

PESTE SUAVIZADA

Pesquisa revela como a doença que devastou o globo na Idade Média se tornou menos letal durante as pandemias históricas: uma mutação genética reduziu a virulência do patógeno

» PALOMA OLIVETO

Durante séculos, a peste assombrou a Europa, a Ásia e a África, varrendo, em algumas ocasiões, uma significativa parcela da população — as estimativas variam, mas acredita-se que de um terço a metade dos europeus morreram da doença nos anos 1300. Porém, com o tempo, a bactéria causadora das duas principais epidemias medievais foi perdendo a virulência, o que garantiu a ela a sobrevivência. Agora, cientistas sabem o que transformou um patógeno devastador em um microorganismo até hoje circulante, porém muito menos letal.

Foi a perda de cópias de um gene chamado *pla*, responsável pela entrada da bactéria *Yersinia pestis* no hospedeiro, que amenizou a virulência da peste, segundo um artigo publicado na revista *Science*. Para chegar a essa conclusão, os autores fizeram comparações genômicas do microorganismo e também infectaram roedores para observar como a alteração no DNA se manifestava nos animais.

Os pesquisadores, da Universidade de McMaster, no Canadá, e do Instituto Pasteur, na França, analisaram cepas antigas da *Y. pestis* — extraídas de esqueletos medievais — e modernas, isoladas durante surtos no Vietnã nos anos 1990. Ao mesmo tempo, recriaram infecções nos roedores, usando linhagens com e sem a mutação. Eles notaram que os animais com cópias reduzidas do *pla* demoravam mais para morrer e, em alguns casos, sobreviviam. Isso só foi visto, porém, na forma bubônica da doença (a que causou a mortalidade em massa na

McMaster University/Divulgação



Pesquisadora Ravneet Sidhu analisa cepas extraídas de humanos medievais

Idade Média). Quando a bactéria atinge o pulmão (forma pneumônica) ou o sangue (septicêmica), a letalidade continuou altíssima.

Inibição

Localizado em uma parte do DNA chamada *pPCP1*, o gene *pla* codifica uma enzima essencial para que a bactéria se espalhe rapidamente no organismo. Ele age facilitando a destruição de

coágulos sanguíneos e permitindo que a *Y. pestis* se mova livremente pelo corpo. Sua ausência ou redução inibe esse processo — mas não o anula.

Os cientistas observaram que, cerca de um século após o início das duas primeiras pandemias medievais — Peste de Justiniano e Peste Negra —, a maioria das cepas analisadas apresentava menos cópias de *pla*. Esse padrão se repetiu no terceiro surto, que iniciou na China em 1855 e está ativo até hoje. Casos atuais da doença

são registrados especialmente em Madagascar e na República Democrática do Congo; no Brasil, surtos esporádicos, principalmente no Nordeste, ainda ocorrem. Porém, os efeitos da bactéria são controláveis por antibióticos.

Segundo os pesquisadores, o fenômeno não parece ter sido um acaso evolutivo. Ao contrário, os dados sugerem que a atenuação da virulência foi favorecida por seleção natural. Embora possa soar paradoxal uma bactéria que mata menos ter mais probabilidade de sobreviver, os autores explicam que a resposta para isso está nos ratos, protagonistas da transmissão da peste.

Durante as fases mais intensas das pandemias, milhões de ratos morreram com os humanos. Com a fragmentação das colônias de roedores, uma bactéria mais branda, que desse tempo ao animal de se deslocar e infectar outros hospedeiros, tornou-se mais vantajosa, explica o estudo. No cenário devastador do pós-pestes, com poucos animais, e seres humanos espalhados, era mais estratégico a *Y. pestis* circular lenta e persistentemente.

A hipótese foi reforçada pelos experimentos com camundongos. Em infecções subcutâneas — que simulam a peste bubônica — as linhagens com menos cópias do gene *pla* matavam 85% dos animais, enquanto as selvagens (com *pla* intacto) eram letais em 100% dos casos. "Um pequeno atraso na morte do hospedeiro pode fazer toda a diferença na manutenção da epidemia", diz o artigo, coliderado por Ravneet Sidhu, candidata a PhD no Centro de DNA Antigo de McMaster ([leia entrevista](#)).

