

Relación hospedero-parásito *Trypanosoma cruzi*

María Teresa Palau Ph.D.

INS Grupo de Parasitología Bogotá, DC. Colombia

Cuando hablamos de la relación hospedero - parásito es necesario remitirnos a la concepción de un abordaje tipo asociación de dos protagonistas que desempeñan funciones activas y fundamentales. Existen muchas interacciones parásito - hospedero las cuales son particulares dependiendo del parásito involucrado. Los parásitos protozoos afectan la red inmunológica del hospedero, generando un desequilibrio a su favor, induciendo una respuesta insuficiente o inespecífica. Sin embargo, para cada parásito existe una serie de mecanismos efectores que llevan a desplazar la respuesta a favor del hospedero y son esos mecanismos los que precisamente deben ser conocidos y estudiados para tratar de eliminar los parásitos patógenos.

Las interacciones parásito - hospedero son fascinantes y existe una coevolución en estas asociaciones. El parásito no destruye a su hospedero, porque eso sería destruirse a sí mismo como especie. Los estudios sobre genética evolutiva muestran el impacto en la transmisión y patogenia de las enfermedades infecciosas en el hospedero, la diversidad genética de agentes patógenos y vectores y las interacciones como fenómeno co-evolutivo.

El parásito *Trypanosoma cruzi* es un organismo digenético con un ciclo biológico complejo con alternancia entre un hospedero vertebrado y un insecto vector. Posee estadios estructural y funcionalmente diferentes, con determinantes antigénicos específicos. Los amastigotes, epimastigotes y tripomastigotes metacíclicos y sanguíneos. Este parásito es el agente etiológico de la trypanosomiasis americana más conocida como enfermedad de Chagas. En Colombia tenemos zonas endémicas para esta enfermedad y se estima que cerca de 1.300.000 personas están infectadas y 4 millones en alto riesgo de infectarse.

La enfermedad de Chagas presenta manifestaciones clínicas dependiendo de la fase de la infección - enfermedad. Se conoce una fase aguda de primoinfección en la cual el parásito circula en la sangre del individuo luego viene un período indeterminado del cual poco se conoce y posteriormente una fase crónica donde el parásito se establece en los tejidos principalmente en el tejido cardíaco produciendo cardiomiopatías moderadas o severas y a nivel visceral, produciendo las manifestaciones de megacolon y megaesófago principalmente.

Este parásito es intracelular obligado y en su relación con las células del hospedero debe afrontar una serie de situaciones y cambios importantes. Además, en su papel activo al asociarse con las células,

Correspondencia: María Teresa Paláu C. Ph.D Instituto Nacional de Salud, Grupo de Parasitología. Universidad Nacional de Colombia, Depto de Microbiología. E-mail:matiapalau99@yahoo.com

requiere de la presencia de múltiples factores tanto del hospedero como del parásito en sí mismo.

Los mecanismos de acción se han ido conociendo gracias a las múltiples investigaciones en diferentes campos y hoy en día se tiene bastante información acerca del parásito y del papel del hospedero. Sin embargo, quedan todavía campos por explorar.

El parásito *T. cruzi* es un organismo cuya especie presenta variabilidad genética, una cepa o aislado es una población constituida por varios clones lo que conlleva a diferencias de comportamiento entre los distintos linajes.

Por otra parte en cuanto al hospedero vertebrado son muchas especies que potencialmente pueden ser infectadas por *T. cruzi* incluyendo al humano, lo que hace que la complejidad de la interacción sea muy grande. A su vez *Trypanosoma cruzi* invade una gran cantidad de células de vertebrados lo que implica una fuerte y variada interacción molecular entre la célula y el parásito.

Para que una infección se establezca en un hospedero, es necesario que existan las condiciones adecuadas y que el parásito logre superar los mecanismos extra e intracelulares del hospedero. El parásito debe evadir de la acción de los componentes del suero tales como el complemento; una vez que tiene éxito en esta evasión, el parásito debe llevar a cabo el reconocimiento celular, unirse a la célula diana y lograr entrar en ella. Una vez dentro, el parásito debe evadir la acción celular, multiplicarse y transformarse para continuar su ciclo invadiendo otras células.

Las características del parásito *T. cruzi*, son factores importantes en el desarrollo de la infección chagásica.

