

**SISTEMA HISTO-SANGÜÍNEO ABO, STATUS SECRETOR E ANTICORPOS  
ANTI-*Toxoplasma gondii* EM GESTANTES DA REGIÃO NOROESTE DO  
ESTADO DE SÃO PAULO: UM ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO**

**CINARA DE CÁSSIA BRANDÃO DE MATTOS**



SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP

2008

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



**SISTEMA HISTO-SANGÜÍNEO ABO, STATUS SECRETOR E ANTICORPOS  
ANTI-*Toxoplasma gondii* EM GESTANTES DA REGIÃO NOROESTE DO  
ESTADO DE SÃO PAULO: UM ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO**

***Cinara de Cássia Brandão de Mattos***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Genética, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas – IBILCE/UNESP, como requisito para a obtenção do Título de Mestre.

**Orientador: Prof. Dr. Ricardo Luiz Dantas Machado**

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP**

**2008**

Mattos, Cinara de Cássia Brandão de.

Sistema histo-sangüíneo ABO, *status* Secretor e anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* em gestantes da região Noroeste do Estado de São Paulo, Brasil: um estudo de associação / Cinara de Cássia Brandão de Mattos. - São José do Rio Preto: [s.n], 2008.

**111 f. : il; 30 cm.**

Orientador: Ricardo Luiz Dantas Machado  
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista,  
Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas

1. Imunogenética. 2. Grupos sangüíneos humanos. 3. Toxoplasmose. 4. Gene ABO. 5. Gene Secretor. 6. Glicoconjugados ABH. I. Machado, Ricardo Luiz Dantas. II. Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas. III. Título.

CDU – 575

**CINARA DE CÁSSIA BRANDÃO DE MATTOS**

**Sistema histo-sangüíneo ABO, Secretor e anticorpos  
anti- em gestantes da região Noroeste do Estado de São  
Paulo, Brasil: um estudo de associação**

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre em Genética, junto ao Programa de Pós-Graduação em Genética, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de São José do Rio Preto.

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof. Dr. Ricardo Luiz Dantas Machado**  
Coordenador de Ensino  
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

**Profa. Dra. Vera Lúcia Pereira-Chioccola**  
Pesquisadora Instituto Adolfo Lutz  
São Paulo

**Profa. Dra. Agnes Cristina Fett-Conte**  
Professora Livre Docente  
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP

**São José do Rio Preto, 20 de Março de 2008.**

## **Agradecimento Especial**

**A todas as mulheres que participaram desse trabalho  
e que, pela maternidade, arriscaram ou perderam suas vidas.**

**Meus mais sinceros agradecimentos.**

## **Agradecimentos**

Ao Curso de Pós-Graduação em Genética pelo carinho na acolhida.

Às Coordenadoras do Curso de Pós-Graduação em Genética Profa. Dra. Maria Tercília Vilela de Azeredo Oliveira, Profa. Dra. Claudia Regina Bonini-Domingos e Profa. Dra. Hermione Bicudo pelo constante apoio e incentivo à melhoria.

Agradeço ao Prof. Dr. Ricardo Luiz Dantas Machado, pelo apoio e aceite como orientador.

Ao Ministério da Ciência e Tecnologia, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq – pelo apoio concedido.

À Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, FAMERP, pelo apoio e suporte financeiro, em especial ao Departamento de Biologia Molecular.

À Fundação Faculdade Regional de Medicina – Hospital de Base pela parceria e constante apoio.

Aos funcionários, residentes e médicos do Ambulatório de Gestação de Alto Risco HB minha eterna gratidão.

Ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FAMERP pela grande parceria, em especial   Dra. Lígia Consentino Junqueira Franco Spegiorin, pela confiança, paciência, dedica o e inspira o, meus sinceros agradecimentos.

Aos funcionários do Laboratório Central do HB,  ngelo, Emília, Rose, Silmara e todos que passaram pela “sala de coleta”, pelo carinho, amizade, respeito, apoio e tudo o mais que pudemos desfrutar nesse período.

Às funcionárias do Laboratório de Imunogenética Molecular do HEMOCENTRO de São José do Rio Preto, em especial à MSc. Juliana Rodrigues Cintra, pelo constante apoio e troca de experiências.

Às funcionárias do Laboratório CIM, Valéria Daltibari Fraga e Luciana Moran Conceição pelo suporte na realização dos testes sorológicos, carinho, amizade, respeito e dedicação.

Ao Centro de Investigação de Microrganismos do Departamento de Doenças Dermatológicas Infecciosas e Parasitárias da FAMERP pelo apoio.

Aos docentes e funcionários do Departamento de Biologia Molecular da FAMERP, pelo carinho constante, “solidariedade”, às muitas gargalhadas...

A Adriana, secretária do Departamento de Anatomia e Patologia da FAMERP, pelo carinho, alegria, companheirismo... e ... bombom de nozes na 6ª feira à tarde ...

Aos colegas do “Laboratório de Hemoglobinopatias”, ou melhor, Laboratório de Genética das Doenças Hematológicas, pelo respeito com que sempre nos recebeu, pelo apoio técnico nas PCRs e consolo quando nada dava certo ...

À Profa. Dra. Patrícia Maluf Cury, do Departamento de Patologia e Medicina Legal da FAMERP, pela colaboração e apoio.

À Profa. Dra. Claudia Regina Bonini-Domingos, pelo ombro amigo, apoio, incentivo, “Referee” e tudo mais .... meu sincero agradecimento.

À Profa. Dra. Margarete Tereza Gotardo de Almeida, Chefe do Departamento de Doenças Dermatológicas Infecciosas e Parasitárias, pelo “Referee”, pelo apoio na “empreitada” ao exterior, pelas palavras amigas, confiança, meu sincero agradecimento.

A David Hewitt, pelo suporte durante todo o processo de bolsa no exterior e pela versão do manuscrito.



Aos docentes do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da FAMERP, em especial ao Prof. Dr. Francisco Chiaravalotti Neto, pelo carinho e incentivo na área de Epidemiologia e Saúde Coletiva e ao Prof. Dr. Fernando Batigália, os ensinamentos e técnicas de memorização durante a disciplina foram fundamentais no preparo para o processo seletivo junto ao Programa de Pós-Graduação em Genética IBILCE-UNESP, agradeço, ainda, pelo apoio aos projetos propostos, respeito e carinho constante.

Aos docentes do Curso de Pós-Graduação em Genética pela experiência e pelo convívio. Ao Prof. Dr. Gilson Volpato pela alegria, dinâmica, incentivo e ensinamentos durante sua curta passagem pelo Programa de Pós-Graduação em Genética.

Aos colegas e amigos do Curso de Pós-Graduação em Genética, em especial ao Mateus pelo carinho, respeito e amizade, meu respeito e admiração; a Adriana Barboza, pela amizade e luta constante; Weverson pela amizade e carinho; Marilanda uma das “Melhores Secretárias” o meu respeito e admiração, Isabeth meu carinho, respeito e admiração. Enfim, a todos, os meus sinceros agradecimentos e votos de sucesso.

Às alunas e alunos do Laboratório CIM pelo respeito, apoio e carinho.

Aos alunos de Iniciação Científica do Laboratório de Imunogenética da FAMERP, Ana Carolina, Simone, Thiago e em especial à Marielle, Márcia Santos e Camila Parentoni meu carinho e admiração. Aos alunos e estagiários que direta ou indiretamente participaram desse projeto, muito obrigado. Em especial Fernanda da Silva, Angelita “Jolie” Feltrin pelo carinho, alegria, esforço, minha admiração e respeito; a Ana Lara Costa Ferreira, meu “braço e perna direito e esquerdo”, êita mineira braba, minha admiração, carinho e desejos de muito sucesso e felicidades.

Aos membros que compuseram a Banca do Exame Geral de Qualificação Profa. Dra. Dorotéia Rossi Silva e Profa. Dra. Claudia Bonini pela disponibilidade em participar e pelas considerações, que sem dúvida alguma engrandeceram o presente trabalho.

Agradeço aos funcionários da Seção de Pós-Graduação, em especial à Sílvia, pela amizade de tantos anos, carinho nos atendimentos feitos e paciência. Às funcionárias da Biblioteca Sra. Maria Luiza e Sra. Elaine, pela catalogação e revisão das Referências Bibliográficas.

À minha grande amiga e companheira de estudos Maria Luisa pela inspiração constante e exemplo de superação. Meu carinho e fidelidade. Muito obrigado por tudo.

Agradeço à Auckland University of Technology pela disponibilização de acesso *online* à Biblioteca, facilitando e enriquecendo muito a composição, arranjo e finalização desse trabalho.

Enfim, à Família Brandão, pelo apoio constante, principalmente durante o período distante, logo alí do outro lado do mundo (e desde então, não parei mais...). O meu e o nosso muito obrigado por todo o suporte, em especial à minha irmã Cibele, meus irmãos Junior pela dedicação e Rodney pelas palavras, consolo e carinho. A minha abençoada mãe Da. Joana pela vida que me deste, Te Amo Muito. À Nathália, a sobrinha-filha mais dedicada do mundo o meu amor e carinho sempre. Aos sobrinhos todos meu carinho e amor. Ao meu pai Nestor, meu grande amigo ... que nos deixou tão cedo, esteja onde estiver agradeço os ensinamentos, o amor e amizade que tivemos. Saudades.

À minha família, tão especiais, minhas filhas Bianca, pela alegria dos momentos, e Giulia pela sinceridade e intensidade dos sentimentos. Minhas desculpas pelas ausências e esquecimentos. Meu amor por vocês é imenso e eterno. LUV U 2 !

A você Luiz Carlos, inspiração a todos os momentos, nada será grande o suficiente que sirva de recompensa. Então, apenas peço que recebas Divinamente, paz e saúde, para que prossiga nesse caminho e cultive e colha tantos quantos forem os frutos de tamanha dedicação e resignação. Minha eterna admiração e gratidão.

Ao Pai Celeste, pelas montanhas no caminho.

## Dedicatória

Dedico esse trabalho,

Aos meus pais Joana e Nestor,

Razão de minha existência, exemplo de cumplicidade,  
amor, superação e humildade.

Amo muito vocês.

Aos meus irmãos,  
Rodney, Beto, Jú e Cibele,  
e todos os sobrinhos,  
Com todo o carinho dedico esse trabalho.

Lú,

A você, “Professor Mattos”, exemplo de dedicação e perseverança,  
com todo o meu amor e carinho, dedico esse trabalho.

Muito obrigada por tudo.

...

*Life is about all the meaningful things that we get to share with each other  
So leave the past behind in each other we'll find our love is strong again*

...

*Trecho retirado de Getting Stronger - Adeaze*

Às minhas filhas

Bianca e Giulia,

Razões de meu viver, fontes de inspiração e dedicação,

---

...

*Many people think that playing's alright  
Let me tell u its not, your playing with something that's hot, stop  
Love is something that you shouldn't mess with  
Cos one day you'll wake up and your missed by in heaven  
Learn to be responsible for your life, sit down and face this way  
There's something we wanna say  
Change your ways, make the future a brighter day  
For the next generation is on its*

...

*Trecho retirado de "Change your Ways" - Adeaze*

## Epígrafe

"Daqui vinte anos você estará mais decepcionado  
pelas coisas que você não fez do que pelas coisas que você fez.

Portanto, livre-se das bolinhas.

Navegue longe dos portos seguros.

Pegue os ventos da aventura em suas velas.

Explore.

Sonhe.

Descubra."

*Mark Twain*



## Resumo

O *Toxoplasma gondii* infecta os seres humanos dentre outras vias, pelo trato gastrointestinal, um local onde se dá a expressão do perfil de glicoconjugados ABH sob controle da enzima  $\alpha$ -2-L-Fucosiltransferase (FUTII) codificada pelo gene *FUT2* (19q13.3). A presença da FUTII define o *status* secretor positivo, o qual é relacionado aos fenótipos eritrocitários ABO. Diante da importância epidemiológica e clínica da infecção pelo *T. gondii*, o objetivo desse trabalho foi testar a hipótese de que o perfil de glicoconjugados ABH expresso no trato gastrointestinal está associado à infecção por esse parasito. Foram selecionadas 367 gestantes atendidas no Ambulatório de Gestação de Alto Risco do Hospital de Base da Funda o Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto. Duas amostras de sangue, uma sem e outra com anticoagulante foram coletadas. A fenotipagem eritrocitária ABO e a detec o dos anticorpos anti-*T. gondii* foram realizadas pelo método hemaglutina o. A identifica o do *status* secretor foi feita pelo método PCR-RFLP. As diferenças nas freq ncias do *status* secretor positivo e negativo e dos fenótipos eritrocitários ABO, isoladamente ou em conjunto, não foram estatisticamente significantes na presença e na ausência desses anticorpos ( $p=0,26$ ). Esses resultados sugerem que o perfil de glicoconjugados ABH expressos no trato gastrointestinal sob controle do gene *FUT2* não está associado   presença de anticorpos anti-*T. gondii*.

Palavras-chave: grupos sang neos ABO; *status* Secretor; glicoconjugados ABH; *Toxoplasma gondii*; gesta o de alto risco; sistema público de saúde.

## Abstract

*Toxoplasma gondii* infects humans in several manners including by the gastrointestinal tract where the  $\alpha$ -2-L-Fucosyltransferase (FUTII) coded by *FUT2* (19q13.3) controls the expression of the ABH glycoconjugates profile. Presence of FUTII defines the positive secretor status which is associated to ABO erythrocytic phenotypes. Due to the epidemiological and clinical importance of *T. gondii* infection, the aim of this work was to test the hypothesis that the ABH glycoconjugate profile expressed in the gastrointestinal tract is associated to infections by this parasite. A total of 367 pregnant women from the High-Risk Pregnancy Clinical of the University Hospital de Base in São José do Rio Preto were enrolled in this study. Two blood samples were drawn with only one mixed with anticoagulant. The ABO erythrocytic phenotyping and detection of anti-*T. gondii* antibodies were achieved by the hemagglutination method. Identification of the secretor status was by the PCR-RFLP method. Differences in the positive and negative secretor status and ABO erythrocytic phenotypes, either in isolation or in association, were not statistically significant in respect to the presence or absence of these antibodies (p-value =0.26). These results suggest that the ABH glycoconjugate profile expressed in the gastrointestinal tract under control of the *FUT2* gene is not associated to anti-*T. gondii* antibodies.

Key-words: ABO blood groups; secretor status; ABH glycoconjugates; *Toxoplasma gondii*; high-risk pregnancy; public health service.

## Lista ilustrações

Figura 1. ....	28
Representação esquemática do ciclo evolutivo do <i>Toxoplasma gondii</i> .	
Figura 2. ....	29
Esquema representando a invasão do parasita na célula.	
Figura 3. ....	34
As interações epistáticas entre os genes FUT1, FUT2 e ABO resultam na expressão dos glicoconjugados ABH em diferentes tecidos e secreções.	
Figura 4. ....	40
Biossíntese dos glicoconjugados ABH sob controle das glicosiltransferases FUT1, A e B a partir do oligossacarídeo tipo 2.	
Figura 5. ....	45
Os secretores positivos (A) expressam dos glicoconjugados ABH nos eritrócitos, e nas secreções. Os secretores negativos (B) não o fazem nas secreções devido à inativação do gene FUT2.	
Figura 6. ....	48
Biossíntese dos glicoconjugados ABH sob controle das glicosiltransferases FUTII, A e B a partir do oligossacarídeo tipo 1.	
Figura 7. ....	49
A substituição G428A no exon dois do gene FUT2 cria um códon stop que determina a expressão de uma enzima inativa.	
Resultados - Artigo	
Figura 1. ....	80
Perfil eletroforético do fragmento de 1033 pares de bases após a digestão com a enzima Ava II evidenciando os genótipos GG (4), GA (1, 2 e 6) e AA (3 e 5). M indica o marcador de 100 pb.	

## Lista tabelas

Tabela 1. ....	37
Fenótipos, antígenos eritrocitários, anticorpos plasmáticos e genótipos do sistema histo-sangüíneo ABO.	
Tabela 2. ....	39
Representação das estruturas lineares dos oligossacarídeos precursores dos antígenos do sistema histo-sangüíneo ABO.	
Tabela 3. ....	55
Casuística analisada e resultados com sorologia reagente relatados nos estudos que investigaram a associação entre o sistema histo-sangüíneo ABO e a presença de anticorpos anti-T. gondii.	
Resultados – Artigo	
Tabela 1. ....	79
Freqüências dos fenótipos eritrocitários ABO e dos genótipos FUT2 nas gestantes com sorologia reagente e não reagente para a toxoplasmose.	

## Sumário

### Introdução

<i>Toxoplasma gondii</i> .....	23
Sistema histo-sangüíneo ABO .....	33
Status Secretor dos glicoconjugados ABH .....	44

<b>Objetivos</b> .....	57
------------------------	----

<b>Resultados</b> .....	59
-------------------------	----

Artigo .....	62
Resumos apresentados em eventos .....	81

<b>Conclusão</b> .....	88
------------------------	----

<b>Referência Geral</b> .....	90
-------------------------------	----

### Anexos

Anexo I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	106
Anexo II – Parecer do Comitê de Ética .....	108
Anexo III – Ficha Epidemiológica .....	109

## Glossário

Gal	Galactose
Glc	Glicose
GalNAc	N-Acetilgalactosamina
GlcNAc	N-Acetilglicosamina
Fuc	Fucose
GDP	Difosfato de Guanidina
UDP	Difosfato de Uridina
OP1	Oligossacarídeo Precursor do Tipo 1
OP2	Oligossacarídeo Precursor do Tipo 2
IgA	Imunoglobulina A
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
TGI	Trato gatro intestinal
FUT1	Fucosiltransferase I
FUTII	Fucosiltransferase II

# Introdução



*Toxoplasma gondii*





### *Toxoplasmose*

A toxoplasmose é uma zoonose cosmopolita causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. A prevalência de infecção por esse parasito varia de acordo com o país e depende de fatores climáticos, hábitos alimentares, higiene e idade dos indivíduos afetados (FRENKEL, 1996a). Na maioria das vezes, a infecção por *T. gondii* é assintomática, sendo a doença uma exceção no homem (DUBEY, 2004).

A investigação contemporânea da infecção por *T. gondii* em humanos tem sido direcionada a grupos de risco, tais como portadores de imunodeficiências, pacientes transplantados, portadores de lesão ocular e mesmo indivíduos normais. Além desses, gestantes e neonatos têm sido alvo de constante atenção médica devido aos riscos de transmissão congênita e das seqüelas resultantes (HOLFELD *et al.*, 1990; RAEBER *et al.*, 1995; AJZENBERG *et al.*, 2002; AVELINO *et al.*, 2004; do CARMO *et al.*, 2004; VIDAL *et al.*, 2004; VELA-AMIEVA *et al.*, 2005; CASTILHO-PELOSO *et al.*, 2005; COLOMBO *et al.*, 2005; YAPAR *et al.*, 2005; REIS *et al.*, 2006; UÇKAY; VAN DELDEN 2006).

A prevalência de infecção por *T. gondii* foi investigada em diferentes estados brasileiros nas últimas décadas e os resultados revelaram grande variabilidade em seus índices. Os estudos realizados em populações urbanas dos estados do Ceará e da Bahia verificaram que a prevalência varia de 22,8% a 71,5% (SOBRINHO *et al.*, 1971; CERQUEIRA *et al.*, 1998; REY; RAMALHO, 1999, COELHO *et al.*, 2003). Em gestantes das cidades de São Paulo e Porto Alegre os índices variaram entre 54,3% e 67,4 % (VAZ *et al.*, 1990). Um inquérito sorológico realizado em Erechim, no Rio Grande do Sul, revelou que a prevalência de toxoplasmose ocular era igual a 21,3 % em pessoas maiores de treze anos de idade (GLASNER *et al.* 1992). Esse último

estudo sugeriu que essa forma de toxoplasmose é consequência de infecção pós-natal e não seqüela de infecção congênita. Observações semelhantes também foram feitas por Silveira e colaboradores (2001).

O interesse pela realização de triagem adequada para a infecção por *T. gondii* em grupos de risco cresceu consideravelmente nos últimos anos. Foi destacada a necessidade de constante aprimoramento tecnológico com vistas ao desenvolvimento de metodologias mais eficazes e rápidas. Além disso, foram discutidas a importância da padronização de triagem para estabelecer diretrizes de acompanhamento materno-fetal, discriminando especialmente as formas de infecção congênita ou adquirida (CAMARGO NETO *et al.*, 2000; MORRIS; CROXSON, 2004; BERREBI *et al.*, 2007; LAGO *et al.*, 2007; CARRELOS *et al.*, 2008). Vários desses estudos também destacaram a importância dos aspectos sócio-econômicos (NAOI; YANO, 2002; LESER *et al.*, 2003; TAVARES *et al.*, 2003; MICHELAZZO *et al.*, 2004; CHOR; LIMA, 2005; GOLDENBERG *et al.*, 2005; FRANCISCO *et al.*, 2006; MARTINS, 2006; REIS *et al.*, 2006) e de outros fatores de risco (KOLBEKOVA *et al.*, 2007; GALISTEU *et al.*, 2007, HEUKELBACH *et al.*, 2007) na prevalência de infecção por *T. gondii*. Um dos aspectos que contribuiu para o crescente interesse na investigação da toxoplasmose resultou do fato de que *T. gondii* é um microrganismo oportunista que pode causar toxoplasmose cerebral em pacientes infectados pelo vírus HIV (VIDAL *et al.*, 2004; FERREIRA I *et al.*, 2008). Essa constatação exigiu a tomada de estratégias de diagnóstico laboratorial precoce e de intervenção clínica adequada para os pacientes acometidos (HOWE *et al.*, 1997; YAMAMOTO *et al.*, 2000; NASCIMENTO *et al.*, 2001; REMINGTON *et al.*, 2004; ROMAND *et al.*, 2004; FIGUEIRÓ FILHO *et al.*, 2005; DZITKO *et al.*, 2006; FERREIRA *et al.*, 2007).

