

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología –  
PRIMERA CATEDRA



Microbiología I -General

## SEMINARIO 8

*Trypanosoma cruzi* y  
*Leishmania* spp.

# Objetivos

- Conocer morfología de protozoarios kinetoplástidos para identificar sus estadíos en el ciclo biológico.
- Identificar semejanzas y diferencias entre *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania spp.*
- Relacionar la biología de estos parásitos, sus vectores y reservorios con su distribución geográfica y con transmisión.
- Analizar los mecanismos patogénicos y de evasión de la respuesta inmune asociados con persistencia parasitaria.

# Contenidos

- Generalidades de los kinetoplástidos
- Distribución geográfica, ciclos biológico y de transmisión, invasión intracelular, respuesta inmune, mecanismos de evasión y acción patógena de *T.cruzi* y de *Leishmania spp*

# Ubicación taxonómica

SUBREINO

PROTOZOA

PHYLUM

SARCOMASTIGOPHORA

CLASE

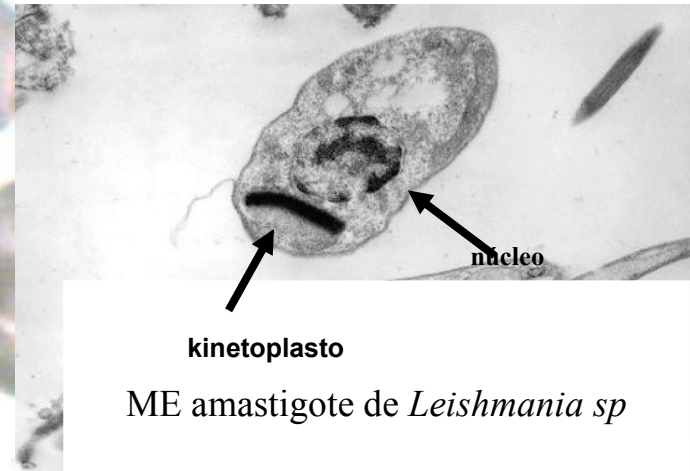
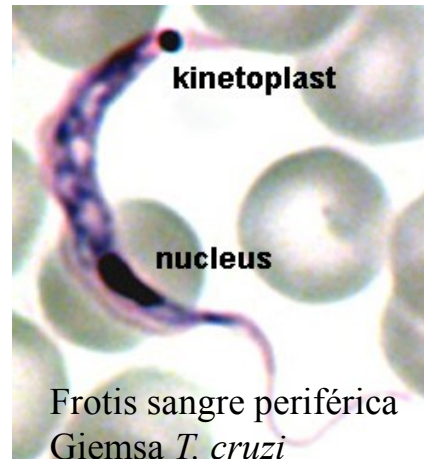
ZOOMASTIGOPHORA

ORDEN

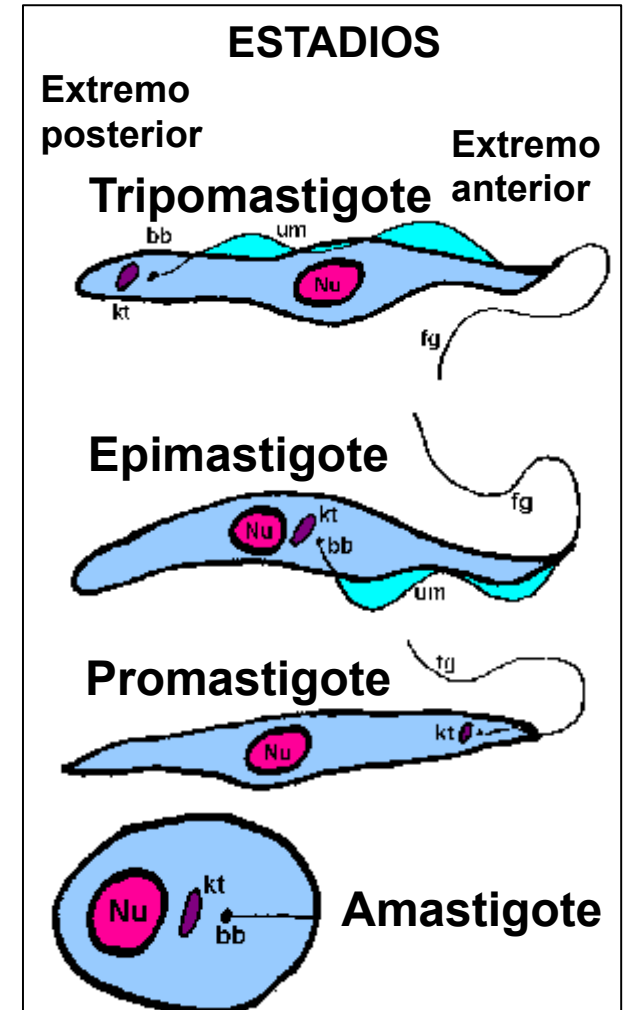
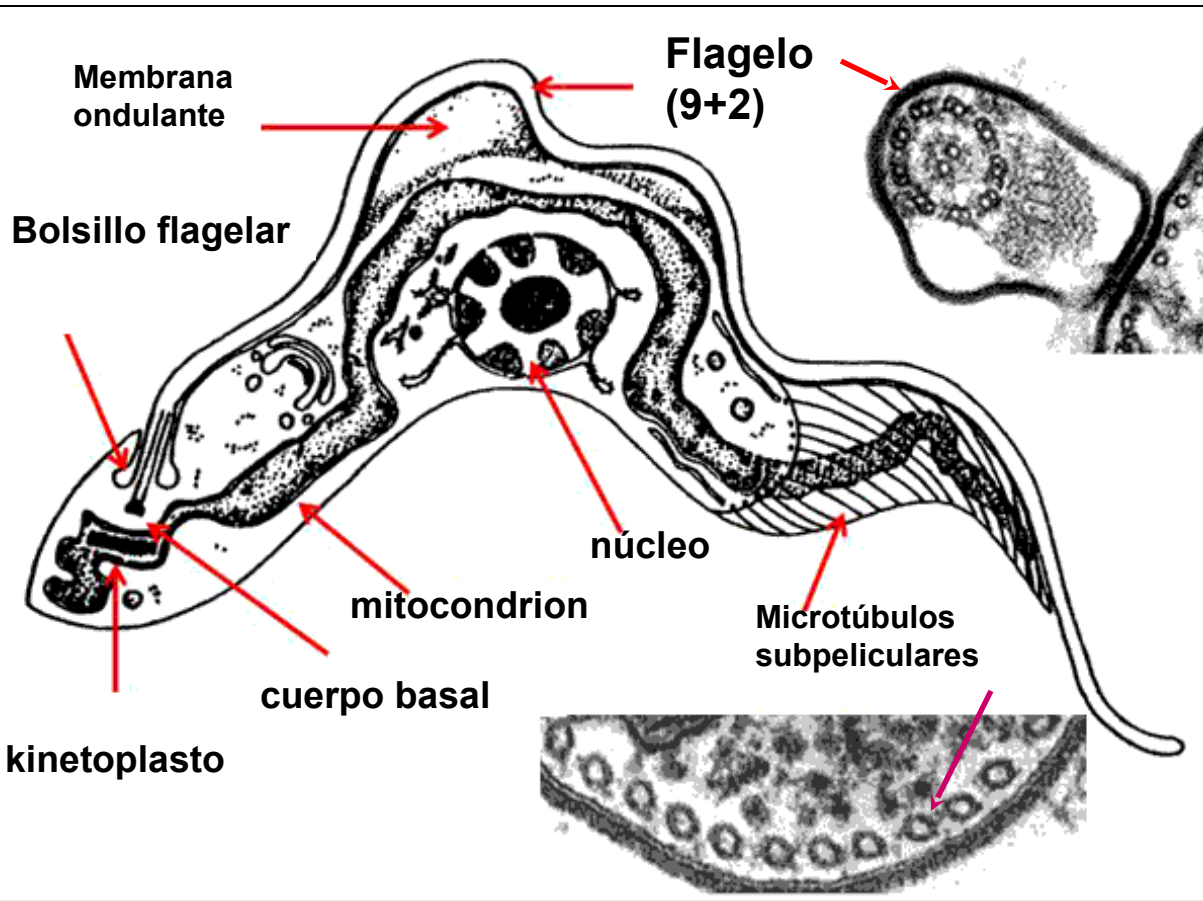
**KINETOPLASTIDA**

