

O pensamento epidemiológico evolutivo sobre as infecções

Evolutionary epidemiological thought on infections

Oswaldo Paulo Forattini

Núcleo de Pesquisa Taxonômica e Sistemática, Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

Descritores

Adaptação. Ecologia. Apoptose. Relações hospedeiro-parasita. Co-evolução. *Infectrons*.

Keywords

Adaptation. Ecology. Apoptosis. Host-parasite relations. Coevolution. *Infectrons*.

Resumo

O objetivo do trabalho é analisar os principais aspectos dos conhecimentos epidemiológicos atuais sobre o estado evolutivo das infecções. Os organismos que constituem a biosfera formam sistemas dinâmicos que abrangem todo o planeta. Tais relacionamentos podem ser variáveis em intensidade. Alguns limitam-se à superfície orgânica, enquanto outros chegam à intimidade do genoma. Portanto, há de se concluir que o parasitismo constitui fenômeno muito comum na natureza. Os parasitos infectantes comunicam-se mediante mecanismos variados. Entre eles, reconhece-se a existência de intercâmbio gênico mediante a troca de segmentos de DNA. Assim, as comunidades parasitárias não vivem isoladamente, mas estabelecem interconexões. O processo de internalização objetiva a entrada do parasito no meio intracelular. E isso dá-se desde a fagocitose, manipulada pelos agentes infecciosos, até meios mais sofisticados como a elaboração de pilli. Para abandonar esse ambiente intracelular, alguns recorrem à apoptose. Este fenômeno, de comando genético, chega à especialização de destruir os macrófagos. Aceita-se, atualmente, que o DNA, sob a forma molecular, poderá circular na corrente sanguínea constituindo os denominados *infectrons*. Isso permite criar a hipótese sobre a existência de redes que, formadas principalmente por estes elementos, permitem a co-adaptabilidade entre o parasito e o organismo parasitado. Concluiu-se que há uma co-evolução entre o organismo hospedeiro e o do parasito, propiciando o surgimento de novas entidades mórbidas.

Abstract

The objective of the study is to analyse the main aspects of current epidemiological knowledge on the evolutionary status of infections. Living organisms in the biosphere are part of dynamic systems of variable intensities. Some of these systems are on the surface while others take place inside the genome core. Parasitism is a phenomenon commonly seen in nature. Infective parasites relate to each other through several mechanisms, such as genetic DNA exchange, and because of the connections established communities of infectious agents are not isolated. The internalization process allows the parasites to get into their hosts' cells, which is accomplished through the phagocytosis of infectious agents or other more sophisticated mechanisms such as pilli production. To leave the intracellular medium, some organisms make use of apoptosis, a highly specialized genetic mechanism that makes possible to destroy macrophages. It is currently accepted that molecular DNA can flow into the blood stream as the so-called *infectrons*. Thus it is hypothesized the existence of *infectron* networks that allows the coadaptability of parasites and their hosts, and creates coevolutionary forces between hosts and their parasites facilitating the emergence of new pathogens.

Correspondência para/Correspondence to:
Oswaldo Paulo Forattini
Núcleo de Pesquisa Taxonômica e Sistemática
em Entomologia Médica (Nuptem)
Av. Dr. Arnaldo, 715
01246-904 São Paulo, SP, Brasil
E-mail: opforati@usp.br

Financiado pela Fapesp (Processo nº 99/10517-1).
Edição subvencionada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo Temático nº 01/01661-3).
Recebido em 7/3/2002. Aprovado em 26/4/2002.

INTRODUÇÃO

O fenômeno vital é constituído por sistemas dinâmicos cujas propriedades físicas e químicas, em conjunto, integram os assim chamados seres “vivos”. Em se tratando de característica abrangendo todo o planeta, forma o que se conhece por biosfera. Isso equivale a dizer que se trata de fenômeno amplamente difundido cujos membros participantes se relacionam entre si, em maior ou menor grau.