### *Toxoplasma gondii*

O binômio *Toxoplasma gondii* foi proposto em 1908, por Nicole e Manceaux, em células mononucleares do fígado e baço do roedor *Ctenodactylus gondii*, e no mesmo ano, este parasito também foi encontrado em coelhos domésticos no Brasil, por Splendore. Em 1965, foi demonstrado que o gato eliminava pelas fezes, uma forma resistente do *T. gondii*, viável no meio ambiente, por até doze meses (FRENKEL, 1996a). A classificação biológica do agente etiológico da toxoplasmose o enquadra no filo Apicomplexa, subclasse Coccidia, família Sarcocystidae, subfamília Toxoplasmatinae, gênero *Toxoplasma* e espécie *Toxoplasma gondii* (LAINSON, 1994).

Três estágios infectantes desse parasito são conhecidos: os taquizoítos, os bradizoítos nos cistos teciduais e os esporozoítos nos oocistos (DUBEY *et al.*, 1998), que podem ser adquiridos pela ingestão de alimentos ou água contaminados com oocistos, ou pela ingestão de cistos teciduais do parasito (KNOLL; BOOTHROYD, 1998; DUBEY *et al.*, 1997). Além desses estágios, existem as formas intestinais que participam do ciclo sexuado, denominadas esquizontes, merozoítos, microgametócitos e macrogametócitos (FRENKEL, 1996b). As formas conhecidas como oocistos não são esporuladas, mas são disseminadas no meio ambiente, pelas fezes dos felídeos, contaminando o solo. Os oocistos são resistentes às variações climáticas, podendo permanecer ativos no meio ambiente (FRENKEL, 1975; DUBEY, 1998; LINDSAY *et al.*, 2002). Portanto, o contato direto ou não com solo contaminado, seja na lavoura ou jardinagem, e a inalação de oocistos pelo trato respiratório, também favorecem a infecção. O gado pode se infectar na pastagem e

devido aos hábitos de consumo de carne crua, mal-cozida ou mal-passada os humanos expõem-se à infecção por *T. gondii*.

Recentes notificações de vigilância epidemiológica relataram surto de infecção por *T. gondii* resultantes da ingestão de alimentos contaminados (SES/GO, 2006; EDUARDO *et al.*, 2007) preparados à base de carne crua. Essas constatações exigiram dos órgãos públicos de saúde a tomada de medidas sanitárias e educacionais com vistas à prevenção de novos casos. A resistência do *T. gondii* à ação dos sucos digestivos presentes no trato gastrointestinal humano pode constituir um dos fatores que pode contribuir para a ocorrência desses casos. Estudos visando esclarecer os mecanismos de infecção por esse parasito mostraram que diferentes cepas, em diferentes estágios de diferenciação, resistem à ação de proteínas digestivas específicas. (DUBEY 1998; HUYNH; CARRUTHERS 2006; FUX *et al.*, 2007). Essas observações, além de reforçar a importância do trato gastrointestinal humano como rota de infecção, contribuem para a compreensão das relações entre o homem e o *T. gondii*.

O ciclo evolutivo do *T. gondii* é heteroxeno, sendo que o gato doméstico e outros felídeos silvestres atuam como hospedeiros definitivos, pois neles ocorre tanto a fase sexuada quanto a assexuada. Os hospedeiros intermediários, nos quais ocorre somente o ciclo assexuado, são animais de sangue quente (mamíferos e aves), incluindo o homem (SPEER; DUBEY, 1998; FERGUSON *et al.*, 1999).

O mecanismo de invasão celular utilizado por *T. gondii* é uma característica filogenética do Apicomplexa, pois seus parasitos, incluindo o *Plasmodium*, utilizam proteínas ligantes presentes nas roptrias para invadir as células-alvo de interesse (HEHL *et al.*, 2000; AHN *et al.*, 2001; SIBLEY, 2004; ALEXANDER *et al.*, 2006; HUYNH; CARRUTHERS, 2006). Essa habilidade faz do *T. gondii* um parasito

versátil e o capacita a invadir quaisquer células nucleadas de seus hospedeiros, com exceção das hemácias (GROSS *et al.*, 1996; SIBLEY, 2004). A figura 1 ilustra o ciclo evolutivo do *T. gondii* e a figura 2 ilustra o mecanismo de invasão da célula hospedeira.

Há vários anos foi demonstrado *in vitro* que os taquizóitos do *T. gondii* ligam-se por meio de suas roptrias a moléculas de N-Acetilglicosamina (NAcGlc) e galactose (Gal) conjugadas à albumina marcada com partículas de ouro (CARVALHO *et al.*, 1991). Posteriormente foi verificado que esse parasito também utiliza complexos sistemas de proteínas e outras moléculas glicosiladas para reconhecer uma grande diversidade de receptores no hospedeiro (ORTEGA-BARRIA; BOOTHROYD, 1999; CARRUTHERS *et al.*, 2000). Os monossacarídeos NAcGlc e Gal estão presentes em glicoproteínas e glicolipídios expressos em diferentes tecidos como resultado da glicosilação controlada por várias glicosiltransferases (SCHENKEL-BRUNNER, 2000). Esses monossacarídeos também fazem parte da estrutura dos antígenos de grupos sanguíneos ABO expressos no trato gastrointestinal humano e se relacionam com o *status* secretor (ORIOU, 1995). Portanto, esses eventos aparentemente independentes – a observação de que o *T. gondii* liga-se a NAcGlc e Gal *in vitro*; a presença desses monossacarídeos em glicoproteínas e glicolipídios dos grupos sanguíneos ABO; o uso do trato gastrointestinal como rota de infecção – despertam a atenção para o possível envolvimento dos grupos sanguíneos ABO e do *status* secretor na suscetibilidade ou resistência à infecção por *T. gondii*.

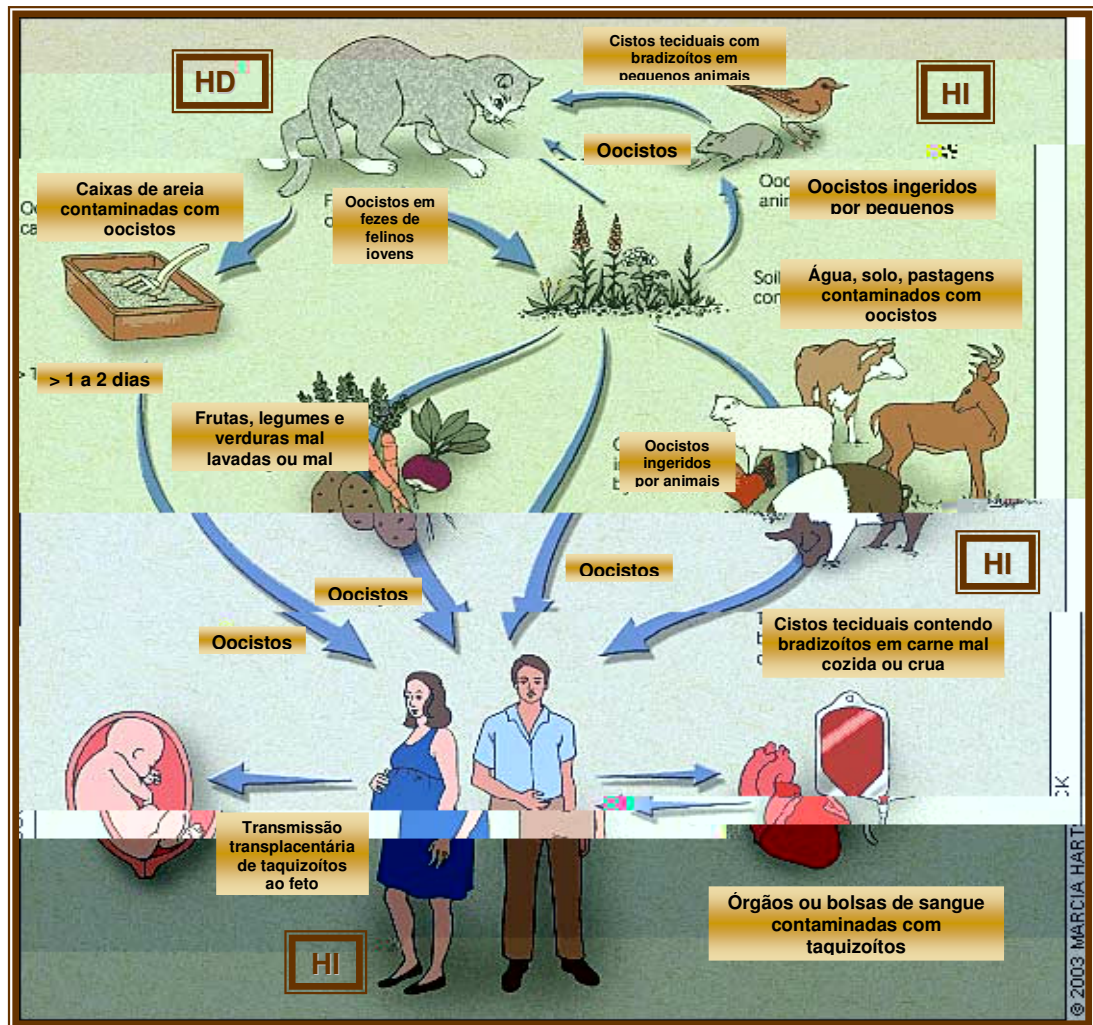


Figura 1. Representação esquemática do ciclo evolutivo do *Toxoplasma gondii*. Adaptada de Lynfield & Guerina 1997.

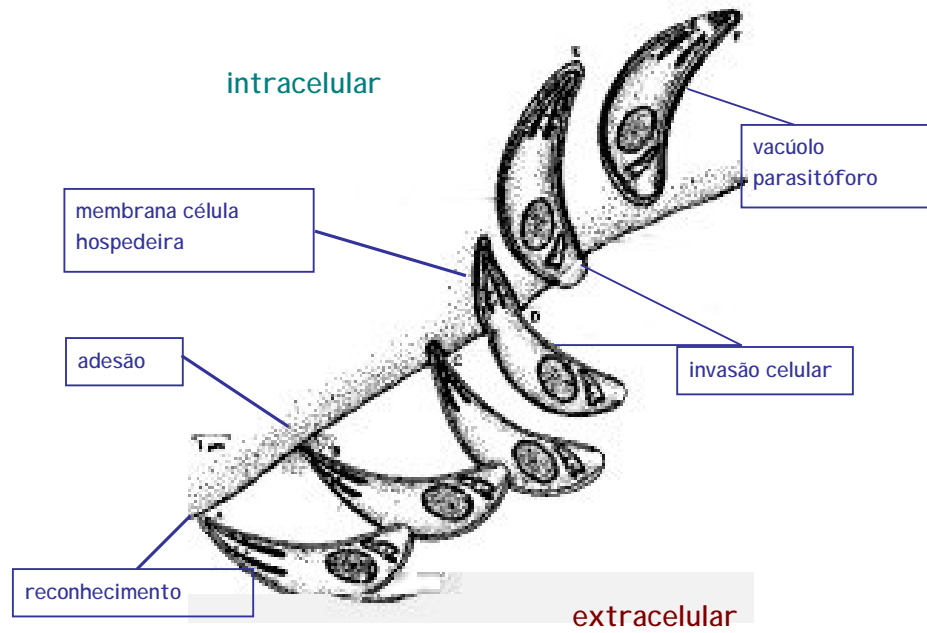


Figura 2. Esquema representando a invasão celular por *Toxoplasma gondii*.

Adaptado de: <http://www.proto.ufsc.br/aulas/toxoplasmose.pdf> (30/07/2007).

A resistência à infecção por *T. gondii* relaciona-se às diferentes formas de imunidade (inata, adaptativa celular e adaptativa humoral) e também à produção de citocinas (DEROUIN, 1992). Devido aos mecanismos de imunorregulação, a imunidade ao *T. gondii* não se traduz em reações adversas ao hospedeiro, e mesmo diante da ativação do sistema imune, o *T. gondii* sobrevive na forma de bradizoítos, as quais permanecem em estado de latência, isoladas nos cistos teciduais do hospedeiro (YANO *et al.*, 2002). Todavia, a persistência da imunidade é necessária para evitar a reemergência das formas taquizoítos (DENKERS; GAZZINELLI, 1998).

A imunidade humoral contra o *T. gondii* é caracterizada pela produção de anticorpos das classes IgM, IgG, IgA e IgE (CHARDÉS *et al.*, 1990). Os anticorpos da classe IgM são os primeiros a serem expressos, seguidos por anticorpos de classe IgG, que persistem por toda a vida do hospedeiro. Os anticorpos IgM não atingem níveis plasmáticos elevados e tendem a declinar rapidamente em poucos meses. Como os anticorpos IgM maternos não atravessam a placenta, os anticorpos IgM fetais constituem um importante marcador de infecção congênita (CAMARGO, 1975).

Os anticorpos de classe IgA também são produzidos nas fases iniciais da infecção, mas não são detectados durante a fase crônica. Portanto, são considerados bons marcadores de infecção aguda e congênita. Esses anticorpos aparecem primeiramente no soro e no leite, durante a segunda semana da infecção, e em seguida surgem nas secreções intestinais (CHARDÉS *et al.*, 1990).

A resposta imune ao *T. gondii*, mediada por anticorpos da classe IgE é de curta duração e por isso, a presença desses anticorpos pode ser considerada mais um indicador de infecção recente. Em alguns casos a persistência de IgE pode se dar por até onze meses (ASHBURN *et al.*, 1995). Na imunidade contra este



protozoário, ao contrário do que se verifica em outras parasitoses, o aumento na concentração de IgE total não tem a importância clínica dos anticorpos de classe IgG e IgM (GELER, 1980).

Devido à presença de sintomas inespecíficos ou mesmo ausência deles, o diagnóstico da toxoplasmose é essencialmente laboratorial, incluindo métodos diretos que evidenciam o parasito, além dos indiretos, baseados na detecção de anticorpos anti-*T. gondii* (CAMARGO, 1975; FRENKEL, 1996a, DZITKO *et al.*, 2006). Os avanços tecnológicos que levaram à identificação e seqüenciamento de partes do genoma do *T. gondii* possibilitaram a introdução de métodos moleculares no diagnóstico de infecção bem como na toxoplasmose de importância clínica como as formas cerebral e congênita (MCLEOD *et al.*, 1991; HOWE *et al.*, 1997; ZANG *et al.*, 1998; REMINGTON *et al.*, 2004; ROMAND *et al.*, 2004; VIDAL *et al.*, 2004; COLOMBO *et al.*, 2005; ZARPELON *et al.*, 2006; NOWAKOWSKA *et al.*, 2006; FERREIRA I *et al.*, 2008). A reação em cadeia da polimerase (PCR), a mais utilizada, tem oferecido maior rapidez, sensibilidade e alta especificidade na identificação de seqüências gênicas específicas desse parasito em amostras clínicas tais como sangue, urina, líquido amniótico, líquido cefalorraquiano, humor aquoso, humor vítreo, etc. (HOLLIMAN *et al.*, 1999a; HOLLIMAN *et al.*, 1999b; YAMAMOTO *et al.*, 2000; DZITKO *et al.*, 2006; FERREIRA I *et al.*, 2008).

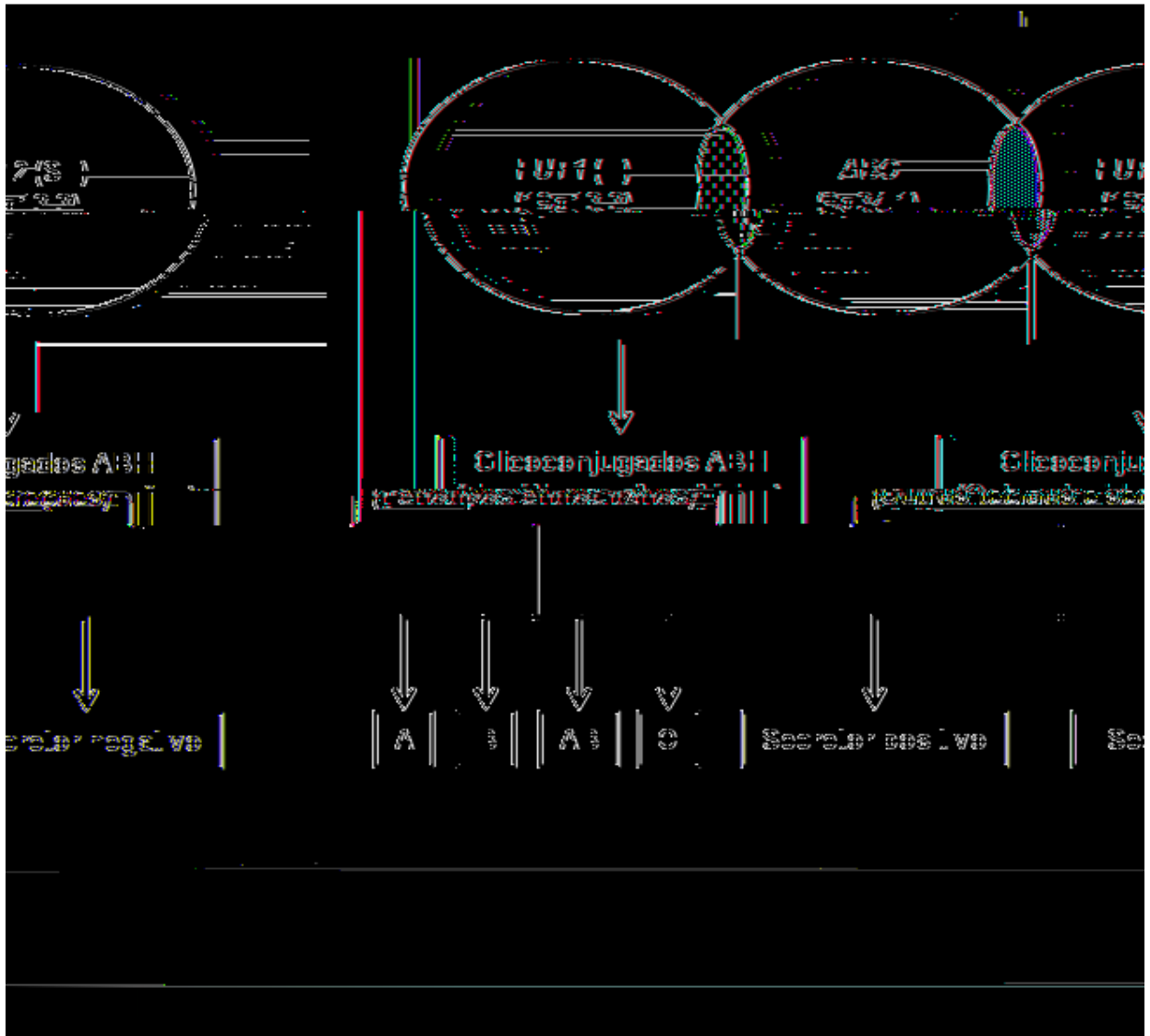
## **Sistema histo-sangüíneo ABO**

---

## Sistema histo-sangüíneo ABO

O sistema histo-sangüíneo ABO foi o primeiro sistema de grupos sangüíneos descoberto em seres humanos por Karl Landsteiner em 1900 e também o primeiro sistema polimórfico descrito em nossa espécie (OWEN, 2000). Esse sistema difere dos demais pelo fato de que a expressão de seus antígenos não se restringe aos eritrócitos, mas ocorre também em outros tecidos e secreções (SCHENKEL-BRUNNER, 2000). Devido à ampla expressão tecidual diferencial foi proposto que o sistema ABO deve ser considerado histo-sangüíneo (CLAUSSEN; HAKOMORI, 1989). Esse sistema é o único dentre os demais sistemas de grupos sangüíneos que também apresenta anticorpos regulares no plasma. A presença de antígenos teciduais e de anticorpos plasmáticos confere ao sistema histo-sangüíneo ABO um grau de complexidade peculiar que pode ser de grande importância nas relações com doenças e outras condições fisiológicas (HENRY; SAMUELSSON, 2000).

Os antígenos que definem os fenótipos do sistema histo-sangüíneo ABO, também denominados glicoconjugados ABH, estão contidos em porções antigênicas de carboidratos tanto em eritrócitos como em outros tecidos e secreções (DANIELS, 1995). A expressão desses antígenos é controlada por três genes – *FUT1* (19q13.3), *FUT2* (19q13.3) e *ABO* (9q34.1) – cujos alelos funcionais codificam glicosiltransferases específicas responsáveis pela glicosilação de diferentes oligossacarídeos precursores. As interações epistáticas entre esses genes resultam na expressão de diferentes perfis de glicoconjugados (glicoproteínas e glicolipídios) os quais variam em estrutura, especificidade, quantidade, propriedades antigênicas, distribuição tecidual e em importância biológica (SCHENKEL-BRUNNER, 2000; HENRY, 2001). A figura 3 ilustra a interação entre os genes *FUT1*, *FUT2* e *ABO*.