*Trypanosoma cruzi*, *Leishmania spp.* y Tripanosomas africanos causan **zoonosis vectoriales**

*Kinetoplasto*: estructura subcelular que contiene DNA mitocondrial empaquetado

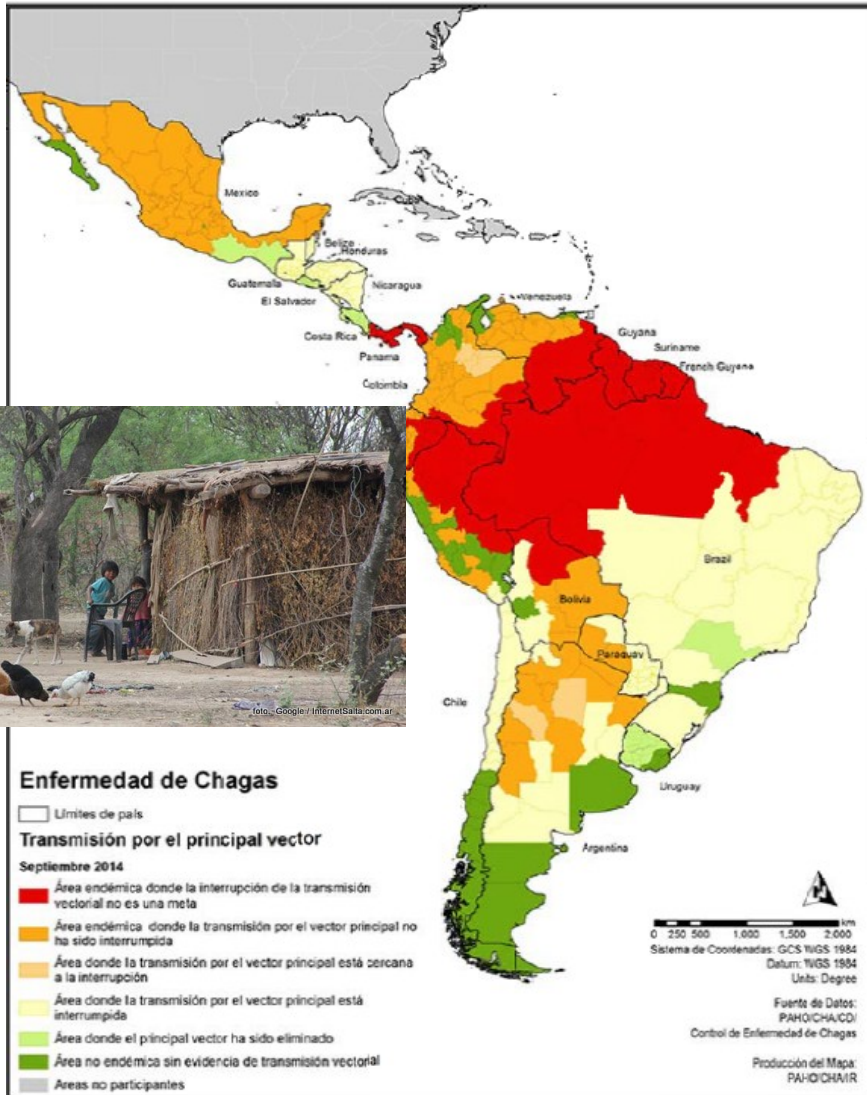


- Diferentes **estadios morfológicos** asociados a diferentes etapas del ciclo de vida.
- Flagelo único** presente en algunos estadios.
- Citoesqueleto compuesto de **microtúbulos subpeliculares** a lo largo del soma.
- Membrana plasmática rica en **GPI (glicosilfosfatidilinositol)** y **ergosterol**
- Multiplicación asexual por **fisión binaria**
- Nutrición por pinocitosis por el **bolsillo flagelar**



# Enfermedad de Chagas:

## Agente causal *Trypanosoma cruzi*. zoonosis vectorial endémica en Argentina y Latinoamérica



### HI: Vector triatomíneo (Vinchuca)

Figura 6. CICLO BIOLÓGICO DE TRIATOMINOS



Argentina: *Triatoma infestans* y otras especies de triatomíneos

### HD: Hombre y otros mamíferos

...en ciclo doméstico



...en ciclo silvestre



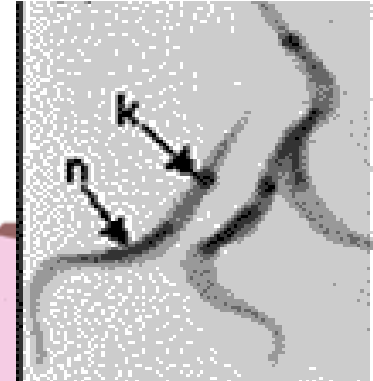
# Ciclo de vida de *T. cruzi*: dos hospederos- distintos estadios

Epimastigote  
Intestino HI  
(multiplicativo)



HI Vector  
(Reduviidae)

piel o mucosa  
(HD Mamífero)

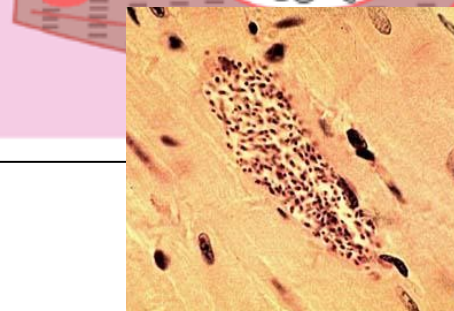


trypomastigotes metacíclicos  
Heces HI  
(infectivo-transmisión vectorial  
y por alimentos)



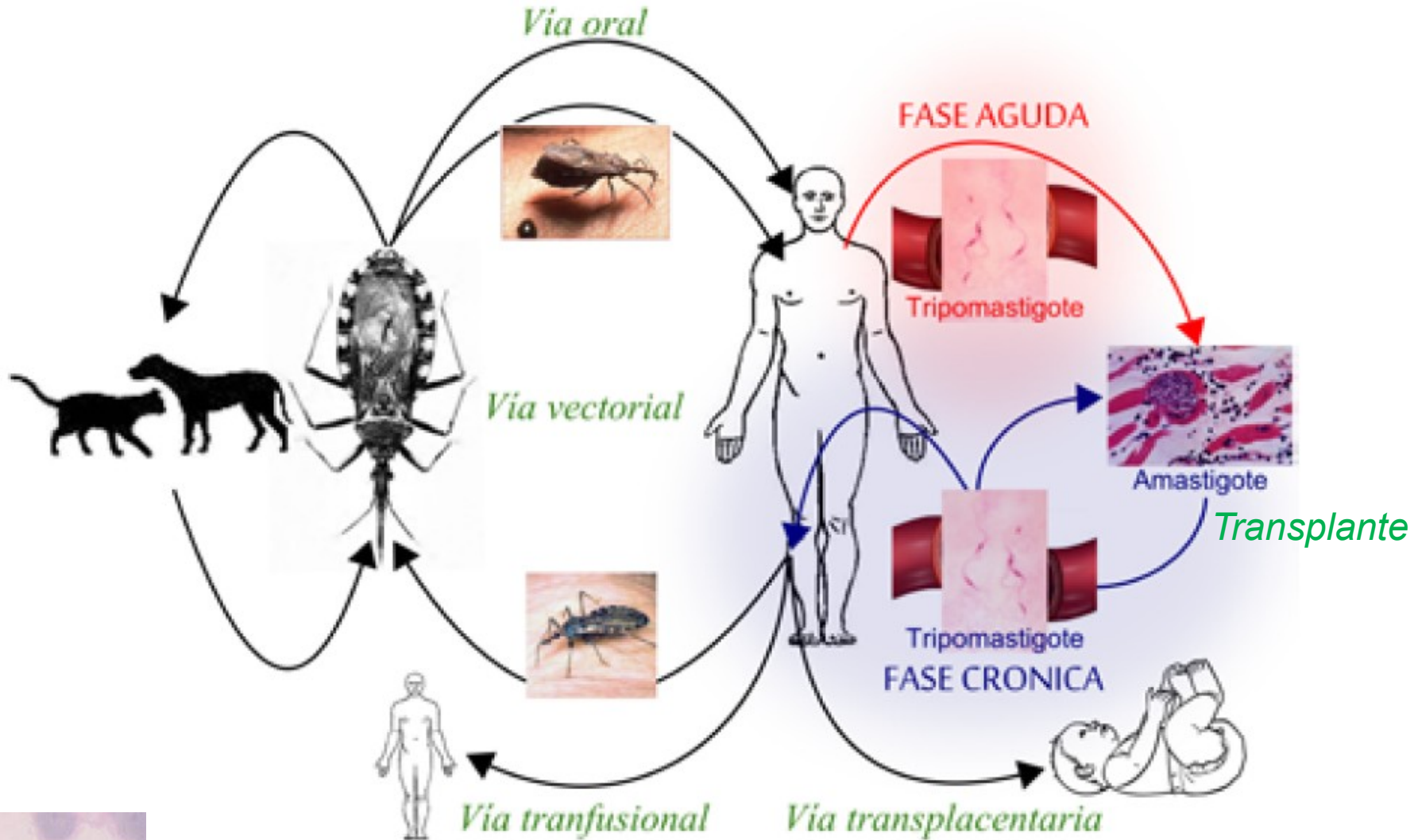
trypomastigote circulante  
Sangre HD  
(infectivo-transmisión  
vertical y transfusional)