Tal relacionamento pode ser ecologicamente interdependente, como seria o caso do parasito e do hospedeiro. Essa interação envolvendo populações distintas tem como resultado principal a co-evolução. Nasce, assim, o conceito de rede interativa entre parasitos e hospedeiros, inclusive o organismo humano. Este, à semelhança de outros, oferece àquelas toda sorte de habitats intra e intercelulares nos quais os parasitos podem se instalar e reproduzir, até mesmo no que concerne à intimidade do genoma humano, no qual algumas seqüências são derivadas de retrovírus. Estes se integram de tal maneira que podem se transmitir, de geração a geração, segundo as leis de Mendel. A participação em comunidades de seres vivos implica o estabelecimento de conexões entre eles. Daí a origem da competição para a sobrevivência e do estabelecimento de interações que levam à co-evolução (Thompson,¹⁷ 1994).

O fenômeno do parasitismo é muito comum na natureza, para não dizer universalmente distribuído na biosfera, tanto no aspecto micro quanto microbiológico. Mesmo a predação pode ser encarada como modalidade de parasitismo de determinada população, ou seja, a do predador, sobre outra, a da presa. De qualquer maneira, no presente artigo será considerado parasito *lato sensu* aquele que, na associação entre organismos, vive à custa de outro. Assim sendo, pode-se comparar a predação a consórcio de seres vivos, primando pela heterogeneidade de seus participantes, desde vírus até metazoários e metáfitos, vivendo conjuntamente, de maneira temporária ou definitiva (Tosta,¹⁸ 2001). Esta referência poderá ser consultada por todo aquele que deseja chegar à atualização da temática.

O objetivo do presente artigo é analisar os principais aspectos dos conhecimentos epidemiológicos atuais sobre o estado evolutivo das infecções.

CO-EVOLUÇÃO

Em *stricto sensu*, pode-se definir co-evolução como o resultado da troca genética recíproca em espécies que interagem ecologicamente; essa troca se deve à seleção natural, que é exercida como permuta entre

elas. Em outras palavras, trata-se de evolução envolvendo série de mudanças recíprocas em populações que não se cruzam e que agem como agentes de seleção natural, uma em relação à outra (Forattini,⁶ 1992; Thompson,¹⁷ 1994).

O processo co-evolutivo adquire várias formas, e, conseqüentemente, a ele se aplicam diversos conceitos (Futuyma,⁷ 1998). O mais simples seria aquele no qual duas espécies evoluem em resposta à influência de uma sobre a outra. A esse fenômeno costuma-se designar como co-evolução específica. No caso focalizado pelo presente artigo, a co-evolução seria aquela entre populações com as mesmas necessidades tróficas, ou seja, as guildas. Ela também é conhecida como co-evolução difusa, e implica o envolvimento de parasitos e de hospedeiros.

Comunidade dos agentes infecciosos

Em se tratando de infecções que acometem o organismo humano, existe grande número de populações que se comportam como parasitos. Tal diversificação favorece a especialização e, a mais das vezes, as diferenças geográficas. Contudo, existe a presença de generalistas os quais, à medida que o tempo passa, permitem o desenvolvimento de certa especialização. A distribuição geográfica age como se fosse fundamento evolutivo.

O estabelecimento de comunidade pressupõe série de vantagens. Ao se considerar determinada população parasitária invasora do organismo humano, há de se levar em conta a nidalidade que é preenchida, ao lado das necessidades metabólicas e tróficas. Assim sendo, a comunidade estabelece mais eficiente proliferação como resultado da divisão do trabalho, do acesso facilitado aos recursos, da defesa coletiva e, conseqüentemente, da maior probabilidade de sobrevivência. Para que exista coerência interna entre os membros desse agrupamento, torna-se necessário que se interconectem, ou seja, que exista alguma comunicação entre eles. As principais são de natureza química e de intercâmbio de genes.