Existen otros posibles factores adicionales que inciden de manera indirecta en esa relación hospedero-parásito, como la presencia de otra

especie muy cercana *T. rangeli* a manera de infección mixta en un mismo hospedero, tema que está siendo estudiado por algunos investigadores. El sistema inmune del hospedero juega un papel muy importante durante la infección, la susceptibilidad o resistencia del son debidas en gran parte por implicaciones genéticas.

Cuando un patógeno intracelular obligatorio se establece en un hospedero susceptible, puede “engañar” a los mecanismos de defensa del hospedero antes, durante y después de entrar en la célula. Los factores del parásito como determinantes de la virulencia que permiten la evasión de las defensas del hospedero, representan una forma de adaptación biológica para sobrevivir en el medio inmunológicamente hostil del hospedero.

En cuanto a los mecanismos de evasión inicial a la acción del complemento se pueden agrupar en tres categorías de inhibición: la activación de la cascada del complemento, de la opsonización del parásito y de la lisis del parásito.

Sin embargo, algunas moléculas del suero son necesarias para que el parásito interactue con las células hospederas. La unión de esos componentes del suero sobre la superficie del parásito es selectiva e influye en la invasión celular y parece que también influye en la supervivencia intracelular del parásito.

En cuanto la infección con *Trypanosoma cruzi*, se sabe que este parásito puede entrar a distintos tipos de células mediante el reconocimiento ligando - receptores. Se conocen moléculas tipo lectina y receptores de la familia de las integrinas.

La unión de *T. cruzi* ocurre mediante la acción de moléculas tales como la Fibronectina (Fn) en células fagocíticas y no fagocíticas, la cual actúa como puente facilitando la entrada del parásito. Todos los estadios del parásito *T. cruzi* se unen a Fn, factor derivado del suero y utilizado por el parásito para facilitar la unión,

pero solo los estadíos virulentos están capacitados para el éxito en la entrada a células no fagocíticas.

La adhesión del parásito a la célula hospedera también ocurre por la presencia de moléculas de adhesión intercelular solubles en el suero (s-ICAM) y moléculas solubles de adhesión vascular (s-VCAM). Estas moléculas están involucradas en los procesos inflamatorios en la patología de la enfermedad de Chagas encontrándose en sueros de individuos con chagas agudo, títulos altos que revelan presencia de estas dos moléculas de adhesión intercelular. La unión de los estadíos de amastigotes a macrófagos es facilitada por moléculas receptoras de Manosa y otras proteínas tipo lectinas.

Existen los receptores colinérgicos y adrenérgicos en el caso de los mioblastos y células cardíacas respectivamente. También se encuentra la Penetrina que promueve la adhesión del trypomastigote a la matriz extracelular.

En la invasión o entrada del parásito en su estadío de tripomastigote se observa que ocurre en células polarizadas, a lo largo de la membrana basolateral donde se encuentran los receptores para Fn, los cuales son miembros de la familia de las B- integrinas.

Los sitios donde se encuentra concentrado el ácido siálico de la superficie de la célula juegan un papel importante en el suceso de la entrada del parásito. *T. cruzi* posee un receptor específico sialyl el cual puede ser transialidado por la acción de la enzima Neuraminidasa, que es una transialidasa del parásito.

Estudios con microscopia confocal laser utilizando marcadores de superficie con fluorescencia, han permitido caracterizar la interacción de epimastigotes y tripomastigotes de *T. cruzi* con la célula hospedera, pudiéndose observar la transferencia de componentes de la superficie celular, a la superficie del parásito.

Se detecta la intervención de la proteasa de cisteína, más conocida como cruzipain, la cual no es un factor de virulencia en su estricto sentido, pero sí es una molécula requerida para la multiplicación intracelular y la transformación del parásito. Los inhibidores de esta proteasa promueven el bloqueo de la transformación intracelular, lo cual indica que la cruzipain puede ser una molécula en estudios de nuevas quimioterapias contra *T. cruzi*.

La sobrevivencia de *T. cruzi* depende en gran parte de las proteínas y glicoconjugados que median la interacción parásito-hospedero. La mayoría de estas moléculas son ancladas a la membrana por el glycosil-phosphatidil-inositol (GPI). Se ha encontrado que la infectividad de *T. cruzi* está asociada con la expresión diferencial de glicoproteínas de superficie tales como gpS2 ygp90.