Nos eritrócitos e no endotélio vascular, o perfil de glicoconjugados ABH resulta da expressão integrada dos genes *FUT1* (*H*) e *ABO*, os quais apresentam um padrão de herança mendeliana e por estarem localizados em cromossomos diferentes são transmitidos segundo os princípios da segregação independente (ORIOLO, 1995). Esse perfil de glicoconjugados eritrocitários é definido com base nos procedimentos rotineiros de fenotipagem sangüínea fundamentais para se estabelecer a compatibilidade entre doadores e pacientes nos casos de transfusão e de transplantes de órgãos sólidos (VENGELER-TYLER, 1996). Além disso, também pode ser inferido com o uso de métodos moleculares (MATTOS *et al.*, 2001). Em outros tecidos epiteliais, como os do trato gastrintestinal, o respiratório e o urinário, o perfil de glicoconjugados ABH resulta da ação integrada dos genes *FUT2* e *ABO* (HENRY; SAMUELSSON, 2000). O mesmo ocorre em secreções e o padrão de herança mendeliana é igual àquele descrito para os eritrócitos (ORIOLO, 1995). Quaisquer dos fenótipos ABO dos eritrócitos (A, B, AB e O) não refletem, necessariamente, o fenótipo das secreções, pois, com base na capacidade de expressar ou não os glicoconjugados ABH nesses líquidos, os indivíduos podem ser classificados como secretores positivos ou secretores negativos, dependendo da presença ou não de alelos funcionais do gene *FUT2* (HENRY, 2001).

A expressão integrada dos genes *FUT1*, *FUT2* e *ABO* imputa ao sistema histo-sangüíneo ABO um elevado grau de complexidade que pode ser verificado em diferentes níveis: gênico, enzimático, antigênico, tecidual, de importância médica e funcional (HENRY; SAMUELSSON, 2000). Essa complexidade desperta a atenção para a investigação dos fatores que contribuíram para a origem e a manutenção do polimorfismo do sistema histo-sangüíneo ABO bem como de sua importância biológica nos seres humanos (HENRY, 2001).

Os relatos históricos que postularam a hereditariedade dos genes que controlam a expressão dos fenótipos eritrocitários do sistema histo-sangüíneo ABO datam do início do século 20. Em 1908, Epstein e Ottenberg sugeriram que os grupos sangüíneos ABO constituíam características hereditárias e essa proposição foi confirmada por Von Durgern e Hirszfeld em 1910 (DANIELS, 1995). Entretanto, o primeiro modelo genético proposto para explicar as bases hereditárias do sistema ABO foi apresentado apenas em 1924 por Felix Bernstein (CROW, 1993). Esse autor postulou a existência de um único *locus* ocupado por três alelos – *A*, *B* e *O* – dos quais cada indivíduo herdaria dois, um paterno e outro materno. Seu modelo admitiu a co-dominância entre os alelos *A* e *B* e a dominância de ambos sobre o alelo *O*.

Portanto, seis genótipos puderam ser postulados com base nesse padrão de herança, que posteriormente foi confirmado em vários estudos populacionais (ORIOLE, 1995). A tabela 1 apresenta os quatro principais fenótipos eritrocitários do sistema histo-sangüíneo ABO, seus antígenos, seus anticorpos plasmáticos e seus correspondentes genótipos.

Desde 1911, sabia-se que o grupo A podia ser dividido em dois subgrupos chamados de  $A_1$  e  $A_2$ , com base no padrão de aglutinação dos eritrócitos. Diante desse prévio conhecimento, Thompson *et al.*, (*apud* DANIELS, 1995) propuseram, em 1930, que o modelo de herança mendeliana deveria conter quatro e não apenas três alelos, conforme postulara Bernstein em 1924. Investigações posteriores demonstraram a existência de muitos subgrupos dos grupos A, B e AB em diferentes populações, os quais apresentam, via de regra, reações de aglutinação eritrocitárias mais fracas em comparação aos quatro fenótipos comuns (DANIELS, 1995).

Tabela 1. Fenótipos, antígenos eritrocitários, anticorpos plasmáticos e genótipos do sistema histo-sangüíneo ABO.

Fenótipos	Antígenos eritrocitários	Anticorpos plasmáticos	Genótipos
O	-	Anti-A,B	<i>OO</i>
A	A	Anti-B	<i>AA</i> ou <i>AO</i>
B	B	Anti-A	<i>BB</i> ou <i>BO</i>
AB	A e B	-	<i>AB</i>

Fonte: Adaptado de Oriol, 1995.

No início dos anos 90, a clonagem do gene *ABO* e o seqüenciamento de seus três principais alelos – *A*, *B* e *O* - confirmaram o modelo proposto por Bernstein (YAMAMOTO *et al.*, 1990). Posteriormente, estudos sobre o polimorfismo gênico do sistema histo-sangüíneo ABO revelaram a existência de múltiplos alelos, muitos dos quais foram fortemente relacionados aos subgrupos de *A*, de *B* e de *AB* (SCHENKEL-BRUNNER, 2000; YAMAMOTO, 2004).

Os antígenos do sistema histo-sangüíneo ABO são sintetizados sob ação das glicosiltransferases específicas que glicosilam de maneira seqüencial, diferentes oligossacarídeos precursores (SCHENKEL-BRUNNER, 2000). Embora as vias biossintéticas desses antígenos sejam semelhantes nos eritrócitos, nos demais tecidos e nas secreções, os antígenos sintetizados apresentam diferenças estruturais. Essas diferenças resultam do fato que as glicosiltransferases codificadas pelos alelos funcionais dos genes *FUT1* e *FUT2* utilizarem diferentes oligossacarídios precursores com distintas conformações espaciais (HENRY, 2001).

Como esses oligossacarídios podem estar ligados a ceramídeos ou a proteínas, os glicoconjugados resultantes podem ser tanto glicolipídicos ou glicoprotéicos. A tabela 2 contém a representação das estruturas lineares dos oligossacarídeos precursores dos antígenos do sistema histo-sangüíneo ABO.

A enzima  $\alpha$ -2-L-fucosiltransferase codificada pelo gene *FUT1*, adiciona uma molécula de fucose a cadeia oligossacarídica precursora do tipo 2 para produzir o antígeno H tipo 2. Essa molécula pode ser glicosilada pelas enzimas  $\alpha$ -3-D-N-Acetilgalactosaminiltransferase ou  $\alpha$ -3-D-galactosiltransferase para formar os antígenos *A* tipo 2 ou *B* tipo 2, respectivamente. Essas duas últimas glicosiltransferases são codificadas pelos alelos funcionais *A* e *B* do gene *ABO* (SCHENKEL-BRUNNER, 2000). A figura 4 ilustra essas vias biossintéticas.



Tabela 2. Representação das estruturas lineares dos oligossacarídeos precursores dos antígenos do sistema histo-sangüíneo ABO. A letra "R" indica ceramídio ou proteína.

Tipos	Estrutura terminal	Formas expressas
1	Gal $\beta$ 1-3GlcNAc $\beta$ 1-R	Glicoproteínas, glicolípídios
2	Gal $\beta$ 1-4GlcNAc $\beta$ 1-R	Glicoproteínas, glicolípídios
3	Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\alpha$ 1-R	Glicolípídios
4	Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-R	Glicolípídios
5	Gal $\beta$ 1-3Gal $\beta$ 1-R	Estrutura sintética
6	Gal $\beta$ 1-4Glc $\beta$ 1-R	Glicoproteínas, glicolípídios

Fonte: Adaptado de Oriol, 1995.

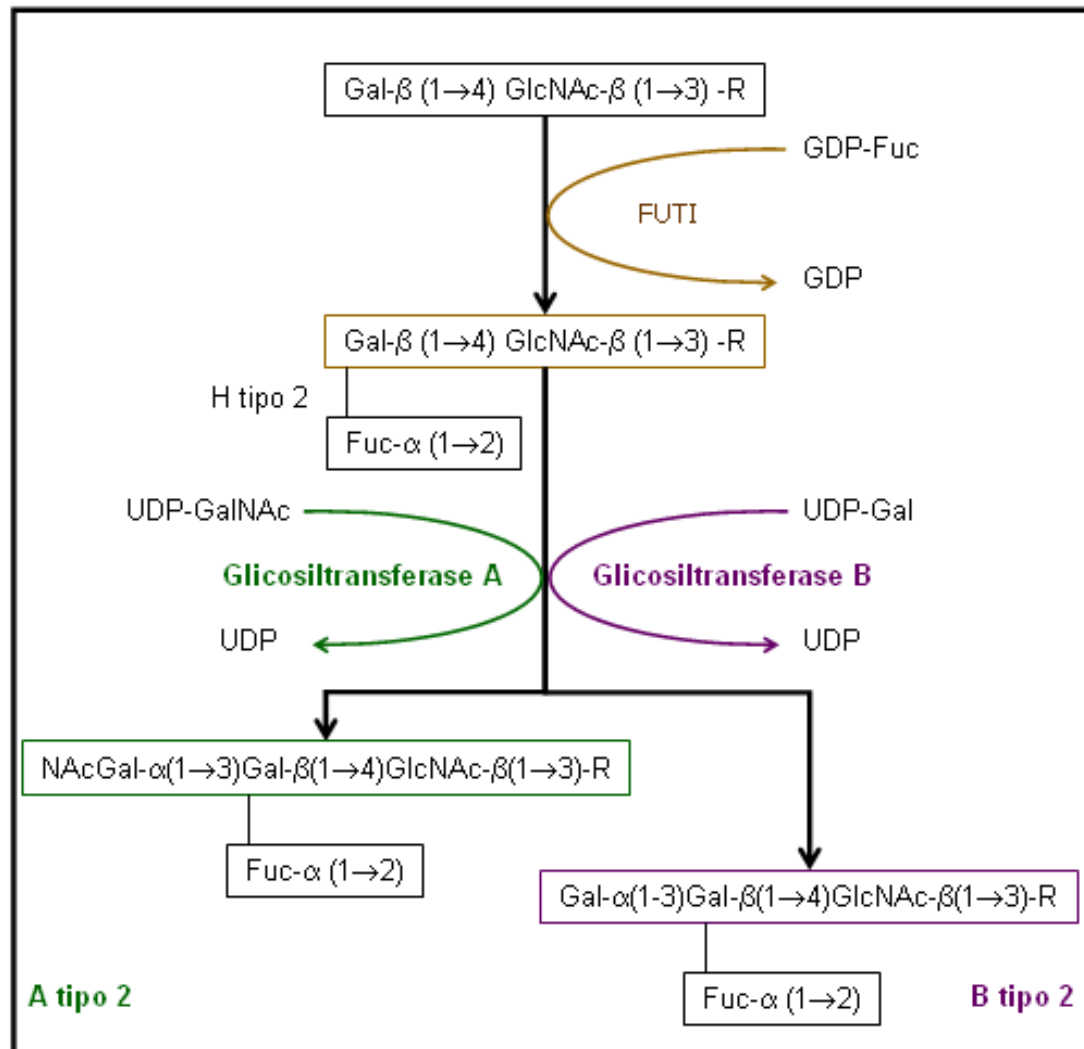


Figura 4. Biossíntese dos glicoconjugados ABH sob controle das glicosiltransferases FUTI, A e B a partir do oligossacarídeo tipo 2. Adaptado de Mattos, 2000.

Dessa forma, nos indivíduos do grupo A cujos genótipos podem ser *AA* ou *AO*, o gene *A* produz uma enzima funcional, a qual dará origem ao antígeno A tipo 2. Nos indivíduos do grupo B, os quais são portadores dos genótipos *BB* ou *BO*, o gene *B* também codificará uma enzima funcional encarregada da síntese do antígeno B. Naqueles portadores do grupo AB, ambas as enzimas são expressas e portanto, ocorre a síntese dos antígenos A tipo 2 e B tipo 2. Por outro lado, nos indivíduos do grupo O, cujo genótipo sempre é *OO*, não ocorre expressão das transferases funcionais encontradas nos grupos A e B. O alelo *O* do gene ABO codifica uma glicosiltransferase anômala a qual é incapaz de modificar o antígeno H tipo 2. Portanto, esses indivíduos expressam apenas o antígeno H tipo 2 nos eritrócitos (DANIELS, 1995).

O sistema histo-sangüíneo ABO difere dos demais sistemas de grupos sangüíneos não somente pelos aspectos genéticos, de expressão tecidual e de importância médica, mas também imunológicos. É o único sistema que contém, além dos antígenos A e B, os anticorpos anti-A, anti-B e anti-A,B. Assim, indivíduos do grupo A possuem anticorpos anti-B e os do grupo B, anti-A. Os indivíduos do grupo AB não os expressam, mas aqueles do grupo O expressam anti-A, anti-B e anti-A,B (SCHENKEL-BRUNNER, 2000).

Os anticorpos do sistema histo-sangüíneo ABO foram inicialmente considerados “naturais” e acreditava-se que os mesmos resultavam da expressão de outros genes ligados ao *locus ABO* (MIELKE, 2006). Atualmente não há dúvidas de que moléculas estruturalmente semelhantes aos antígenos A e B e que estão presentes em microrganismos que colonizam o trato gastrintestinal, em alimentos e no meio ambiente, sejam as responsáveis pelo contínuo estímulo do sistema imune,

o que permite a expressão desses anticorpos de forma “imune” e não natural (DANIELS, 1995; HENRY;SAMUELSSON, 2000; MIELKE *et al.*, 2006). Um dos argumentos a favor visã resultado do fato de que os títulos dos anticorpos anti-A, anti-B e anti-A,B se elevam após o nascimento e atingem níveis máximos na fase adulta (DANIELS, 1995; SCHENKEL-BRUNNER, 2000).

*Status Secretor dos Glicoconjugados ABH*

---

### *Status secretor dos glicoconjugados ABH*

O *status* secretor é definido pela identificação de dois fenótipos que apresentam herança mendeliana e que são controlados pelos alelos do gene *FUT2* (ORIOLO, 1995). Com base nesse *status*, os indivíduos podem ser classificados como secretores positivos (secretores) ou secretores negativos (não secretores). Os secretores positivos possuem a habilidade de secretar, juntamente com outras substâncias, os glicoconjugados com especificidade H, A e B, enquanto os secretores negativos, não. Com base nos fundamentos da genética clássica, o fenótipo secretor positivo é considerado um traço dominante enquanto o secretor negativo, um traço recessivo (DANIELS, 1995). A figura 5 ilustra as diferenças entre secretores positivos e secretores negativos.

O gene *FUT2* codifica a enzima funcional  $\alpha$ 1-2 fucosiltransferase contendo 332 aminoácidos, a qual é capaz de fucosilar o oligossacarídeo precursor do tipo 1, dando origem ao antígeno H tipo 1 e essa molécula por sua vez, pode ser glicosilada pelas glicosiltransferases codificadas pelos alelos funcionais do gene *ABO* (ORIOLO, 1995; SCHENKEL-BRUNNER, 2000). Portanto, de maneira semelhante ao que ocorre nos eritrócitos, o antígeno A é sintetizado pela enzima  $\alpha$ -2-D-N-Acetilgalactosaminiltransferase codificada pelo alelo A, e o antígeno B, pela  $\alpha$ -3-D-Galactosiltransferase, codificada pelo alelo B (SCHENKEL-BRUNNER, 2000).

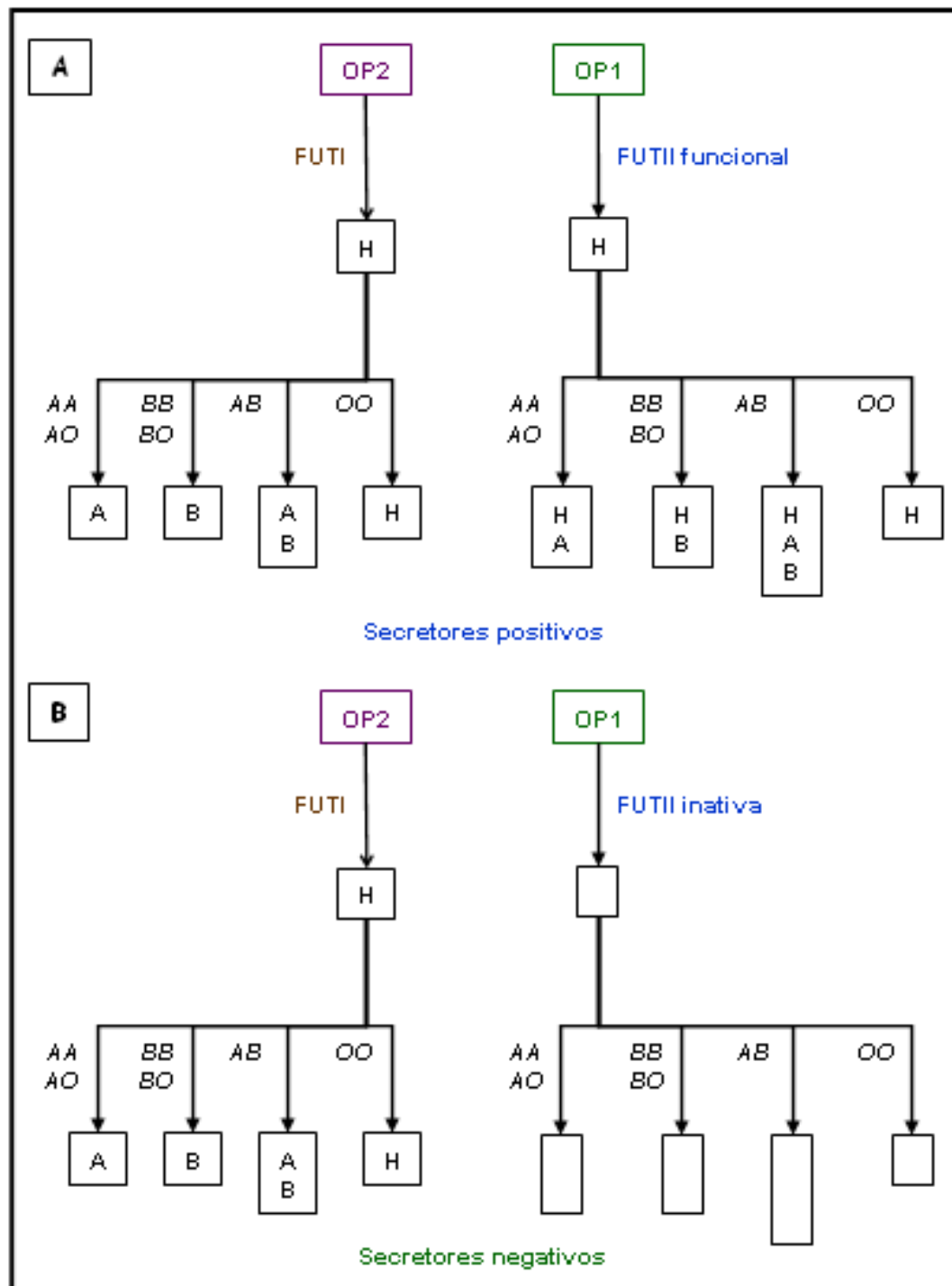


Figura 5. Os secretores positivos (A) expressam dos glicoconjugados ABH nos eritrócitos, e nas secreções. Os secretores negativos (B) não o fazem nas secreções devido à inativação do gene *FUT2*. Adaptado de Mattos, 2000.

As secreções e outros tecidos dos portadores do *status* secretor positivo contém os mesmos antígenos do sistema ABO presentes nos eritrócitos, mas oriundos de oligossacarídeos precursores diferentes. Dessa forma, indivíduos do grupo A expressam os antígenos H tipo 1 e A tipo 1, do grupo B expressam H tipo 1 e B tipo 1 e aqueles do grupo O expressam apenas o H tipo 1. Já os indivíduos do grupo AB secretam H tipo 1, A tipo 1 e B tipo 1 (DANIELS, 1995; SCHENKEL-BRUNNER, 2000). A figura 6 ilustra as vias biossintéticas responsáveis pela expressão dos glicoconjugados ABH a partir dos oligossacarídeos precursores do tipo 1.

Os portadores do *status* secretor negativo são incapazes de expressar esses antígenos nas secreções. Essa incapacidade decorre do fato que nesses indivíduos não há uma enzima FUTII funcional capaz de fucosilar o oligossacarídeo precursor do tipo 1, mesmo que as glicosiltransferases codificadas pelos alelos do gene ABO estejam presentes (DANIELS, 1995; ORIOL, 1995; SCHENKEL-BRUNNER, 2000). Diferentes alterações no gene *FUT2* foram relatadas mas a substituição G428A no exon dois desse gene mostrou-se mais freqüente em todas as populações analisadas (SVENSSON *et al.*, 2000), inclusive na região noroeste do Estado de São Paulo (CINTRA; MATTOS, 2006). A figura 7 ilustra a base molecular do *status* secretor.

