

## O cérebro é capaz de detetar a infeção por malária

Investigadores descobrem mecanismo por trás da doença responsável por elevada taxa de mortalidade infantil

**Oeiras, 2 setembro 2022** – Uma equipa de investigadores do Instituto Gulbenkian de Ciência (IGC) revelou que as células do cérebro são capazes de detetar a presença do parasita da malária no sangue, desencadeando a inflamação na base da malária cerebral. A descoberta deste mecanismo traz à luz novos alvos de terapias coadjuvantes que poderão travar os danos no cérebro em fases iniciais da doença e evitar sequelas neurológicas.

A malária cerebral é uma complicação grave da infeção por *Plasmodium falciparum*, o mais letal dos parasitas que causam malária. Manifestando-se por meio de alterações de consciência e coma, esta forma da doença afeta principalmente crianças com menos de 5 anos, sendo uma das principais causas de morte nesta faixa etária em países da África Subsaariana. Aquelas que sobrevivem são frequentemente afetadas por sequelas neurológicas debilitantes, como falta de coordenação motora, paralisia, e alterações na fala, audição e visão.

Para impedir que certas moléculas e células cheguem ao cérebro, o que perturbaria o seu funcionamento, células especializadas do revestimento interno dos vasos sanguíneos, as células endoteliais, mantêm-se intimamente unidas, constituindo uma barreira entre o sangue e este órgão. A malária cerebral resulta de uma resposta inflamatória exagerada à infeção que conduz a alterações significativas nesta barreira e, conseqüentemente, a complicações neurológicas.

Há já alguns anos que os especialistas desta área se têm debruçado sobre uma molécula, de nome interferão- $\beta$ , que parece estar associada a este processo. Assim chamada por *interferir* com a replicação dos vírus, esta molécula altamente inflamatória tem duas facetas: tanto pode ser protetora como pode provocar a destruição de tecidos. Sabe-se, por exemplo, que apesar de ter um papel antiviral na COVID-19, em determinada dose e fase da infeção, esta pode causar danos no pulmão. Pensa-se que exista uma dinâmica semelhante na malária cerebral. No entanto, ainda não se sabe o que leva à secreção do interferão- $\beta$ , nem quais as principais células envolvidas.

Um estudo recente liderado pelo IGC e publicado na revista PNAS, revelou que as células endoteliais do cérebro desempenham um papel central, sendo capazes de sentir a infeção pelo parasita da malária numa fase muito precoce. Estas detetam a infeção através de um sensor localizado no seu interior que despoleta uma cascata de eventos, começando pela produção de interferão- $\beta$ . De seguida, libertam uma molécula sinalizadora que atrai células do sistema imunitário para o cérebro, o que dá início ao processo inflamatório.

Para chegar a estas conclusões os investigadores utilizaram ratinhos que mimetizam vários sintomas descritos na malária em humanos e um sistema de edição genética que lhes permitiu eliminar este sensor em vários tipos de células. Quando eliminaram esse sensor nas células endoteliais do cérebro, concluíram que os animais não desenvolviam sintomas tão agressivos nem morriam tanto da infeção. Foi aí que perceberam que essas células contribuíam de forma importante para a patologia da malária cerebral. “Achávamos que as células endoteliais do cérebro atuavam numa fase mais final, mas acabámos por perceber que estas participam logo desde o início”, explica Teresa Pais, investigadora pós-doutorada do IGC e primeira autora do estudo. “Normalmente associamos essa fase inicial da resposta à infeção às células do sistema imunitário. Estas já são conhecidas por responderem, mas as células do cérebro, e talvez de outros órgãos, têm também essa capacidade de sentir a infeção porque têm os mesmos sensores”, acrescenta.

Mas o que mais surpreendeu os investigadores foi o fator que ativa o sensor e desencadeia esta resposta nas células. Este fator é, nem mais nem menos, um subproduto resultante da atividade do parasita. Uma vez na circulação sanguínea, o parasita invade os glóbulos vermelhos do hospedeiro, onde se multiplica. Aqui, digere a hemoglobina, uma proteína que transporta oxigénio, para obter nutrientes. Neste processo forma-se uma molécula chamada heme que pode ser transportada na corrente sanguínea no interior de partículas que são absorvidas pelas células endoteliais. Quando isto acontece, o heme funciona como um alarme para o sistema imunitário. “Não estávamos à espera que o heme pudesse aceder ao interior das células desta forma e ativar a resposta de interferão- $\beta$  nas células endoteliais”, confessa a investigadora.

Este trabalho de cerca de 6 anos levou os investigadores a identificar um mecanismo molecular determinante para a destruição de tecido cerebral no decurso da infeção pelo parasita da malária e, com isso, novos alvos terapêuticos. “O passo seguinte será tentar inibir a atividade deste sensor no interior das células endoteliais e perceber se conseguimos atuar na resposta do hospedeiro e impedir toda a patologia que é causada no cérebro numa fase mais inicial”, explica Carlos Penha Gonçalves, líder do grupo do IGC que conduziu o estudo. “Se usássemos inibidores do sensor em paralelo com os antiparasitários, talvez conseguíssemos evitar a perda de função de neurónios e as sequelas neurológicas que são um grande problema para as crianças que sobrevivem à malária cerebral”, conclui.

Este estudo foi desenvolvido em colaboração com o Research Institute for Medicines, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, o Systems Oncology Group Champalimaud Research, Champalimaud Centre for the Unknown, Portugal; e o Institute for Experimental Infection Research, TWINCORE, Centre for Experimental and Clinical Infection Research, Helmholtz Centre for Infection Research and the Hannover Medical School, Alemanha. O estudo foi financiado pelo ERA-NET NEURON e desenvolvido com o apoio do consórcio CONGENTO, co-financiado pela FCT (Portugal) e Lisboa2020, projeto LISBOA-01-0145-FEDER-022170.

**Estudo original:** Teresa Pais *et al* (2022). **Brain endothelial STING1 activation by Plasmodium-sequestered heme promotes cerebral malaria via type I IFN response.** Proceedings of the National Academy of Sciences.

**DOI:** <https://doi.org/10.1073/pnas.2206327119>

**Mais informação:**

Ana Morais

Coordenadora da Comunicação Institucional

@: [anamorais@igc.gulbenkian.pt](mailto:anamorais@igc.gulbenkian.pt)

Contacto: +351 965 249 488