Macedo, Oliveira y Pena,  
2002



Amastigotes intracelulares  
tejidos HD  
(multiplicativo-patogenia  
infectivo en transplantes)

# Modos de transmisión de *T. cruzi*



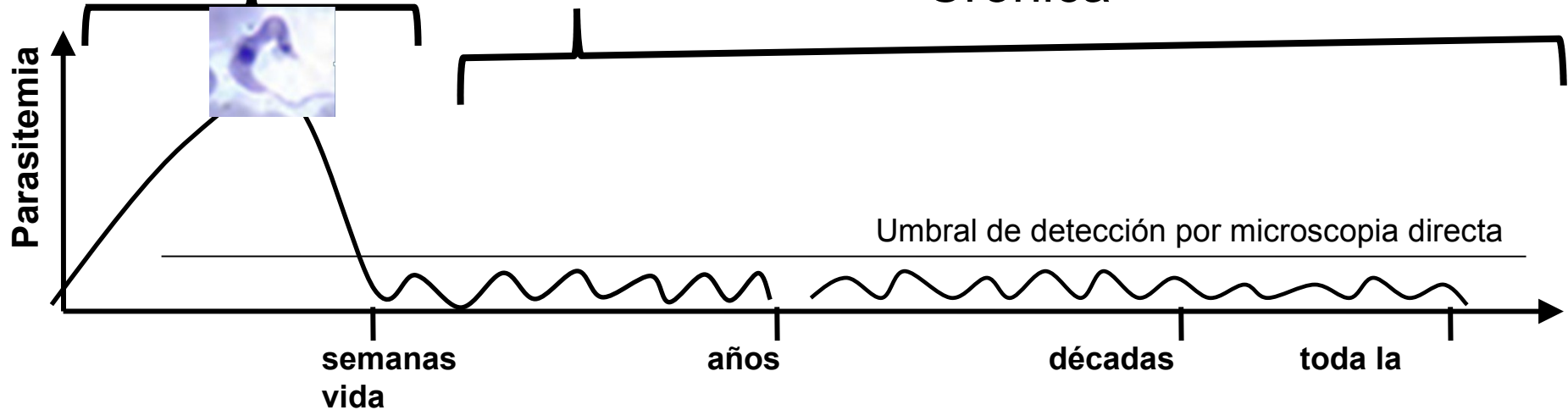
*Accidentes de laboratorio*

*Uso de drogas endovenosas*

# Infección por *T. cruzi*, inmunidad y Enfermedad de Chagas

Aguda

Crónica



• Parasitemia **PERSISTENTE**/Transmisión por vía hematógena

• Asintomática  $\approx 70\%$  —————> *Control inmune*

• Sintomática  $\approx 30\%$  —————> *Inflamación inducida por parásito*

Parasitemia detectable

↓  
*Activación de la  
respuesta inmune*

Con o sin síntomas

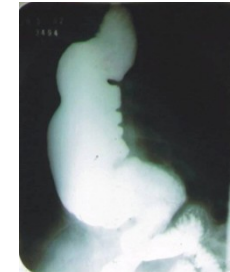


Formas clínicas

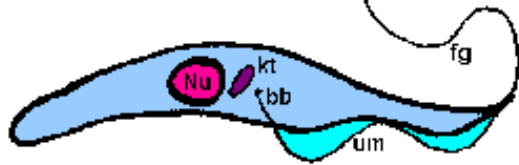
Cardíaca



Digestiva



# Resistencia a la lisis mediada por complemento



Epimastigote Sensible a la lisis por C<sup>''</sup>



Los demás estadíos resisten lisis directa por C<sup>''</sup> y pueden lisarse por Ac+ C<sup>''</sup>

gp160 o CRP

T-DAF

gp58/68

Microvesículas de linfocitos y monocitos

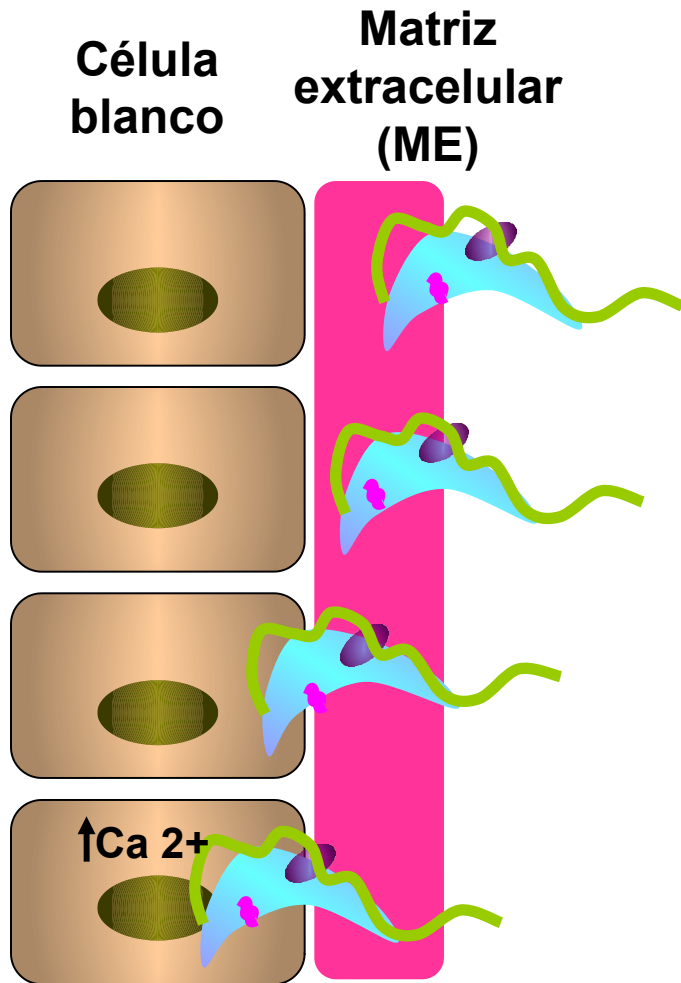
Calreticulina

Inhibición C3 convertasas

**PASO CRITICO**

Actúa en pasos iniciales de la vía clásica y de las lectinas

## *T. cruzi*: interacción con la célula huésped



Según Yoshida, 2006

Adhesión a ME: moléculas parasitarias (p.ej. gp85/Transialidasa o penetrina) con afinidad por laminina, fibronectina o heparina.

Hidrólisis de colágeno/fibronectina de ME por enzimas como Tc80.

Adhesión a célula blanco (por ej. gp85, mucinas y/o transialidasa).

El parásito activa oligopeptidasa B y secreta la cruzipaina: aumento del nivel de  $\text{Ca}^{2+}$  en la célula blanco facilitando el ingreso.