A importância clínica do sistema histo-sangüíneo ABO para várias áreas da medicina está bem estabelecida. Os anticorpos anti-A, anti-B e anti-A,B podem reagir de maneira específica e com alta afinidade com seus respectivos antígenos específicos. Como conseqüência, reações hemolíticas transfusionais graves,



rejeição hiperaguda do enxerto e até doença hemolítica perinatal nos casos de incompatibilidade materno-fetal podem ser desencadeadas (HARMENING, 2000).

A importância biológica imposta pela natureza ao sistema histo-sangüíneo ABO e ao status secretor ainda é objeto de acaloradas discussões. A presença dos alelos funcionais dos genes *FUT1*, *FUT2* e *ABO* se relaciona não somente com o perfil de glicoconjugados ABH que cada indivíduo expressa mas também com os anticorpos presentes no plasma. Essa situação peculiar pode ter tido um grande impacto na geração, na diversificação e na manutenção do polimorfismo desse sistema ao longo da existência da espécie humana (HENRY;SAMUELSSON, 2000). Há inúmeras evidências que reforçam a visão de que o polimorfismo resultante das interações epistáticas entre o gene *ABO* com os genes *FUT1* e *FUT2* pode influenciar a suscetibilidade ou mesmo a resistência a doenças infecciosas, parasitárias e outras. Em alguns casos, esse polimorfismo pode representar apenas um fator adicional, mas em outros ele parece de fato ter um papel de destaque na relação parasito-hospedeiro (BLANCHER *et al.*, 1997; HENRY;SAMUELSSON, 2000; HENRY, 2001; BELLAMY, 2004; MIELKE *et al.*, 2006).

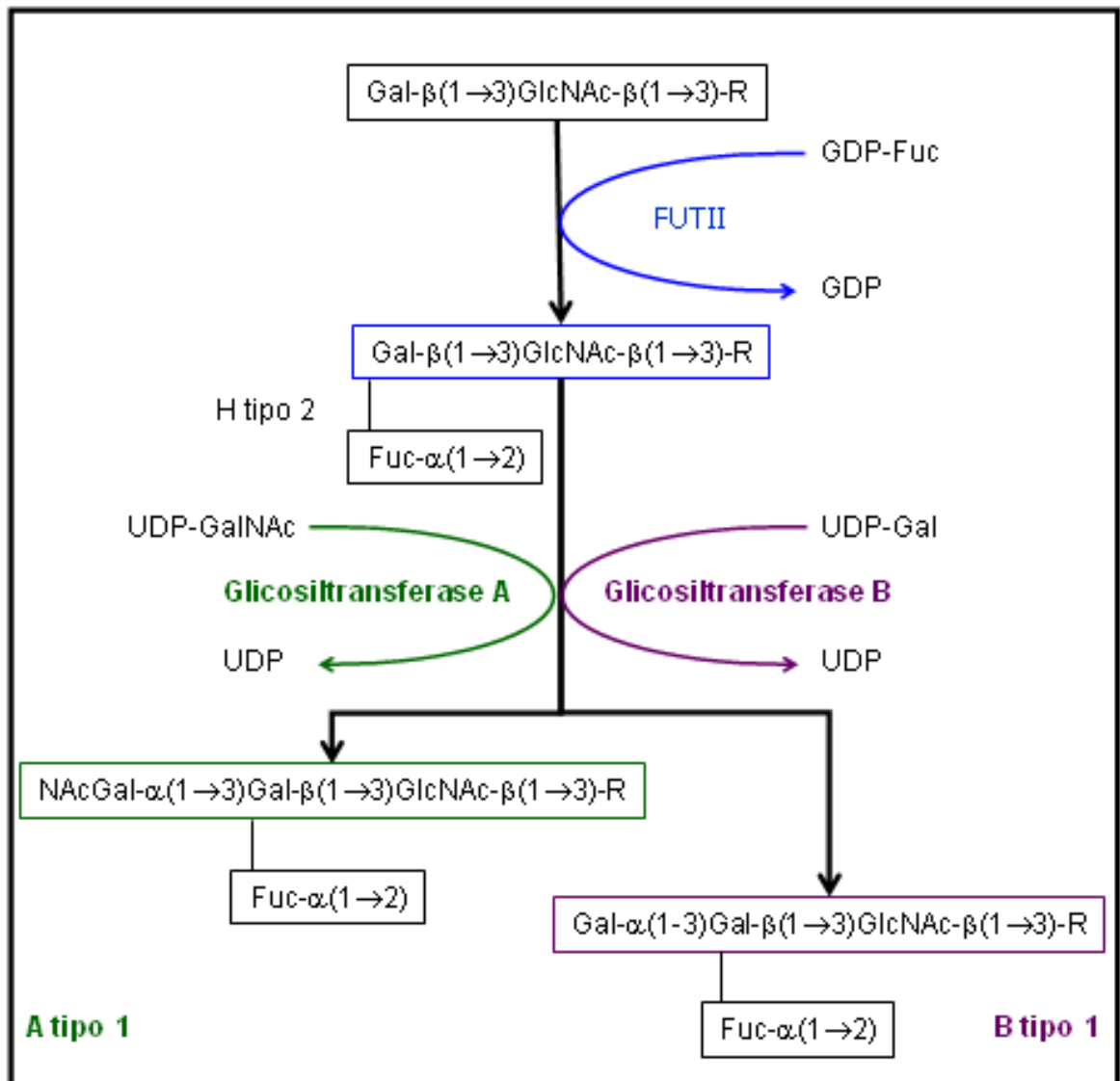


Figura 6. Biossíntese dos glicoconjugados ABH sob controle das glicosiltransferases FUTII, A e B a partir do oligossacarídeo tipo 1.

Adaptado de Mattos, 2000.

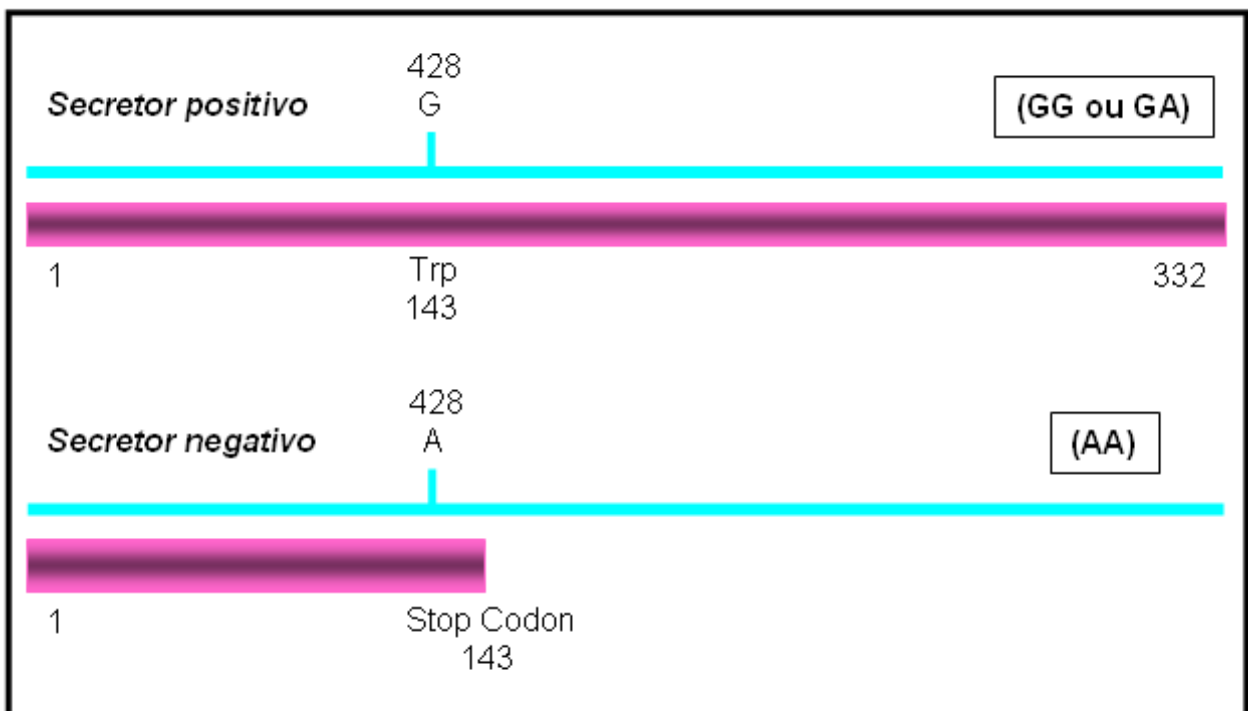


Figura 7. A substituição G428A no *exon* dois do gene *FUT2* cria um códon *stop* que determina a expressão de uma enzima inativa.

Adaptado de Shenkell-Bruner, 2000.

### *Relações entre os glicoconjugados ABH e microrganismos*

As relações que os seres humanos mantêm com os microrganismos que colonizam a sua superfície corporal e suas mucosas compreendem um *continuum*. Os benefícios resultantes dessas relações podem ser mútuos (simbiose), favorecer um lado, sem necessariamente prejudicar o outro (comensalismo), e ainda resultar em marcantes prejuízos para o hospedeiro (parasitismo) (SAVAGE, 1977).

O intestino humano é o órgão mais densamente povoado por microrganismos, comparado aos demais órgãos, e a microbiota nele presente, que além de complexa, apresenta distribuição geográfica característica (SAVAGE, 1977). Dentre os fatores envolvidos nas interações entre o homem e os microrganismos que habitam seu trato gastrintestinal, encontra-se o repertório de glicoconjugados expressos pelas células epiteliais, os quais desemp

receptores para microrganismos patogênicos e não patogênicos (KARLSSON, 1986; HOOPER; GORDON, 2001; HOOPER, 2001).

As vias biossintéticas responsáveis pela expressão dos glicoconjugados ABH no trato gastrintestinal humano foram elucidadas, com base na análise de glicolipídios (ANGSTROM *et al.*, 2004). O tipo e o tamanho dos glicoconjugados expressos a partir do oligossacarídeo precursor do tipo 1 resultam das reações de glicosilação controladas pelas enzimas codificadas pelos genes *ABO* e *FUT2*.

As modificações que ocorrem nos oligossacarídeos precursores, como resultado da ação dessas glicosiltransferases, restringem a extensão e a ramificação dos glicoconjugados ABH do trato gastrintestinal humano (HENRY *et al.*, 1994; HENRY *et al.*, 1997; HENRY, 2001; ANGSTROM *et al.*, 2004). Portanto, diferentemente do que ocorre nos eritrócitos, nos quais as formas alongadas e ramificadas destes glicoconjugados predominam, os glicolipídios do intestino delgado são restritos em tamanho e estrutura, mas com maior grau de diversificação, devido às interações entre as glicosiltransferases dos genes *ABO* e *FUT2* (HENRY, 2001; ANGSTROM *et al.*, 2004).

A origem da restrição e do controle da glicosilação por essas glicosiltransferases é desconhecida, mas cada diferente glicoconjugado por elas diversificado pode representar um potencial receptor ao qual um microrganismo específico possa aderir (KARLSSON, 1986; LANNE *et al.*, 1995; HOOPER; GORDON, 2001). É possível que as variações nos glicoconjugados ABH expressos no trato gastrintestinal humano tenham se desenvolvido como resultado de tensão biológica e pressão evolutiva, e que os mesmos possam desempenhar importante papel nas interações com microrganismos patogênicos e não patogênicos.

A aderência dos microrganismos a alvos específicos expressos nos tecidos do hospedeiro, mediada pelas interações entre os glicoconjugados e as adesinas, parece representar um fator crucial na patogênese de muitas infecções (FALK *et al.*, 1998). Além de contribuir para a definição do espectro de hospedeiros que um dado microrganismo pode infectar, essas interações favorecem o tropismo tecidual bem como influenciam o grau de suscetibilidade de cada hospedeiro (KARLSSON, 1986; HENRY, 2001).

De fato, vários estudos epidemiológicos têm dado suporte a essas proposições. Foi demonstrado que indivíduos do tipo sanguíneo O apresentam maior suscetibilidade à infecção pelo bacilo *Helicobacter pylori* (HENRIKSSON *et al.*, 1993; LIN *et al.*, 1998; MATTOS *et al.*, 2002). Também foi observada maior suscetibilidade de indivíduos com o *status* secretor negativo à infecção por cepas uropatogênicas de *Escherichia coli* (SHEINFELD *et al.*, 1989).

Acredita-se que os glicoconjugados fucosilados H tipo 1, expressos em grande quantidade na mucosa gástrica dos indivíduos do tipo O, e secretores positivos, constituem potenciais receptores aos quais se ligam adesinas presentes no *H. pylori* (BÓREN *et al.*, 1993; FALK *et al.*, 1994; BÓREN *et al.*, 1994; ALKOUT *et al.*, 1997; ILVER *et al.*, 1998). Há ainda demonstrações de que as cepas uropatogênicas de *E. coli* utilizam adesinas que interagem com os glicoconjugados expressos nas células uroteliais (WU *et al.*, 1996; STAPLETON *et al.*, 1998).

A literatura pertinente contém muitos relatos epidemiológicos e experimentais mostrando que os glicoconjugados ABH podem atuar como potenciais receptores para os agentes etiológicos de doenças bacterianas, mas são escassos, entre as publicações brasileiras, os estudos de associação do sistema histo-sangüíneo ABO e do *status* secretor com doenças parasitárias, especialmente, a toxoplasmose.

Um dos primeiros estudos que avaliou a frequência de anticorpos anti-*T. gondii* e os grupos sanguíneos ABO, foi conduzido em doadores de sangue na Tanzânia (GILL, 1985). Os autores encontraram alta frequência de sorologia positiva para a toxoplasmose (38%), mas não verificaram diferenças significantes na distribuição dos grupos sanguíneos ABO, embora tenham observado anticorpos anti-*T. gondii* em 50% dos indivíduos do grupo AB. Em 1989, um estudo realizado na Noruega relatou, pela primeira vez, prevalência de testes positivos para anticorpos anti-*T. gondii* em indivíduos do grupo B ( $p = 0,03$ ), recrutados de várias áreas daquele país (MIDTVEDT;VAAGE, 1989). Por outro lado, Lecolier e colaboradores não encontraram relação entre a presença de anticorpos anti-*T. gondii* e grupos sanguíneos ABO em gestantes francesas (LECOLIER *et al.*, 1990).

Alta frequência de anticorpos anti-*T. gondii* de classe IgG também foi observada em doadores de sangue do grupo AB e do sexo masculino, em Cuba (LOPES *et al.*, 1993). Outro estudo realizado na Rússia, na década passada, observou que 54% dos doadores de sangue do grupo AB apresentavam sorologia positiva com IgG anti-*T. gondii*, em comparação com 27% dos indivíduos do grupo O (ZHIBURT *et al.*, 1997). Recentemente, KOLBEKOVA e colaboradores (2007) encontraram associação significativa entre a presença de anticorpos anti-*T. gondii* com os grupos B e AB em militares da República Tcheca. A tabela 3 resume os resultados desses estudos.

Embora alguns desses estudos tenham demonstrado diferenças significantes nas frequências dos grupos B e AB em indivíduos com sorologia positiva para toxoplasmose, e apontem o antígeno B como um potencial candidato a receptor para o *T. gondii* no trato gastrintestinal (MIDTVEDT; VAAGE, 1989; LOPES *et al.*, 1993), seus resultados, além de controversos, podem ser questionados e considerados

inconclusivos, pois os grupos sanguíneos ABO foram analisados isoladamente. Sabe-se que a expressão dos glicoconjugados ABH não está restrita aos eritrócitos, mas se dá de forma integrada, sob controle dos genes *ABO* e *FUT2*, em outros tecidos e secreções, criando perfis diferenciados de glicoconjugados ABH (ORIOLO, 1995). Além disso, a variabilidade nas glicosiltransferases codificadas pelos alelos desses genes pode alterar a competição dessas enzimas pelos oligossacarídeos precursores e criar outros perfis diferenciados de glicoconjugados no trato gastrointestinal, os quais podem inclusive variar de acordo com a origem étnica (HENRY, 2001). Portanto, esses sistemas devem ser analisados em conjunto, congregando sempre que possível, métodos sorológicos e moleculares para que se obtenha melhor definição dos fenótipos ABO e do *status* secretor. Essa estratégia permite inferir, com maior segurança, o perfil de glicoconjugados relacionados a esses sistemas, expresso no trato gastrointestinal.



Tabela 3. Casuística analisada e resultados com sorologia reagente relatados nos estudos que investigaram a associação entre o sistema histo-sangüíneo ABO e a presença de anticorpos anti-

## Objetivos



## Objetivos

Diante da importância epidemiológica da infecção por *T. gondii* em gestantes, este estudo teve como objetivos:

1. Verificar as frequências dos fenótipos eritrocitários do sistema histo-sangüíneo ABO e genótipos do status secretor em gestantes com e sem anticorpos anti-*T. gondii*.
2. Verificar se um ou mais perfis de glicoconjugados expressos no trato gastrintestinal, relacionados a esses marcadores genéticos e inferidos a partir de seus fenótipos e genótipos possam ser referidos como fatores de suscetibilidade ou resistência à infecção por *T. gondii*.

## Resultados



## Resultados

Os resultados desse trabalho encontram-se presentes nos artigos e resumos apresentados em eventos científicos abaixo relacionados.

### Artigos:

1. Lack of association between ABO histo blood groups, Secretor Status and anti-*Toxoplasma gondii* antibodies among pregnant women from the Northwestern Region of Sao Paulo State, Brazil.

**Cinara de Cássia Brandão de Mattos**, Juliana Rodrigues Cintra, Ana Iara da Costa Ferreira, Lígia Consentino Junqueira Franco Spegiorin, Kátia Jaira Galisteu, Ricardo Luiz Dantas Machado, Luiz Carlos de Mattos.

Aceito para publicação *Archives of Medical Science*, ISSN 1896-9151.

2. Prevalência e fatores de risco associados à toxoplasmose em grávidas e suas crianças no Noroeste Paulista, Brasil.

Kátia Jaira Galisteu, **Cinara de Cássia Brandão de Mattos**, Alana Garcia Leal Lélis, Marília Pilotto de Oliveira, Lígia Cosentino Junqueira Franco Spegiorin, Patrícia Jordão, Ana Paula Zago, Patrícia Maluf Cury, Luiz Carlos de Mattos, Andréa Regina Baptista Rossit, Carlos Eugênio Cavasini, Ricardo Luiz Dantas Machado.

Rev Panam Infectol 2007;9(4):24-29

[http://www.revista-api.com/4%20edicao%202007/pgs/art\\_4%200407.html](http://www.revista-api.com/4%20edicao%202007/pgs/art_4%200407.html)

## Resumos Apresentados em Eventos Internacionais e Nacionais:

1. **BRANDÃO DE MATTOS, CC**, CINTRA, JR, FERREIRA, AIC, SPEGIORIN, LCJF, GALISTEU, KJ, MACHADO, RLD, MATTOS, LC.  
Association between ABO histo blood groups, Secretor status and anti-*Toxoplasma gondii* antibodies among pregnancies women from the North-western region of Sao Paulo States, Brazil In: 44o Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2008, Porto Alegre. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Porto Alegre: Gráfica e Editora Pallotti, 2008. v.41 Sup. p.184 – 184
2. RODRIGUES, A. C. F., UEZATO, S., VONO, M. B., PANDOSSIO, T., SPEGIORIN, LCJF, **BRANDÃO DE MATTOS, CC**, MATTOS, LC.  
Associação entre anticorpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* e os tipos sanguíneos ABO em gestantes. In: 44o Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2008, Porto Alegre. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Gráfica e Editora Palotti, 2008. v.41 Sup. p.183 – 183
3. **BRANDÃO DE MATTOS, CC**, SPEGIORIN, LCJF, MACHADO, RLD, MATTOS, L C, PEREIRA-CHIOCCOLA, VL.  
Diagnóstico molecular por PCR para toxoplasmose em gestantes - relato de 12 casos. In: II Jornada de Obstetrícia e Ginecologia da SOGESP – Região Noroeste/Sudoeste, 2008, São José do Rio Preto, SP.
4. **BRANDÃO DE MATTOS, CC**, CINTRA, JR, FERREIRA, AIC, SPEGIORIN, LCJF, GALISTEU, KJ, MACHADO, RLD, MATTOS, LC.  
Fenótipos ABO, Status Secretor e Infecção por *Toxoplasma gondii* em Gestantes - Um Estudo de Associação In: II Jornada de Obstetrícia e Ginecologia da SOGESP, 2008, São José do Rio Preto, SP – **Pôster Premiado**.
5. **BRANDÃO DE MATTOS, CC**, FERREIRA, AIC, SPEGIORIN, LCJF, GALISTEU, KJ, MACHADO, RLD, MATTOS, LC.  
Perfil epidemiológico de gestantes com sorologia reagente e não reagente para toxoplasmose. In: II Jornada de Obstetrícia e Ginecologia da SOGESP, 2008, São José do Rio Preto, SP.

