



ENZIMAS DO SISTEMA PURINÉRGICO EM INFECÇÕES PARASITÁRIAS: INSIGHTS SOBRE A PATOGÊNESE E PROGNÓSTICO

ENZYMES OF PURINERGIC SYSTEM IN PARASITIC INFECTIONS: INSIGHTS ON PATHOGENESIS AND PROGNOSIS

ENZIMAS DEL SISTEMA PURINERGICO EN INFECCIONES PARASITARIAS: INFORMACIONES SOBRE PATOGENIA Y PRONÓSTICO

Pedro Henrique Doleski ^{1*} ; Douglas Gonçalves Friedrichs ² 

¹Doutor em Ciências Biológicas - Bioquímica Toxicológica pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Docente do Centro de Ciências da Saúde (CCS), Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia (DEMIP), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria-RS, Brasil; ² Estudante de Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria-RS, Brasil.

*Autor correspondente: pedro.doleski@acad.ufsm.br

Recebido: 30/06/2024 | Aprovado: 09/11/2024 | Publicado: 16/11/2024

Resumo: As infecções parasitárias são encontradas em todo o mundo e causam sérios problemas sociais e econômicos, afetando a saúde pública. Infecções por parasitas protozoários (como *Toxoplasma gondii* e *Trypanosoma cruzi*) e trematódeos (como *Fasciola hepatica* e *Eurytrema coelomaticum*) interagem com a sistemas fisiológicos do hospedeiro, como por exemplo a sinalização purinérgica. Nas infecções parasitárias citadas, destacamos as modificações na atividade das enzimas NTPDase, 5' nucleotidase (5'N) e adenosina desaminase (ADA). Na infecção por *Toxoplasma gondii*, observa-se um aumento da NTPDase e 5'NT no tecido esplênico de camundongos. Já na infecção por *Trypanosoma cruzi* observa-se aumento na atividade da E-NTPDase em linfócitos isolados de camundongos. Tais elevações podem ser um evento compensatório no qual se eleva a sinalização adenosinérgica. Por outro lado, a infecção por *Fasciola hepatica* em ratos exibe uma modulação complexa dessas enzimas ao longo das fases da infecção, com aumento da NTPDase na fase aguda e aumento de ambas enzimas na fase crônica. *Eurytrema coelomaticum*, por sua vez, apresentou aumento significativo da NTPDase sérica, a qual está correlacionada com a gravidade da infecção (prognóstico). Esses achados demonstram que as infecções parasitárias induzem modulações na sinalização purinérgica dos hospedeiros, e estão relacionadas com a patogênese. Além disso, a atividade destas enzimas pode apresentar valor no prognóstico das infecções parasitárias, como também novas estratégias terapêuticas para o tratamento de tais patologias.

Palavras-chave: Enzimas. Nucleotidasas. Sinalização Purinérgica. Parasitismo.

Abstract: Parasitic infections are found throughout the world and cause serious social and economic problems, affecting public health. Infections by protozoan parasites (such as *Toxoplasma gondii* and *Trypanosoma cruzi*) and trematodes (such as *Fasciola hepatica* and *Eurytrema coelomaticum*) interact with the host's physiological systems, such as purinergic signaling. In the aforementioned parasitic infections, we highlight changes in the activity of the enzymes NTPDase, 5' nucleotidase (5'N) and adenosine deaminase (ADA). In *Toxoplasma gondii* infection, an increase in NTPDase and 5'NT is observed in the splenic tissue of mice. In *Trypanosoma cruzi* infection, an increase in E-NTPDase activity is observed in lymphocytes isolated from mice. Such elevations may be a compensatory event in which adenosinergic signaling increases. On the other hand, *Fasciola hepatica* infection in rats exhibits a complex modulation of these enzymes throughout the phases of infection, with an increase in NTPDase in the acute phase and an increase in both enzymes in the chronic phase. *Eurytrema coelomaticum*, in turn, showed a significant increase in serum NTPDase, which is correlated with the severity of the infection (prognosis). These findings demonstrate that parasitic infections induce modulations in the hosts' purinergic signaling, and are related to pathogenesis. Furthermore, the activity of these enzymes may have value in the prognosis of parasitic infections, as well as new therapeutic strategies for the treatment of such pathologies.

Keywords: Enzymes. Nucleotidasas. Purinergic Signaling. Parasitism.