# *T. cruzi*: invasión, establecimiento y diferenciación

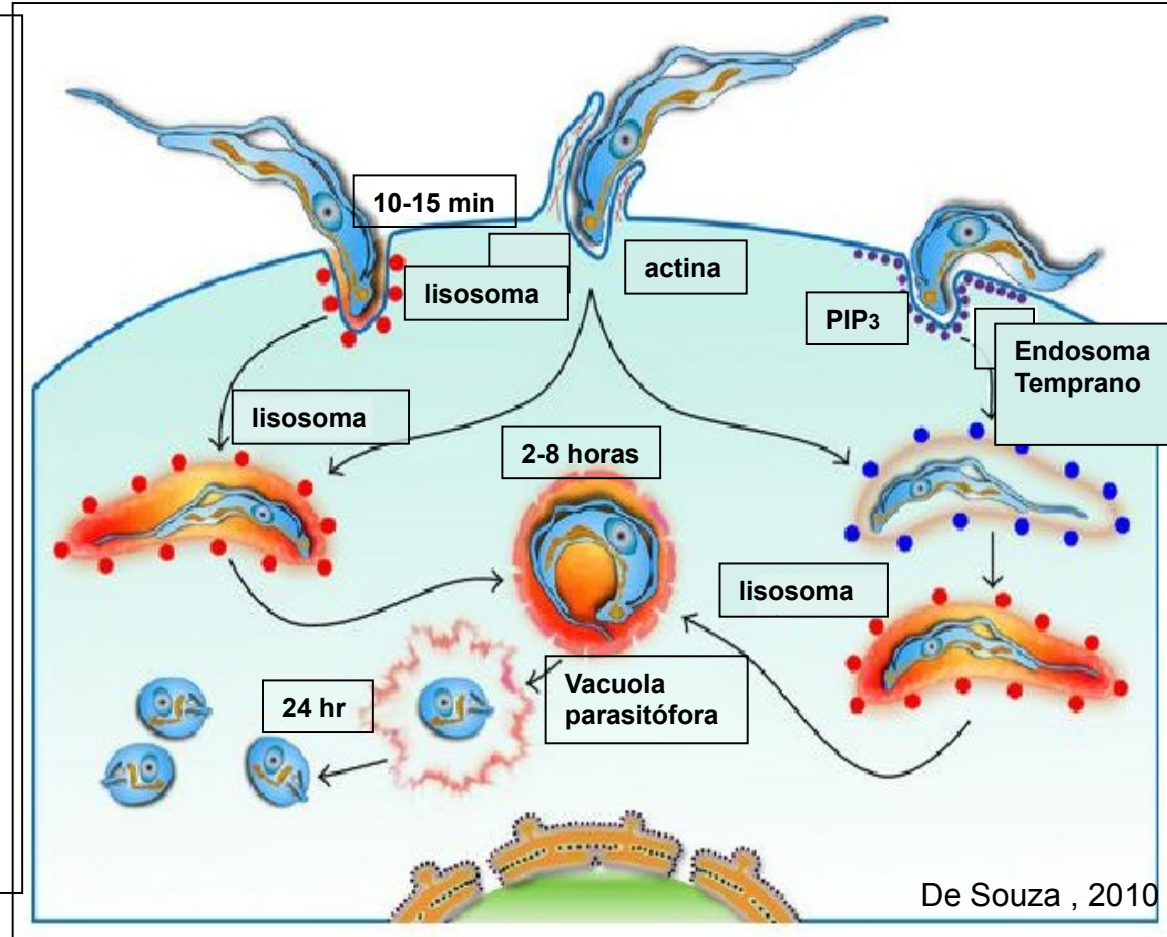
Invasión de células fagocíticas y no-fagocíticas.

## 1. Mec. no fagocíticos:

- Reclutamiento de lisosomas e internalización dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$
- Invaginación de membranas con  $\text{PIP}_3$  y posterior reclutamiento de endosomas tempranos

## 2. Fagocitosis o macropinocitosis

movilización de actina de la célula huésped.



De Souza , 2010

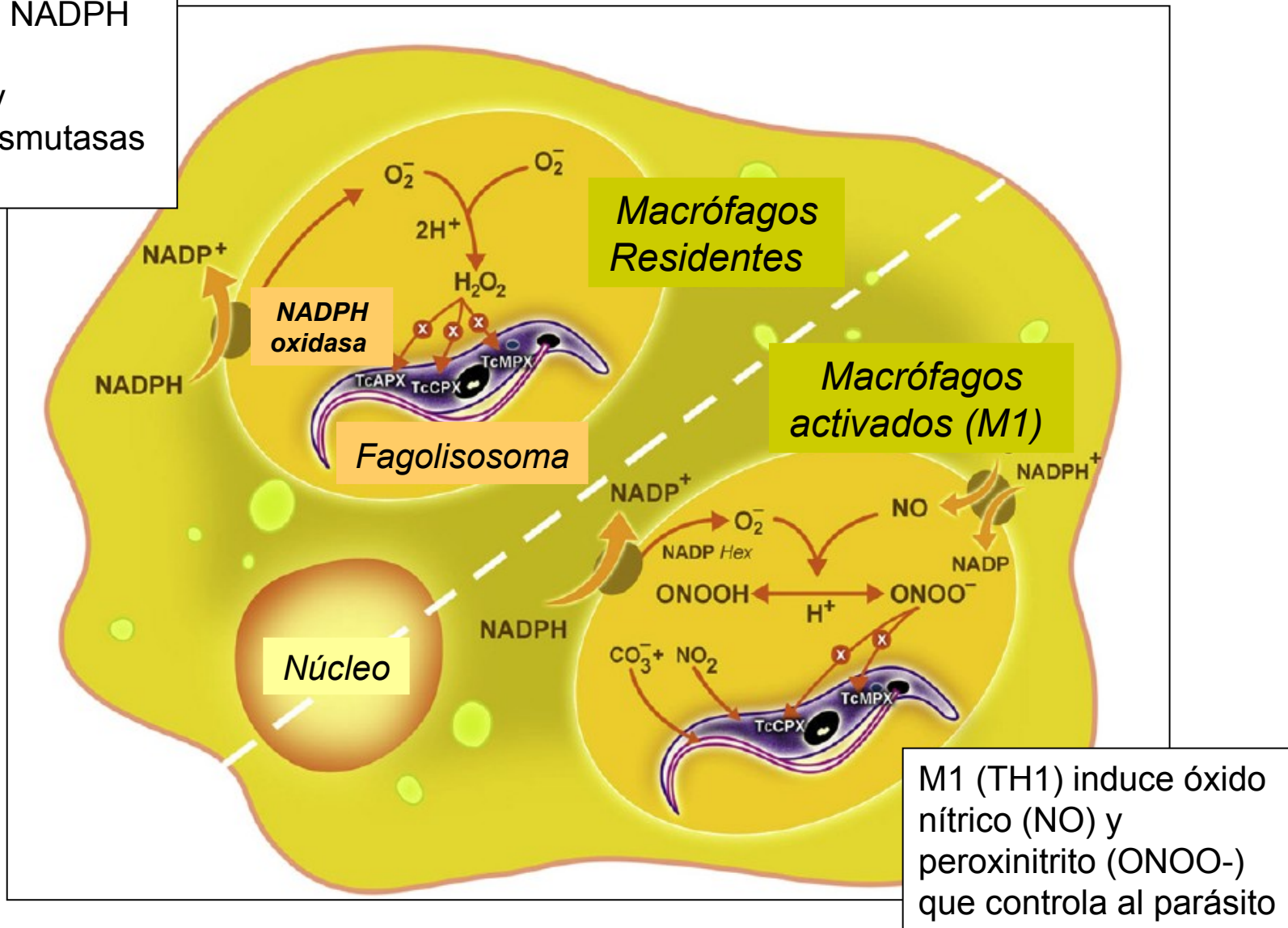
El tripomastigote se rodea de lisosomas formándose la **vacuola parasitófora** e inicia su diferenciación a amastigote

Desintegración de la vacuola, localización citoplasmática, multiplicación intracelular del amastigote

