

FISIOPATOLOGIA DA LEISHMANIOSE COMO FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE NEOPLASIA

LEISHMANIASIS PATHOPHYSIOLOGY AS A RISK FACTOR FOR NEOPLASM DEVELOPMENT

Evelyn Garcia Camargos¹

Denize Silva Brazil²

Lucas de Souza Quevedo²

Wellington Francisco Rodrigues³

Resumo: O câncer é um problema de saúde pública e entre as diversas causas para a patogénia pode estar associado às doenças parasitárias, incluindo as leishmanioses. As leishmanioses são doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, transmitidos pela picada da fêmea do “mosquito palha” popularmente assim chamado, podendo se apresentar na forma visceral ou na forma cutânea. Assim o objetivo principal para esse estudo foi discorrer sobre potenciais associações para a carcinogénese e a leishmaniose. Para alcançar o objetivo proposto foi realizado uma revisão de literatura, onde bases como Medline/pubmed, “scielo”, Lilacs e “Web of Sciece” foram consultadas no período dos últimos 10 anos (2014 a abril/2024). Estudos que relacionaram as temáticas foram selecionados e explorados. Foi possível avaliar nos diferentes trabalhos que a partir da compreensão para a fisiopatologia da leishmaniose, tornou-se possível elucidar que a promoção da carcinogénese pelo parasita, onde a literatura discorre que se dá por meio de alterações epigenéticas causadas pelo protozoário intracelular, como a metilação do DNA, frequentemente encontrada na tumorigénese, além da inflamação persistente encontrada na doença, ocorrendo por meio da intensificação da resposta imune provocada por células T CD4+ e CD8+. Esta inflamação é capaz de gerar danos ao DNA a partir da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS) e causar mutações que favorecem a carcinogénese, como a mutação do gene p53. Portanto, a análise da associação entre as leishmanioses e o surgimento de neoplasias torna possível o desenvolvimento de estudos acerca de medidas terapêuticas contra a infecção por *Leishmania* e a prevenção da complicação da doença em câncer.

¹ Discente do curso de Medicina no Centro Universitário de Mineiros - UNIFIMES. E-mail: evelyncbb@academico.unifimes.edu.br

² Docente do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Mineiros, Unifimes.

³ Docente do curso de Medicina do Centro Universitário de Mineiros, Unifimes.

Palavras-chave: Leishmaniose. Carcinogênese. Inflamação. Epigenoma.

Abstract: Cancer is a significant public health problem, and among the various causes contributing to its pathogenesis, it can be associated with parasitic diseases, including leishmaniasis. Leishmaniasis is a disease caused by protozoa of the genus *Leishmania*, transmitted by the bite of the female sandfly, commonly known as a "straw mosquito," and can manifest in visceral or cutaneous forms. Therefore, the main objective of this study was to discuss potential associations between carcinogenesis and leishmaniasis. To achieve this objective, a literature review was conducted, consulting databases such as Medline/PubMed, Scielo, Lilacs, and Web of Science over the last 10 years (2014 to April 2024). Studies related to the themes were selected and explored. It was possible to evaluate from various works that, based on the understanding of the pathophysiology of leishmaniasis, the promotion of carcinogenesis by the parasite is elucidated. The literature indicates that this occurs through epigenetic changes caused by the intracellular protozoan, such as DNA methylation, which is frequently found in tumorigenesis. Additionally, persistent inflammation found in the disease intensifies the immune response provoked by CD4⁺ and CD8⁺ T cells. This inflammation is capable of generating DNA damage through the production of reactive oxygen species (ROS) and nitrogen species (RNS), causing mutations that favor carcinogenesis, such as mutations in the p53 gene. Therefore, analyzing the association between leishmaniasis and the emergence of neoplasms allows for the development of studies on therapeutic measures against *Leishmania* infection and the prevention of disease complications leading to cancer.

Keywords: Leishmaniasis. Carcinogenesis. Inflammation. Epigenome.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença causada pelo protozoário intracelular do gênero *Leishmania*, transmitido por insetos hematófagos flebotomíneos. É uma patologia de alta prevalência no Brasil, sendo classificada como tegumentar, com o surgimento de feridas na pele e/ou mucosas, e visceral, acometendo diversos órgãos. É uma doença crônica de caráter inflamatório causando febre prolongada, anemia, falta de apetite ou lesões inflamatórias nas mucosas e/ou úlceras cutâneas.

Por seu caráter altamente inflamatório e a partir de análises de diagnósticos conjuntos de leishmaniose e doenças neoplásicas, diversos estudos foram realizados acerca da associação entre a infecção pelo parasita e o desenvolvimento de doenças malignas, tendo em

vista que doenças infecciosas associam-se a 25% dos diagnósticos de câncer, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS).