Resumen: Las infecciones parasitarias se encuentran en todo el mundo y causan graves problemas sociales y económicos que afectan la salud pública. Las infecciones por parásitos protozoarios (como *Toxoplasma gondii* y *Trypanosoma cruzi*)

y trematodos (como *Fasciola hepatica* y *Eurytrema coelomaticum*) interactúan con los sistemas fisiológicos del huésped, como la señalización purinérgica. En las infecciones parasitarias mencionadas destacamos cambios en la actividad de las enzimas NTPDasa, 5'nucleotidasa (5'N) y adenosina desaminasa (ADA). En la infección por *Toxoplasma gondii*, se observa un aumento de NTPDasa y 5'NT en el tejido esplénico de ratones. En la infección por *Trypanosoma cruzi* se observa un aumento de la actividad de la E-NTPDasa en los linfocitos aislados de ratones. Estas elevaciones pueden ser un evento compensatorio en el que aumenta la señalización adenosinérgica. Por otro lado, la infección por *Fasciola hepatica* en ratas presenta una modulación compleja de estas enzimas a lo largo de las fases de la infección, con un aumento de NTPDasa en la fase aguda y un aumento de ambas enzimas en la fase crónica. *Eurytrema coelomaticum*, a su vez, mostró un aumento significativo de la NTPDasa sérica, que se correlaciona con la gravedad de la infección (pronóstico). Estos hallazgos demuestran que las infecciones parasitarias inducen modulaciones en la señalización purinérgica de los huéspedes y están relacionadas con la patogénesis. Además, la actividad de estas enzimas puede tener valor en el pronóstico de infecciones parasitarias, así como en nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de dichas patologías.

Palabras-clave: Enzimas. Nucleotidasas. Señalización Purinérgica. Parasitismo.

1 INTRODUÇÃO

As infecções parasitárias nos seres humanos são encontradas em todo o mundo e representam sérios problemas de saúde pública relacionados principalmente à falta de saneamento (Teixeira *et al.*, 2020). Além do impacto na saúde, as parasitoses geram perdas econômicas significativas, incluindo a condenação de órgãos e carcaças, além dos custos de controle e tratamento da doença em animais e humanos (Gessese, 2020). No Brasil, dados encontrados na região norte e sudeste, indicam a presença de parasitas em pelo menos 60,83% e 30,32%, respectivamente, dos materiais que foram coletados para análise (Meira *et al.*, 2021). A elevada proporção de infecções assintomáticas, muitas vezes não detectadas, dificulta o controle e a eliminação das doenças. Portanto, é fundamental adotar abordagens integradas que incluam diagnósticos moleculares para enfrentar esses desafios de maneira eficaz (Bousema *et al.*, 2014).

Os protozoários são microrganismos unicelulares e eucariontes que causam diversas parasitoses importantes na prática clínica (Soares, Silva & Pereira, 2022). Esses parasitas possuem ciclos de vida complexos que envolvem múltiplos hospedeiros e estratégias para alcançar nichos distantes no organismo dos hospedeiros (May *et al.*, 2023).

Toxoplasma gondii (filó Apicomplexa) é um protozoário parasita intracelular obrigatório e oportunista que causa toxoplasmose tanto em animais quanto em humanos. A transmissão para humanos ocorre através do consumo de água, frutas e vegetais contaminados com oocistos ou o consumo de carnes cruas ou mal cozidas com a presença de taquizoítos e bradizoítos (Hasan *et al.*, 2024). A toxoplasmose é reconhecida como uma das zoonoses de origem alimentar mais significativas em todo o mundo, infectando mais de 1 bilhão de pessoas globalmente (González-Barrío *et al.*, 2024; Yarovinsky, 2014). A depender do estado de saúde do hospedeiro, a toxoplasmose pode apresentar três principais formas: (a) infecção aguda, no qual o parasita infecta inúmeras células em diversos tecidos; (b) infecção latente, onde o parasita se mantém em forma de pequenos cistos (bradizoítos) no cérebro e músculos sem apresentar sintomas clínicos; e (c) infecção crônica, onde os cistos proliferam gerando neuroinflamação. A toxoplasmose crônica apresenta importância clínica devido aos eventos que levam à imunossupressão, principalmente em pacientes infectados pelo vírus HIV (Hasan *et al.*, 2024).

Outro exemplo de protozoário é o parasita hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* (Trypanosomatidae), transmitido por insetos vetores da família Reduviidae (Triatomídeos; *barbeiros*). O *T. cruzi* infecta células mononucleares e tem predileção pelas células do sistema cardíaco, digestivo e nervoso (Freites *et al.*, 2022). Cerca de 30-40% das pessoas com doença de Chagas desenvolvem sintomas crônicos em 10-30 anos, incluindo problemas cardíacos e digestivos graves. A doença cardíaca pode causar morte súbita e insuficiência cardíaca, enquanto os problemas digestivos, como megaesôfago e megacólon, resultam em dificuldades de deglutição e constipação (Ramos *et al.*, 2024). A infecção por *T. cruzi* apresenta duas fases: sendo (a) fase aguda, na qual há alta carga parasitária no sangue e tecidos, mas a doença aguda é rara e geralmente assintomática. E existe a (b) fase crônica que resulta do acúmulo de danos teciduais progressivos, afetando principalmente o coração e intestino. Não há cura e os antiparasitários agem na diminuição da carga parasitária, consequentemente, diminuindo os sintomas clínicos (Tarleton, 2023).