6. Gonçalves, MAS, SPEGIORIN, LCJF, **BRANDÃO DE MATTOS, CC**, MATTOS, LC.  
Prevalência de testes sorológicos em gestantes da região Noroeste do Estado de São Paulo. In: II Jornada de Obstetrícia e Ginecologia da SOGESP, 2008, São José do Rio Preto, SP.
7. **BRANDÃO DE MATTOS, CC**, SPEGIORIN, LCJF, FERREIRA, AIC, FELTRIN, AP, FRAGA, VD, MACHADO, RLD, MATTOS, LC.  
ABO Red Blood Cell phenotypes, secretor status and anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in pregnant women. In: 53 Congresso Brasileiro de Genética, 2007, Águas de Lindóia - SP. *Resumos do 53º Congresso Brasileiro de Genética*. Ribeirão Preto. Sociedade Brasileira de Genética, 2007. v.1. p.11 – 11. ISSN 9788589109062
8. **BRANDÃO DE MATTOS, CC**; CINTRA, JR; SILVA, F; GALISTEU, KJ; LELIS, AGL; OLIVEIRA, MP; FRAGA, VD; CONCEIÇÃO, LM; SPEGIORIN, LCJF; MACHADO, RLD; MATTOS, LC.  
ABH glycoconjugates are not associated with the presence of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies. In: 12th International Congress on Infectious Diseases, 2006, Lisboa. *International Journal of Infectious Diseases*. United Kingdom : Elsevier, 2006. v. 10. p. S303-S303.  
[http://www.isid.org/downloads/12th\\_icid\\_absunday.pdf](http://www.isid.org/downloads/12th_icid_absunday.pdf)
9. **BRANDÃO DE MATTOS, CC**; SPEGIORIN, LCJF; FERREIRA, AIC; FELTRIN, AP; FRAGA, VD; GALISTEU, KJ; MACHADO, RLD; MATTOS, LC.  
Association between ABO blood cell phenotypes, secretor status and anti-*Toxoplasma gondii* antibodies among pregnant women from northeast region of São Paulo, Brazil. In: Simpósio Internacional em Imunologia das Doenças Tropicais, 2007 Bauru, SP.
10. GALISTEU, KJ; **BRANDÃO DE MATTOS, CC**; LELIS, AGL; OLIVEIRA, MP; FRAGA, VD; SPEGIORIN, LCJF; ROSSIT, ARB; CAVASINI, CE; MATTOS, LC; MACHADO, RLD.  
Prevalência e fatores de risco associados à toxoplasmose em grávidas no noroeste paulista, Brasil. In: XLIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2007, Campos do Jordão. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2007. v. 40. p. 176-176.

Artigo

Manuscript of original paper

**Falta de associação entre o sistema histo-sangüíneo ABO, o Status Secretor e anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* em gestantes da região noroeste do Estado de São Paulo, Brasil**

Mattos CCB<sup>1,5</sup>, Cintra JR<sup>2,5</sup>, Ferreira AIC<sup>5</sup>, Spegiorin LCJF<sup>3</sup>, Galisteu KJ<sup>4</sup>, Machado RLD<sup>4</sup>, Mattos LC<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Genética – IBILCE – UNESP

<sup>2</sup>Mestre do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – FAMERP

<sup>3</sup>Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – FAMERP

<sup>4</sup>Centro de Investigação de Microrganismos – Departamento de Dermatologia, Doenças Infecciosas e Parasitárias – FAMERP

<sup>5</sup>Laboratório de Imunogenética – Departamento de Biologia Molecular – FAMERP

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos

Laboratório de Imunogenética

Departamento de Biologia Molecular

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5416

15090-000 – São José do Rio Preto, SP

Fone: 55 17 – 3201-5854

E-mail: [luiz.carlos@famerp.br](mailto:luiz.carlos@famerp.br)

Trabalho desenvolvido no Laboratório de Imunogenética e no Centro de Investigação de Microrganismos da FAMERP.

Apoio financeiro: BAP-FAMERP 2005/2006 & CNPq 131228/2007-2

Agradecimentos: Às gestantes que participaram desse estudo, à Valéria Daltibari Fraga, Luciana Moran Conceição, Fernanda da Silva e Angelita Feltrin pelo suporte técnico nas análises. A David Hewit pela versão em inglês. Ao Prof. Dr. José Antônio Cordeiro pelo suporte nas análises estatísticas. CCBM é aluna de Mestrado em Genética IBILCE-UNESP e bolsista do Ministério da Ciência e Tecnologia – CNPq, Brasil.



## Resumo

O *Toxoplasma gondii* infecta os seres humanos dentre outras vias, pelo trato gastrointestinal, um local onde se dá a expressão do perfil de glicoconjugados ABH sob controle da enzima  $\alpha$ -2-L-Fucosiltransferase (FUTII) codificada pelo gene *FUT2* (19q13.3). A presença da FUTII define o status secretor positivo, o qual é relacionado aos fenótipos eritrocitários ABO. Diante da importância epidemiológica e clínica da infecção pelo *T. gondii*, o objetivo desse trabalho foi testar a hipótese de que o perfil de glicoconjugados ABH expresso no trato gastrointestinal está associado à infecção por esse parasito. Foram selecionadas 367 gestantes atendidas no Ambulatório de Gestação de Alto Risco do Hospital de Base da Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto. Duas amostras de sangue, uma sem e outra com anticoagulante foram coletadas. A fenotipagem eritrocitária ABO e a detecção dos anticorpos anti-*T. gondii* foram realizadas pelo método hemaglutinação. A identificação do *status* secretor foi feita pelo método PCR-RFLP. As diferenças nas frequências do *status* secretor positivo e negativo e dos fenótipos eritrocitários ABO, isoladamente ou em conjunto, não foram estatisticamente significantes na presença e na ausência desses anticorpos ( $p=0,26$ ). Esses resultados sugerem que o perfil de glicoconjugados ABH expressos no trato gastrointestinal sob controle do gene *FUT2* não está associado à presença de anticorpos anti-*T. gondii*.

Palavras-chave: grupos sanguíneos ABO; *status* secretor; toxoplasmose; *Toxoplasma gondii*; gestação de alto risco; sistema público de saúde.

## Abstract

*Toxoplasma gondii* infects humans in several manners including by the gastrointestinal tract where the  $\alpha$ -2-L-Fucosyltransferase (FUTII) coded by *FUT2* (19q13.3) controls the expression of the ABH glycoconjugates profile. Presence of FUTII defines the positive secretor status which is associated to ABO erythrocytic phenotypes. Due to the epidemiological and clinical importance of *T. gondii* infection, the aim of this work was to test the hypothesis that the ABH glycoconjugate profile expressed in the gastrointestinal tract is associated to infections by this parasite. A total of 367 pregnant women from the High-Risk Pregnancy Clinical of the University Hospital de Base in São José do Rio Preto were enrolled in this study. Two blood samples were drawn with only one mixed with anticoagulant. The ABO erythrocytic phenotyping and detection of anti-*T. gondii* antibodies were achieved by the hemagglutination method. Identification of the secretor status was by the PCR-RFLP method. Differences in the positive and negative secretor status and ABO erythrocytic phenotypes, either in isolation or in association, were not statistically significant in respect to the presence or absence of these antibodies (p-value =0.26). These results suggest that the ABH glycoconjugate profile expressed in the gastrointestinal tract under control of the *FUT2* gene is not associated to anti-*T. gondii* antibodies.

Key-words: ABO blood groups; secretor status; toxoplasmosis; *Toxoplasma gondii*; high-risk pregnancy; public health service.

## Introdução

A investigação contemporânea da infecção pelo *Toxoplasma gondii* tem dedicado especial atenção às gestantes e neonatos devido aos riscos de transmissão congênita e suas seqüelas (Holfeld *et al.*, 1990, Raeber *et al.*, 1995, Morris & Croxson, 2004; Vela-Amieva *et al.*, 2005). A prevalência de infecção por esse parasito está bem estabelecida em todas as regiões brasileiras e verifica-se que seus índices variam de 22,8% a 71,5% (Sobrinho *et al.*, 1971; Cerqueira *et al.*, 1998; Rey & Ramalho, 1999; Galisteu *et al.*, 2007).

A resistência à infecção pelo *T. gondii* depende tanto da imunidade inata quanto da adaptativa (Derouin, 1992). Os anticorpos da classe IgM representam um importante marcador de infecção aguda para as gestantes e congênita para os neonatos, enquanto os de classe IgG são importantes marcadores de imunidade para gestantes (Camargo, 1975; Chardés *et al.*, 1990). Portanto, a identificação de anticorpos específicos constitui uma importante evidência de infecção pregressa ou presente, embora a persistência de anticorpos IgM possa dificultar a correta interpretação do diagnóstico laboratorial (Rilling *et al.*, 2003).

O *T. gondii* infecta os seres humanos utilizando como uma de suas rotas de infecção o trato gastrointestinal e sua aderência a receptores específicos é um fator importante para a patogênese da toxoplasmose (Ortega-Barria & Boothroyd, 1999; Carruthers *et al.*, 2000). Estudos experimentais demonstraram que este protozoário liga-se por meio de suas roptrias, a N-Acetilglicosamina e galactose conjugada à albumina marcada com partículas de ouro (Carvalho *et al.*, 1991). A N-Acetilglicosamina e galactose estão presentes em glicoproteínas e glicolipídios do trato gastrointestinal e a expressão dessas moléculas se relaciona, pelo menos em parte, com o perfil de glicoconjugados ABH dos portadores do status secretor positivo (Schenkel-Brünner, 2000). Esses dois eventos, a entrada do *T. gondii* pelo trato gastrointestinal e a expressão dos glicoconjugados ABH, ocorrem no mesmo órgão e podem estar associados entre si.

O status secretor dos glicoconjugados ABH é um caráter genético que permite a classificação dos seres humanos em secretores positivos e secretores negativos (Oriol, 1995). A base molecular dessa diferença resulta da substituição G428A no exon 2 do gene *FUT2* (19q13.3) (Svensson *et al.*, 2000). Os secretores positivos (GG ou GA) expressam a enzima  $\alpha$ -2-L-Fucosiltransferase (FUTII) a qual controla a

expressão dos glicoconjugados ABH nos tratos gastrintestinal e respiratório (Schenkel-Brunner, 2000; Fujitani et al., 2000). Os secretores negativos são incapazes de secretar esses glicoconjugados devido à homozigose do alelo A, a qual inativa a enzima FUTII (Henry, 2001).

As enzimas codificadas pelos genes *FUT2* e *ABO* (9q34.1) agem de forma seqüencial e criam perfis de glicoconjugados ABH nos tratos gastrintestinal e respiratório, os quais diferem daqueles presente nos eritrócitos e que definem os fenótipos do sistema ABO (Oriol, 1995; Henry, 2001). A enzima FUTII adiciona uma molécula de fucose ao oligossacarídeo precursor do tipo 1 para formar o antígeno H tipo 1. Esse antígeno constitui o substrato que quando glicosilado pelas enzimas codificadas pelos genes *A* e *B* do locus ABO, com a inserção de  $\alpha$ -3-D-Nacetilgalactosamina ou  $\alpha$ -3-D-Galactose, dará origem aos antígenos A ou B tipo 1, respectivamente (Oriol, 1995; Schenkel-Brünner, 2000). Como conseqüência, os indivíduos secretores positivos do tipo A expressam glicoconjugados H e A, do grupo B, H e B, do grupo AB, H, A e B e do grupo O, apenas o H (Schenkel-Brünner, 2000).

Glicoconjugados ABH semelhantes àqueles expressos nos tratos gastrintestinal e respiratório também são encontrados nos eritrócitos. Nestas células a síntese se dá sob controle da enzima  $\alpha$ -2-L-Fucosiltransferase (FUTI) codificada pelo gene *FUT1* a partir de oligossacarídeo precursor do tipo 2 (Oriol, 1995). Embora sejam relacionados, os oligossacarídeos precursores dos tipos 1 e 2 apresentam diferenças em suas conformações espaciais as quais podem ser reconhecidas por anticorpos monoclonais específicos bem como por adesinas expressas por microrganismos (Henry, 2001).

O perfil de glicoconjugados ABH expressos nos tratos gastrintestinal e respiratório pode ser inferido a partir da genotipagem *FUT2* combinada à fenotipagem eritrocitária do sistema ABO (Svensson et al., 2000; Henry, 2001). Cada glicoconjugado que compõe esse perfil pode atuar como um potencial receptor e influenciar a suscetibilidade ou a resistência a infecção por microrganismos (Karlsson, 1986; Henry, 2001). Portanto, a contribuição relativa desses glicoconjugados pode ser crucial para a invasão das células do hospedeiro pelo *T. gondii* e a identificação dos mesmos pode contribuir para o melhor entendimento da patogênese da toxoplasmose.

Estudos prévios realizados na Noruega (Midtvedt & Vaage, 1989), em Cuba (Lopes et al., 1993), na Rússia (Zhiburt et al., 1997) e na República Tcheca (Kolbekova et al., 2007) sugeriram que os indivíduos dos grupos B e AB apresentam elevada suscetibilidade à infecção pelo *T. gondii*, a partir da detecção de anticorpos de classe IgG específicos para esse parasito. Esses estudos também indicaram que o antígeno B poderia atuar como um potencial candidato a receptor para o *T. gondii* no trato gastrintestinal. Entretanto, esses relatos são inconclusivos pois se basearam apenas na identificação do fenótipo eritrocitário ABO e não incluíram nas análises, o gene *FUT2* como fator determinante do status secretor positivo ou negativo. Diante da importância epidemiológica e clínica da infecção pelo *T. gondii*, o objetivo desse trabalho foi testar a hipótese de que o perfil de glicoconjugados ABH expresso no trato gastrintestinal está associado à infecção por esse parasito.

## **Casuística e métodos**

### ***Seleção das gestantes e coleta das amostras de sangue***

Foram selecionadas 367 gestantes caucasianas e não caucasianas, atendidas no Ambulatório de Gestação de Alto Risco do Hospital de Base da Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto, no período de outubro de 2005 a fevereiro de 2007. A auto-definição foi utilizada como critério de etnia e confrontada com as informações étnicas sobre as duas gerações anteriores. Como critério de exclusão, menores de 18 anos e portadores de outras doenças infecciosas e parasitárias não foram incluídas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Famerp (parecer 089/2005). Após a obtenção do termo de consentimento informado, foram coletadas duas amostras de sangue, uma sem e outra com anticoagulante, em tubos a vácuo.

### ***Fenotipagem ABO***

Os grupos sangüíneos ABO foram determinados pelo método de hemaglutinação em tubos, utilizando-se anti-soros comerciais para a tipagem direta e hemácias-padrão comerciais para a tipagem reversa (Biotest, São Paulo, SP – Brasil). Uma gota de uma suspensão de hemácias a 5% em solução salina estéril (NaCl, 09%), preparada para cada amostra coletada, foi misturada a uma gota de cada um dos anti-soros anti-A, anti-B e anti-A,B para a definição dos antígenos

eritrocitários. Duas gotas do plasma sanguíneo de cada amostra foi misturada a uma gota de cada uma das suspensões de hemácias-padrão a 5% dos grupos A<sub>1</sub> e B, para a identificação dos anticorpos anti-A e anti-B. Os tubos foram centrifugados a 3400 RPM por 1,5 minuto e a interpretação do resultado obtido foi baseada na presença ou na ausência de hemaglutinação. Em todos os procedimentos foram obedecidas rigorosamente às recomendações dos fabricantes dos reagentes utilizados.

### **Extração de DNA genômico**

O DNA genômico foi extraído por um método enzimático-salino (Miller et al, 1987). Os leucócitos separados foram lavados três vezes em solução salina tamponada (PBS) e incubados a 37° C por toda a noite com 20 µL de uma solução de proteinase K a 10%. O DNA foi precipitado em 2mL de NaCl 6M, lavado três vezes em álcool etílico absoluto e três vezes em álcool etílico a 70%, seguido da dissolução em 300 µL água MilliQ e estocagem a -20 °C até o momento do uso.

### **Genotipagem *FUT2***

Os genótipos *FUT2* resultantes da homozigose ou heterozigose da substituição G428A foram identificados pelo método PCR-RFLP, conforme protocolo de Svensson e colaboradores (2000). As reações de amplificação foram montadas com os oligonucleotídeos iniciadores verso: (5' CGC TCC TTC AGC TGG GCA CTG GA 3'); reverso (5' CGG CCT CTC AGG TGA ACC AAG AAG CT 3'), para diferenciação dos alelos G e A na posição 428 do gene *FUT2*. Cada reação compreendeu um volume final de 25 µL, contendo 10 mM de TRIS-HCL, 50 mM de KCl, 1,5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 20mM de cada dNTP, 10 pM de cada oligonucleotídeo iniciador, 0,5 U de Taq e 5 ng do DNA genômico. As condições de amplificação compreenderam pré-desnaturação a 94°C por 5 minutos, seguida de 35 ciclos (94°C por 1 minuto, 63°C por 1 minuto e 72°C por um minuto) e uma extensão adicional a 72°C por 5 minutos. O fragmento contendo 1033 pares de bases, após a digestão com a enzima *Ava* II, foi clivado em número variável de fragmentos de acordo com o alelo presente: 459, 295, 149 e 130 pares de bases para o alelo G, e 459, 425 e 149 pares de bases para o alelo A. A separação desses fragmentos foi feita em eletroforese em gel de agarose a 2%, corado com brometo de etídio, sob luz UV.

Portanto, indivíduos GG e GA foram considerados secretores e aqueles AA, não secretores dos glicoconjugados ABH.

### **Diagnóstico de infecção pelo *Toxoplasma gondii***

A presença de anticorpos anti-*T. gondii* foi detectada pelo testes sorológico hemaglutinação, disponível como kits comerciais (IMUNO HAI – Wama Diagnóstica). As instruções do fabricante foram seguidas de maneira criteriosa. Os resultados foram expressos em “reagente” e “não reagente” para a presença e a ausência de anticorpos anti-*T. gondii*, respectivamente.

### **Análise estatística**

Os dados foram analisados utilizando-se o teste qui-quadrado com o uso do software GraphPad Instat, versão 3.06, 2003.

### **Resultados**

Das 367 gestantes selecionadas, 155 (42,2%) eram caucasianas, 170 (46,3%) eram miscigenadas, 39 (10,6%) eram negróides, duas (0,54%) eram ameríndias e uma (0,27%) oriental. Não foram verificados casos discrepantes. A média de idade cronológica verificada foi igual a 26,4 anos (18 a 44).

Foram relatados casos de gestação anterior em 68,4% (251/367) das gestantes, sendo que 20,3% (51/251) deles revelaram ocorrência de filhos prematuros. O percentual de abortamento verificado foi igual a 25,8% (95/367), variando de um a cinco abortos. História prévia de transfusão de sangue foi informada por 12,2% (45/367) gestantes. Além disso, 37,9% (139/367) relataram ingerir carne crua e 23,9% (88/367), leite cru. A maioria das gestantes (87,2%; 320/367) revelaram possuir algum tipo de animal doméstico.

A distribuição global dos fenótipos eritrocitários ABO foi de 34,3% (A), 12,8% (B), 3,8% (AB) e 48,7% (O). As freqüências globais dos genótipos que definem o status secretor positivo (GG e GA) e secretor negativo (AA) foram iguais a 76,3% (280/367) e 23,7% (87/367), respectivamente. Esses valores são semelhantes àqueles verificados por Mattos e colaboradores (2001) para os fenótipos ABO e por Cintra & Mattos (2006), para o *status* secretor, em indivíduos não relacionados da região noroeste do estado de São Paulo ( $p > 0,05$ ).

A pesquisa de anticorpos anti-*T. gondii* demonstrou que 49,6% (182/367) eram reagentes e 50,4% (185/367) não reagentes pelo método de hemaglutinação passiva. Esse alto percentual de gestantes soros-reagentes é semelhante àqueles verificados em outros estudos realizados tanto no Estado de São Paulo bem como em outras regiões do Brasil.

A casuística foi dividida em dois grupos de acordo com a presença ou não de anticorpos anti-*T. gondii*, mas não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nas frequências dos grupos sanguíneos ABO ( $p=0,20$ ) e do status secretor ( $p=0,41$ ), quando considerados isoladamente. Como a ação conjunta dos genes *FUT2* e ABO de  $p=0,254$  ( $r=0,27406$ ),  $p=0,002$  ( $r=0,574347$ ) e ABO ( $p=0,22$ ) -  $p=0,416$  ( $r=0,109$ )



constituindo, também, uma característica filogenética do Apicomplexa (Hell, et al 2000; Ahn et al, 2001, Sibley, 2004; Alexander 2006; Huynh & Carruthers, 2006). O uso do trato gastrointestinal como rota de infecção e a ação do gene *FUT2* no trato gastrointestinal estimularam-nos a investigar se o perfil de glicoconjugados ABH associa-se à infecção pelo *T. gondii*.

Todas as gestantes parecem ser igualmente suscetíveis à infecção pelo *T. gondii* e esse fato é constatado quando se verifica a presença de anticorpos específicos anti-*T. gondii* em secretores positivos e negativos de todos os grupos sanguíneos ABO. Essa tendência para não associação permaneceu mesmo quando ambos os grupos de gestantes foram comparados para as variáveis gestações anteriores, filhos prematuros, história prévia de aborto, transfusão de sangue, ingestão de alimentos crus e animais domésticos.