Con la entrada del parásito ocurre la formación de la vacuola parasitófora debido probablemente a la unión estrecha de las membranas celular y lisosomal en el mismo lugar donde la membrana parasitaria se une.

En cuanto a la evasión por parte del parásito a los mecanismos de defensa intracelular, cabe destacar que *T. cruzi* se escapa de la vacuola parasitófora. El escape es facilitado por la acción lítica de una toxina TC-TOX formadora de poros, la cual es secretada por el parásito.

La pregunta de por qué esta molécula no ataca la membrana del parásito; tuvo su respuesta con el descubrimiento de la acción de la transialidasa neuraminidasa, complejo enzimático que posee el parásito y por medio del cual ocurre la transferencia de uniones alfa del ácido siálico de la célula a la membrana del parásito, procurándole al parásito la resistencia a la acción de TC-Tox. Se ha encontrado que trypomastigotes altamente infectivos, poseen grandes cantidades de neuraminidasa y que además esta enzima influye en las células del sistema inmune del hospedero deprimiendo su acción.

El éxito de la infección y el establecimiento de los parásitos intracelulares implica también otros factores tales como:

La interferencia del parásito con la combustión respiratoria del fagocito, y esta interferencia ocurre de dos maneras, o neutralizando los derivados tóxicos del oxígeno cuando se forman, o la manera más drástica, inhibiendo la actividad de combustión respiratoria de la célula. La inhibición de la síntesis del óxido nítrico (NO), los macrófagos activados expresan altas cantidades de NO.

Los parásitos también modulan la muerte celular programada (Apoptosis) el cual es un tema relativamente reciente. Al parecer *T. cruzi* posee una actividad pro-apoptótica que finalmente le va a traer "ventajas" al parásito porque de esa manera se pueden liberar más fácil las formas de trypomastigotes una vez hayan cumplido su transformación intracelular.

Además la apoptosis está involucrada en la resolución de la respuesta inflamatoria característica de la infección chagásica, ya que los neutrófilos sufren apoptosis y pueden entonces ser fagocitados por los macrófagos.

La producción de citocinas por parte del hospedero como péptidos moduladores de la respuesta inmune, puede ser alterada por los parásitos, de hecho los parásitos inducen la producción de citocinas que en muchos casos van a inhibir la muerte parasitaria.

El IFN gamma es muy eficiente para promover la muerte del parásito por parte de los macrófagos activados. Por otra parte, la IL 10 y TGF- β inhiben la acción tripanocida de los

macrófagos activados, lo que favorece el establecimiento de los parásitos.

El papel de las células Th1 y Th2 en la infección con *T. cruzi*, está siendo estudiado con detalle por inmunoparasitólogos y hoy se sabe que el IFN gamma, IL2 y TNF producido por células Th1 juega un papel protector relacionado con la resistencia, mientras que las linfoquinas IL10 y IL4 producidas por Th2 favorecen la infección y están relacionadas con la susceptibilidad del hospedero a *T. cruzi*.

El control parasitario y la supervivencia del hospedero dependen de la inmunidad mediada por células T vía células Th con efecto protector con respuesta de anticuerpos; la activación de macrófagos por la acción del interferon gamma, para producirse la muerte intracelular del parásito; los mecanismos efectores dependientes de moléculas clase I.

Los macrófagos activados por IFN gamma, expresan altos niveles de Óxido Nítrico (NO), el cual se genera en la conversión de la arginina a citrulina. El NO es muy tóxico y destruye organismos intracelulares; los ratones knockout con niveles bajos de NO son altamente susceptibles a la infección. El parásito después de lograr su establecimiento intracelular, debe adaptarse a una serie de nuevos factores tales como las fuentes nutricionales y al pH diferente.

La relación hospedero - parásito es un tema bastante apasionante y permite explorar muchas líneas de trabajo, desde las más simples pero indispensables, a las más complejas, todas ellas ofrecen información necesaria de los fenómenos que ocurren en todos los momentos de la infección- enfermedad.