Os trematódeos são parasitas helmintos planos, que vivem no fígado, no estômago anterior ou nos vasos sanguíneos de uma ampla variedade de animais, bem como de humanos (Rojo-Vázquez *et al.*, 2012). Infecções parasitárias como as trematodíases estão entre as doenças parasitárias mais negligenciadas dos humanos e animais (De Sousa & De Castro, 2022).

Fasciola hepatica é um trematódeo transmitido por alimentos que infecta uma grande variedade de mamíferos, incluindo humanos. Embora a fasciolose tenha sido relatada em todos os continentes habitados, a diversidade de hospedeiros varia geograficamente e de acordo com a renda e o desenvolvimento (Tanabe *et al.*, 2024). Esse parasita possui um ciclo de vida complexo, utilizando caracóis da família Lymnaeidae como hospedeiros intermediários, plantas aquáticas como veículos de transmissão e mamíferos, como bovinos, ovinos ou humanos, como hospedeiros definitivos (Drescher *et al.*, 2023). *F. hepatica* provoca sintomas agudos e crônicos em humanos e está ligada à perda de peso, atraso no crescimento e anemia em crianças. Além disso, as infecções estão associadas a hematomas hepáticos, abscessos, colangite e fibrose, com o parasita contribuindo para o aumento de doença hepática crônica em áreas endêmicas (Tanabe *et al.*, 2024).

Outro exemplo de infecção por trematódeo é a euritrematose pancreática (EP), uma infecção parasitária crônica geralmente relatada em bovinos, mas passou despercebida em pequenos ruminantes por muitas décadas, o *Eurytrema coelomaticum* tem sido uma das principais espécies patogênicas que infectam os ductos pancreáticos dos ruminantes. Como uma condição principalmente assintomática, a euritrematose em rebanhos de cabras e ovelhas pode apresentar alta prevalência, causando pancreatite parasitária severa, perdas na produção e morte. Há pouca informação sobre tratamentos anti-helmínticos para EP em pequenos ruminantes, e a maioria dos medicamentos anti-trematódeos utilizados é ineficaz (De Sousa & De Castro, 2022).

Os testes para a confirmação da infecção evoluíram em sua sensibilidade e especificidade nos últimos anos, muito devido a testes de biologia molecular e imunológicos. Entretanto, ainda faltam mais estudos que avaliem flutuações nos testes laboratoriais nas diversas fases das infecções parasitárias. Tais técnicas de prognóstico, ou seja, o acompanhamento do estado geral do hospedeiro no desenvolvimento das patologias causadas pela infecção por parasitos, ainda apresentam diversas limitações (Lima *et al.*, 2023). A principal

limitação é encontrar os mecanismos moleculares que estão relacionados com a patogênese da infecção e consequentemente encontrar métodos de detectá-los laboratorialmente.

Neste contexto, as enzimas responsáveis pelo controle da sinalização purinérgica, presentes em amostras teciduais ou plasma, podem ser um útil instrumento de avaliação clínica. A sinalização purinérgica utiliza purinas e pirimidinas como transmissores químicos e purinoceptores como efetores (Burnstock & Verkhratsky, 2010). Além disso, os nucleosídeos de purina presentes na lesão ou inflamação causada pelas infecções parasitárias desempenham um papel central na regulação das respostas inflamatórias e na limitação da destruição inflamatória tecidual (Grosskopf *et al.*, 2017).

Quase todas as células de vertebrados possuem receptores para adenosina trifosfato (ATP) e outros nucleotídeos como adenosina difosfato (ADP) e adenosina. Mecanismos eficientes de inativação de sinais extracelulares, como hidrólise, convertem nucleotídeos em nucleosídeos e fosfato livre, permitindo o reaproveitamento celular (Zimmermann, 2000). O sistema purinérgico participa na regulação do sistema imunológico, envolvendo a sinalização por ATP extracelular (eATP). eATP é liberado por várias células imunológicas e metabolizado por ecto-ATPases, ativando purinorreceptores (P2Rs) que modulam a comunicação célula-a-célula. Aumentos na concentração de eATP após danos celulares ativam receptores, levando à morte celular e aumenta o perfil pró-inflamatório com liberação de citocinas inflamatórias, como IL-1 β . Além de suas funções parácrinas, o eATP atua autócrinamente em linfócitos T, facilitando a ativação e o reconhecimento antigênico, essencial para a resposta imunológica (Trautmann, 2009).