Duas perguntas para

RAVNEET SIDHU, colíder do estudo e candidata a PhD no centro de DNA Antigo da Universidade de McMaster

Como as descobertas impactam na compreensão da dinâmica histórica da peste, particularmente a transição de surtos altamente letais para epidemias recorrentes e menos graves?

Em nosso estudo, observamos que a atenuação permitiu que os camundongos sobrevivessem por aproximadamente dois dias a mais e previmos que isso teria dado aos roedores mais tempo para viajar entre suas populações fragmentadas, permitindo-lhes, posteriormente, transmitir a doença nos estágios finais da infecção. É possível que essa suavização moderada, que acreditamos ter ajudado a bactéria a sobreviver em reservatórios fragmentados de roedores, tenha desempenhado um papel em causar epidemias menos graves durante surtos históricos de peste mais recentes, mas é muito importante considerar que muitos outros fatores biológicos e socioculturais também contribuíram, como a evolução imunológica em populações humanas etc. A descoberta é uma peça de um quebra-cabeça complexo e secular.

O modelo de modulação da virulência poderia ajudar na preparação de pandemias atuais, especialmente em relação a zoonoses emergentes?

A preparação para pandemias requer uma ampla gama de pesquisas, que ocorrem sob perspectivas biológicas, históricas e socioculturais. Cada patógeno é único, e é importante lembrar disso para não generalizarmos abordagens que podem ajudar em alguns casos, mas não em todos. Por essas razões, perspectivas interdisciplinares e descobertas baseadas em dados nos fornecem recursos para adaptar nossas respostas em casos de zoonoses emergentes e pandemias. Espero que nossa pesquisa possa contribuir para o crescente conjunto de ferramentas para a preparação para pandemias. (PO)

Lições para o controle pandêmico

O geneticista Eduardo Ribeiro Paradelo, doutor em neurociências e especialista em genética forense, explica que o abrandamento na virulência observado na bactéria da peste, a *Yersinia pestis*, também pode ocorrer em vírus, caso do causador da covid-19. "Tanto vírus quanto bactérias estão sujeitos a pressões evolutivas que favorecem maior transmissibilidade e, em certos contextos, menor letalidade. Isso ocorre porque patógenos que permitem que o hospedeiro permaneça vivo e ativo por mais tempo têm mais chances de se espalhar", diz.

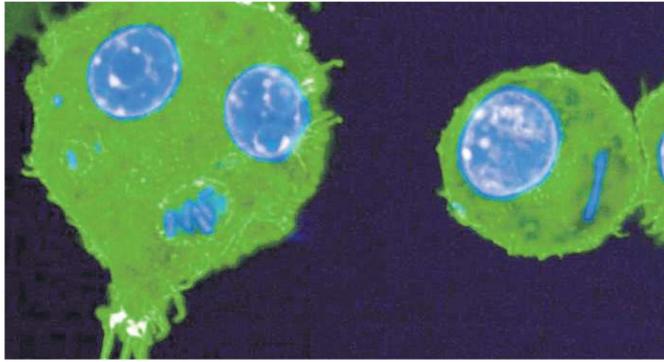
Segundo Paradelo, mutações como a verificada no estudo publicado na *Science* podem influenciar estratégias de vigilância epidemiológica e desenvolvimento de tratamentos. "As mutações que alteram transmissibilidade, virulência ou resistência a fármacos exigem ajustes constantes nas estratégias de controle", diz. "Na vigilância, torna-se

necessário o monitoramento genético contínuo dos patógenos para identificar variantes preocupantes. No desenvolvimento de tratamentos, essas mutações podem influenciar e comprometer a eficácia de medicamentos, vacinas e testes diagnósticos."

Futuro

André Luís Soares Smarra, biólogo e mestre em biofísica molecular, diz que pandemias futuras, causadas por outros patógenos, podem seguir trajetórias semelhantes à da *Y. pestis*. "Muitos modelos evolutivos sugerem que, ao longo do tempo, os patógenos podem evoluir para formas menos letais se isso favorecer sua transmissão", diz. "No entanto, isso não é uma regra fixa, já que o comportamento evolutivo de um patógeno depende de fatores como modo de transmissão, ecologia do hospedeiro e

Josué Barquero & Anne Derbise, Unité Yersinia, Institut Pasteur/Divulgação



Macrófagos (células de defesa) infectados pela bactéria *Yersinia pestis*

dinâmica populacional."