No grupo com sorologia não reagente, foi verificado maior percentual de gestantes do grupo B, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa. Esse resultado é discordante das observações prévias de Midvedt & Vaage (1989), Lopes e colaboradores (1993), Zhiburt e colaboradores (1997) e Kobekova e colaboradores (2007) de que os indivíduos do grupo B são mais suscetíveis à infecção pelo *T. gondii*. Essa proposição não parece ser válida para a casuística brasileira, pois não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes em ambos os grupos de gestantes, mesmo quando o fenótipo eritrocitário B foi combinado ao status secretor positivo ou negativo. A falta de associação entre o fenótipo eritrocitário B e a infecção pelo *T. gondii* relatada nesse trabalho é concordante com as observações prévias de Gill (1985) e Lecolier e colaboradores (1990), os quais também não encontraram associação entre a presença de anticorpos anti-*T. gondii* e os fenótipos eritrocitário ABO em doadores de sangue da Tanzânia e em gestantes francesas, respectivamente.

A expressão dos glicoconjugados ABH no trato gastrointestinal humano depende da presença de pelo menos um alelo funcional do gene *FUT2* (Schenkel-Brunner, 2000). A homozigose e a heterozigose para o alelo *G* leva à expressão da enzima FUTII, a qual é capaz de incorporar uma molécula de fucose ao carbono 2 da galactose terminal do oligossacarídeo precursor do tipo 1 ( $\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow \text{R}$ ) para formar o antígeno H tipo 1 ( $[\text{Fuc}\alpha 1 \rightarrow 2]\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow \text{R}$ ). Esse glicoconjugado, quando glicosilado pelas

enzimas  $\alpha$ -3-D-N-Acetilgalactosaminiltransferase ou  $\alpha$ -3-D-galactosiltransferase codificadas pelos alelos *A* e *B* do gene ABO, gera os antígenos A tipo 1 (NAcGal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3[Fuc $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 2]Gal $\beta$ 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc $\beta$ 1 $\rightarrow$ R) ou B tipo 1 (Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3[Fuc $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 2]Gal $\beta$ 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc $\beta$ 1 $\rightarrow$ R) (Oriol, 1995; Schenkel-Brünner, 2000). Esses glicoconjugados são derivados de um precursor comum mas apresentam variações em suas composições estruturas espaciais as quais podem ser reconhecidas por anticorpos monoclonais (Oriol, 1995; Henry et al., 1997; Angstrom et al., 2004). Além disso, diferem daqueles expressos nos eritrócitos (Henry, 2001; Angstrom et al., 2004). Entretanto, não há evidências de que essas diferenças influenciem a suscetibilidade à infecção pelo *T. gondii* no trato gastrointestinal.

Os resultados desse estudo também não demonstram diferenças estatisticamente significantes nas freqüências dos fenótipos eritrocitários ABO e do *status* secretor, isoladamente ou em conjunto, entre as gestantes com sorologia reagente. Isso pode ser um indício de que todas as gestantes desse grupo são igualmente suscetíveis à infecção por esse microrganismo. Ao mesmo tempo, esse estudo não encontrou, entre as gestantes com sorologia não reagente, evidências de que um dado fenótipo eritrocitário ABO ou o *status* secretor estejam associados à ausência de anticorpos anti-*T. gondii*. Ressalta-se que a ausência de anticorpos anti-*T. gondii* pode ser decorrente da não exposição ao parasito ou mesmo da ação de outros fatores de resistência não associados ao perfil de glicoconjugados ABH.

Esses resultados não concordam com a proposição de que o antígeno B constitui um potencial receptor para o *T. gondii* no trato gastrointestinal (Midtvedt & Vaage, 1989; Lopes et al., 1993). Essa discordância pode resultar de diferentes fatores. É possível que o perfil de glicoconjugados contendo o antígeno B constitua um pequeno fator de risco para a infecção pelo *T. gondii* e que a elevada prevalência de infecção por esse parasito na cauíis tica brasileira obscureça sua importância na suscetibilidade. Além disso, diante da variabilidade das cepas de *T. gondii* que infectam a população brasileira (Ferreira et al., 2008), é possível que apenas algumas possam utilizar glicoconjugados ABH específicos como potenciais receptores no trato gastrointestinal. Outro aspecto a ser considerado é que esse estudo analisou apenas casuística feminina oriunda de uma população com

*background* étnico distinto e portanto, a influência do sexo na relação entre o ser humano e os anticorpos anti-*T. gondii* não tenha sido evidenciada (Lecolier et al., 1990). Finalmente, a presença ou a ausência da enzima FUTII, embora necessária para criar perfis de glicoconjugados ABH diferenciados no trato gastrointestinal, não é suficiente para influenciar a suscetibilidade ou a resistência à infecção pelo *T. gondii*.

Como os indivíduos de todos os grupos sanguíneos ABO, secretores positivos ou negativos parecem ser igualmente suscetíveis à infecção pelo *T. gondii*, não há, em princípio, razões para se acreditar que os antígenos ABO atuem como receptores exclusivos para esse parasito. Em conclusão, nenhum dos perfis de glicoconjugados ABH expressos no trato gastrointestinal humano sob controle dos genes *FUT2* e *ABO* está associado à presença ou ausência de anticorpos anti-*T. gondii*, não parecendo portanto, ser um fator crucial na elevação ou redução do risco de infecção.

## Referências

Angstrom J, Larsson T, Hansson GC, Karlsson KA, Henry S. Default biosynthesis pathway for blood group-related glycolipids in human small intestine as defined by structural identification of linear and branched glycosilceramides in a group O Le (a-b-) nonsecretor. *Glycobiology* 2004; 14(1):1-12.

Ahn HJ, Song KJ, Son ES, Shin JC, Nam HW. Protease and host cell binding of the 42-kDa rhoptry protein from *Toxoplasma gondii* after secretion. *Biochem Bioph Res Commun*, 2001; 287:630-635.

Alexander DL, Arastu-Kapur S, Dubremetz JF, Boothroyd JC. *Plasmodium falciparum* AMA1 binds rhoptry neck protein homologous to TgRON4, a component of the moving junction in *Toxoplasma gondii*. *Eukaryot Cell*, 2006; 5(7):1169-1173.

Camargo ME. Serodiagnosis of toxoplasmosis in pregnancy. *AMB Rev Assoc Med Bras* 1975; 21(11):341-344.

Carruthers VB, Håkansson S, Giddings OK, Sibley LD. *Toxoplasma gondii* uses sulfated proteoglycans for substrate and host cell adhesion. *Infect Immun* 2000; 68(7):4005-4011.

Carvalho L de, Souto-Padrón T, de Souza W. Localization of lectin-binding sites and sugar-binding proteins in tachyzoites of *Toxoplasma gondii*. *J Parasitol* 1991; 77(1):156-61.

Cerqueira RL, Kawarabayashi M, Guimarães ACS, et al. Santo Inácio revisited: protozoan diseases in an isolated village in northeastern Brazil after twenty years. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59(5):736-40.

Chardés T, Bourguin I, Mevele MN, Dubremetz JF, Bout D. Antibody responses to *Toxoplasma gondii* in sera, intestinal secretions, and milk from orally infected mice and characterization of target antigens. *Infect Immun* 1990; 58(5):1240-46

Cintra & Mattos. Freqüência relativa da substituição G428A no gene FUT2. Rev Bras Hemat Hemoter, 2006; 28:335.

Derouin F. Pathogeny and immunological control of toxoplasmosis. Braz J Med Biol Res 1992; 25(12):1163-69.

Ferreira IMR, Vidal EJ, Costa-Silva TA, et al. *Toxoplasma gondii*: Genotyping of strains from Brazilian AIDS patients with cerebral toxoplasmosis by multilocus PCR-RFLP markers. Exp Parasitol, 2008; 118:221-227.

Fujitani N, Liu Y, Okamura T, Kimura H. Distribution of H Type 1–4 Chains of the ABO(H) System in Different Cell Types of Human Respiratory Epithelium. The Journal of Histochemistry & Cytochemistry 2000; 48(12):1649–1655.

Galisteu KJ, Mattos CCB, Lélis AL, et al. Prevalência e fatores de risco associados à toxoplasmose em grávidas e suas crianças no Noroeste Paulista, Brasil. Rev Pan Infec 2007; 9 (4):24-29.

Gill HS. Occurrence of *Toxoplasma gondii* antibodies in Tanzanian blood donors. East Afric Med J, V 62(8), p 585-588, 1985.

Hehl AB, Lekutis C, Grigg ME et al. *Toxoplasma gondii* homologue of Plasmodium apical membrane antigen 1 is involved in invasión of host cells. Infec Immun, 2000; 68(12):7078-7086.

Henry SM et al. Structural and immunochemical identification of Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>, H type 1, and related glycolipids in small intestinal mucosa of a group O, Le(a-b-) nonsecretor. Glycoconj J 1997; 14:209-23.

Henry SM. Molecular diversity in the biosynthesis of GI tract glycoconjugates. A blood group related chart microorganism receptors. Transf Clin Biol 2001; 8:226-30.

Holfeld P, Daffos F, Thulliez P et al. Fetal toxoplasmosis. Outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. J Pediatric 1990; 115:765-9.

Huynh MH & Carruthers VB. Toxoplasma MIC2 is a major determinant of invasion and virulence. Plos Pathog, 2006; 2(8):753-762.

Karlsson KA. Animal glycolipids as attachment sites for microbes. Chem Phys Lipids 1986; 42:153-72.

Kolbekova P, Kourbatova E, Novtna M, Kodym P, Flegr J. New and old risk-factors for Toxoplasma gondii infection: prospective cross-sectional study among military personnel in the Republic Czeck. Clin Microbiol Infect 2007; 13:1012-1017.

Lecolier B, Grynberg, Freund M. Absence of relationship between *Toxoplasma gondii* antibodies and blood group in pregnant women in France. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9(2):152-153.

Lopes R, Fano R, Contreras R, Font L. Anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* en Cubanos donantes de sangre. Rev Latinoam Microbiol 1993; 35(2):207-210.

Mattos, LC, Cintra JR, Sanches FE, et al. Genotipagem do locus ABO (9q34.1) em doadores de sangue da região noroeste do Estado de São Paulo. Rev Bras Hematol Hemoter 2001; 23(1):15-22.

Midtvedt T, Vaage L. Relationship between *Toxoplasma gondii* antibodies and blood group. Eur J Clin Microbiol Infec Dis 1989; 8(6):575-6.

Miller SA, Dykes SS, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Research 1988; 16(3):1215

Morris & Croxson. Serological evidence of *Toxoplasma gondii* infection among pregnant women in Auckland. NZMJ 2004; 117:1-7.

Oriol R. ABO, Hh, Lewis and Secretion: serology, genetics and tissue distribution. In: Cartron, JP, Rouger, P. Blood Cell Biochemistry: molecular basis of human blood group antigens. New York: Plenum, 1995. p 37-73.

Ortega-Barria E & Boothroyd JC. A *Toxoplasma* lectin-like activity specific for sulfated polysaccharides is involved in host cell infection. J Biol Chem 1999; 274(3):12567-76.

Raeber PA, Berger R, Biedermann K, Billo N, Extermann P, Hartmann D, et al. Prevention of congenital toxoplasmosis in Switzerland. Consensus report of the study group "Congenital toxoplasmosis" of the federal public health office. Schweiz Med Wochenschr Suppl 1995; 65:113S-20S.

Rey LC, Ramalho IL. Seroprevalence of toxoplasmosis in Fortaleza, Ceará, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1999; 41(3):171-4.

Rilling V, Dietz K, Krczal D, Knotek F, Enders G. Evaluation of a commercial IgG/IgM Western blot assay for early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003; 22:174-80.

Schenkel-Brunner, H. Human Blood Groups – Chemical and Biochemical Basis of Antigen Specificity. Viena: Springer Wien New York, 2000.

Sibley LD. Intracellular parasite invasion strategies. Science, 2004; 304:248-253.

Sobrinho VM, Costa MC, Ribeiro TA. Contribution to the study of the epidemiology of toxoplasmosis in Ceara. I Maranguape. Rev Bras Malariol Doencas Trop 1971; 23(1):19-27.

Svensson L, A Petersson, SM Henry. Secretor genotyping for A385T, G428A, C571T, C628T, 685delTGG, G849A, and other mutations from single PCR. Transfusion 2000; 40:856-60.

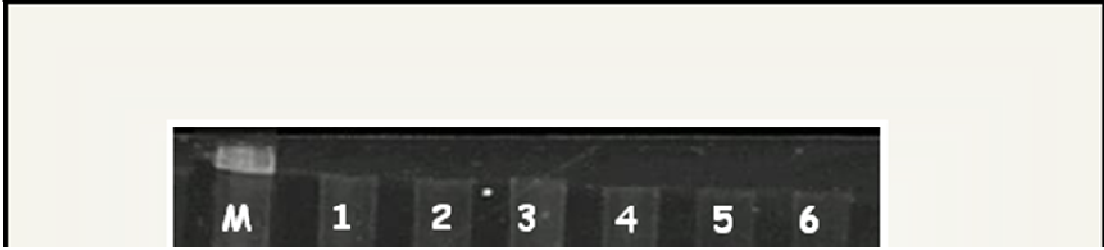
Vela-Amieva M, Canêdo-Solares I, Gutiérrez-Castrellón P, *et al.* Short report: neonatal screening pilot study of *Toxoplasma gondii* congenital infection in Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72(2):142-4.

Zhiburt EB, Ionova AI, Danil'chenko VV, Serebrianaia NB, Bel'gesov NV, Trofimenko EV. The spread of antibodies to cytomegalovirus and *Toxoplasma* among donors of blood components. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1997; 1:59-61.



Tabela 1. Freqüências dos fenótipos eritrocitários ABO e dos genótipos FUT2 nas gestantes com sorologia reagente e não reagente para a toxoplasmose.

Fenótipos	Genótipos	Reagentes		Não Reagentes		P (Fischer)
		N	%	N	%	
ABO	FUT2 (G428A)					
A	GG + GA	53	29,12	43	23,24	1,00
	AA	16	8,80	14	7,56	
B	GG + GA	17	9,34	24	12,97	0,38
	AA	1	0,54	5	2,70	
AB	GG + GA	5	2,74	5	2,70	0,58
	AA	4	2,20	1	0,54	
O	GG + GA	60	32,96	73	39,45	0,23
	AA	26	14,30	20	10,81	
Total		182	49,6	185	50,4	



Resumos apresentados em eventos

Resumo apresentado em forma de Pôster durante o 44<sup>o</sup> Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical – SBMT, Centro de Convenções PUCRS, Porto Alegre – RS, publicado na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, volume 41 Suplemento, p183, ISSN 0037-8682, 2008.

### **ASSOCIAÇÃO ENTRE ANTICORPOS IgG ANTI-*Toxoplasma gondii* E OS TIPOS SANGÜÍNEOS ABO EM GESTANTES.**

Rodrigues, Ana Carolina F<sup>1</sup>; Uezato, Simone<sup>1</sup>; Vono, Marielle B<sup>1</sup>; Pandossio, Thiago<sup>1</sup>; Spegiorin, Lígia C J F<sup>2</sup>; Mattos, Cinara C B<sup>3,5</sup>; Mattos, Luiz C<sup>4,5</sup>.

<sup>1</sup>Acadêmicos de Medicina – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP - Bolsista BIC-FAMERP;

<sup>2</sup>Docente Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – FAMERP,

<sup>3</sup>Mestranda em Genética – UNESP-IBILCE – Bolsista CNPq;

<sup>4</sup>Professor Adjunto Doutor Departamento de Biologia Molecular – FAMERP; <sup>5</sup>Laboratório de Imunogenética – FAMERP.

**INTRODUÇÃO:** O *Toxoplasma gondii*, o agente etiológico da toxoplasmose, utiliza como uma de suas rotas de infecção, o trato gastrointestinal humano. Nesse local ocorre expressão de glicoconjugados ABH, os quais contém as mesmas especificidades antigênicas dos antígenos de grupos sangüíneos ABO. Esses glicoconjugados atuam como receptores para diferentes microrganismos e influenciam a suscetibilidade ou resistência a doenças infecciosas e parasitárias. **OBJETIVOS:** O objetivo deste estudo foi investigar a ocorrência de associação entre a presença de anticorpos IgG anti-*T. gondii* e os tipos sangüíneos ABO em gestantes. **CASUÍSTICA E MÉTODO:** Foram consultados os prontuários de 224 gestantes atendidas no Ambulatório de Gestação de Alto Risco do Hospital de Base – Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FUNFARME, São José do Rio Preto, São Paulo, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2004. Os tipos sangüíneos ABO e os resultados dos exames sorológicos para toxoplasmose (ELISA – IgG) foram anotados. **RESULTADOS:** Do total de 224 prontuários selecionados, 66,5% (149/224) continham resultados de exames sorológicos reagentes para IgG anti-*T. gondii* e 33,5% (75/224), continham resultados não reagentes. As freqüências dos grupos sangüíneos ABO foram semelhantes entre as gestantes reagentes e não reagentes (Qui-quadrado = 1.077; p = 0,78). **CONCLUSÃO:** Os resultados não demonstram a ocorrência de associação entre a presença de anticorpos IgG anti-*T. gondii* e os tipos sangüíneos ABO em gestantes.

Apoio financeiro: BIC–FAMERP 2007/2008 & CNPq Bolsa Mestrado.

Resumo apresentado em forma de Pôster durante o 44º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical – SBMT, Centro de Convenções PUCRS, Porto Alegre – RS, publicado na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, volume 41 Suplemento, p183, ISSN 0037-8682, 2008.

**ASSOCIATION BETWEEN ABO HISTO BLOOD GROUPS, SECRETOR STATUS AND ANTI-*Toxoplasma gondii* ANTIBODIES AMONG PREGNANT WOMEN FROM THE NORTHWESTERN REGION OF SAO PAULO STATE, BRAZIL.**

Cinara C B Mattos<sup>1,5</sup>, Juliana R Cintra<sup>2</sup>, Ana Iara C Ferreira<sup>5</sup>, Lígia C J F Spejorin<sup>3</sup>, Kátia J Galisteu<sup>4</sup>, Ricardo L D Machado<sup>4</sup>, Luiz C Mattos<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Master student of the Post graduation Course on Genetics – IBILCE – UNESP

<sup>2</sup>Masters student of the Health Sciences Post graduation Course – FAMERP

<sup>3</sup>Gynecology and Obstetrics Department – FAMERP

<sup>4</sup>Microorganism Investigation Center – Department of Dermatology, Infectious and Parasitic Diseases – FAMERP

<sup>5</sup>Immunogenetics Laboratory – Molecular Biology Department - FAMERP

**Introduction.** *Toxoplasma gondii* infects humans in several manners including by the gastrointestinal tract where the alpha-2-L-Fucosyltransferase (FUTII) coded by *FUT2* (19q13.3) controls the expression of the ABH glycoconjugate profile. Presence of FUTII defines the positive secretor status which is associated to ABO erythrocytic phenotypes. **Objectives.** Due to the epidemiological and clinical importance of *T. gondii* infection, the aim of this work was to test the hypothesis that the ABH glycoconjugate profile expressed in the gastrointestinal tract is associated to infections by this parasite. **Material and Methods.** A total of 367 pregnant women from the High-Risk Pregnancy Clinical of the University Hospital de Base in São José do Rio Preto SP, Brazil, were enrolled in this study. Two blood samples were drawn with only one mixed with anticoagulant. The ABO erythrocytic phenotyping and detection of anti-*T. gondii* antibodies were achieved by the hemagglutination method. Identification of the secretor status was by the PCR-RFLP method, using the AVA II enzyme to verify the G428A mutation. **Results.** Differences in the positive and negative secretor status and ABO erythrocytic phenotypes, either in isolation or in association, were not statistically significant in respect to the presence or absence of these antibodies (p-value =0.26). **Conclusion.** These results suggest that the ABH glyconjugate profile expressed in the gastrointestinal tract under control of the *FUT2* gene is not associated to anti-*T. gondii* antibodies.

Key-words: ABO blood groups; secretor status; G428A; *Toxoplasma gondii*; high-risk pregnancy; public health service.

Sponsors: CNPq & BAP-FAMERP.

Resumo apresentado em forma de Pôster durante a II Jornada de Obstetrícia e Ginecologia da SOGESP – Região Noroeste/Sudoeste, Centro de Convenções UNIP, São José do Rio Preto, SP, 2008.

## **PREVALÊNCIA DE TESTES SOROLÓGICOS EM GESTANTES DA REGIÃO NOROESTE DO ESTADO DE SÃO PAULO.**

Gonçalves, Márcia A.S.<sup>1</sup>; Spegorin, Lígia C.J.F.<sup>2</sup>; Mattos, Cinara C.B.<sup>3,5</sup>; Mattos, Luiz C.<sup>4,5</sup>.

<sup>1</sup> Acadêmica de Enfermagem – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP - Bolsista BIC-FAMERP;

<sup>2</sup> Docente Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – FAMERP,

<sup>3</sup> Mestranda em Genética – UNESP-IBILCE – Bolsista CNPq;

<sup>4</sup> Professor Adjunto Doutor Departamento de Biologia Molecular – FAMERP;

<sup>5</sup> Laboratório de Imunogenética – FAMERP.