Quimiotaxia

Há de se ter presente a existência da sinalização química. Graças a ela os parasitos, sejam uni ou multicelulares, têm a possibilidade de medir a atração ou repelência por parte dos sensores das moléculas. A cooperação entre parasitos é imprescindível para que se possa chegar à eficiência da adaptação às condições adversas. Em outras palavras, quanto maior a adversidade mais aquela é necessária. Como exemplo, podem-se mencionar as observações sobre a organização

cooperativa de bactérias. Há descobertas de que esses microorganismos possuem várias maneiras de comunicação. Assim, demonstra-se a existência de interações diretas de natureza física e química. Além disso, dispõem-se formas indiretas de tais interações, de sinalizações à distância (*quorum sensing*) e da capacidade de responder quimiotacticamente a substâncias químicas produzidas pelas células (Ben-Jacob et al,² 1998).

Entende-se por coerência parasitária a obtenção de informações necessárias à expressão genética, ao crescimento e à diferenciação. Tais interconexões quimiotáticas constituem verdadeiras redes cujo funcionamento é indispensável àquelas finalidades, implicando respostas às solicitações externas. Uma delas, por exemplo, seria a de atração por parte de nutrientes exógenos, embora não se possa descartar a origem endógena dos estímulos.

Mediante essa sinalização quimiotática, as comunidades de microorganismos se organizam em determinado nicho ecológico. Por sua vez, os sinais moleculares *quorum-sensing* destinam-se ao controle do crescimento. Tais sistemas têm sido descritos para vários agentes de infecções humanas. Assim sendo, a virulência de determinado germe oportunista poderá ser regulada pela presença de outra espécie, mais virulenta, dentro do ambiente do mesmo hospedeiro (Gray,⁸ 1997).

Intercâmbio gênico

Atualmente admite-se a troca de DNA entre os membros de determinada comunidade de microorganismos (Syvanem,¹⁵ 1994). Ela pode se fazer por vários meios, como por via de plasmídeos, de fagos e de elementos de transposição, denominados de trasposons. Assume papel relevante no desenvolvimento da resistência a antibióticos, aquisição de patogenicidade, alterações metabólicas e mecanismos evolutivos.

Como resultado desse intercâmbio, pode-se verificar a existência de polimorfismo genético entre as populações. Daí dá-se a origem de diferentes genomas e, conseqüentemente, de gerações de variadas procedências. A guisa de exemplo é o que se tem observado com as infecções pelos vírus da influenza (Strauss & Strauss,¹⁴ 1988). Pode-se, inclusive, levantar a hipótese de tais recombinações poderem dar origem a mutações entre indivíduos da mesma comunidade, como se verifica em retrovírus da imunodeficiência adquirida (Takeuchi et al,¹⁶ 1991).

Interconexões entre as comunidades infecciosas

Tais relacionamentos entre comunidades de microorganismos mostram que elas não vivem isoladamen-

te uma da outra. De qualquer maneira, essas conexões podem resultar em benefícios ou, pelo contrário, em malefícios. Em relação ao primeiro caso, pode-se citar a capacidade de adaptação, ao lado do crescimento. Em relação ao segundo, em contraposição, observa-se o desestímulo ao crescimento, tendendo à extinção.

As populações de microorganismos infectantes podem dar origem a subpopulações. Tal é o caso, por exemplo, dos retrovírus que contêm inserção de elementos seqüências, indicando a possibilidade da plasticidade genômica mediante a transferência horizontal (Lois et al,¹¹ 2002).

Adaptações ao organismo humano

A estabilidade interna de qualquer organismo, inclusive o humano, denomina-se de homeostase, e ela mostra independência das variações do meio externo. Assim sendo, esse fenômeno depende da capacidade de adaptação, cuja eficiência de desempenho deve ser mantida sob controle. Dessa maneira, estabelece-se rede de interconexões entre as diversas células teciduais, destinada a manter a assim chamada coerência orgânica.