Os níveis desses nucleotídeos extracelulares são controlados por nucleotidases, que incluem a NTPDase, a 5'-nucleotidase (5'NT) e a ecto-adenosina deaminase (E-ADA). A enzima NTPDase (EC 3.6.1.5) é responsável pela hidrólise de ATP e ADP em AMP. Já o nucleotídeo AMP é hidrolisado pela 5'NT (EC 3.1.3.5) em adenosina. O nucleosídeo adenosina é desaminada em inosina pela ADA (EC 3.5.4.4) (Colgan *et al.*, 2006; Zimmermann, 2000). Essas enzimas possuem importantes funções na sinalização purinérgica e consequentemente na resposta imunológica. Tais enzimas encontram-se com suas atividades alteradas na doença de Chagas, sendo um possível marcador cardíaco em humanos (Do Carmo *et al.*, 2017).

Este trabalho visa entender como as infecções parasitárias alteram a atividade das enzimas do sistema purinérgico e qual a relevância dessas alterações para a patogênese e prognóstico dessas infecções. A justificativa para esse estudo reside na necessidade de compreender as mudanças na atividade enzimática purinérgica, pois isso pode oferecer novos insights sobre a resposta imunológica do hospedeiro e ajudar a identificar potenciais marcadores para o diagnóstico e prognóstico das infecções parasitárias. Além disso, essa compreensão pode abrir caminhos para novas abordagens terapêuticas. Os objetivos desta pesquisa são: investigar as alterações na atividade das enzimas NTPDase, 5'N e ADA em diferentes infecções parasitárias; correlacionar essas alterações com a patogênese e o prognóstico das infecções; e avaliar o potencial das enzimas purinérgicas como marcadores diagnósticos e terapêuticos em infecções parasitárias.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo é uma revisão de literatura que compila dados de pesquisas anteriores sobre a atividade das enzimas do sistema purinérgico em infecções parasitárias. Foram selecionados artigos publicados entre 2015 e 2024 na base de dados PubMed. Os termos de busca incluíram "NTPDase", "5'nucleotidase", "adenosina desaminase", "Toxoplasma gondii", "Trypanosoma cruzi", "Fasciola hepatica" e "Eurytrema coelomaticum".

A pesquisa incluiu apenas artigos em inglês e português, e os estudos selecionados apresentam dados sobre a atividade das enzimas purinérgicas em modelos experimentais de infecção parasitária. Foram excluídos estudos que não abordavam diretamente a sinalização purinérgica. Após a seleção inicial dos artigos, os dados foram extraídos e analisados qualitativamente, destacando-se as alterações na atividade das enzimas NTPDase, 5'NT e ADA em diferentes modelos de infecção parasitária.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No estudo realizado por Doleski *et al.* (2017c) foi demonstrado diversas alterações no comportamento das enzimas purinérgicas em animais cronicamente infectados por *T. gondii* cepa ME-49. No tecido esplênico dos camundongos infectados, houve um aumento significativo nas atividades das enzimas purinérgicas NTPDase e 5'NT, indicando um esforço para controlar os altos níveis de ATP associados à resposta imune pró-inflamatória contra a infecção. Entretanto, a elevada atividade da ADA no tecido auxilia na redução dos níveis de adenosina. Sendo assim, a elevação na atividade da NTPDase, 5'NT e ADA está relacionada com o processo pró-inflamatório nas células esplênicas, o qual pode ser confirmado através da avaliação histopatológica do baço dos animais infectados, os quais apresentavam esplenomegalia. No soro, principal amostra biológica laboratorial, os animais infectados não apresentaram alterações na atividade enzimática da NTPDase. Por outro lado, observou-se uma elevação na atividade enzimática da 5'NT e da ADA. Tal perfil enzimático, que produz adenosina e seu excesso é também rapidamente degradado, está relacionado com a modulação da sinalização adenosinérgica a tal aparentemente tem influência na patogênese da infecção. Esses achados sugerem que as enzimas purinérgicas desempenham relação no desenvolvimento da infecção e podem ser utilizadas para avaliar a progressão desta.