**INTRODUÇÃO:** O Ministério da Saúde do Brasil determina em seu Programa de Atenção à Saúde da Mulher, a realização de triagem sorológica para doenças infecto-parasitárias que possam caracterizar transmissão congênita. A atenção à saúde materno-fetal requer, dos gestores de serviços de saúde, interesse na epidemiologia para o aprimoramento dos serviços prestados à população. **OBJETIVOS:** O objetivo deste trabalho foi verificar a prevalência de testes sorológicos reagentes e não reagentes em gestantes atendidas em um serviço público de saúde. **CASUÍSTICA E MÉTODO:** Foram consultados os prontuários de 196 gestantes atendidas no Ambulatório de Gestação de Alto Risco do Hospital de Base – Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FUNFARME, São José do Rio Preto, São Paulo, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2006. Foram anotados os resultados dos exames sorológicos para CMV, Hepatite B, Hepatite C, HIV, Sífilis, Rubéola (IgM e IgG), e Toxoplasmose (IgM e IgG). **RESULTADOS:** Os resultados dos exames sorológicos reagentes encontrados em 196 prontuários consultados foram: 0,5% (1/196) para CMV, 3,2% (6/190) para Hepatite B, 1,6% (3/189) para Hepatite C, 1,6% (3/183) para HIV, 1,0% (2/194) para Sífilis, 92,8% (141/152) para Rubéola IgG, 0,6% (1/151) para Rubéola IgM, 64,5% (122/189) para Toxoplasmose IgG e 2,1% (4/189) para Toxoplasmose IgM. **CONCLUSÃO.** Os resultados desse estudo mostram a prevalência de testes sorológicos reagentes em gestantes e despertam a atenção para aquelas doenças de transmissão congênita que ainda não são preveníveis pela vacinação.

Apoio financeiro: BIC–FAMERP 2007/2008 & CNPq Bolsa Mestrado.

Resumo apresentado em forma de Pôster durante a II Jornada de Obstetrícia e Ginecologia da SOGESP – Região Noroeste/Sudoeste, Centro de Convenções UNIP, São José do Rio Preto, SP, 2008.

## PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE GESTANTES COM SOROLOGIA REAGENTE E NÃO REAGENTE PARA TOXOPLASMOSE

Cinara CB Mattos<sup>1,2</sup>, Ana Iara C Ferreira<sup>2</sup>, Lígia CJF Spejorin<sup>3</sup>, Kátia J Galisteu<sup>4,5</sup>, Ricardo LD Machado<sup>5</sup>, Luiz Carlos de Mattos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>PPGGEN-IBILCE-UNESP; <sup>2</sup>Laboratório de Imunogenética-DBM-FAMERP; <sup>3</sup>DGO-FAMERP; <sup>4</sup>PPGSC-FAMERP; <sup>5</sup>CIM-DDDIP-FAMERP

A toxoplasmose é causada pelo *Toxoplasma gondii*, um agente cosmopolita de importância epidemiológica e clínica para os grupos de gestantes e indivíduos soropositivos para HIV. Sua transmissão se dá por contato direto com fezes de gato contaminada ou indiretamente, pela ingestão de água e alimentos contaminados, transfusão sanguínea, transplantes de órgãos, além da forma congênita. O objetivo desse trabalho foi verificar o perfil epidemiológico de gestantes da região de São José do Rio Preto, SP, atendidas em um serviço de referência. Das 367 gestantes entrevistadas no Ambulatório de Gestação de Alto Risco do Hospital de Base – FUNFARME, 155 (42,2%) foram identificadas como caucasianas, 170 (46,3%) como miscigenadas, 39 (10,6%) como afro-descendentes, duas (0,54%) como ameríndias e uma (0,27%) como oriental, com base nas informações colhidas sobre suas duas gerações anteriores. A média de idade foi igual a 26,4 anos (18 a 44). Foram relatados casos de gestação anterior em 68,4% (251/367), sendo que 20,3% (51/251) revelaram ocorrência de filhos prematuros. O percentual de abortamento verificado foi igual a 25,8% (95/367), variando de um a cinco abortos. História prévia de transfusão de sangue foi informada por 12,2% (45/367); 37,9% (139/367) relataram ingerir carne crua ou mal cozida e 23,9% (88/367) terem o hábito de ingerir leite cru. A maioria (87,2%; 320/367) revelou possuir algum tipo de animal doméstico. Do total 49,6% (182/367) apresentaram sorologia reagente e 50,4% (185/367), não reagente para a toxoplasmose. Esses dados sugerem que a transmissão do parasita ocorre na região e suportam a visão de que a implantação de um programa de esclarecimento e prevenção sobre a transmissão do parasito, o diagnóstico preciso e o encaminhamento precoce das gestantes a um serviço de referência se faz necessário.

Palavras-chave: Toxoplasmose; *Toxoplasma gondii*; gestação de alto risco; serviço público de saúde.

Apoio: BAP-FAMERP 2005/2006; CNPq 131228/2007-2

Resumo apresentado em forma de Pôster durante a II Jornada de Obstetrícia e Ginecologia da SOGESP – Região Noroeste/Sudoeste, Centro de Convenções UNIP, São José do Rio Preto, SP, 2008.

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR POR PCR PARA TOXOPLASMOSE EM GESTANTES – RELATO DE 12 CASOS

Cinara CB Mattos<sup>1</sup>, Lígia CJF Spegorin<sup>3</sup>, Ricardo LD Machado<sup>4</sup>, Luiz C Mattos<sup>2</sup>, Vera L Pereira-Chioccola<sup>5</sup>

<sup>1</sup>IBILCE–UNESP; <sup>2</sup>DBM-FAMERP; <sup>3</sup>DGO–FAMERP; <sup>4</sup>CIM-FAMERP; <sup>5</sup>Lab Biol Molec Parasitos - Instituto Adolfo Lutz

**INTRODUÇÃO:** A atenção à saúde materno-fetal requer, dos gestores de serviços de saúde, interesse na epidemiologia para o aprimoramento dos serviços prestados à população. O Ministério da Saúde do Brasil determina em seu Programa de Atenção à Saúde da Mulher, a realização de triagem sorológica para doenças infecto-parasitárias que possam caracterizar transmissão congênita. A metodologia diagnóstica para a toxoplasmose está bem definida, no entanto, novas metodologias, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) vem sendo introduzidas nos serviços de saúde pública e privada, visando à melhor caracterização das formas clínicas da infecção por *Toxoplasma gondii*. **OBJETIVO:** Este trabalho relata a utilidade da PCR em definir o diagnóstico da toxoplasmose congênita em um serviço de referência. **CASUÍSTICA E MÉTODO:** Das gestantes atendidas no Ambulatório de Gestação de Alto Risco do Hospital de Base – FUNFARME nos anos de 2005 a 2007, 12 delas autorizaram a realização de amniocentese para diagnóstico molecular da toxoplasmose. **RESULTADOS:** A média de idade gestacional de entrada no serviço foi de 20,2 semanas, sendo que 92% das (11) gestantes tiveram resultado positivo na PCR. **CONCLUSÃO.** Os dados apresentados aqui demonstram e comprovam estudos anteriores que a PCR é altamente sensível e específica. A sua introdução no diagnóstico da toxoplasmose congênita nos serviços de diagnóstico materno-fetal pode propiciar uma melhor intervenção clínica na fase gestacional assim como no neonato. No entanto, a eficácia dessa intervenção clínica depende, principalmente, do encaminhamento precoce da gestante a um serviço de atendimento a gestantes de alto risco.

Palavras-chave: Toxoplasmose congênita; gestação de alto risco; PCR.

Apoio financeiro: FAPESP processo n° 05/03052-5; CNPq - 131228/2007-2

Resumo apresentado e **Premiado na apresentação em forma de Pôster** durante a II Jornada de Obstetrícia e Ginecologia da SOGESP – Região Noroeste/Sudoeste, Centro de Convenções UNIP, São José do Rio Preto, SP, 2008.

## FENÓTIPOS ABO, STATUS SECRETOR E INFECÇÃO PELO *Toxoplasma gondii* EM GESTANTES-UM ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO

Cinara CB Mattos<sup>1,2</sup>, Juliana R Cintra<sup>2</sup>, Ana Iara C Ferreira<sup>2</sup>, Lígia CJF Spegiorin<sup>3</sup>, Kátia J Galisteu<sup>4</sup>, Ricardo LD Machado<sup>4</sup>, Luiz Carlos de Mattos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>PPGGEN-IBILCE-UNESP; <sup>2</sup>Laboratório de Imunogenética-DBM-FAMERP; <sup>3</sup>DGO-FAMERP; <sup>4</sup>CIM-DDDIP-FAMERP

O *Toxoplasma gondii* infecta os seres humanos utilizando o trato gastrointestinal, um local onde se dá a expressão do perfil de glicoconjugados ABH sob controle da enzima alfa-2-L-Fucosiltransferase (FUTII) codificada pelo gene *FUT2* (19q13.3). A enzima FUTII define o *status* secretor positivo, o qual está relacionado aos fenótipos eritrocitários ABO. O objetivo desse trabalho foi verificar se o perfil de glicoconjugados ABH está associado à infecção pelo *T. gondii*. Foram selecionadas 367 gestantes atendidas no Ambulatório de Gestação de Alto Risco HB-FUNFARME. Duas amostras de sangue, uma sem e outra com anticoagulante foram coletadas. A fenotipagem eritrocitária ABO e a detecção dos anticorpos anti-*T. gondii* foram realizadas pelo método hemaglutinação. A identificação do *status* secretor positivo (GG ou GA) negativo (AA) foi feita pelo método PCR-RFLP. A pesquisa de anticorpos anti-*T. gondii* demonstrou que 49,6% (182/367) eram reagentes e 50,4% (185/367) não reagentes. As freqüências dos fenótipos ABO foram iguais a 37,9% (A), 9,9% (B), 4,9% (AB) e 47,3% (O) para as gestantes com sorologia reagente e 30,8% (A), 15,7% (B), 3,2% (AB) e 50,3% (O) entre aquelas com sorologia não reagente ( $p=0,20$ ). Entre as gestantes com sorologia reagente, 74,2% eram secretoras positivas e 25,8% eram secretoras negativas; entre aquelas com sorologia não reagente, 78,4% eram secretoras positivas e 21,6% eram secretoras negativas ( $p=0,41$ ). As diferenças nas freqüências dos fenótipos eritrocitários ABO e do *status* secretor, isoladamente ou em conjunto, não foram estatisticamente significantes em ambos os grupos. Esses resultados sugerem que o perfil de glicoconjugados ABH expressos no trato gastrointestinal sob controle do gene *FUT2* não está associado à presença de anticorpos anti-*T. gondii*.

Palavras-chave: grupos sanguíneos ABO; *status* secretor; toxoplasmose; *Toxoplasma gondii*; gestação de alto risco.

Apoio financeiro: BAP-FAMERP 2005/2006 & CNPq 131228/2007-2 (Bolsa Mestrado)



**Conclusão**



## Conclusões

1. O sistema histosangüíneo ABO e o *status* Secretor não se associam à presença de anticorpos anti-*T. gondii*, isoladamente ou em conjunto.
2. Nenhum dos perfis de glicoconjugados ABH expressos no trato gastrintestinal humano associa-se à presença ou ausência de anticorpos anti-*T. gondii*

## Referência Geral



## Referência Geral

AHN, H. J. et al. Protease and host cell binding of the 42-kDa rhostry protein from *Toxoplasma gondii* after secretion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 287, p. 630-635, 2001.

AJZENBERG, D. et al. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *J. Infect. Dis.*, v. 186, p. 684-9, 2002.

ALEXANDER, D. L. et al. *Plasmodium falciparum* AMA1 binds rhostry neck protein homologous to TgRON4, a component of the moving junction in *Toxoplasma gondii*. *Eukariot Cell*, v. 5, n.7, p. 1169-1173, 2006.

ALKOUT, A. M. et al. Isolation of a cell surface component of *Helicobacter pylori* that binds H type 2, Lewis (a) and Lewis (b) antigens. *Gastroenterology*, v. 112, p. 1179-87, 1997.

ANGSTROM, J. et al. Default biosynthesis pathway for blood group-related glycolipids in human small intestine as defined by structural identification of linear and branched glycosilceramides in a group O Le(a-b-) nonsecretor. *Glycobiology*, v. 14, n.1, p.1-12, 2004.

ASHBURN, D. et al. Specificity and usefulness of an IgE immunosorbent agglutination assay for toxoplasmosis. *J. Clin. Pathol.*, v.48, n1, p.64-69, 1995.

AVELINO, M. M. et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in women of childbearing age. *Braz J Infec Dis*, v.8, n2, p.164-174, 2004.

BELAMY, R. Susceptibility to infectious diseases: the importance of host genetics. New York: Cambridge University Press, 2004.

BERREBI, A. et al. Outcome for children infected with congenital toxoplasmosis in the first trimester and with normal ultrasound findings: a study of 36 cases. *EJOG*, v.113, p.53-57, 2007.

BJORK, S. et al. Structures of blood group glycosphingolipids of human small intestine. A relation between the expression of fucolipids of epithelial cells and the ABO, Le and Se phenotype of the donor. *J. Biol. Chem.*, v.262, p.6758-6765, 1987.

BLANCHER, A. et al. Molecular biology and evolution of blood group and MHC antigens in primates. Berlin: Springer, 1997

BORÉN, T. et al. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science*, v.262, p.1892-1895, 1993.

BORÉN, T. et al. *Helicobacter pylori*: molecular basis for host recognition and bacterial adherence. *Trends in Microbiol*, v.2, p.221-228, 1994.

BREIMER, M. E. Tissue specificity of glycosphingolipids as expressed in pancreas and small intestine of blood group A and B human individuals. *Arch. Biochem. Biophys.*, v.228, p.71-85, 1984.

CAMARGO, M. E. Serodiagnosis of toxoplasmosis in pregnancy. *AMB. Rev. Assoc. Med. Bras.*, v.21, n.11, p.341-344, 1975.

CAMARGO NETO, E. High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3-year prospective neonatal screening study. *Internat. Jour. Epidemiol.*, v.29, p. 941-947, 2000.

CARMO, A. C. Z. do. et al. Importância do rastreamento pré-concepcional e pré-natal da infecção por *T. gondii*. Prevalência sorológica em um hospital público. *RBAC*, v.37, n.1, p.49-52, 2005.

CARMO, E. L. do. et al. Inquérito sorológico de toxoplasmose em candidatos a transplante renal no Hospital Ofir Loyola, Belém, Pará, Brasil. *Rev. Panam. Infectol.*, v.6, n.4, p.15-17, 2004.

CARELLOS, E. V. M. et al. Evaluation of prenatal screening for toxoplasmosis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil: a cross-sectional study of postpartum women in two maternity hospitals. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 24, n. 2, p. 391-401, 2008. doi: 10.1590/S0102-311X2008000200018

CARRUTHERS, V. B. et al. *Toxoplasma gondii* uses sulfated proteoglycans for substrate and host cell adhesion. *Infect. Immun.* V. 68, n.7, p.4005-4011, 2000.

CARVALHO, L. de. et al. Localization of lectin-binding sites and sugar-binding proteins in tachyzoites of *Toxoplasma gondii*. *J. Parasitol.*, v.77, n.1, p. 56-61, 1991.

CASTILHO-PELOSO, M. P. et al. Monitoramento de gestantes com toxoplasmose em serviços públicos de saúde. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.38, n.6, p.532-533, 2005.

CERQUEIRA, R. L. et al Santo Inacio revisited: protozoan diseases in an isolated village in northeastern Brazil after twenty years. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v.59, n.5, p.736-740, 1998.

CHARDES, T. et al. Antibody responses to *Toxoplasma gondii* in sera, intestinal secretions, and milk from orally infected mice and characterization of target antigens. *Infect. Immun.*, v.58, n.5, p.1240-1246, 1990.

CHOR, D.; LIMA, C. R. A. Aspectos epidemiológicos das desigualdades raciais em saúde no Brasil. *Cad. Saúde Pública*, v.21, n.5, p.1586-1594, 2005.

CINTRA, J. R.; MATTOS, L. C. Frequência relativa da substituição G428A no gene FUT2. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*, v.28, p.335, 2006.

CLAUSSEN, H.; HALOMORI, S. I. ABH and related histo-blood group antigens; immunochemical differences in carrier isotypes and their distribution. *Vox Sang.*, v.56, p.1-20, 1989.

COÊLHO, R. A. L. et al. Prevalence of IgG antibodies specific to *Toxoplasma gondii* among blood donors in Recife, Northeast Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, v. 45, n.4, p.229-231, 2003.

COLOMBO, A. F. et al. Diagnosis of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients in Brazil: importance of molecular and immunological methods using peripheral blood samples. *J. Clin. Microbiol.* v.43, p.5044-5047, 2005.

CROW, J. F. Felix Bernstein and the first human marker locus. *Genetics*, v.133, p. 4-7, 1993.

DANIELS, G. ABO, Hh, Lewis blood groups system. In: Human blood groups. Cambridge University Press, 1995, p.8-120.

DENKERS, E. Y.; GAZZINELLI, R. T. Regulation and function of T-cell-mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, v.11, n.4, p.569-588, 1998.

DEROUIN, F. Pathogeny and immunological control of toxoplasmosis. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v.25, n.12, p.1163-1169, 1992.

DUBEY, J. P. Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Int. J. Parasitol.*, v.28, n.7, p.1019-1024, 1998.

DUBEY, J. P. Re-examination of resistance of *Toxoplasma gondii* tachyzoites and bradyzoites to pepsin and trypsin digestion. *Parasitology*, v.116, p.43-50, 1998.

DUBEY, J. P. Toxoplasmosis: a waterborne zoonosis. *Vet. Parasitol*, v.126, n.1/2, p.57-72, 2004.

DUBEY, J. P. et al. Oocyst-induced murine toxoplasmosis: life cycle, pathogenicity, and stage conversion in mice fed *Toxoplasma gondii* oocysts. *J. Parasitol.*, v.83, n. 5, p.870-882, 1997.

DZITKO, K. et al. *Toxoplasma gondii*: serological recognition of reinfection. *Exper. Parasit.*, v.112, p.134-137, 2006.

EDUARDO, M. B. P. et al. Investigação do surto de toxoplasmose associado ao consumo de prato à base de carne crua (*steak tartar*), nos municípios de São Paulo e Guarujá, SP – Novembro de 2006. *BEPA*, v.4, n.41, p.2-7, 2007.

FALK, K. E. et al. Specific pattern of glycosphingolipids enriched in a mucosa scraping of human small intestine. *FEBS Lett.*, v.101, p.273-276, 1979.

FALK, P. et al. An in vitro adherence assay reveals that *Helicobacter pylori* exhibits cell lineage-specific tropism in the human gastric epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sc. USA*, v.90, p.2035-2039, 1994.

FALK, P. et al. Creating and maintaining the gastrointestinal ecosystem: What we know and need to know from Gnotobiology. *Microbiol. Molec. Biol. Rev.*, v.62, n.4, p.1157-1170, 1998.

FERGUSON, D. J. et al. The expression and distribution of dense granule proteins in the enteric (Coccidian) forms of *Toxoplasma gondii* in the small intestine of the cat. *Exp. Parasitol.*, v.91, n.3, p.203-211, 1999.

FERREIRA, I. M. R et al. *Toxoplasma gondii*: genotyping of strains from Brazilian AIDS patient with cerebral toxoplasmosis by multilocus PCR-RFLP markers. *Exp. Parasit.*, v.118, n.2, p. 221-227, 2008.

FERREIRA, M. et al. Diagnóstico laboratorial da infecção por *Toxoplasma gondii* na gestação. *RBAC*, v.39, n.1, p.37-38, 2007.



FIGUEIRÓ-FILHO, E. A. et al. Frequência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado do Mato Grosso do Sul. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.40, n.2, p.181-187, 2007.

FIGUEIRÓ-FILHO, E. A. et al. Toxoplasmose aguda: estudo da frequência, taxa de transmissão vertical e relação entre os testes diagnósticos materno-fetais em gestantes em estado da região Centro-Oeste do Brasil. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v.27, n.8, p.442-449, 2005 .

FINNE, J. et al. Novel polyfucosylated N-linked glycopeptides with blood group A, H, X, and Y determinants from human small intestinal epithelial cells. *J. Biol. Chem.*, v.264, p.5720-5735, 1989.

FRANCISCO, F. M. et al. Seroprevalence of toxoplasmosis in a low-income community in the São Paulo municipality, SP, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, v.48, n3, p.167-170, 2006.

FREITAS, M. et al. Microbial-host interactions specifically control the glycosilation pattern in intestinal mouse mucosa. *Histochem. Cell Biol.*, v.118, p.149-161, 2002.

FRENKEL, J. K. et al. Soil survival of *Toxoplasma gondii* oocysts in Kansas and Costa Rica. *Am. J. Trop. Hyg.*, v.24, p.439-443, 1975.

FRENKEL, J. K. The stage-conversion time of *Toxoplasma gondii*: interpretation of chemical-biologic data out of parasitologic or host context. *Parasitol. Res.*, v.82, n.7, p.656-658, 1996b.

FRENKEL, J. K. Toxoplasmose. In: VERONESI, R. Tratado de Infectologia. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1996a. p.\_\_\_\_\_ VERONESI

FUJITANI, N. et al. Distribution of H Type 1–4 chains of the ABO(H) system in different cell types of human respiratory epithelium. *J. Histochem. Cytochem.* v.48, n.12, p.1649–1655, 2000

FUX, B. et al. *Toxoplasma gondii* strains defective in oral transmission are also defective in developmental stage differentiation. *Infec. Immun.*, v.75, n.5, p.2580-2590, 2007.