O fato de haver alguns milhões de anos de embate entre parasitos e organismos animais deve ter influenciado na evolução da resistência por parte destes. Ela inclui compostos altamente especializados e células que se transformaram nesse sentido, patrulhando a corrente sangüínea e os epitélios dos hospedeiros. Assim, o sistema imunitário, as mensagens enviadas aos sensores moleculares e a atividade hormonal tenderam a minimizar a ação dos parasitos, bem como a reforçar as interconexões.

Internação

Escondendo-se no meio intracelular, o parasito torna-se, na maioria dos casos, inacessível aos vários mecanismos de resistência. A penetração nessas células, que pode ser chamada genericamente de internação, dependerá não somente das propriedades do parasito mas também das do hospedeiro.

Os agentes patogênicos evoluíram no sentido de elaborar ampla variedade de estratégias com a finalidade de invadir as células orgânicas. De maneira geral, trata-se do desenvolvimento de código químico o qual propiciaria o início do processo de penetração. Em um dos tipos, tem início quando o germe invasor adere à membrana celular e desencadeia o envolvimento, por parte desta, do pretense invasor (Gulbins & Lang,⁹ 2001). Em alguns casos, o simples processo de aderência pode ser suficien-

te para produzir embolia capilar como, por exemplo, no caso do *Plasmodium falciparum* em capilares cerebrais e na placenta de primíparas (Duffy & Fried,⁴ 2001).

No caso do agente patogênico chegar a ser completamente envolvido, ocorre a formação de vesícula, com o germe no interior. Nesse procedimento desempenha papel importante o citoesqueleto, que, situado próximo à membrana celular, dá sustentação a essas neovesículas sem levar à subsequente deformidade da célula. O processo de internação é bastante complexo, obrigando o invasor a ter de manipular o mecanismo bioquímico da célula que será invadida. Há de se considerar a existência de receptores superficiais, por parte do agente patogênico, os quais reagem com moléculas específicas na superfície da célula focalizada e, assim, podem dar início ao processo de internação.

Como exemplo, pode-se mencionar a bactéria *Listeria monocytogenes*, que é tida como responsável por meningite e aborto espontâneo. Existe proteína superficial especializada em entrar em contato com composto análogo que é encontrado na superfície das células epiteliais que revestem a parede intestinal. O encontro das duas desencadeia movimentação das vizinhas, estimulando o citoesqueleto e possibilitando a internação do germe. Uma vez no interior da célula epitelial, dá-se a multiplicação e, chegando ao tecido mais frouxo subjacente, cai na corrente circulatória. Por meio dela, atinge o cérebro e a placenta, neste caso provocando a morte fetal. Mecanismo semelhante foi descrito para o HIV da imunodeficiência adquirida. A esse processo dá-se o nome de fagocitose, que, em linhas gerais, participa do mecanismo de defesa do hospedeiro. Nesse sentido, este elabora células especializadas, embora algumas, não especificamente diferenciadas como as epiteliais, têm a propriedade de engolir os invasores. Subseqüentemente, destroem-nos mediante esse procedimento. Contudo, certos parasitos patogênicos, como a mencionada *Listeria*, a *Yersinia pestis* e as *Leishmania*, podem chegar a manipular essa fagocitose e, assim, sobreviverem. Por exemplo, quando determinado macrófago engole um agente, resulta na criação de nova vesícula conhecida como fagossoma. Este coalesce com outra, denominada de lisossoma, a qual encerra elevado teor de enzimas digestivas. Assim sendo, em alguns germes como os *Mycobacterium*, há observação de tendência para evitar tal fenômeno.

Outros parasitos patogênicos contam com meios mais sofisticados para ganhar acesso ao ambiente intracelular. Alguns, como a *Shigella flexneri*, dis-

põem de estruturas à maneira de agulhas, denominadas pilli, as quais injetam proteínas. A ativação delas resulta na reorganização do citoesqueleto e na formação de dobras citoplasmáticas usadas nesse tipo de internação.