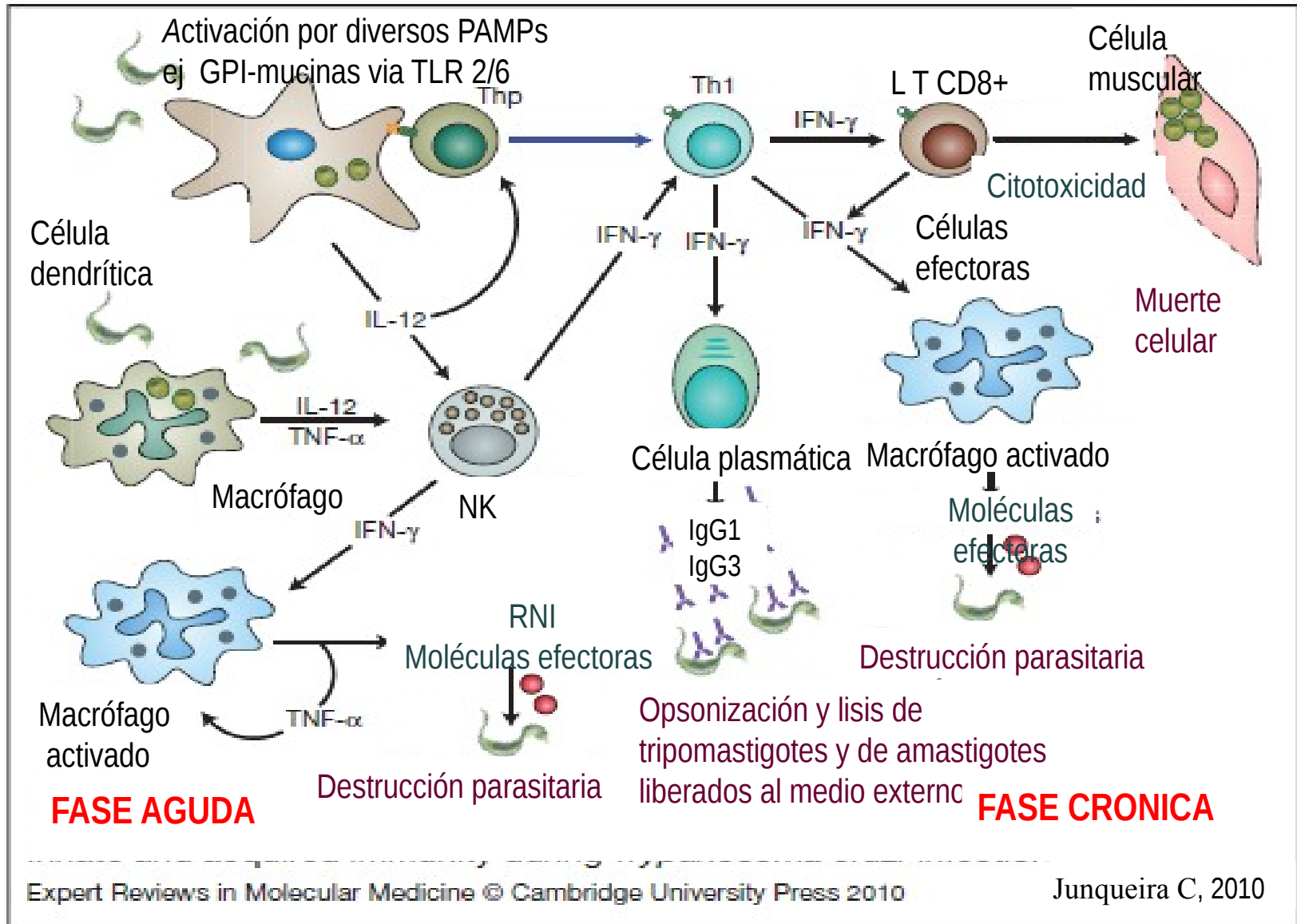
Diferenciación a tripomastigote y salida de célula huésped.

# *T. cruzi*: evasión del metabolismo oxidativo

Evasión de la NADPH oxidasa por peroxidasas y superóxido dismutasas parasitarias



# La respuesta inmune durante la infección por *T. cruzi*



Supresión de la inmunidad celular (SIDA-transplante) reactiva la parasitemia

# Mecanismos de evasión de la respuesta inmune por *T. cruzi*

## ISTRACCIÓN

HABITAT  
INTRACELULAR

SHEDDING (Ac)

CAPPING (Ag-Ac)