Smarra destaca o potencial da técnica utilizada pelos cientistas canadenses e franceses. "O uso de DNA antigo permite rastrear como patógenos evoluíram ao longo do tempo e entender padrões

de adaptação, transmissão e virulência. Quando esses dados são combinados com modelos evolutivos e epidemiológicos, é possível construir cenários mais realistas sobre como doenças emergem, se espalham e mudam." (PO)

» Tubo de ensaio | Fatos científicos da semana

SEGUNDA-FEIRA, 19 DIAGNÓSTICO RÁPIDO E EFICAZ

Pesquisa apresentada na conferência anual da Sociedade Europeia de Genética Humana traz um novo método de teste rápido que ajudará no diagnóstico de doenças raras em bebês e crianças. Apesar de incomuns, como o próprio nome sugere, existem mais de 7 mil tipos de enfermidades causadas por mutações em mais de 5 mil genes conhecidos, afetando aproximadamente 300 milhões de pessoas em todo o mundo. Atualmente, cerca de metade de todos os pacientes com suspeita de doença rara permanecem sem diagnóstico e os métodos de teste existentes para condições não diagnosticadas são tipicamente lentos, direcionados a uma doença específica e nem sempre sensível. Isso pode significar anos, ou mesmo décadas, de investigações inconclusivas e testes invasivos. Pesquisadores da Universidade de Melbourne, na Austrália, liderados por Daniella Hock, desenvolveram um teste de sangue que sequencia proteínas em vez dos próprios genes. Os dados podem ajudar a entender como as alterações na sequência genética afetam a função da proteína correspondente e levam à doença.

AFP



TERÇA-FEIRA, 20 AS PRIMEIRAS GALÁXIAS DO 'AMANHECER CÔSMICO'

O telescópio espacial James Webb (JWST) ofereceu a imagem "mais profunda até hoje" do universo sobre um único alvo, que revela galáxias em formação em um passado distante. A novidade foi divulgada pelo Centro Nacional de Pesquisa Científica da França (CNRS, na sigla em francês) e pela Agência Espacial Europeia (ESA, na sigla em inglês). "Graças ao efeito de lente gravitacional, essas observações revelam as primeiras galáxias e estrelas que se formaram durante os primeiros bilhões de anos da história do universo", destacou a instituição francesa em comunicado. A nova imagem precisou de mais de 120 horas de observação, o que supõe o período mais longo durante o qual o JWST se concentrou em um único alvo. Também se trata da imagem "mais profunda obtida do James Webb sobre um único alvo", segundo a ESA.

QUARTA-FEIRA, 21 GUERRA ÀS REVISTAS CIENTÍFICAS

O secretário de Saúde americano, Robert F. Kennedy Jr. (foto), acusou as principais revistas médicas de colaborarem com a indústria farmacêutica. Ele ameaçou proibir os cientistas do governo de publicar nesses veículos. Durante muito tempo crítico das vacinas e das políticas de saúde pública do governo federal, Kennedy Jr. fez esses últimos ataques à comunidade científica em um podcast, voltando-se especialmente contra várias publicações de pesquisa médica. "Provavelmente vamos parar de publicar na *The Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *Jama* e outras revistas porque todas são corruptas", disse. Fundadas no século 19, as três publicações desempenham um papel fundamental na pesquisa médica. Antes de publicados, os estudos são revisados por pares — em outras palavras, são examinados por especialistas em sua respectiva área científica. Kennedy Jr. pôs em dúvida a confiabilidade das publicações porque, segundo ele, seriam controladas por grandes empresas farmacêuticas.

AFP



AFP



QUINTA-FEIRA, 29 HERANÇA MAIA

Vestígios de uma cidade maia de mais de 2.800 anos foram descobertos no norte da Guatemala. A cidade "Los Abuelos" foi localizada a 21 km do sítio arqueológico Uaxactún, no departamento de Petén, informou o ministério guatemalteco da Cultura. Com uma extensão de 16 km², trata-se de "um dos centros cerimoniais mais antigos e importantes" desse período da civilização maia na área florestal de Petén, segundo especialistas. "O sítio apresenta um planejamento arquitetônico notável, com pirâmides, observatórios astronômicos e monumentos esculpidos com iconografia única da região", destaca um comunicado divulgado pelo ministério. A civilização maia se expandiu por territórios que ocupam atualmente o sul do México, Guatemala, Belize, El Salvador e Honduras, e sua existência remonta a pelo menos 2000a.C.