Nutrição

Uma vez internado, o parasito patogênico utiliza, em proveito próprio, os nutrientes que encontra na célula hospedeira. Em alguns casos, o agente manipula essa célula para obter maior quantidade de alimentos. Tal manipulação pode ser exemplificada pela malária, resultante do parasitismo de protozoários *Plasmodium*. Esses parasitos forçam a hemácia parasitada a aumentar a aquisição de nutrientes para finalidade de atender às necessidades próprias. Em vista disso, ocorrem alterações nas condições de transporte da membrana celular, induzindo ao que se denomina de nova permeabilidade (*new permeability pathway*). Assim sendo, o parasito faz com que a membrana celular, de maneira ativa, transporte proteínas que carregam outras substâncias, para o meio intracelular, das quais ele necessita. Isso tem grande interesse, pois o estudo da inibição dessa nova permeabilidade pode facilitar o acesso às drogas as quais, eventualmente, possam matar o parasito. Recentemente, há evidências a respeito da inibição do crescimento de *Trypanosoma cruzi*, induzido pelo bloqueio da presença de ergosterol, fato que traz esperanças sobre o tratamento eficaz da tripanosomíase americana (Ferber,⁵ 2002).

Abandono

O parasito infectante, ao abandonar o meio intracelular, pode fazê-lo de várias maneiras. Em que pese o conforto encontrado no interior da célula, isso deverá ocorrer a fim de estender a infecção a outras células e tecidos. Um dos modos seria o de, simplesmente, arrebentar a membrana e espalhar os parasitos no ambiente. É o que se verifica em *Plasmodium*, cujas hemácias parasitadas se rompem de forma sincrônica, liberando os protozoários que estão dentro. Além disso, elaboram produtos tóxicos os quais, uma vez no sangue circulante, ocasionam os acessos de febre que, de maneira regular, caracterizam o quadro clínico da malária.

Outros agentes, muitos deles de natureza viral, deixam a célula hospedeira intacta. Após reunir os constituintes da partícula do parasito, forma-se vesícula a qual migra em direção à membrana, onde ocorre invaginação com o objetivo de expulsá-la. Face a esse processo, ela não é perturbada pelo sistema de resistência. Em seguida, dirige-se a células vizinhas

que infecta pela penetração mediante fusão de sua membrana com a da nova hospedeira. Esse fenômeno de simples aderência tem sido recentemente observado em agentes associados a adenovírus (Seisenberger et al,¹³ 2001).

Alguns agentes lançam mão de meios mais sofisticados para matar a célula hospedeira. Eles, simplesmente, induzem-na ao suicídio, processo conhecido como apoptose. Esse fenômeno é geneticamente controlado, de acordo com o qual todo elemento celular é programado para morrer. Tal processo é importante na regulação da homeostase, do desenvolvimento tecidual e do sistema imunitário, mediante a eliminação de células que não são mais úteis. É devido à ação de enzimas genericamente chamadas de caspases que são encontradas proenzimas inativas (Weinrauch & Zychlinsky,¹⁹ 1999; Roulston et al,¹² 1999). As caspases, uma vez ativadas, desencadeiam eventos ulteriores os quais levam ao encolhimento e à decomposição celular, daí resultando partículas menores, concebidas pelo nome genérico de corpos apoptóticos, os quais servem de presa por parte de macrófagos circunvizinhos. A máquina apoptótica está na dependência de delicado equilíbrio, das interações de moléculas pró e antiapoptóticas, tanto das células do hospedeiro quanto do parasito.

Como exemplo, pode-se mencionar o agente patogênico causador da peste, *Yersinia pestis*. Essa bactéria induz a célula parasitada à apoptose como forma de escapar da fagocitose por parte de macrófagos. Mediante a introdução de determinada proteína, induz a ativação de caspases. Estas desencadeiam série de eventos que levam à morte celular e à libertação das bactérias nos tecidos. Algumas cepas, porém, não conseguem desencadear a apoptose em macrófagos, e, assim sendo, a virulência do agente sofre variações. Essas cepas são menos virulentas do que as que possuem a proteína intacta.