ACTIVACION  
POLICLONAL  
de LT y LB

SIALILACIÓN  
DE MUCINAS



## MODULACIÓN

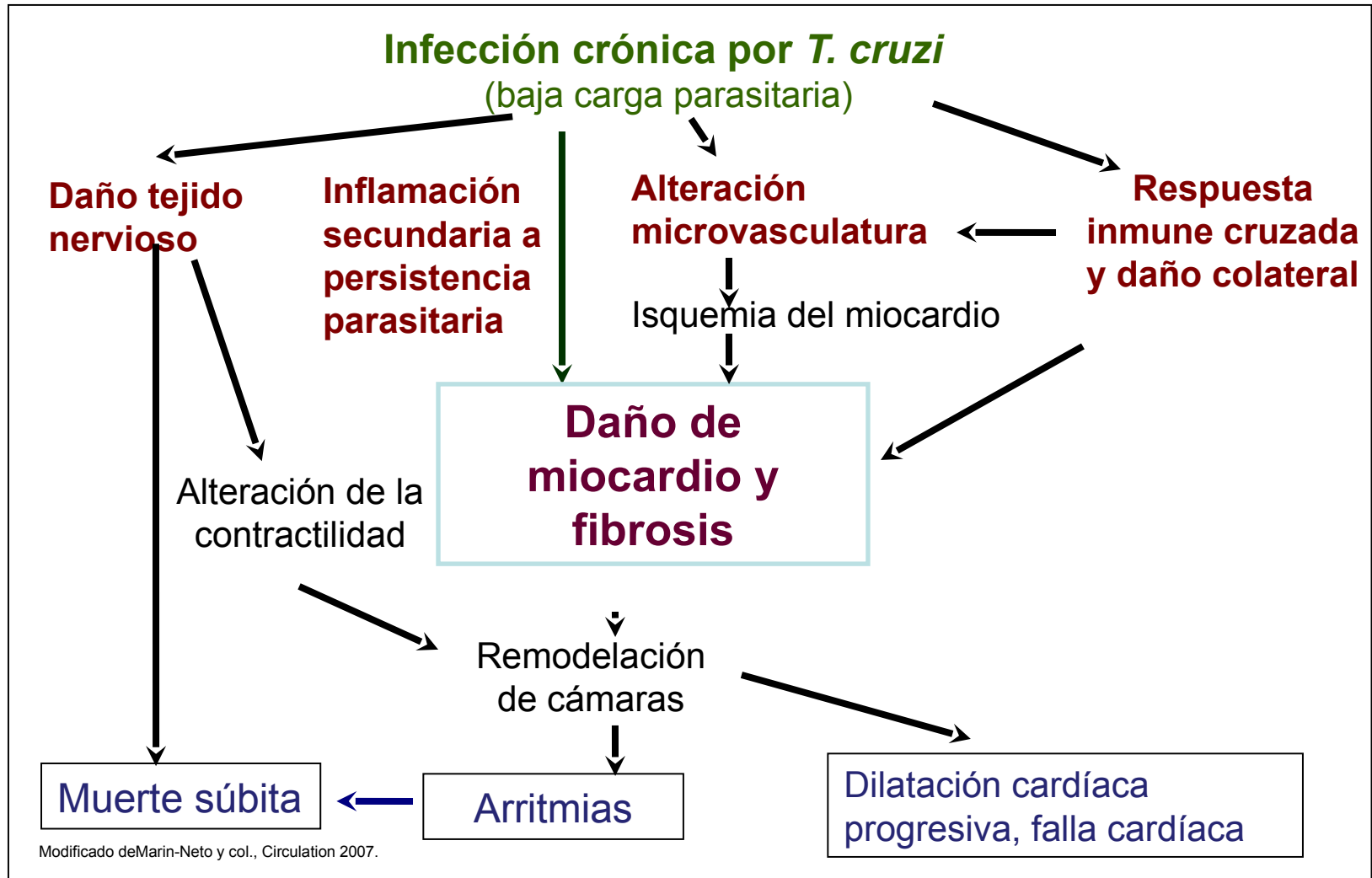
INHIBICIÓN DE MHCII CD80  
CD86 EN DENDRÍTICAS

INDUCCIÓN DE IL-10

## DESTRUCCIÓN

APOPTOSIS DE  
TIMOCITOS

# La fisiopatogenia de la miocardiopatía chagásica crónica es multifactorial



# Leishmaniasis:

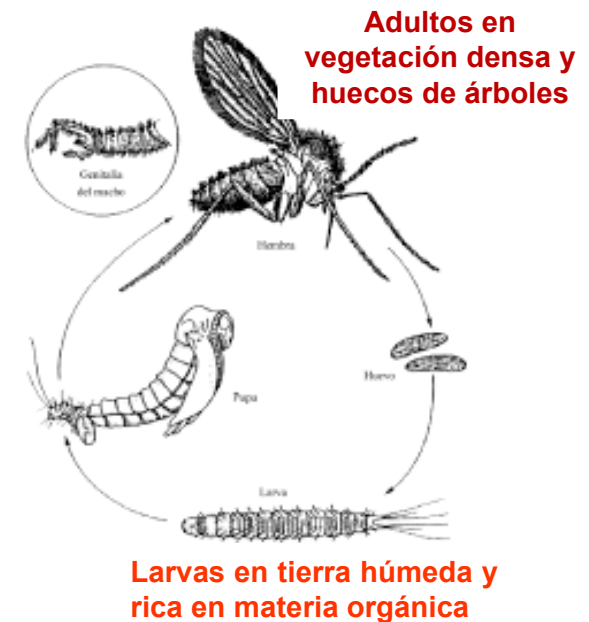
## Agente causal *Leishmania spp.* zoonosis vectorial endémica en Argentina

Hospedero intermediario: ***Phlebotomus spp*** (Viejo Mundo)

***Lutzomyia spp*** (Nuevo Mundo)



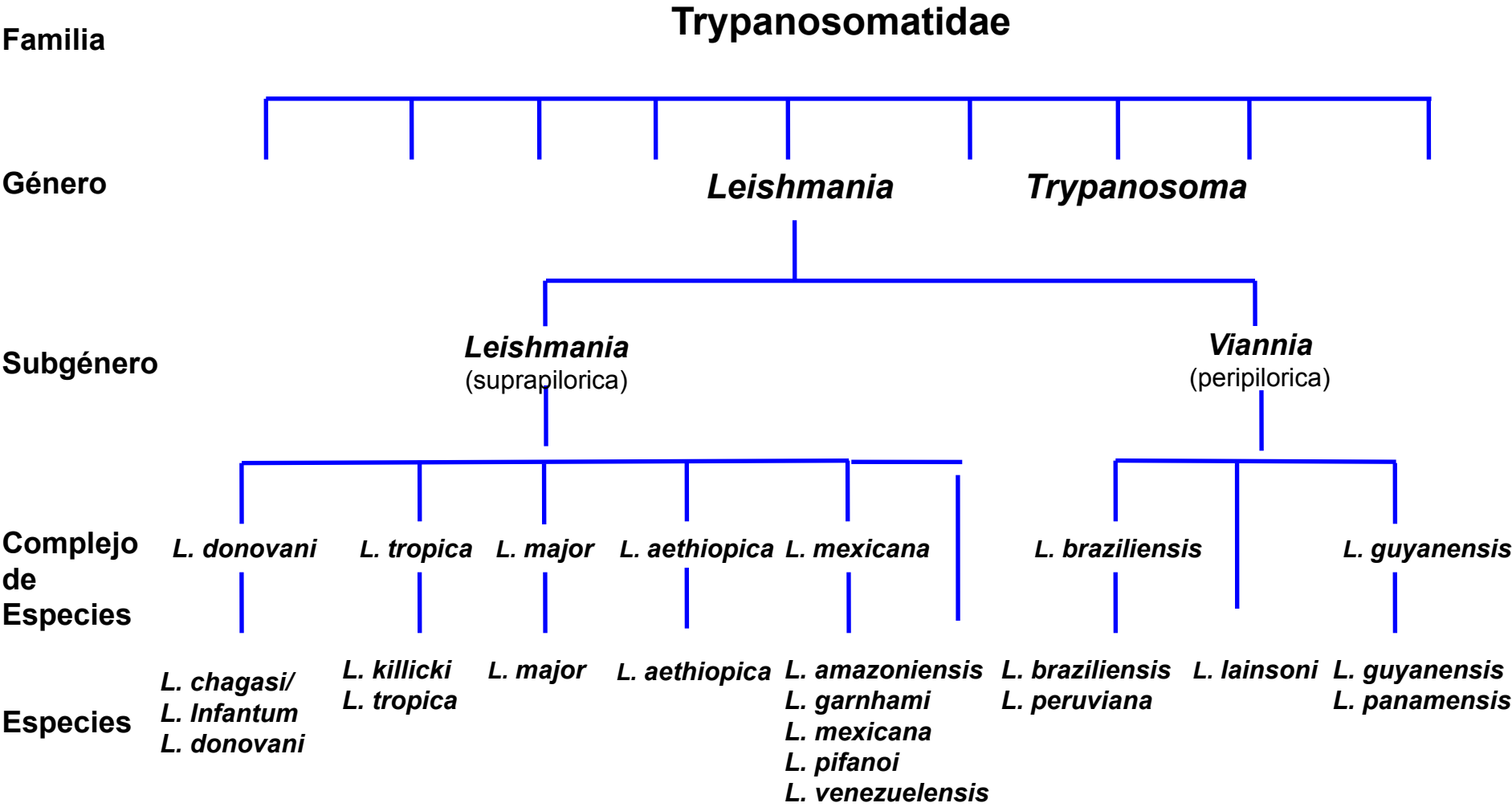
Figura 7. Lutzomyia



Hospedero definitivo: Hombre

Mamíferos domésticos y/o silvestres según especie de *Leishmania*

# Taxonomía del género Leishmania- Especies que afectan al humano



# FORMAS CLÍNICAS

## TEGUMENTARIA

**L. CUTANEA  
DIFUSA  
(LCD)**



*L. mexicana*  
*L. amazoniensis*

**L.  
MUCOCUTANEA  
(LMC)**



*L. braziliensis*  
*L. panamensis*

**L. CUTANEA  
LOCALIZADA  
(LCL)**



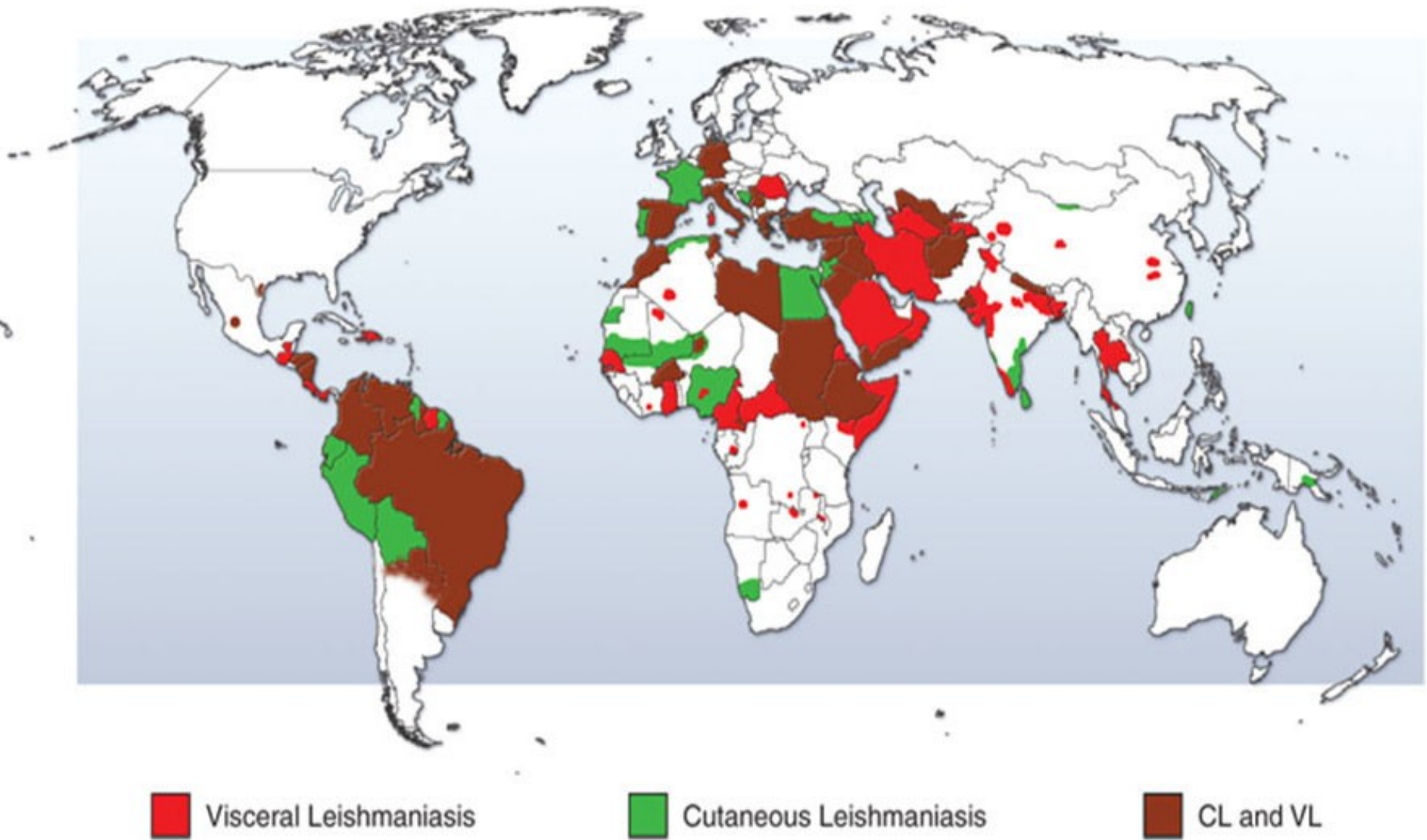
*Especies de  
subgéneros  
Leishmania  
y Viannia*