No estudo realizado por Doleski *et al.* (2017a), os camundongos infectados por *T. gondii* apresentaram alterações significativas nos níveis de purinas no tecido hepático. Observou-se um aumento de 60,80% na concentração de ATP e uma diminuição de 56% nos níveis de ADP. Nos animais infectados não se observou alterações nos níveis de AMP, porém houve um aumento expressivo de 236% nos níveis de Adenosina em comparação ao grupo controle. Esses resultados indicam que a infecção por *T. gondii* provoca mudanças notáveis nas concentrações de purinas no fígado, refletindo um possível mecanismo de resposta inflamatória e de dano tecidual associado à infecção. Foi avaliado em linfócitos isolados do fígado a atividade de enzimas purinérgicas, os quais apresentaram elevada atividade da E-NTPDase e diminuição da E-ADA. Tal perfil enzimático pelos linfócitos demonstram um mecanismo de evitar a sinalização via P2 e estimular a sinalização adenosinérgica (via P1) com carácter anti-inflamatório.

No estudo realizado por Do Carmo *et al.* (2017a) foram observadas alterações significativas na atividade das enzimas do sistema purinérgico em linfócitos sanguíneos e homogeneizados de coração de camundongos infectados pelo *T. cruzi*. Onde foi observado o aumento da atividade da NTPDase (apenas linfócitos), reduzindo os níveis eATP que detém efeitos pró-inflamatórios. Por outro lado, a atividade aumentada da ADA (ambos) pode diminuir os níveis de adenosina, um anti-inflamatório endógeno, pois pode atuar inibindo os receptores da resposta imune Th1. Foi avaliado a atividade da 5'NT no coração, e observou a redução significativa na atividade da 5'NT no tecido cardíaco sugere uma diminuição de adenosina, a qual também apresenta efeitos sobre o sistema cardiovascular. Em outro estudo, realizado por Do Carmo *et al.* (2017b), a atividade foi avaliada no soro desses animais, onde a atividade aumentada da NTPDase sugere uma tentativa de reduzir os níveis de ATP e ADP para limitar os danos inflamatórios. A diminuição da atividade da 5'NT, por sua vez, pode levar ao acúmulo de AMP, que tem diferentes funções biológicas, como efeitos sobre o sistema cardiovascular, e pode influenciar a resposta inflamatória. Por fim, o aumento da atividade da ADA estimula um perfil pró-inflamatório, o que pode exacerbar a resposta inflamatória e contribuir para o dano tecidual durante a infecção.

No estudo realizado por Grandó *et al.* (2018), durante a infecção por *T. cruzi* em camundongos, observou um aumento na atividade das enzimas E-NTPDase e E-ADA nos linfócitos esplênicos, refletindo mecanismos de resposta do organismo à infecção. O aumento da E-NTPDase é uma tentativa de reduzir os níveis elevados de ATP extracelular, uma molécula pró-inflamatória, para limitar os danos inflamatórios. Simultaneamente, a atividade aumentada da ADA resulta em um perfil pró-inflamatório, o que pode ser uma resposta do organismo para tentar combater a infecção. Essas alterações enzimáticas parecem estar diretamente envolvidas na resposta inflamatória observada na fase aguda da doença de Chagas, com potenciais implicações na patogênese da doença.

No estudo realizado por Doleski *et al.* (2016), durante a infecção por *F. hepatica*, houve uma diminuição inicial na atividade da NTPDase sérica para ATP e ADP, seguida por um aumento significativo em fases posteriores. A 5'NT sérica aumentou significativamente apenas nos estágios avançados. No fígado, a atividade da NTPDase aumentou drasticamente tanto no início quanto nos estágios posteriores, enquanto a 5'NT hepática só aumentou tardiamente. Após 15 dias de infecção, a redução da NTPDase no soro e o aumento no fígado sugerem uma necessidade de hidrolisar altas concentrações de ATP liberadas por células danificadas para ativar a resposta imune. Na fase crônica, o aumento das atividades de NTPDase e 5'NT tanto no soro quanto no fígado indica a produção de adenosina, que promove um ambiente celular protetor e ajuda o parasita a evitar a defesa imune. Esses resultados sugerem que: (1) a avaliação conjunta da NTPDase e 5'NT pode ser útil na avaliação da fase aguda ou crônica, e do prognóstico do hospedeiro, como marcador laboratorial; e (2) a modulação do sistema purinérgico pode ser um potencial alvo molecular para novos tratamentos contra a doença causada por *F. hepatica*.

No estudo realizado por Baldissera *et al.* (2016), foi avaliado os níveis de purinas em ratos infectados com *F. hepatica* e comparado com ratos saudáveis. Foi observado alterações nas concentrações de purinas no soro e no fígado dos animais infectados. A atividade da NTPDase aumenta no fígado e varia no soro (reduz nos primeiros 15 dias e aumenta após 87 dias), resultando em níveis elevados de ATP no soro e reduzidos no fígado.

