



REAValiação DO EFEITO DO BIOTERáPICO DE TOXOPLASMA GONDII 200DH EM NEURôNIOS ENTÉRICOS DE ANIMAIS INFECTADOS: ANáLISE DE DADOS RECUPERADOS DE UM ESTUDO EXPERIMENTAL

Victor Gabriel Bertoli¹, Denise Lessa Aleixo²

¹ Acadêmico do curso de Medicina, UNICESUMAR, Maringá-PR. Bolsista PIBIC/UniCesumar.

² Orientadora, Profa. Dra. do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, UNICESUMAR, Maringá-PR

RESUMO: A importância clínica do *Toxoplasma gondii* justifica o grande número de pesquisas que envolvem a busca de tratamento para este protozoário. O presente estudo, busca a partir da reavaliação de dados primários obtidos por Braga-Silva, compreender melhor como o Bioterápico de 200dh modifica a relação entre parasito e hospedeiro, tornando o ambiente intracelular neuronal desfavorável à sobrevivência do *T. gondii*. Foram encontradas evidências na literatura, na qual se constata que a possível alteração na produção de IFN-gama, a alteração da atividade dos linfócitos Th17 e a manutenção do metabolismo mitocondrial, estão entre os fatores que justificam a remissão da infecção ao uso do homeopático.

PALAVRAS-CHAVE: toxoplasmose; homeopatia; imunologia; metabolismo celular.

1. INTRODUÇÃO

O *T. gondii* é um parasito intracelular obrigatório, pertencente ao filo Apicomplexa que está distribuído mundialmente. Estima-se a prevalência de cerca de 60% em algumas populações, ao que muito se deve à sua maquinaria biológica que permite a modulação da resposta imune dos hospedeiros acometidos, resultando na zoonose conhecida como Toxoplasmose.

Seu ciclo biológico, segundo Blader (2015) se dá de forma lítica, com a invasão de diversos tecidos da linhagem epitelial por uma de suas formas infectantes: esporozoítos, taquizoítos ou bradizoítos. Após a invasão, ocorre a formação de uma estrutura individualizada dentro da célula acometida, chamada vacúolo parasitóforo. O parasito a partir desta formação passa à sua forma intermediária, traquizoíto, até evoluir para a forma que evolui com a cronicidade da doença (Dubey, 2009; Weiss & Dubey, 2009; Blader 2015).

O medicamento utilizado por Braga-Silva foi desenvolvido como um bioterápico na dinamização 200dH. Em estudo experimental, demonstrou eficácia no controle da infecção crônica por *T. gondii*. Neste estudo, foram avaliados os neurônios entéricos de ratos infectados pelo parasito, no qual algumas características foram observadas: no período de 60 dias, não houve a redução do número de cistos dentro da célula infectada, porém, o número de bradizoítos por cisto caiu consideravelmente; além disso, adaptações celulares foram vistas, envolvendo a redução do volume dos componentes celulares, em especial o nuclear.

Por meio da ultradiluição de substâncias derivadas do próprio patógeno, é possível realinhar o equilíbrio orgânico do indivíduo, através da utilização do princípio da identidade, que tem como base científica a teoria quântica, onde a interação de partículas do soluto e solvente promovido pela cinética exercida no modo de preparo do homeopático é responsável pelas modificações observadas no organismo tratado (Waisse, 2017).



A reutilização de dados é uma metodologia proposta por Curty (2016), na qual, a partir de dados primários obtidos em um estudo, é possível obter uma nova perspectiva sob estes dados, que podem tanto serem utilizados para propósitos similares aos do artigo original, como para outros propósitos.

O presente artigo se propôs a fazer uma reutilização dos dados obtidos no estudo feito por Braga-Silva (2016), correlacionando os dados do efeito do bioterápico em sua ação nos neurônios entéricos de ratos; avaliando a relação parasito-hospedeiro e as adaptações celulares resultantes desta terapêutica.

2. METODOLOGIA

Foi realizado um estudo qualitativo exploratório para coleta dos dados e reavaliação segundo Curty (2006). Dados foram obtidos do artigo de Braga-Silva (2016), "*Biotherapeutic of Toxoplasma gondii reduces parasite load, improves experimental infection, protects myenteric neurons and modulates the immune response in mice with toxoplasmosis*", obtido na base de dados PubMed. O protocolo de reavaliação/reuso de dados considerou o artigo "*Attitudes and normas affecting scientistis data reuse*" (Curty 2017).

Alguns resultados do estudo de Braga-Silva (2016), do qual derivamos nossos dados, foram coletados para responder a questão problema de nossa pesquisa: Quais adaptações celulares estão relacionadas com o processo parasito-hospedeiro em ratos infectados e tratados com bioterápico *T. gondii* 200dH?

Os dados foram levantados no artigo original e também foram utilizadas figuras, tabelas e gráficos do mesmo. A reanálise foi feita com o uso de artigos levantados na literatura científica que abordam a infecção por *T. gondii* e as alterações observadas no estudo base.