REFERENCIAS

- Abrahamsohn IA., and Coffman R. (1996): *Trypanosoma cruzi*: IL-10, TNF, IFN gamma, and IL-12 Regulate Innate and Acquired Immunity to Infection. *Experimental Parasitology* 84:231-244.
- Ayala FJ. (1993): *Trypanosoma* and *Leishmania* have clonal population structure of epidemiological significance. *Biol Res* 26:47-63.
- Bogdan C., and Rollinghoff M. (1999): How do Protozoan Parasites Survive inside Macrophages?. *Parasitology Today*, 15(1): 22-27.
- Clark IA., and Rockett K. (1996): Nitric Oxide and Parasitic Disease. *Advances in Parasitology Vol. 37* pp.1 -35.
- Cremona ML., Pollevick GD., Frasc AC., and Competella O. (1996): Effect of primary structure modifications in *Trypanosoma cruzi* neuraminidase/transsialidase activities. *Cell Mol Biol* 42(5):697-702.
- Fernández M., Muñoz-Fernández MA., y Fresno M. (1993): Mecanismos de Evasión Inmune por Protozoos Parásitos. En: *Parasitología Molecular* pp.247- 285 SCIC -UAM, Madrid-España.
- Heise N., Raper J., Buxbaum LU., Peranovich TM., and De Almeida ML. (1996): Identification of complete precursors for the glycosilphosphatidylinositol protein anchors of *Trypanosoma cruzi*. *J. Biol Chem* 271 (28):16877-87.
- Hontebeyrie-Joskowicz M. (1990): Murine *Trypanosoma cruzi* infection: a role for TH2 cells in the immunopathology of chronic infection. *Immune Response in Chagas Disease* pp.141-143.
- Kahn BS., Wleklinski M., Aruffo A., Farr A., Coder D., and Kahn M. (1995): *Trypanosoma cruzi* amastigote adhesion to macrophages is facilitated by mannose receptor. *J. Exp Med* 182:1243-1258.
- Laucella S., De Titto EH., Segura EI., Orn A., and Rottenberg ME. (1996): Soluble cell adhesion molecules in human Chagas disease: association with disease severity stage of infection. *Am J Trop Med Hyg* 55(6)629-634
- Mauel Jacques (1996): Intracellular Survival of Protozoan Parasites with Special Reference to *Leishmania spp.*, *Toxoplasma gondii* and *Trypanosoma cruzi*. *Advances in Parasitology Vol 38* pp. 1-36.
- Mckerrow JH., Sun E and Rosenthal PJ., and Bouvier J. (1993): The Proteases and Pathogenicity of Parasitic Protozoa. *Annu.Rev. Microbiol.* 47:821 -853.
- Rosenthal PJ. (1999): Proteases of Protozoan Parasites. *Advances in Parasitology. Vol 43* pp. 105-159
- Ruiz PC., Favoreto S Jr., Dorta ML Oshiro MEM., Ferreira AT., Manque PM., and Yoshida N. (1998): Infectivity of *Trypanosoma cruzi* strains is associated with differential expression of surface glycoproteins with differential Ca⁺ signalling activity. *330:505-511*
- Savill John. (1997): Apoptosis in resolution of inflammation. *Journal of Leukocyte Biology* 61:375-380.
- Serveau C., Lalmanach G., Hirata I., Scharfstein J., Juliano MA., and Gauthier F (1999): Discrimination of cruzipain, the major cysteine proteinase of *Trypanosoma cruzi*, and mammalian cathepsins B and L, by a pH inducible fluorogenic substrate of trypanosomal cysteine proteinases. *Eur J Biochem* 259(1-2):275-280.
- Souto PR., Fernández O., Macedo AM., Campbell DA., and Zingales B. (1996): DNA markers define two major phylogenetic lineages of *Trypanosoma cruzi*. *Molecular and Biochemical Parasitology* 83:141-152.
- Tibayrenc M., Kjellberg F., Arnaud J., Oury B., Breniere SF., Darde M-L and Ayala FJ. (1991): Are eukaryotic microorganisms clonal or sexual? A population genetics vantage. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:5129-5133.
- Yoshida N., Dorta ML., Ferreira AT., Oshiro ME., Mortara RA., Acosta-Serrano A., and Favoreto Junior S. (1997): Removal of sialic acid from mucin-like surface molecules of *Trypanosoma cruzi* metacyclic trypomastigotes enhances parasite-host cell interaction. *Mol Biochem Parasitol* 84(1):57-67.