ADP diminui no soro inicialmente, e AMP aumenta no soro, mas diminui no fígado, refletindo um estado de baixa energia celular. A adenosina, com propriedades anti-inflamatórias, é reduzida no soro e no fígado, contribuindo para a inflamação e danos teciduais. Essas mudanças indicam uma resposta inflamatória e comprometimento do metabolismo energético devido à infecção.

No estudo realizado por Fávero *et al.* (2016). Foi coletado e avaliado a atividade das enzimas em amostras de pâncreas de gado infectado por *E. coelomaticum*, revelaram um aumento significativo na atividade da NTPDase sérica com o substrato ATP e correlação positiva com o número de parasitas e lesões histopatológicas. Não houve diferença significativa na atividade da 5'NT. A alta atividade da NTPDase parece ajustar as elevadas concentrações de ATP liberadas pelos tecidos danificados, evitando uma resposta imune sistêmica excessiva. Já a 5'NT, responsável pela produção de adenosina, não mostrou mudanças, sugerindo baixa formação de adenosina em infecções crônicas. A enzima NTPDase pode ser utilizada como marcador do dano tecidual causado pela infecção. Com as análises de correlação entre a extensão de dano e a atividade enzimática, é possível utilizar a NTPDase para o diagnóstico do prognóstico do hospedeiro.

Quadro 1– Atividades das enzimas purinérgicas em diferentes infecções parasitárias no soro.

Infecção	Atividade enzimática	Resultados	Referências
Toxoplasmose crônica	NTPDase e 5'NT	↑ NTPDase e 5'NT	Doleski <i>et al.</i> , 2017c
Tripanossomíase	NTPDase, ADA e 5'NT	↑ NTPDase e ADA, ↓ 5'NT	Do Carmo <i>et al.</i> , 2017
Fasciolose	NTPDase e 5'NT	↓ NTPDase na fase aguda, ↑ NTPDase e 5'NT na fase crônica	Doleski <i>et al.</i> , 2016
Euritrematose	NTPDase e 5'NT	↑ NTPDase	Fávero <i>et al.</i> , 2016

Fonte: Doleski e Friedrichs (2024).

Quadro 2 –Atividades das enzimas purinérgicas em diferentes infecções parasitárias em diferentes tecidos.

Infecção	Atividade enzimática	Resultados	Referências
Toxoplasmose crônica	NTPDase, ADA e 5'NT no baço	↑ NTPDase, ADA e 5'NT	Doleski <i>et al.</i> , 2017c
	NTPDase e ADA nos linfócitos hepáticos	↑ NTPDase e ↓ ADA	Doleski <i>et al.</i> , 2017a
	NTPDase, ADA e 5'NT no fígado	↑ NTPDase, ADA e 5'NT	
Tripanossomíase	NTPDase, ADA e 5'NT no coração	↑ ADA e ↓ 5'NT	Do Carmo <i>et al.</i> , 2017a
	NTPDase e ADA nos linfócitos do sangue	↑ NTPDase e ↑ ADA	

	NTPDase e ADA nos linfócitos do baço	↑ NTPDase e ↑ ADA	Grando <i>et al.</i> , 2018
Fasciolose	NTPDase e 5'NT no fígado	↑ NTPDase na fase aguda, ↑ NTPDase e 5'NT na fase crônica	Doleski <i>et al.</i> , 2016
Euritrematose	NTPDase e 5'NT no pâncreas	↑ NTPDase	Fávero <i>et al.</i> , 2016

Fonte: Doleski e Friedrichs (2024).

4 CONCLUSÃO

Com base na revisão das infecções por parasitas protozoários e trematódeos e sua relação com as enzimas responsáveis pelo controle da sinalização purinérgica, fica claro que esses agentes patogênicos desencadeiam respostas complexas nos sistemas bioquímicos dos hospedeiros. Protozoários como *Toxoplasma gondii* e *Trypanosoma cruzi* apresentam alterações similares nas atividades das enzimas do sistema purinérgico, influenciando a resposta inflamatória e oxidativa nos tecidos durante as infecções. Já as infecções por trematódeos como *Fasciola hepatica* e *Eurytrema coelomaticum* demonstraram modulações distintas, principalmente durante a fase aguda ou crônica da infecção. Tais alterações na atividade dessas enzimas podem afetar a resposta imunológica do hospedeiro e a progressão da doença.