Portanto, a partir da revisão bibliográfica de tais estudos, tornou-se possível elucidar características fisiopatológicas das leishmanioses capazes de promover a carcinogênese, enfatizando o papel da inflamação crônica presente na patologia e o efeito da infecção pelo patógeno no material genético celular.

METODOLOGIA

O trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica com caráter narrativo, utilizando as plataformas Medline/Pubmed, SciELO, Lilacs e “Web of Sciece” para a coleta de dados. Os descritores “Leishmaniasis” e “Neoplasms” e seus sinônimos foram relacionados com o intuito de compreender sua conexão. Foram avaliados estudos dos 10 últimos anos (2014 a abril/2024) onde estudos mais recentes foram priorizados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O câncer é um importante problema de saúde pública e por isso, diversos estudos são desenvolvidos acerca de sua fisiopatologia. A literatura demonstra uma vasta quantidade de fatores de risco que contribuem para o seu desenvolvimento e, dentre eles, muitos agentes biológicos são considerados e estudados como fatores de desencadeamento de câncer. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), doenças infecciosas estão associadas a 25% dos diagnósticos de câncer. Os processos infecciosos, podem promover a carcinogênese a partir de mecanismos como: 1) inflamação crônica, com a produção de radicais reativos oxigenados e nitrogenados que possuem potencial de danificar o genoma celular; 2) adição de ativos oncogênicos nos genomas do hospedeiro, sendo associado a vírus oncogênicos; e 3) gerando imunossupressão consequentemente reduzindo a “immunosurveillance”, sendo esta a capacidade do organismo de erradicar o crescimento de células cancerígenas.

As doenças parasitárias possuem alta prevalência no Brasil e, de acordo com a OMS, cerca de 14% da população está infectada por doenças parasitárias. As leishmanioses são doenças causadas pelo protozário flagelado do gênero *Leishmania*, sendo transmitida pela picada da fêmea de dípteros da família *Psychodidae* e gênero *Lutzomyia*, conhecida popularmente como “mosquito palha”. Esta doença pode se apresentar na forma visceral, sendo conhecida por um pior prognóstico, e na forma tegumentar ou cutânea. Sendo frequentemente encontrada em pacientes imunossuprimidos, transplantados, pacientes em

quimioterapia e portadores de tumor, caracteriza-se como um grave problema de saúde pública no mundo. A forma visceral da doença é popularmente conhecida como calazar e sua apresentação clínica varia de assintomática até quadros clássicos de parasitose, evidenciado pela presença de febre, anemia, hepatoesplenomegalia, tosse seca, leucopenia e hipergamaglobulinemia, sendo fatal em até 95% dos casos dentro de 2 anos se deixada sem tratamento. É, portanto, uma doença crônica grave com ampla distribuição geográfica no Brasil. Sua forma tegumentar constitui-se pelo acometimento de pele e mucosas, caracterizando-se por lesões na pele, principalmente úlceras, causando cicatrizes permanentes. A leishmaniose mucocutânea é compreendida como destruição total ou parcial das membranas de mucosas orofaríngeas, como nariz, boca e garganta e a leishmaniose cutânea é a forma clínica mais comum apresentada por indivíduos infectados pelo protozoário.

Foram encontradas algumas associações entre leishmaniose e doenças malignas, sendo estas relacionadas com a leishmaniose se manifestando como neoplasias, o diagnóstico simultâneo de câncer e leishmaniose no mesmo tecido e seu envolvimento direto com a patogênica da neoplasia. Portanto, a partir destas observações, tornou-se evidente que a fisiopatologia da doença está vinculada com a carcinogênese.

É elucidado que patógenos intracelulares, como o protozoário da leishmaniose, conseguem alterar o epigenoma celular, criando um ambiente ótimo para sua replicação e sobrevivência. A metilação do DNA é modulada por patógenos durante sua interação com as células hospedeiras, sendo esta metilação importante na expressão gênica e regulação da estabilidade cromossômica. Diversas aberrações na metilação do material genético foram detectadas em macrófagos durante a infecção por *Leishmania*, sendo esta alteração também encontrada em estágios iniciais da carcinogênese, tendo em vista que a transcrição gênica pode ser fortemente inibida pela adição de radical metil e que em tumores, a alteração epigenética do tipo hipermetilação é frequente. Estas alterações frequentemente levam à ‘downregulation’ dos genes supressores de tumor e à ‘upregulation’ de oncogenes. Portanto, a leishmaniose pode ser considerada como indutora da formação de tumores por gerar um ambiente propício à formação de neoplasias.

