GULBENKIAN CIÊNCIA

Comunicado de Imprensa

EMBARGO 25 JANEIRO 2021 – 16H00

Sépsis: novos dados para compreender e combater a doença

25 de janeiro 2021 - Investigadores descobrem que a perda de uma molécula específica pode explicar como os primatas evoluíram para conseguir resistir a infeções bacterianas que dão origem à sépsis. O estudo publicado no prestigiado jornal científico **Cell Host & Microbe** revela que, em ratos, a ausência desta molécula (o glicano α-Gal) da estrutura de anticorpos aumenta a capacidade dos mesmos anticorpos de eliminar bactérias. Esta vantagem evolutiva emergiu a um custo, o declínio reprodutivo. Estas descobertas vêm clarificar aspetos chave da evolução dos hominídeos e revelam mecanismos que conferem resistência à sépsis, cruciais para compreender e combater esta doença.

A sépsis resulta de uma infeção generalizada e caracteriza-se por desencadear uma resposta imune desregulada com alto risco de morte, contabilizando 20% da mortalidade total a nível global. "Este enorme peso para a humanidade levou-nos a levantar a hipótese de que mutações associadas a uma melhor resistência à sépsis representaria uma tremenda vantagem evolutiva. Isto pode ter sido um fator chave para a seleção de mutações que impedem a produção de α-Gal em Primatas do Velho Mundo e tornam possível que estes consigam produzir anticorpos que eliminam patógenos responsáveis pelo desenvolvimento de sépsis", explica Miguel Soares, investigador principal no Instituto Gulbenkian de Ciência que liderou o estudo.

Há quase um século, descobriu-se que os primatas que deram origem ao homem moderno perderam o glicano α-Gal (tipo de moléculas de hidrocarbonetos presente em todos os organismos vivos) durante a sua evolução. A descoberta revelou que uma série de mutações diferentes tornaram uma enzima (a GGTA1), necessária para produzir α-Gal, não funcional nos Primatas do Velho Mundo (com origem em África e na Ásia, e que incluem os humanos).

Estas ideias incentivaram a equipa de investigadores a procurar mais informação. Acabaram por revelar um novo mecanismo através do qual a perda desta enzima confere proteção contra a sépsis. "Descobrimos que ratos sem o gene Ggta1, que simulam a ausência desta enzima que produz α-Gal em humanos, estão melhor protegidos contra infeções bacterianas que levam ao desenvolvimento de sépsis. Isto ocorre através da perda do α-Gal da estrutura de alguns anticorpos (IgG), uma mudança que aumenta a sua função efetora", afirma Sumnima Singh, autora principal do estudo. "Os resultados que obtivemos sugerem que uma melhor função efetora pode aumentar a resistência a um largo espectro de patógenos", adiciona Sumnima.

Mas **Sumnima Singh** também descobriu que esta vantagem evolutiva traz um custo associado, uma regra comum a muitos sistemas biológicos. A vantagem na sobrevivência à sépsis está associada a um declínio reprodutivo mais cedo nos ratos que não expressam α-Gal. Isto pode explicar o porquê de estas mutações serem raras e quase exclusivas dos Primatas do Velho Mundo. "Apesar deste custo significativo, modelos matemáticos indicam-nos que a exposição a patógenos virulentos pode ter exercido uma vantagem suficiente para superar o custo reprodutivo", revela Miguel Soares.

Este estudo traz novas perspetivas para os princípios fundamentais que governam a resistência à sépsis e para o complexo jogo de forças evolutivas necessário para lutar contra o impacto negativo da sépsis na mortalidade humana. Compreender como evoluíram os primatas ancestrais que deram origem aos humanos modernos aproxima-nos de resolver os mistérios que estão por trás da luta contra uma infeção.

Este estudo foi desenvolvido no Instituto Gulbenkian de Ciência em colaboração com University of Bern, Jena University Hospital Friedrich-Schiller University, Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa e University of Michigan Medical School. O financiamento foi atribuído pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT), a European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) e as Fundações Gulbenkian, "La Caixa" e Bill & Melinda Gates.

Artigo original: Sumnima Singh et al 2020. Loss of α-gal during primate evolution enhanced antibody-effector function and resistance to bacterial sepsis. **Cell Host & Microbe**.

DOI: https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.12.017

Mais informação

Ana Morais
Coordenadora Comunicação Institucional
@: anamorais@igc.gulbenkian.pt
Telm.: +351 965 249 488