O isolamento de linfócitos é uma técnica mais robusta, sendo necessário equipamentos e reagentes não usuais nos laboratórios de análises clínicas. Amostras teciduais (biópsias) apresentam importantes alterações nas enzimas purinérgicas, as quais podem ser utilizadas para melhor compreensão do dano causado pela infecção (Quadro 2). Porém, em geral, são amostras de difícil obtenção devido à invasibilidade da coleta de tais amostras. Logo, no quesito laboratorial as alterações encontradas no soro (Quadro 1) podem ser um fator mais impactante para a avaliação do hospedeiro, uma vez que é uma amostra de fácil obtenção.

Esses achados demonstram a importância da sinalização purinérgica na patogênese das infecções parasitárias, aumentando a compreensão da interação parasita-hospedeiro e suas modulações bioquímicas. Além disso, demonstra um valor significativo para o possível uso destas enzimas para a avaliação do prognóstico da infecção. Outro ponto a ser considerado é que uma vez compreendidas as alterações bioquímicas e enzimáticas nas infecções são possíveis utilizar tais enzimas como alvo moleculares de fármacos para o tratamento das diversas parasitoses.

Conflitos de interesses

Os autores declaram que não há conflitos de interesse. Todos os autores estão cientes da submissão do artigo.

REFERÊNCIAS

- Baldissera, M. D. *et al.* (2016). Hepatic and seric levels of purines in rats experimentally infected by *Fasciola hepatica*. *Parasitology Research*, 115(6), 2363–2369. DOI: 10.1007/s00436-016-4986-5.
- Bousema, T. *et al.* (2014). Asymptomatic malaria infections: detectability, transmissibility and public health relevance. *Nature Reviews Microbiology*, 12(12), 833–840. DOI: 10.1038/nrmicro3364.
- Burnstock, G.; Verkhratsky, A. (2010). Long-term (trophic) purinergic signalling: purinoceptors control cell proliferation, differentiation and death. *Cell Death & Disease*, 1(1), 9. DOI: 10.1038/cddis.2009.11.
- Colgan, S. P. *et al.* (2006). Physiological roles for ecto-5'-nucleotidase (CD73). *Purinergic Signalling*, 2 (2), 351–360. DOI: 10.1007/s11302-005-5302-5.
- De sousa, D. E. R.; De castro, M. B. (2022). Pancreatic eurytrematosis in small ruminants: A forgotten disease or an untold history? *Veterinary Parasitology*, 311, 109794. DOI: 10.1016/j.vetpar.2022.109794.
- DO CARMO, G. M. *et al.* (2017). Purinergic enzymatic activities in lymphocytes and cardiomyocytes of mice acutely infected by *Trypanosoma cruzi* modulating the inflammatory responses. *Experimental Parasitology*, 175, 44–50. DOI: 10.1016/j.exppara.2017.02.002.
- Do Carmo, G. M. *et al.* (2017). Treatment with 3'-deoxyadenosine and deoxycofomycin in mice infected by *Trypanosoma cruzi* and its side effect on purinergic enzymes. *Microbial Pathogenesis*, 113, 51–56. DOI:10.1016/j.micpath.2017.10.030.
- Doleski, P. H. *et al.* (2016). Seric and hepatic NTPDase and 5' nucleotidase activities of rats experimentally infected by *Fasciola hepatica*. *Parasitology*, 143 (5), 551–556. DOI: 10.1017/S0031182015001882.
- Doleski, P. H. *et al.* (2017). Diphenyl diselenide modulates nucleotidases, reducing inflammatory responses in the liver of *Toxoplasma gondii*-infected mice. *Purinergic Signalling*, 13 (4), 489–496. DOI: 10.1007/s11302-017-9575-2.
- Doleski, P. H. *et al.* (2017). Hepatic xanthine oxidase activity and purine nucleosides levels as physiological mediators to analyze a subcutaneous treatment with (PhSe)₂ in mice infected by *Toxoplasma gondii*. *Microbial pathogenesis*, 104, 180–183. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.01.022
- Doleski, P. H. *et al.* (2017). Toxoplasmosis treatment with diphenyl diselenide in infected mice modulates the activity of purinergic enzymes and reduces inflammation in spleen. *Experimental Parasitology*, 181, 7–13. DOI: 10.1016/j.exppara.2017.07.001.
- Drescher, G. *et al.* (2023). (Serological diagnosis of fasciolosis (*Fasciola hepatica*) in humans, cattle, and sheep: a meta-analysis. *Frontiers in Veterinary Science*, [S. l.], v. 10, p. 31, 31 ago. 2023. DOI: 10.3389/fvets.2023.1252454.
- Fávero, J. F. *et al.* (2016). NTPDase and 5'-nucleotidase as inflammatory markers in cattle naturally infected by *Eurytrema coelomaticum*. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 48, 48–53. DOI: 10.1016/j.cimid.2016.07.005.
- Freites, C. O. *et al.* (2022). Chronic Chagas Disease—the Potential Role of Reinfections in Cardiomyopathy Pathogenesis. *Current Heart Failure Reports*, 19(5), 279–289. DOI: 10.1007/s11897-022-00568-9.
- Gessese, A. T. (2020). Review on Epidemiology and Public Health Significance of Hydatidosis. *Veterinary Medicine International*, 2020, 1–8. DOI: 10.1155/2020/8859116.
- González-Barrio, D. *et al.* (2024). *Toxoplasma gondii* exposure in wildlife in Spain: Is there any predictable threat for humans and domestic animals? *Science of the Total Environment*, 173290. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.173290.

