

Chagas: Parasita é Vetor de Doença Genética

Antonio R.L. Teixeira

**Laboratório Multidisciplinar de Pesquisa em Doença de Chagas,
Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília. 70.919-970, Brasília,
Brasil**

O tratamento da infecção chagásica experimental com nitroderivado anti-*Trypanosoma cruzi* abreviou a parasitemia, mas os coelhos tratados desenvolveram as lesões típicas no coração. O que poderia estar sustentando a destruição das células cardíacas na ausência de parasitemia persistente? Uma resposta a essa pergunta foi alcançada pela demonstração de transferência genética do parasito para o hospedeiro, e as mutações resultantes tiveram correlação com rejeição auto-imune do coração.

Este estudo indicou que integração de kDNA do *T. cruzi* no genoma do vertebrado ocorre frequentemente. Essas integrações se perpetuam através das células germinativas em galinhas refratárias à infecção. Portanto, a possibilidade de dano ao genoma do hospedeiro pela transferência horizontal de DNA do parasito pode ser uma peça importante na ativação diferencial da doença de Chagas em alguns indivíduos.

Nós postulamos que a inserção de mutação de kDNA pode ser um mecanismo iniciador de auto-imunidade tecido específica na doença de Chagas. Foram observadas fases abertas de leitura formada pela justaposição do kDNA e do DNA do hospedeiro com potencial de traduzir novas proteínas quiméricas capazes de induzir resposta imune. Essa hipótese representa um denominador comum para explicar a infecção assintomática ao longo da vida da maioria das pessoas, e, também, as manifestações clínicas variadas da doença de Chagas, caracterizadas por remissões e exacerbações. No primeiro caso, ausência de doença parece ser encontrada em algumas pessoas com mutações em sítios silenciosos do genoma. No segundo, as mutações de kDNA se dispersariam pela ação de transposon LINE-1 ativos, mobilizados de um sítio para outro do genoma, produzindo ruptura de genes, novos genes e pseudo-genes..

Aqui nós discutiremos mais a herança vertical de minicírculos de kDNA na progênie de pintos nascidos de ovos inoculados com *T. cruzi*. As inserções de kDNA que são herdadas através das células germinativas podem ser transmitidas subsequentemente para a progênie. De maior interesse, nós temos observado que algumas aves mutadas com kDNA desenvolveram fraqueza muscular generalizada, enquanto outras desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva na vida adulta. O achado de cardiomegalia foi resultante de rejeição auto-imune de fibras do miocárdio livre de parasito, e morreram com a patologia típica da doença de Chagas.