando bloqueámos a principal enzima humana envolvida neste processo de reparação – a esfingomielinase ácida –, reduzimos a invasão dos hepatócitos pelos esporozoítos.”

## Entre portas e janelas

A entrada do parasita da malária nos hepatócitos é estudada há vários anos pelo grupo de Maria Mota. Em 2007, a equipa já tinha percebido que na própria membrana dos hepatócitos existe uma molécula (a SR-BI) que o parasita utiliza para entrar nessas células do fígado. Essa molécula, um receptor à superfície das células, é a mesma porta de entrada do colesterol no fígado – e a equipa descobria então que ela também permitia fornecer nutrientes ao parasita, alimentando-o com colesterol. “Esta molécula tem um duplo papel: ajuda o parasita a entrar na célula e permite que se consiga desenvolver”, dizia então Maria Mota. “Até agora, não se conhecia nenhuma molécula utilizada pelo parasita para invadir o fígado ou que o ajudasse no desenvolvimen-



ANDREIA PINTO/UNIDADE DE HISTOLOGIA E PATOLOGIA COMPARATIVA DO IMM



pelos pontinhos pretos

entrada. Depois de chegar ao sítio certo, o parasita diz: ‘Agora vou usar as minhas ferramentas para conseguir lá entrar’”, exemplifica. “Percebemos que o parasita usa a proteína EXP2 para fazer os tais buracos na célula que activam um mecanismo na célula que permite que ele entre. É como se o parasita atirasse uma pedra à célula, que lhe faz um buraco. Mas estas ferramentas não permitem, por si só, que o parasita entre. A célula detecta que tem um buraco que precisa de reparar. Neste processo de reparação, a proteína esfingomielinase ácida é activada e o parasita aproveita para entrar”, reforça.

#### Actuar nas duas fases

Ora estes resultados podem ter implicações em terapias da malária preventivas (fase da infecção fígado) ou de tratamento (fase no sangue). “Em termos de estratégias terapêuticas, a proteína EXP2 é muito interessante: temos um alvo que é essencial nas duas fases do desenvolvimento do parasita, o que torna uma potencial terapia mais eficaz”, diz Vanessa Zuzarte Luís. O mesmo frisa Maria Mota. “Se conseguirmos bloquear as proteínas do parasita ou o processo de reparação da membrana da célula ao ser invadida, poderemos prevenir a infecção do fígado, prevenindo a malária antes que exista algum dano”, refere no comunicado. “Se conseguirmos bloquear a acção da EXP2, poderemos igualmente afectar o desenvolvimento do parasita na fase seguinte de infecção, no sangue.”

A maioria das profilaxias antimaláricas entra em acção só na fase da infecção no sangue, já o parasita se replicou no fígado. Não impedem que chegue ao sangue, por isso podemos ficar doentes mesmo tomando antimaláricos como profilaxia. “O princípio desta profilaxia é termos em circulação uma quantidade residual desses fármacos: se o parasita se desenvolver no fígado e chegar ao sangue, já encontra lá os fármacos, que reduzem os sintomas”, explica Vanessa Zuzarte Luís. “Mas se fizéssemos uma profilaxia que atacasse o parasita no fígado, nunca chegaríamos a ficar com a infecção no sangue.”

O melhor, portanto, é descobriremos como fechar bem as portas e janelas das nossas células, deixando a malária do lado de fora. Na rua.

teresa.firmino@publico.pt

to”, dizia ainda a cientista na altura. É a única porta de entrada no fígado?, perguntávamos a Maria Mota em 2007. “Não sabemos”, respondia.

Mais de uma década depois da descoberta dessa porta de entrada presente à superfície das células humanas – o hospedeiro –, a equipa de Maria Mota identifica outra porta de entrada, agora aberta pelo parasita.

“O processo de invasão das células pelo parasita é complexo: o parasita tem de se aproximar, encontrar a célula correcta, interagir com ela e depois há o processo mesmo físico da entrada”, resume ao PÚBLICO Vanessa Zuzarte Luís, contando que, ao longo destes anos, se descobriram, além da SR-BI, outras duas moléculas à superfície das células que facilitam o reconhecimento por parte do parasita. “Estas três moléculas do hospedeiro são as âncoras que o parasita utiliza para reconhecer que é a célula certa para entrar”, prossegue.