Grando, T. H. *et al.* (2018). Ecto-enzymes activities in splenic lymphocytes of mice experimentally infected by *Trypanosoma cruzi* and treated with specific avian immunoglobulins: an attempt to improve the immune response. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 448 (1-2), 9–15. DOI: 10.1007/s11010-018-3308-x.

Grosskopf, H. M. *et al.* (2017). Cattle naturally infected by *Eurytrema coelomaticum*: Relation between adenosine deaminase activity and zinc levels. **Research in Veterinary Science**, [S. L.], v. 110, p. 79–84, 1 fev. 2017. DOI: 10.1016/j.rvsc.2016.10.016.

Hasan, M. F. *et al.* (2024). Toxoplasmosis in animals and humans: a neglected zoonotic disease in Bangladesh. *Journal of Parasitic Diseases*, 48, 189–200. DOI: 10.1007/s12639-024-01664-4.

LIMA, R. R. M. *et al.* (2023). Emerging biomedical tools for biomarkers detection and diagnostics in schistosomiasis. *Talanta*, 265, 124900. DOI: 10.1016/j.talanta.2023.124900.

MAY, D. A. *et al.* (2023). How colonization bottlenecks, tissue niches, and transmission strategies shape protozoan infections. *Trends in parasitology*, 39(12), 1074–1086. DOI: 10.1016/j.pt.2023.09.017.

MEIRA, R. Z. C. DE *et al.* (2021). Comparação entre a prevalência de parasitoses intestinais no Brasil: Revisão sistemática. *Revista Thêma et Scientia*, 11(1E), 189–203. Disponível em: <https://ojsrevistas.fag.edu.br/index.php/RTES/article/view/1253>. Acesso em: 26 jul. 2024.

Ramos, L. G. *et al.* (2024). Tackling the Challenges of Human Chagas Disease: A Comprehensive Review of Treatment Strategies in the Chronic Phase and Emerging Therapeutic Approaches. *Acta Tropica*, 256, 107264. DOI: 10.1016/j.actatropica.2024.107264.

Rajo-Vázquez, F. A. *et al.* (2012). Update on trematode infections in sheep. *Veterinary Parasitology*, 189(1), 5–38. DOI: 10.1016/j.vetpar.2012.03.029.

Soares, R. D.; Silva, H. F. M.; Pereira, M. L. (2022). Resposta imune em doenças causadas por protozoários: uma revisão de literatura. *Revista da Faculdade Supremo Redentor*, 2(3), p. 26-32. Disponível em: <https://revista.facsur.net.br/index.php/rf/article/view/6>. Acesso em: 26 jul. 2024.

Tanabe, M. *et al.* (2024). An Update on the Pathogenesis of Fascioliasis: What Do We Know? *Research and Reports in Tropical Medicine*, 15, 13–24. DOI: 10.2147/RRTM.S397138.

Tarleton, R. L. (2023). Effective drug discovery in Chagas disease. *Trends in parasitology*, 39(6), 423–431. DOI: 10.1016/j.pt.2023.03.015.

Teixeira, P. A. *et al.* (2020). Parasitoses intestinais e saneamento básico no Brasil: estudo de revisão integrativa. *Brazilian Journal of Development*, 6(5), 22867–22890. DOI: 10.34117/bjdv6n5-006.

Trautmann, A. (2009). Extracellular ATP in the Immune System: More Than Just a “Danger Signal”. *Science Signaling*, 2 (56). DOI: 10.1126/scisignal.256pe6.

Yarovinsky, F. (2014). Innate immunity to *Toxoplasma gondii* infection. *Nature Reviews Immunology*, 14 (2), 109–121. DOI: 10.1038/nri3598.

Zimmermann, H. (2000). Extracellular metabolism of ATP and other nucleotides. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 362, (4-5), 299–309. DOI: 10.1007/s002100000309.