Além disso, a inflamação crônica tecidual tem um papel importante na tumorigênese associada à patologia. A análise histológica de lesões ulceradas em pacientes com leishmaniose cutânea demonstra inflamação crônica com predominância de infiltrado celular mononuclear. Após a inoculação do protozoário na pele, uma lesão nodular aparece e evolui para lesão ulcerada com bordas elevadas. Sua evolução é caracterizada por uma resposta

inflamatória exacerbada, sendo esta resposta crucial para o controle do parasita. A principal defesa contra o protozoário intracelular é a ativação de macrófagos pelo IFN- γ , produzido por células T CD4+, entretanto, o parasita é capaz de escapar desse mecanismo de defesa, causando a persistência de uma resposta inflamatória prolongada capaz de induzir lesão tecidual e o surgimento de úlceras na pele. Linfócitos T CD4+ e CD8+ estão fortemente presentes na biópsia, sendo eles responsáveis pela produção de IFN- γ , levando a ativação de macrófagos, e por atividade citotóxica, respectivamente. A produção de IFN- γ por células T CD4+ ativa monócitos e macrófagos, intensificando a produção de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para o aumento da resposta inflamatória. Com a intensa produção destas citocinas, há abundante presença de IL-1 β +, monócitos, linfócitos B e células NK. Leucócitos e células fagocíticas induzem dano ao DNA em células proliferativas a partir da geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS), produzidas normalmente por células inflamatórias para lutar contra a infecção. Essas espécies formam peroxinitrito, um agente mutagênico e, portanto, dano e regeneração tecidual constantes na presença de EROS produzidas por células inflamatórias, causam alterações ao DNA resultando em mutações, como a encontrada no gene p53, associada com a tumorigênese.

A ação dessas células inflamatórias na carcinogênese também inclui a liberação de fatores de crescimento e sobrevivência, como o fator de crescimento epidermal (EGF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) etc. que promovem a angiogênese e estimulam o dano ao material genético. Com o tempo, o local de lesão irá se recuperar e alterações epigenéticas serão desfeitas, retornando à normalidade. Contudo, a inflamação repetida ou continuada manterá as alterações epigenéticas, contribuindo para a manutenção da inflamação crônica, resultando em disfunções orgânicas, como fibrose, podendo propiciar a carcinogênese.

A partir da associação entre leishmaniose e o surgimento de neoplasias, surgiram demonstrações de terapias anti-tumorais eficientes para o tratamento da infecção por Leishmania, evidenciando a similaridade da imunopatologia entre as duas doenças. Medicamentos como a cisplatina são indutoras de morte celular, sendo frequentemente utilizada no tratamento de tumores, sendo também demonstrada como eficiente para a indução de morte celular de células infectadas pelo protozoário da leishmaniose. Logo, a compreensão da fisiopatologia da infecção pelo parasita torna possível o entendimento acerca de sua evolução como possível fator de risco para a carcinogênese, tendo como foco o ambiente de inflamação crônica provocado pelo protozoário que gera disfunção tecidual com dano ao

material genético e alterações epigenômicas, possibilitando tanto o estudo de formas de prevenção da tumorigênese em indivíduos infectados pelo parasita quanto a análise de novas terapêuticas para o tratamento da infecção, associando-se ao tratamento contra neoplasias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise da fisiopatologia da leishmaniose permitiu sua associação com a carcinogênese como uma possível complicação da doença por compartilharem o mecanismo imunopatológico. Logo, é possível avaliar novos métodos de controle da infecção pelo parasita a partir do uso de medicamentos anti-tumorais, ao mesmo tempo em que permite o desenvolvimento de um raciocínio que visa prevenir o surgimento da carcinogênese quando frente a um caso de doença infecciosa parasitária como leishmaniose.

REFERÊNCIAS

AFIFY, S. et. Al. Cancer-Inducing Niche: The Force of Chronic Inflammation. **British Journal Of Cancer** [S.L], n. 127, p. 193-201, maio 2022. BJC.
<https://doi.org/10.1038/s41416-022-01775-w>.

BENEDETTI, A. et. Al. DNA Methylation Alterations Caused by Leishmania Infection May Generate a Microenvironment Prone to Tumour Development. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [S.L], v. 12, ago. 2022. Frontiers.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.984134>.

COUSSENS. L. WERB. Z. Inflammation and Cancer. **Nature**, [S.L]. n. 420. p. 860-867, dez. 2002. <https://doi.org/10.1038/nature01322>.

OLIVEIRA, N. et. Al. Metilação de DNA e Câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S.L], v. 56, n. 4. p. 493-499, dez. 2010. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2010v56n4.698>.

RASHIDI, S. et. Al. Potential Therapeutic Targets Shared Between Leishmaniasis and Cancer. **Parasitology**, [S.L]. V. 148, n. 6, p. 655-671, maio 2021. Cambridge University Press.
<https://doi.org/10.1017/S0031182021000160>.

SOUSA, B. et al. Doenças Parasitárias como Fatores de Risco Para o Desenvolvimento de Câncer. **Revista Médica de Minas Gerais**, [S.L], v. 29. Ago. 2019. RMMG.
<http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20190057>.