## VISCERAL



*L. chagasi/  
L. infantum  
L. donovani*

# Distribución global de Leishmaniasis

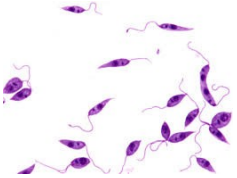


# Leishmaniasis en Argentina

## Leishmaniasis cutánea

## Leishmaniasis visceral

### Agentes etiológicos



*L. braziliensis*  
*L. amazonensis*  
*L. guyanensis*  
*L. panamensis*

*L. infantum* / *L. chagasi*

### Vectores



*Lutzomyia neivai* y *L. whitmani*

*Lutzomyia longipalpis*

### Reservorios

Roedores, comadrejas, mamíferos silvestres



Perro doméstico urbano



### Transmisión

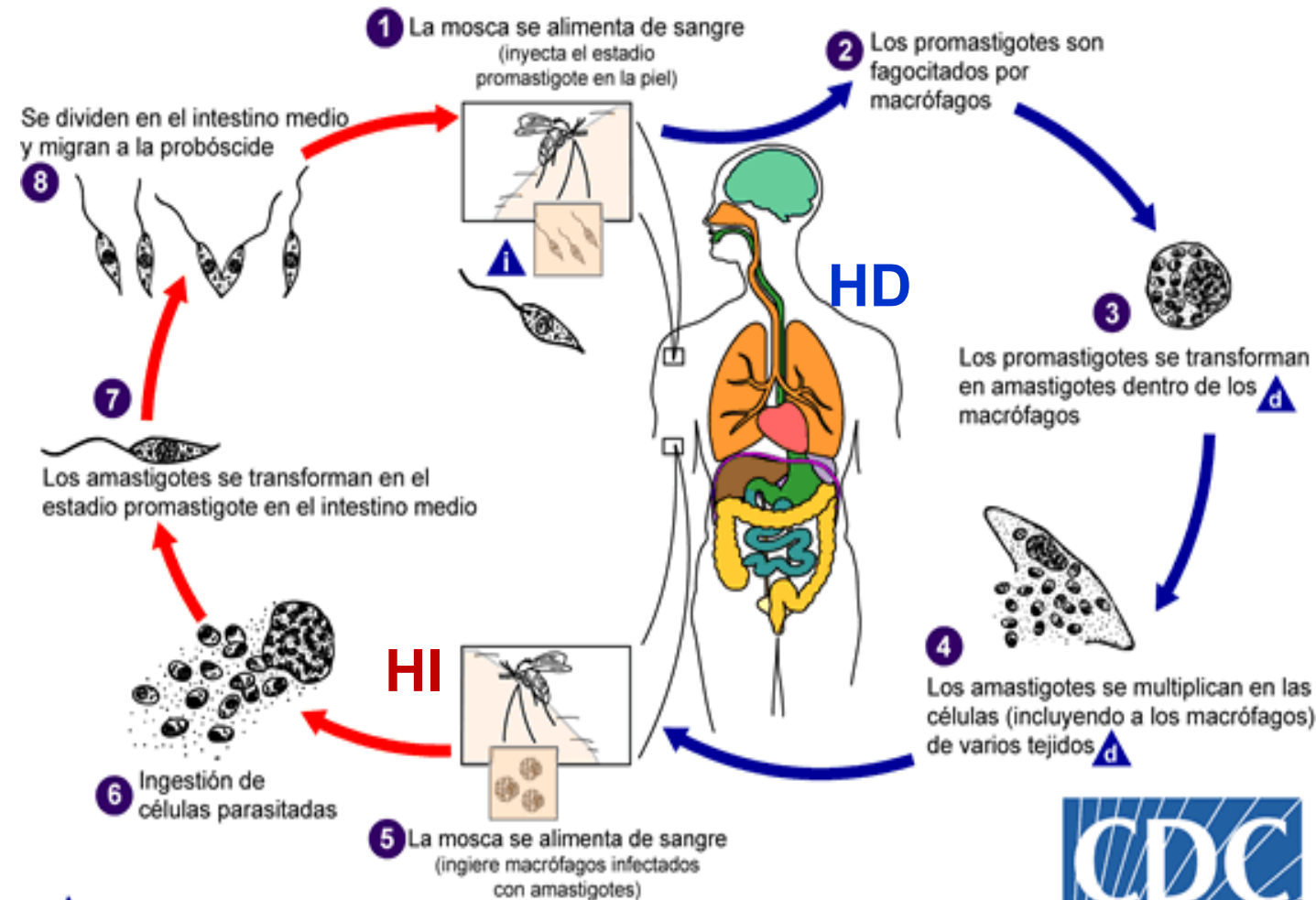
Principalmente ciclos silvestres y peridomésticos.

Epidémica y urbana.  
La infección puede adquirirse por compartir jeringas y por transfusión sanguínea.

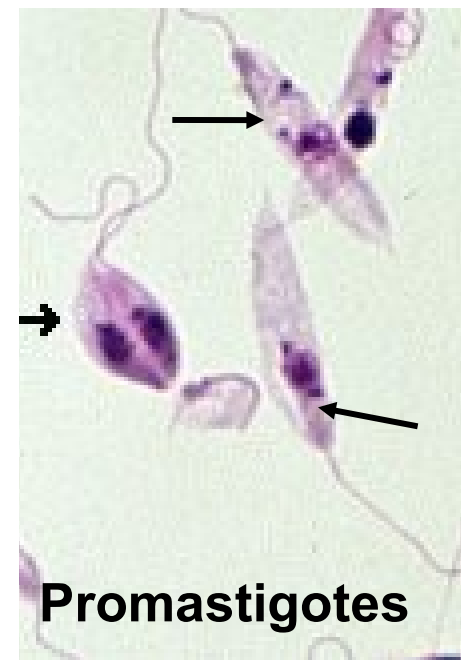
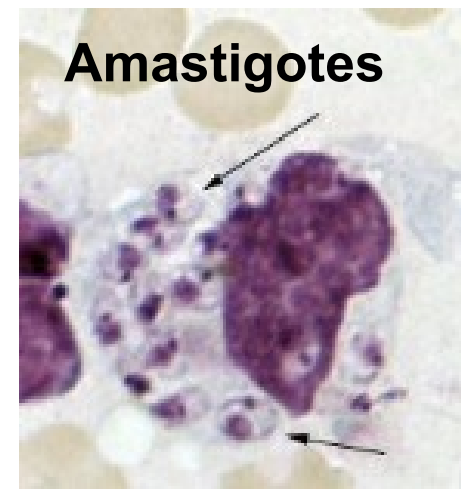
# Leishmania spp: Ciclo biológico

