

Um sacrifício para privar os parasitas da malária de açúcar

Oeiras, 15 julho 2022 – Um novo estudo liderado pelo grupo de Miguel Soares no Instituto Gulbenkian de Ciência (IGC) e publicado na prestigiosa revista científica *Cell Metabolism*, revelou um importante e inesperado mecanismo de defesa contra a malária, uma das doenças infecciosas mais mortais em todo o mundo. Esta resposta limita a inflamação e o dano dos órgãos, ao mesmo tempo que diminui a virulência do parasita da malária. Mas tudo tem um preço.

A malária é uma doença transmitida através da picada de mosquitos infetados com parasitas do género *Plasmodium*. Uma vez na circulação sanguínea, o parasita começa por invadir as células do fígado e, posteriormente, os glóbulos vermelhos, onde se multiplica. À medida que destrói os glóbulos vermelhos, o parasita é libertado na circulação e inicia novos ciclos de invasão, aumentando o seu número de forma exponencial.

Em casos graves de malária, é frequente observarem-se níveis baixos de açúcar no sangue. Os cientistas pensam que isto se deve a uma combinação de fenómenos: primeiro, o hospedeiro come menos quando está doente (um comportamento associado à doença conhecido como anorexia da infeção); segundo, a produção de açúcar no seu fígado é desregulada; e terceiro, o parasita e as células do sistema imunitário consomem uma quantidade extra de açúcar. Quando os níveis de açúcar descem abaixo de um determinado limiar (hipoglicémia), o hospedeiro deixa de manter funções essenciais, como o controlo da temperatura corporal. Esta é uma causa de morte frequente em crianças infetadas com malária.

O fígado desempenha um papel fulcral na manutenção dos níveis de açúcar no organismo (glicémia), mas até agora os mecanismos que atuam na malária não eram ainda conhecidos. Um estudo anterior liderado por Miguel Soares revelou que a rutura dos glóbulos vermelhos liberta uma molécula chamada heme que desencadeia a repressão da produção de açúcar no fígado. Convencidos de que isto não poderia ser uma mera coincidência, os investigadores decidiram averiguar se o heme é o responsável pela hipoglicémia associada à malária.

Para estudar isto, o grupo administrou heme a ratinhos ou infetou-os com *Plasmodium*. Em ambos os casos, os ratinhos apresentaram características típicas da malária, incluindo anorexia, níveis baixos de açúcar no sangue e um decréscimo na temperatura corporal. Com o apoio das Unidades de Genómica e de Bioinformática do IGC, os investigadores analisaram o fígado destes animais e perceberam que este tinha sofrido uma profunda alteração na expressão de genes relacionados com o metabolismo do açúcar. Isto revelou que este órgão é responsável pelos níveis baixos de açúcar associados à infeção por *Plasmodium*, uma alteração desencadeada pelo heme.

Para avaliarem o impacto destas modificações, os investigadores recorreram, com o apoio do Biotério do IGC, a ratinhos que foram geneticamente modificados para não produzirem açúcar no fígado, mimetizando substancialmente o desenvolvimento de hipoglicémia em humanos. Quando infetados com *Plasmodium*, o sistema imunitário destes ratinhos tornou-se menos ativo e o fígado sofreu menos danos. Apesar de restringir o sistema imunitário, o grupo mostrou que impedir a produção de açúcar no fígado era, mesmo assim, prejudicial ao parasita da malária. “Ao que parece este mecanismo desencadeado pelo heme não é meramente patológico; faz parte de uma estratégia de defesa em que o hospedeiro e o agente patogénico competem pelo acesso a nutrientes essenciais”, explica Susana Ramos, investigadora pós-doutorada do IGC e co-primeira autora do estudo com Temitope Ademolue, estudante de doutoramento do instituto.

Tal como as células do sistema imunitário, o parasita da malária depende de açúcar para sobreviver. Através de uma abordagem inovadora, os investigadores analisaram, um a um, o perfil genético dos parasitas *Plasmodium* presentes nos glóbulos vermelhos destes ratinhos. Para sua surpresa, descobriram que, na falta de açúcar, o parasita alterou a expressão de genes para controlar o seu crescimento e a severidade da malária. Em resultado, este tornou-se menos virulento e suspendeu o seu desenvolvimento, acabando por morrer no interior destas células. “Não tínhamos antecipado o impacto que a reprogramação da produção de açúcar no hospedeiro teria no parasita”, explica Temitope Ademolue. Em contrapartida, o parasita diferenciou-se naquela que é a forma sugada pelos mosquitos quando estes picam uma pessoa infetada, o que poderá favorecer a sua transmissão. “Foi muito interessante explorar como o agente patogénico se adaptou, promovendo a sua transmissão em detrimento da sua virulência”, acrescenta o investigador. Graças a uma colaboração com a Dra. Fátima Nogueira do Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade NOVA de Lisboa, estes efeitos foram também confirmados em células humanas infetadas com *Plasmodium falciparum*, a espécie mais mortal dos parasitas que causam malária em seres humanos.

Esta estratégia de defesa contra a malária parece ser controlada por uma proteína do fígado (G6pc1) que priva o parasita da malária do açúcar, ao mesmo tempo que previne que os níveis deste nutriente e a temperatura baixem a um nível que seja incompatível com a sobrevivência do hospedeiro. Embora proteja o hospedeiro de danos no fígado mediados pelo sistema imunitário e da anemia causada pela destruição dos glóbulos vermelhos, quando prolongada, esta estratégia poderá ter dois grandes senões: o desenvolvimento de hipoglicémia, um fator de risco para a morte em casos graves de malária, e um possível aumento na transmissão desta doença.

De acordo com Miguel Soares, estes resultados são particularmente relevantes porque “demonstram a existência de uma estratégia de defesa contra a infeção que não depende do sistema imunitário. Ao reduzir a produção de açúcar no fígado, o hospedeiro consegue matar o parasita”. Assim, o estudo revela algo a ter em consideração no tratamento da malária: “apesar de ser necessário prevenir e tratar a hipoglicémia grave nos doentes, aumentar os níveis de açúcar no sangue poderá ter repercussões na resposta à infeção”, conclui o investigador.

Este estudo foi desenvolvido pelo Instituto Gulbenkian de Ciência em colaboração com o Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade NOVA de Lisboa, Portugal; o Center for Sepsis Control and Care, Jena University, Alemanha; e a Université Claude Bernard Lyon, INSERM, França. O financiamento foi obtido pela Fundação para a Ciência e Tecnologia; Fundação Calouste Gulbenkian; Deutsche Forschungsgemeinschaft; Center for Sepsis Control and Care (CSCC), Jena University Hospital “La Caixa” foundation; Oeiras-ERC Frontier Research Incentive Awards; DFG Cluster of Excellence ‘Balance of the Microverse’ e Congento.

Estudo original: Susana Ramos, Temitope W. Ademolue *et al* (2022). **A Hypometabolic Defense Strategy Against Malaria.** Cell Metabolism.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.06.011>

Mais informação:

Ana Morais

Head of Institutional Communication

@: anamorais@igc.gulbenkian.pt

Contact: +351 965 249 488