CONVÍVIO COM O ORGANISMO HUMANO

A apoptose poderá ser vantajosa ou prejudicial aos parasitos infectantes dependendo do relacionamento deles com as células do hospedeiro. O organismo humano poderá lançar mão de três sistemas adaptativos que permitem o convívio com os parasitos infectantes: os sistemas imunitário, nervoso e endócrino (Tosta,¹⁸ 2001). Assim há de se considerar a existência de interconexões moleculares e celulares entre esses sistemas e os dos parasitos.

Mais importante do que a defesa específica, seria a habilidade do sistema imunitário de destruir os agentes infecciosos, antes mesmo do início do processo

de internação. Conseqüentemente, as pessoas idosas ou aquelas com o sistema imunitário comprometido são mais vulneráveis às conseqüências das infecções. Também há de se considerar as experiências anteriores com o agente. Estão nesse caso as crianças e os indivíduos de baixa idade, além daqueles que pouco ou nenhum contato tiveram com ele. Há autores que consideram a varíola e outras infecções trazidas pelos europeus fatores importantes na queda dos impérios Azteca e Inca (Diamond,³ 1997). Dessa maneira, pode-se considerar a constituição genética fator importante na resistência do organismo humano.

Assim, algumas mutações são benéficas. Como exemplo, pode-se imaginar o caso no qual o inteiro conteúdo é contido pelas membranas que encerram os corpos apoptóticos destinados a ser capturados pelas células circunjacentes. A mais das vezes, isso ocorre em infecções por vírus, durante as quais se dá a apoptose, que limita a resposta inflamatória e protege o agente infeccioso, permitindo-lhe o acesso às células ainda não atingidas. Outra mutação considerada no rol das defesas é uma relacionada à malária, em que a mudança em um simples aminoácido hemoglobínico dá origem à síndrome conhecida como anemia falciforme. No entanto, o destino do parasito poderá ir de encontro a seus interesses. Nesses casos, ele se defende utilizando diversas estratégias mediante a inibição das moléculas pro-apoptóticas e a produção de outras, antiapoptóticas.

Atualmente aceita-se que o DNA parasitário poderá circular livremente na corrente sangüínea sob a forma molecular. Tais moléculas têm a capacidade de atravessar tanto a membrana celular quanto a nuclear, ganhando acesso ao genoma do hospedeiro. Eventualmente, poderão passar a integrá-lo. Assim sendo, abrem-se novos caminhos para o estudo da intervenção de parasitos infecciosos no genoma humano, mediante o DNA. Essa inserção "alienígena", chamemo-la assim, poderá resultar em rejeição, silenciamento ou incorporação. Encontra-se em aumento o número de proteínas virais constituídas de DNA homólogo aos das células hospedeiras (Lalani et al,¹⁰ 2000). A esse fenômeno costuma-se dar o nome de pirataria molecular. Com a finalidade de abranger a variedade de DNA exógeno e interferir com a organização e o funcionamento do genoma primitivo, Tosta¹⁸ (2001) criou o termo *infectron*. Esse autor define o que ele chama de conexões infectrônicas entre parasito e hospedeiro. Elas levariam à diversidade e, portanto, à adaptabilidade. Desde que os genomas são parte essencial dos organismos, isso faz com que evoluam continuamente.

EMERGÊNCIA E REEMERGÊNCIA

Caso seja admissível a plasticidade genômica, torna-se evidente que ela crescerá com a diversidade. Como exemplo, pode-se citar o caso de *Helicobacter pylori*, infecção bacteriana associada a distúrbios gástricos. A heterogeneidade genética dessa bactéria tem sido correlacionada à severidade da infecção. Em outras palavras, isso equivale a falar da diversidade do seqüenciamento genômico (Alm & Trust,¹ 1999). Tais achados implicam associá-los a várias afecções, como necessidade de compreender os variados papéis da bactéria.

Pela compreensão da verdadeira natureza do processo infeccioso, os estudos podem se encaminhar para o conhecimento necessário, imprescindível ao se experimentar o desenvolvimento de novas drogas e meios de controle. Isso permite atinar para fenômenos, como emergência de novas infecções e desenvolvimento da resistência aos meios disponíveis.