“Já sabíamos que havia várias peças do puzzle e esta última que descobrimos é do lado do parasita. Faz parte do mecanismo do processo físico da

# 200

milhões de pessoas por ano são infectados em todo o mundo por parasitas da malária (transmitidos por mosquitos), morrendo mais de 400 mil

## Prémio Pfizer para estudos sobre malária, intestinos e memória

Andrea Cunha Freitas

Três projectos foram distinguidos pelos Prémios Pfizer 2020, no valor total de 50 mil euros, que são entregues hoje, em Lisboa

Uma possível vacina contra a malária, uma investigação sobre o papel do cérebro nas células que protegem a nossa saúde intestinal e um projecto que olha para a ligação entre o sistema imunitário e o sistema nervoso central para analisar o seu impacto na memória de curto prazo são os trabalhos vencedores da 64.ª edição dos Prémios Pfizer 2020. Os cientistas Miguel Prudêncio, Henrique Veiga Fernandes e Julie Ribot lideram os projectos na área da investigação biomédica distinguidos hoje.

A investigação sobre a malária, uma doença causada por parasitas *Plasmodium* que é responsável pela morte de mais de 400 mil pessoas por ano, tem sido uma clara aposta dos Prémios Pfizer, que já distinguiram inúmeros avanços feitos nesta área por cientistas a trabalhar em Portugal. Na edição de 2020, a equipa de Miguel Prudêncio, do Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes (IMM), em Lisboa, é distinguida com o Prémio de Investigação Clínica depois dos progressos no projecto de uma vacina contra a malária. A história deste projecto já tem cerca de uma década e o mais recente avanço foi alcançado com os resultados das fases iniciais do ensaio clínico para uma potencial vacina contra a malária, que foi administrada a um grupo de 24 voluntários saudáveis. Os testes com a PbVac mostraram uma redução significativa (95%) da carga de parasitas no fígado, onde a infecção começa nos humanos.

Os resultados do trabalho – que envolve uma equipa internacional – apoiam-se na inovadora estratégia

usada com a PbVac, que recorre a um parasita da malária que afecta os roedores e não causa a doença em humanos, o *Plasmodium berghei*. Este agente foi, no entanto, “mascarado” com uma proteína importante da versão do parasita que é responsável pela forma mais grave da malária nas pessoas (o *Plasmodium falciparum*). Com este disfarce, o parasita entra no fígado sem causar sintomas, mas é capaz de activar a resposta imunitária.

“O nosso trabalho fornece a validação clínica de uma nova abordagem de vacinação contra a malária, e abre possibilidades para a sua optimização no sentido da criação de uma vacina eficaz contra esta doença”, refere o investigador do IMM citado no comunicado da Pfizer.

#### Células com horas

Este ano, Henrique Veiga Fernandes, cientista do Centro Champalimaud, venceu o Prémio de Investigação Básica com um trabalho sobre as células inatas linfóides de tipo 3 (ILC3) que, simplificando, são um grupo de células imunitárias que existem nos intestinos e combatem

infecções e absorvem lípidos. A equipa demonstrou que o relógio biológico do cérebro controla genes-relógio que, por sua vez, indicam as horas do dia às células ILC3 que são determinantes para a saúde intestinal. “Este trabalho permitiu-nos identificar que, para além do papel dos linfóides brancos no intestino no controlo da inflamação, a actividade desses glóbulos brancos dependia do nosso ritmo biológico. Esse ritmo biológico está associado a doenças tão diversas como o cancro, a obesidade ou doenças inflamatórias crónicas. Essa compreensão revela-se essencial no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas”, explica Henrique Veiga Fernandes.

O outro projecto vencedor na categoria de Investigação Básica é sobre os linfócitos T gama delta produtores de IL-17 que estão nas meninges e controlam plasticidade sináptica e a memória de curto prazo. A investigação liderada por Julie Ribot revela que a ligação entre o sistema imunitário e o sistema nervoso central pode ter um impacto na cognição e, mais concretamente, na memória de curto prazo. A equipa identificou uma população de células que produzem uma molécula inflamatória e que, logo após o nascimento, começa a povoar a região das meninges cerebrais assumindo um papel essencial no processo de aprendizagem e memória.

Tanto assim, que os animais que não têm este grupo específico de células ou a molécula IL-17 parecem perder a memória de curto prazo. A investigadora reconhece que o prémio funciona como uma motivação adicional para continuar o projecto e que o próximo passo será compreender as implicações destas descobertas no contexto das doenças neurodegenerativas.



O nosso trabalho fornece a validação clínica de uma nova abordagem de vacinação contra a malária

Miguel Prudêncio  
Investigador



acfreitas@publico.pt