GALISTEU, K. J. et al. Prevalência e fatores de risco associados à toxoplasmose em grávidas e suas crianças no Noroeste Paulista, Brasil. *Rev. Panam. Infect*, v.9, n4, p. 24-29, 2007.

GARCIA, J. L. et al. Seroprevalence, epidemiology and ocular evaluation of human toxoplasmosis in the rural zone Jaguapita (Parana) Brazil. *Rev. Panam. Salud Publica.*, v.6, n.3, p.157-163,1999.

GELLER, M. Serum IgE levels in toxoplasmosis. *Ann. Allergy*, v.45, n4, p.251-252, 1980.

GILL, H. S. Occurrence of *Toxoplasma gondii* antibodies in Tanzanian blood donors. *East Afr. Med. J.*, v.62, n.8, p.585-588, 1985.

GLASNER, P. D. et al. An unusually high prevalence of ocular toxoplasmosis in southern Brazil. *Am. J. Ophthalmol.*, v.15, n.114-(2), p.136-144, 1992.

GOLDENBERG, P. et al. Gravidez na adolescência, pré-natal e resultados perinatais em Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, v.21, n.4, p.1077-1086, 2005.

GROSS, U. et al. Developmental differentiation between tachyzoites and bradyzoites of *Toxoplasma gondii*. *Parasitol. Today*. v.12, n.1, 30-31, 1996.

HARMENING, D. Técnicas modernas em banco de sangue e transfusão. Rio de Janeiro: Revinter, 1992.

HEHL, A. B. et al. *Toxoplasma gondii* homologue of Plasmodium apical membrane antigen 1 is involved in invasion of host cells. *Infect. Immun.*, v.68, n.12, p.7078-7086, 2000.

HENRIKSSON, K. et al. *Helicobacter pylori* infection, ABO blood group, and effect of misoprostol on gastroduodenal mucosa in NSAID treated patients with rheumatoid arthritis. *Dig. Dis. Sci.* v.38, p.1688-1696, 1993.

HENRY, S. M. Molecular diversity in the biosynthesis of GI tract glycoconjugates. A blood group related chart microorganism receptors. *Transfus. Clin. Biol.*, v.8, p.226-230, 2001.

HENRY, S. M. Phenotyping for Lewis and Secretor histo-blood group antigens. *Immunohematology*, v.12, n.2, p.51-61, 1999.

HENRY, S. M.; SAMUELSSON, B. ABO polymorphisms and their putative biological relationships with disease. In: KING, M. J. Human blood cells: consequences of genetic polymorphisms and variations. Singapore: Imperial College Press, 2000, p.15-103.

HENRY, S. M. et al. Immunochemical and immunohistological expression of Lewis histo-blood group antigens in small intestine including individuals of the Le(a+b+) and Le(a-b-) nonsecretor phenotypes. *Glycoconj. J.*, v.11, p.600-607, 1994.

HENRY, S. M. et al. Structural and immunochemical identification of Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>, H type 1, and related glycolipids in small intestinal mucosa of a group O, Le(a-b-) nonsecretor. *Glycoconj. J.*, v.14, p.209-223, 1997.

HEUKELBACH, J. et al. Waterborne toxoplasmosis, Northeastern Brazil. *Emerg. Infect. Dis.*, v.13, n.2, p.287-289, 2007.

HOLFELD, P. et al. Fetal toxoplasmosis. Outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J. Pediatric.*, v.115, p.765-769, 1990.

HOLGERSSON, J. et al. Glycolipids of human large intestine: difference in glycolipid expression related to anatomical localization, epithelial/non-epithelial tissue and the ABO, Le and Se phenotypes of the donors. *Biochimie.*, v.70, p.1565-1574, 1988.

HOLLIMAN, R. E. et al. Misdiagnosis of toxoplasma infection by PCR: fears unfounded. *J. Clin. Pathol.*, v.52, n.6, p.468-470a, 1999a.

HOLLIMAN, R. E. et al. Quantitation of *Toxoplasma gondii* DNA in a competitive nested polymerase chain reaction. *J. Clin. Pathol.*, v.52, n.1, p.61-64, 1999b.

HOOPER, L. V.; GORDON, J. I. Glycans as legislators of host-microbial interactions: spanning the spectrum from symbiosis to pathogenicity. *Glycobiology*, v.11, n.1R-10R, 2001.

HOOPER, L. V. et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*, v.291, p.881-884, 2001.

HOWE, D. K. et al. Determination of genotypes of *Toxoplasma gondii* strains isolated from patients with toxoplasmosis. *J. Clin. Microbiol.*, v.35, n.6, p.1411-1414, 1997.

HUYNH, M. H; CARRUTHERS, V. B. Toxoplasma MIC2 is a major determinant of invasion and virulence. *Plos Pathog.*, v.2, n.8, p.753-762, 2006.

ILVER, D. et al. *Helicobacter pylori* adhesion binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science*, v.279, p.373-77, 1998.

JANEWAY, C. A. Jr. *Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença*. Porto Alegre: Artmed, 2005.

KARLSSON, K. A. Animal glycolipids as attachment sites for microbes. *Chem. Phys. Lipids*, v.42, p.153-172, 1986.

KELLY, R. J. et al. Sequence and expression of a candidate for the human Secretor blood group alpha(1,2) fucosyltransferase gene (FUT2). Homozygosity for an

enzyme-inactivating nonsense mutation commonly correlates with the non-secretor phenotype. *J. Biol. Chem.*, v.270, n.9, p.4640-4649, 1995.

KNOLL, L. J.; BOOTHROYD, J. C. Isolation of developmentally regulated genes from *Toxoplasma gondii* by a gene trap with the positive and negative selectable marker hypoxanthine-xanthine-guanine phosphoribosyltransferase. *Mol. Cell Biol.*, v.18, n.2, p.807-814, 1998.

KOLBEKOVA, P. et al. New and old risk factors for *Toxoplasma gondii* infection: prospective cross-sectional study among military personnel in the Czech Republic. *Clin. Microbiol. Infect.*, v.13, p.1012-1017, 2007.

LAGO, E. G. et al. Congenital toxoplasmosis: late pregnancy infections detected by neonatal screening and maternal serological testing at delivery. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, v.21, p.525-531, 2007.

LAINSON, R. Observations on some avian Coccidia (Apicomplexa: Eimeriidae) in Amazonian Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v.89, n.3, p.303-311, 1994.

LANNE, B. et al. Glycoconjugate receptors for P-fimbriated *Escherichia coli* in the mouse. An animal model of urinary tract infection. *J. Biol. Chem.*, v.270, p.9017-9025, 1995.

LEÃO, P. R. D. et al. Toxoplasmose: soroprevalência em puérperas atendidas pelo sistema único de saúde. *RBGO*, v.26, n.8, p.627-632, 2004.

LECOLIER, B. et al. Absence of relationship between *Toxoplasma gondii* antibodies and blood group in pregnant women in France. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, v.9, n.2, p.152-153, 1990.

LESER, P. G. et al. Comparison of semi-automatized assays for anti-*T. gondii* IgG detection in low-reactivity serum samples: importance of the results in patient counseling. *J. Bras. Patol. Med. Labor.*, v.39, n.2, p.107-110, 2003.

LEVINE, E. M. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: implications for prenatal management and screening. *Am. J. Obst. Gynecol.*, v.194, p.589-94, 2006.

LIN, C. W. et al. *Helicobacter pylori* in gastric biopsies of Taiwanese patients with gastroduodenal diseases. *Jpn. J. Med. Sci. Biol.*, v.51, p.13-23, 1998.

LINDSAY, D. S. et al. Survival of nonsporulated *Toxoplasma gondii* oocysts under refrigerator conditions. *Vet. Paras.*, v.103, p.309-313, 2002.

LYNFIELD, R; GUERINA, N. G. Toxoplasmosis. *Pediatr. Rev.*,v.18, n.3, p.75-83, 1997.

LOPES, R. et al. Anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* en Cubanos donantes de sangre. *Rev. Latinoam. Microbiol.*, v.35, n2, p.207-210, 1993.

MARTINS, A. L. Mortalidade materna de mulheres negras no Brasil. *Cad. Saúde Pública*, v.22, n.11, p.2473-2479, 2006.

MATTOS, L. C., 2000. Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Área de Concentração em Genética, do Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, da Universidade Estadual Paulista, sob o Título: **Correlações dos fenótipos ABO, Lewis, secretor e polimorfismo molecular do locus ABO em pacientes infectados e não infectados pelo *Helicobacter pylori*, 1v. 146p. 2000**, para a obtenção do Título de Doutor. São José do Rio Preto, São Paulo. 2000.

MATTOS, L. C. et al. ABO, Lewis, Secretor and Non-Secretor phenotypes in patients infected or uninfected by the *Helicobacter pylori* bacillus. *Sao Paulo Med. J.*, V.120, p.55-58, 2002.

MATTOS, L. C. et al. Genotipagem do locus ABO (9q34.1) em doadores de sangue da região noroeste do Estado de São Paulo. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v.23, n.1, p.15-22, 2001.

MCLEOD, R. et al. *Toxoplasma gondii* - new advances in cellular and molecular biology. *Exp. Parasitol.*, v.72, n.1, p.109-121, 1991.

MICHELAZZO, D. et al. Indicadores sociais de grávidas adolescentes estudo caso-controle. *RBGO*, v.26, n.8, p.633-639, 2004.

MIDTVEDT, T.; VAAGE, L. Relationship between *Toxoplasma gondii* antibodies and blood group. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infec. Dis.*, v.8, n.6, p.575-576, 1989.

MIELKE, J. H. et al. **Human biological variation**. New York: Oxford University Press, 2006.

MILLER, SA, et al. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research* v16, n3, p1215, 1988.

MORRIS, A.; CROXSON, M. Serological evidence of *Toxoplasma gondii* infection among pregnant women in Auckland. *NZMJ*, v.117, p.1-7, 2004.

NAOI, K.; YANO A. A theoretical analysis of the relations between the risk of congenital toxoplasmosis and the annual infection rates with a convincing argument for better public intervention. *Parasitol. Int.*, v.51, p.187-197, 2002 .

NOWAKOWSKA, D. et al. Genotyping of *Toxoplasma gondii* by multiplex PCR and peptide-based serological testing of samples from infants in Poland diagnosed with congenital toxoplasmosis. *J. Clin. Microbiol.*, v.44, n.4, p.1382-1389, 2006.

OLBRICH-NETO, J.; MEIRA, D. A. Soroprevalência de vírus linfotrófico de células T humanas, vírus da imunodeficiência humana, sífilis e toxoplasmose em gestantes de Botucatu – São Paulo – Brasil. Fatores de risco para vírus linfotrófico de células T humanas. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.37, p.28-32, 2004.

ORIOLE, R. **ABO, Hh, Lewis and secretion**: serology, genetics and tissue distribution. In: CARTRON, J. P.; ROUGER, P. Blood cell biochemistry: molecular basis of human blood group antigens. New York: Plenum, 1995, p.37-73.

ORTEGA-BARRIA, E.; BOOTHROYD, J. C. A *Toxoplasma* lectin-like activity specific for sulfated polysaccharides is involved in host cell infection. *J Biol Chem*, v.274, n.3, p.12567-76, 1999.

OWEN, R. Karl Landsteiner and the first human marker locus. *Genetics*, v.155, p.995-998, 2000.

RAEBER, P. A, et al. Prevention of congenital toxoplasmosis in Switzerland. Consensus report of the study group "Congenital toxoplasmosis" of the federal public health office. *Schweiz. Med. Wochenschr. Suppl.*; v.65, p.113S-120S,1995.

REIS, M. M. et al. *Toxoplasma*-IgM and IgG avidity in single samples from areas with a high infection rate can determine the risk of mother-to-child transmission. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, v.48, n.2, p.93-98, 2006.

REMYINGTON, J. S. et al. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *J. Clin. Microbiol.*, v.42, n.3, p.941-945, 2004.

REY, L. C.; RAMALHO, I. L. Seroprevalence of toxoplasmosis in Fortaleza, Ceara, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, v.41, n.3, p171-174,1999.

RILLING, V. et al. Evaluation of a commercial IgG/IgM Western blot assay for early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, v.22, p.174-80, 2003.

ROMAND, S. et al. Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii*. *A. J. Obstet. Gynecol.*, v.190, p.797-802, 2004.



SAVAGE, D. C. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Ann. Rev. Microbiol.*, v.31, p.107-133, 1977.

SCHENKEL-BRUNNER, H. **Human blood groups:** chemical and biochemical basis of antigen specificity. Wien: Springer, 2000.

SES/GO – Nota Técnica – Surto de toxoplasmose no Município de Goiânia – GO, fevereiro de 2006. SVS/MS – Secretaria Estadual de Saúde de Goiás. 2006.

SHEINFELD, J. et al. Association of the Lewis blood group phenotype with recurrent urinary tract infections in women. *NEJM*, v.320, p.773-777, 1989.

SIBLEY, L. D. Intracellular parasite invasion strategies. *Science*, v.304, 9 248-253, 2004.

SILVEIRA, C. et al. A follow-up study of *Toxoplasma gondii* infection in Southern Brazil. *Am. J. Ophthalmol.*, v.131, p.351-354, 2001.

SOBRINHO, V. M. et al. Contribution to the study of the epidemiology of toxoplasmosis in Ceara. I Maranguape. *Rev. Bras. Malariol. Doenças. Trop.* v.23, n.1,p.19-27,1971.

SPEER, C. A.; DUBEY, J. P. Ultrastructure of early stages of infections in mice fed *Toxoplasma gondii* oocysts. *Parasitology*, v.116, p35-42, 1998.

STAPLETON, A. E. et al. The globoseries glycosphingolipid sialosyl galactosyl globoside is found in urinary tract tissues and is a preferred binding receptor in vitro for uropathogenic *Escherichia coli* expressing pap-encoded adhesions. *Infect. Immun.*, v.66, p.3856-3861, 1998.

SVENSSON, L. et al. Secretor genotyping for A385T, G428A, C571T, C628T, 685delTGG, G849A, and other mutations from single PCR. *Transfusion*, v.40, p.856-860, 2000.

SZULMAN, A. E.; MARCUS, D. M. The histologic distribution of the blood group substances in man as disclosed by immunofluorescence. VI. The Le<sup>a</sup> and Le<sup>b</sup> antigens during fetal development. *Lab. Invest.*, v.28, p.565-574, 1973.

TAVARES, B. B. et al. Caracterização da gestação e parto das adolescentes de São José do Rio Preto em 2003. *Arq. Ci. Saúde*, v.13, n.1, p.12-7, 2006.

UÇKAY, I.; VAN DELDEN, C. Successful liver transplantation despite evidence of acute toxoplasmosis. *Int. J. Infect. Dis.*, v.10, n.S1, p.10-23, 2006.

VAZ, A. J. et al. Positive serology of syphilis, toxoplasmosis and Chagas' disease in pregnant women in their first visit to health centers in a metropolitan area, Brazil. *Rev. Saude Publica*, v.24, n.5, p.373-379, 1990.

VELA-AMIEVA, M, et al. Short report: neonatal screening pilot study of *Toxoplasma gondii* congenital infection in Mexico. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v.72, n.2, p.142-144, 2005.

VERGELEN-TYLER, V. Technical manual, 12<sup>th</sup> ed. New York: AABB, 1996.

VIDAL, J. E. et al. PCR assay using cerebrospinal fluid for diagnosis of cerebral toxoplasmosis in Brazilian AIDS patients. *J. Cl. Microbiol.*, v.42, p.4765-4768, 2004.

WU, R. W. et al. In vitro binding of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroplakins Ia and Ib: relation to urinary tract infections. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v.93, p.9630-9635, 1996.

YAMAMOTO, F. ABO blood group system: ABH oligosaccharide antigens, anti-A and anti-B, A and B glycosyltransferases, and ABO genes. *Immuno-hemat.*, v.20,n.1, p.3-22, 2004.

YAMAMOTO, F. et al. Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. *Nature*, v.345, p.229-233, 1990.

YAMAMOTO, J. H. et al. Discrimination between patients with acquired toxoplasmosis and congenital toxoplasmosis in the basis of the immune response to parasite antigens. *J. Infect. Dis.*, v.181, p.2018-2022, 2000.

YANO, A. et al. Roles of IFN- $\gamma$  on stage conversión o fan obligate intracellular protozoan parasite, *Toxoplasma gondii*. *Int. Rev. Immunol.*, v.21, p.405-421, 2002.

YAPAR, N. et al. Cerebral toxoplasmosis treated with clindamycin alone in an HIV-positive patient allergic to sulfonamides. *Int. J. Inf. Dis.*, v,9, p.64-66, 2005.

ZANG, Y. W. et al. Characterization of a *Toxoplasma gondii* bradyzoite gene (BAG5 aka BAG1/hsp30) knockout. *Parasitol. Int.*, v.47, n.supl., p.214, 1998.

ZARPELLON, F. G. et al. Anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* em crianças com até 1 ano de idade, Maringá, Paraná, Brasil. *Rev. Patol. Trop.*, v.35,n.3, p.245-251, 2006.

ZHIBURT, E. B. et al. The spread of antibodies to cytomegalovirus and *Toxoplasma* among donors of blood components. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.*, v.1, p.9-61, 1997.

## Anexo I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



**FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO**  
**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**  
**(Conselho Nacional de Saúde - Resolução CNS 196/96)**

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa denominada **Perfil de glicoconjugados ABH-Lewis como fatores de risco para a infecção por *Toxoplasma gondii***. O *Toxoplasma gondii* é o parasita que causa a toxoplasmose e essa doença pode ser transmitida aos seres humanos pelo gato e outros animais. Ela representa uma das principais doenças infecciosas encontradas em mulheres grávidas e também pode ser transmitida da mãe para o bebê.

3.2281.5727(o)]TJ6423(a)-0.11571( )-208.6 8277861.8131(a)-0.11(n)11.4698(t( )-2)12.7425(p)-0.117(o

1 9.3624 Tf 0.99809 0 0 1 eá m

Você será informada de todos os resultados dos exames que serão realizados em seu sangue e eles serão mantidos em absoluto sigilo. Se essa pesquisa for encerrada antes do período previsto, você também será informada.

Se você tiver qualquer dúvida sobre essa pesquisa ou mesmo sobre lesões relacionadas à coleta de sangue, entre em contato com o Professor Doutor Luiz Carlos de Mattos pelo telefone ou pelo endereço abaixo indicados. Caso você tenha qualquer dúvida sobre seus direitos como sujeito de pesquisa, você também pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto pelo telefone (17) 3201-5700 – Ramal 5813.

Você receberá uma cópia deste formulário de consentimento livre e esclarecido assinado e datado.

### **Declaração do sujeito da pesquisa**

Eu voluntariamente aceito participar da pesquisa “**Perfil de glicoconjugados ABH-Lewis como fatores de risco para a infecção por *Toxoplasma gondii***”. Li e compreendi esta declaração de consentimento livre e esclarecido e os riscos descritos. Entendo que posso retirar meu consentimento ou retirar-me dessa pesquisa a qualquer momento sem perder nenhum benefício aos quais tenho direito.

....., ..... de ..... de .....

-----  
Responsável pela discussão do consentimento livre e esclarecido

-----  
Assinatura do sujeito da pesquisa ou seu representante legal

---

Professor Doutor Luiz Carlos de Mattos  
Pesquisador responsável

### **Endereço para contato:**

Laboratório de Imunogenética - Hemocentro de São José do Rio Preto  
Departamento de Biologia Molecular - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto  
Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416 - São José do Rio Preto – SP - 15090-000  
**Fones: (17) 3201- 5078 – Ramal 1930 (Hemocentro) (17) 3201-5854 (Faculdade)**

## Anexo II - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa FAMERP

**FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO**

Autarquia Estadual - Lei n.º 8899 de 27/09/94  
(Reconhecida pelo Decreto Federal n.º 74.179 de 14/06/74)

Parecer n.º 089/2005

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

O Protocolo n.º **3082/2005** sob a responsabilidade de Luiz Carlos de Mattos, com o título "Perfil de Glicoconjugados ABH-LEWIS como fatores de risco para infecção por toxoplasma gondii", está de acordo com a Resolução CNS 196/96 e foi aprovado por esse CEP.

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento deste Comitê. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.

São José do Rio Preto, 23 de maio de 2005.

Prof.ª Dr.ª **Patrícia Maluf Cury**  
Coordenadora do CEP/FAMERP

Prof.ª Dr.ª **Patrícia Maluf Cury**  
CREMESP 11.671



Esse trabalho foi desenvolvido no:

Laboratório de Imunogenética – Departamento de Biologia Molecular – FAMERP

**Coordenador do Projeto: Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos**



Centro de Investigação de Microrganismos – CIM – FAMERP

Orientação: Prof. Dr. Ricardo Luiz Dantas Machado



Com o apoio de:

Bolsa de Auxílio à Pesquisa – BAP–FAMERP 2005/2006

Bolsa de Mestado CNPq 131228/2007-2





Autorizo a reprodução xerográfica para fins de pesquisa.

São José do Rio Preto, 20 de março de 2008.

Cinara de Cássia Brandão de Mattos  
CRBio1 40520/01-D

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)