A análise foi feita por meio da conexão dos dados disponíveis com outros artigos que abordam a infecção por *T. gondii*, desenvolvendo novas hipóteses que abordam nossa proposta de pesquisa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No estudo realizado por Braga-Silva (2016), o uso do bioterápico sintetizado de *T. gondii* 200dH mostrou efeitos benéficos no que diz respeito a evolução da infecção no sistema nervoso entérico de ratos. Observou-se uma redução do número de bradizoítos dentro dos cistos intracelulares. Isso mostra seu potencial terapêutico de controle da infecção, no sentido de impedir a disseminação do parasito para as células vizinhas, reduzindo a resposta imune à infecção, com repercussão clínica importante, já que, os efeitos em inflamação e lise celular estariam diminuídos.

A concentração de IFN γ está diretamente relacionada com a resistência do *T. gondii* à resposta imune. Esta citocina, segundo o autor, apresenta efeito crítico na sobrevivência do parasito pois atua regulando a expressão de GTPases, que são indutoras da ação autofágica contra o Toxoplasma (Blader, 2015). Além disso, a citocina ajuda na restrição do crescimento do parasito ao degradar nutrientes como o triptofano, a partir da indoleamina desoxigenase. O aumento desta induzido a curto prazo pelo efeito do bioterápico, tem efeito sobre o crescimento de disseminação do vacúolo parasitóforo, pois, aos 60 dias pós infecção foi observado uma redução no número de bradizoítos totais, o que indica uma má adaptação do parasito aos níveis elevados de IFN γ (Blader, 2015).

Outra evidência importante é a modulação da resposta dos linfócitos Th17 à infecção parasitária apresenta uma via de duas mãos no controle da invasão bacteriana no sítio infectado. De um lado, uma maior concentração de IL-22 aumenta a produção de mucina controlando o desenvolvimento bacteriano na região, prevenindo a infecção, do outro, a IL-17 atua na indução de Bactérias Segmentadas Filamentosas, que são as grandes responsáveis pelos quadros de infecção exacerbados decorrentes da infecção por *T. gondii*. Em estudo feito por este autor, indivíduos que têm uma baixa produção de IL-22



na resposta Th17, têm maiores chances de desenvolver colite, em função do parasito, no qual, é observada então o aumento da IL-17.

Partindo da hipótese elaborada por Couturier-Maillard (2018), existe, desta forma, um balanço entre a concentração de IL-22 e IL-17, no qual a primeira regula a concentração da segunda. Este raciocínio entra em acordo com o que foi observado por Braga-Silva, no fato que: em estudo experimental foi observado uma redução da concentração de IL-17, o que indica que o homeopático atua integralmente, prevenindo também o desenvolvimento de inflamação na região e exacerbações da doença, e em última análise, aumenta os níveis de IL-22.

Em sua pesquisa, Braga-Silva demonstrou algumas alterações celulares adaptativas sobre o mecanismo da doença foram observadas. Foi constatado então que o uso do bioterápico, acabou por resultar em alterações da estrutura celular desfavoráveis à sobrevivência do parasito. O aumento do número de organelas citoplasmáticas, em especial o número de mitocôndrias, induzem o aumento do estoque de lipídios intracelulares e impedem a lipofagia pelo vacúolo parasitóforo, restringindo o parasito, e impedido a integridade e formação da parede do vacúolo. Isto justifica o uso do homeopático, de forma que, este pode estar envolvido no aumento do número de organelas, promovendo um estímulo para a síntese de novas mitocôndrias, semelhante ao que ocorre durante a restrição nutricional celular, isto faz com que estas se unam e iniciem o processo de oxidação dos lipídios para formação de novas moléculas de ATP, conduzindo uma resposta celular significativa sobre a infecção, a partir do uso do homeopático.

4. CONCLUSÃO

A nova perspectiva de análise dos dados de Braga-Silva nos mostrou que processos moleculares mais complexos podem estar envolvidos com o efeito do bioterápico. Mais estudos devem ser realizados e uma análise mais aprofundada poderá nos permitir elucidar mecanismos envolvidos nestes processos.

5. REFERÊNCIAS

BLADER, Ira J. et al. Lytic cycle of *Toxoplasma gondii*: 15 years later. **Annual review of microbiology**, v. 69, p. 463-485, 2015.

BRAGA-SILVA, Caroline Felício et al. Biotherapeutic of *Toxoplasma gondii* reduces parasite load, improves experimental infection, protects myenteric neurons and modulates the immune response in mice with toxoplasmosis. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 8, n. 5, p. 865-874, 2016.

COUTURIER-MAILLARD, A. et al. Interleukin-22-deficiency and microbiota contribute to the exacerbation of *Toxoplasma gondii*-induced intestinal inflammation. **Mucosal immunology**, v. 11, n. 4, p. 1181, 2018.

CURTY, Renata Gonçalves et al. Attitudes and norms affecting scientists' data reuse. **PloS one**, v. 12, n. 12, p. e0189288, 2017.

DUBEY, J. P. History of the discovery of the life cycle of *Toxoplasma gondii*. **International journal for parasitology**, v. 39, n. 8, p. 877-882, 2009.

PERNAS, Lena et al. Mitochondria restrict growth of the intracellular parasite *Toxoplasma gondii* by limiting its uptake of fatty acids. **Cell metabolism**, v. 27, n. 4, p. 886-897. e4, 2018.

WEISS, Louis M.; DUBEY, Jitender P. Toxoplasmosis: A history of clinical observations. **International journal for parasitology**