O genoma tende a se adaptar, de acordo com a invasão a que foi submetido. Não se pode esquecer de que ele dispõe de três caminhos: ou rejeita, ou silencia ou incorpora. Neste caso, trata-se de verdadeira co-evolução entre o parasito e o organismo. Se ambos tendem à incorporação, os dois genomas se modificam, e, assim, surge nova entidade mórbida. Em outros termos, ambos evoluem (Tosta,¹⁸ 2001). Não padecem dúvidas sobre a plasticidade genômica. Com isso, contribui-se para a diversidade, de acordo com o papel das forças co-evolutivas. Nesse particular, há de se levar em conta a existência de verdadeiras redes bilaterais constituídas principalmente por infectons. Elas não apenas têm essa ação mas também podem influir nas mudanças, diversidades, plasticidades genômicas e na co-adaptabilidade entre as duas partes.

Em conclusão, pode-se afirmar que há co-evolução entre o organismo hospedeiro e o do parasito, propiciando o surgimento de novas entidades mórbidas.

REFERÊNCIAS

1. Alm RA, Trust TJ. Analysis of the genetic diversity of *Helicobacter pylori*: the tale of two genomes. *J Mol Med* 1999;77:834-46.
2. Ben-Jacob E, Cohen I, Gutnick DL. Cooperative organization of bacterial colonies: from genotype to morphotype. *Annu Rev Microbiol* 1998;52:779-806.
3. Diamond J. *Guns, germs, and steel*. New York: W.W. Norton; 1997.
4. Duffy PE, Fried M. Turncoat antibodies. *Science* 2001; 293: 2009-10.
5. Ferber D. New weapons in the battle of the bugs. *Science* 2002;295:433-4.
6. Forattini OP. *Ecologia, epidemiologia e sociedade*. São Paulo: Artes Médicas/EDUSP; 1992.
7. Futuyama DJ. *Evolutionary biology*. 3rd ed. Sunderland: Sinauer Associates; 1998.
8. Gray KM. Intercellular communication and group behavior in bacteria. *Trends Microbiol* 1997;5:184-8.
9. Gulbins E, Lang F. Pathogens, host-cell invasion and disease. *Am Sci* 2001;89:406-13.
10. Lalani AS, Barrett JW, McFadden G. Modulating chemokines: more lessons from viruses. *Immunol Today* 2000;21:100-6.
11. Lois C, Hong EJ, Pease S, Brown EJ, Baltimore D. Germline transmission and tissue-specific expression of transgenes delivered by lentiviral vectors. *Science* 2002;295:868-72.
12. Roulston A, Marcellus RC, Branton PE. Viruses and apoptosis. *Ann Rev Microbiol* 1999;53:577-628.
13. Seisenberger G, Ried UM, Endres T, Büning H, Hallek M, Bräuchle C. Real-time single-molecule imaging of the infection pathway of an adeno-associated virus. *Science* 2001;294:1929-32.
14. Strauss JH, Strauss EG. Evolution of RNA viruses. *Ann Rev Microbiol* 1988;42:657-83.
15. Syvanen M. Horizontal gene transfer: evidence and possible consequences. *Ann Rev Genet* 1994;28:237-61.
16. Takeuchi Y, Akutsu M, Murayama K, Shimizu N, Hoshino H. Host range mutant of human immunodeficiency virus type 1: modification of cell tropism by a single point mutation at the neutralization epitope in the *env* gene. *J Virol* 1991;65:1710-8.
17. Thompson JN. *The coevolutionary process*. Chicago: The University of Chicago Press; 1994.
18. Tosta CE. Coevolutionary networks: a novel approach to understanding the relationships of humans with the infectious agents. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001;96:415-25.
19. Weinrauch Y, Zychlinsky A. The induction of apoptosis by bacterial pathogens. *Ann Rev Microbiol* 1999;53:155-87.