## Estadios en la mosca de los arenales

## Estadios en el humano



## Amastigotes

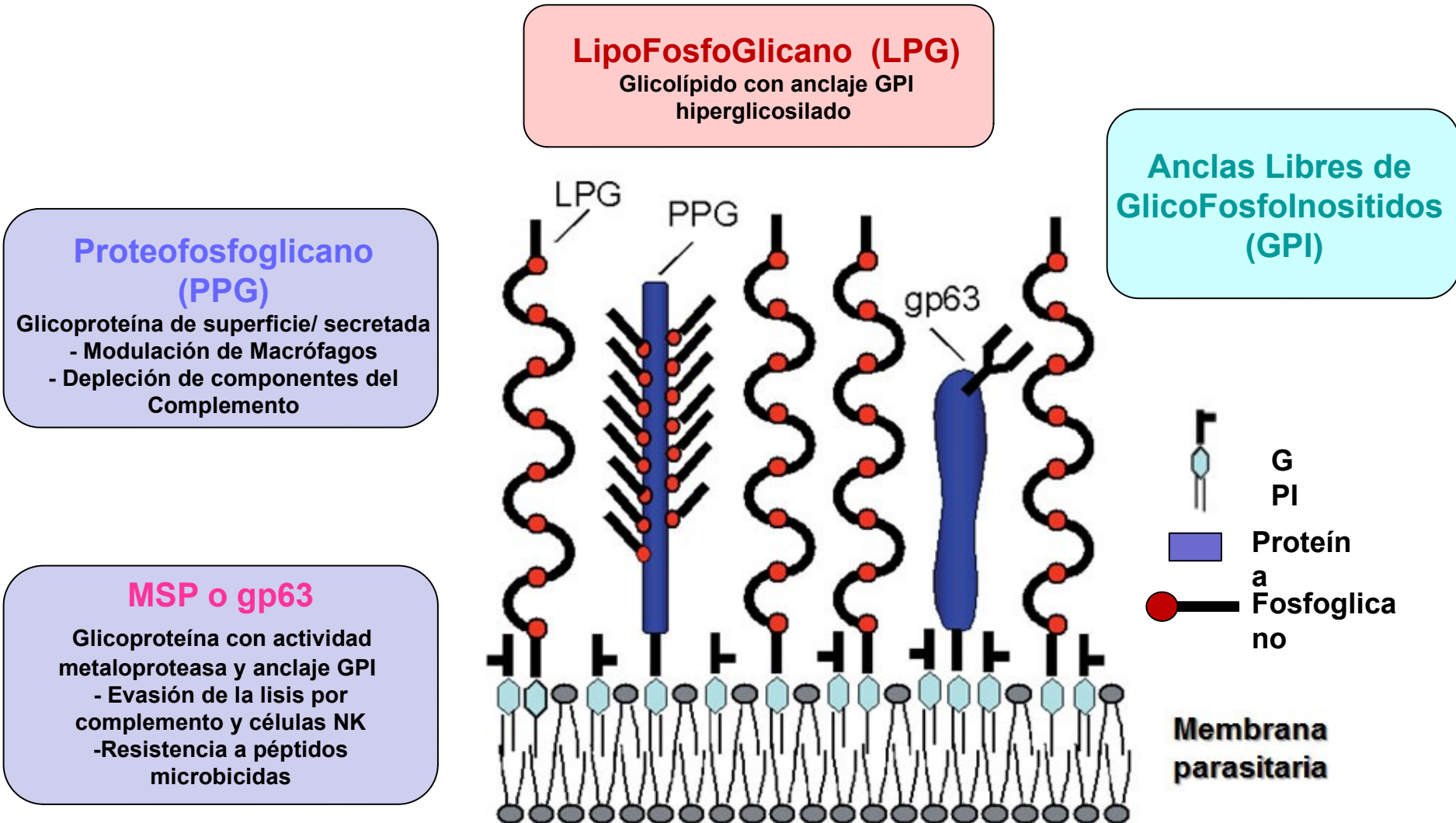


## Promastigotes

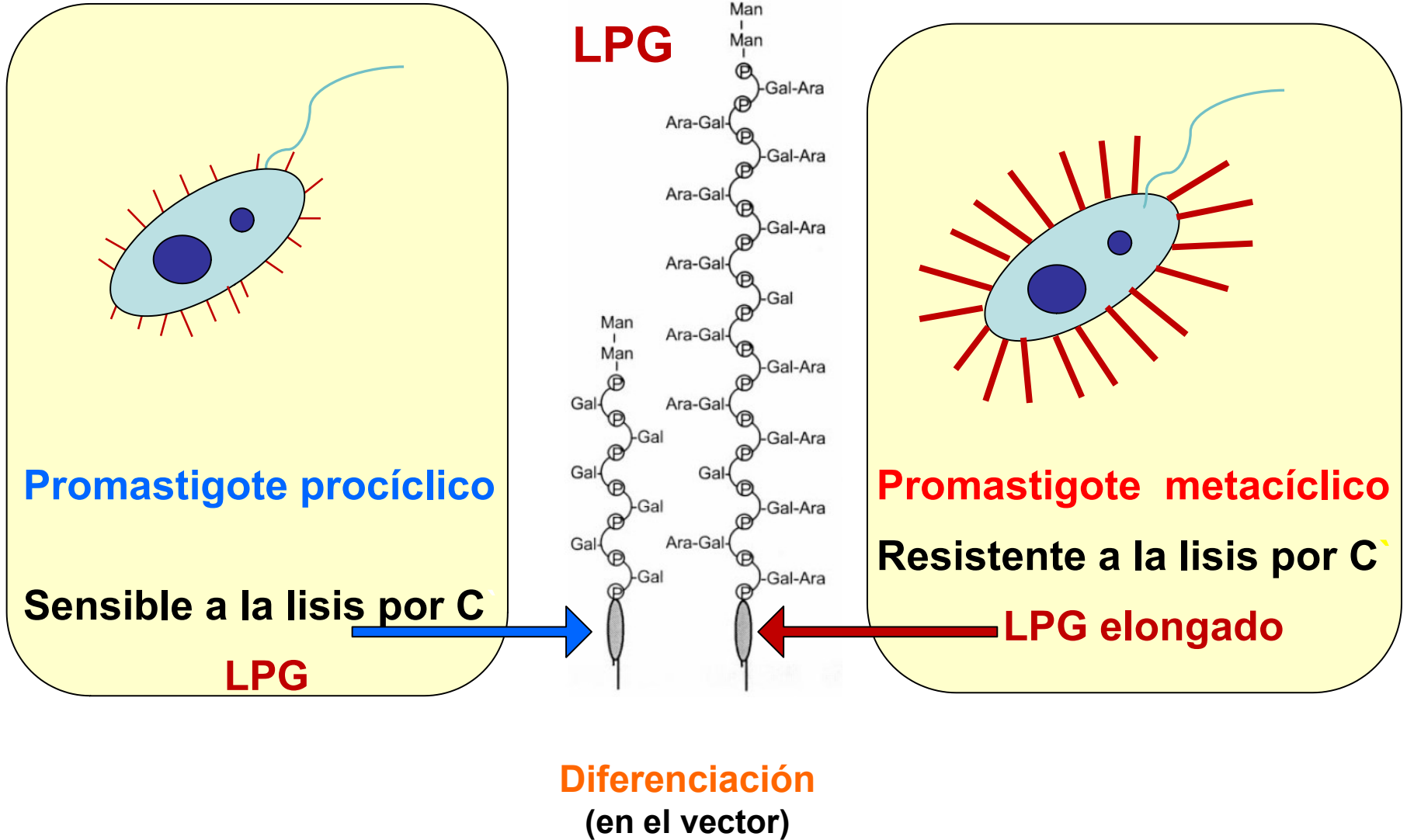


<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>

## Moléculas de *Leishmania* spp asociadas a virulencia



# LPG y resistencia a la lisis mediada por complemento



# Resistencia a la lisis mediada por complemento

## Promastigote metacíclico

Expresión de **LPG elongado** → Inhibición de la inserción del complejo C5b-C9 del complemento

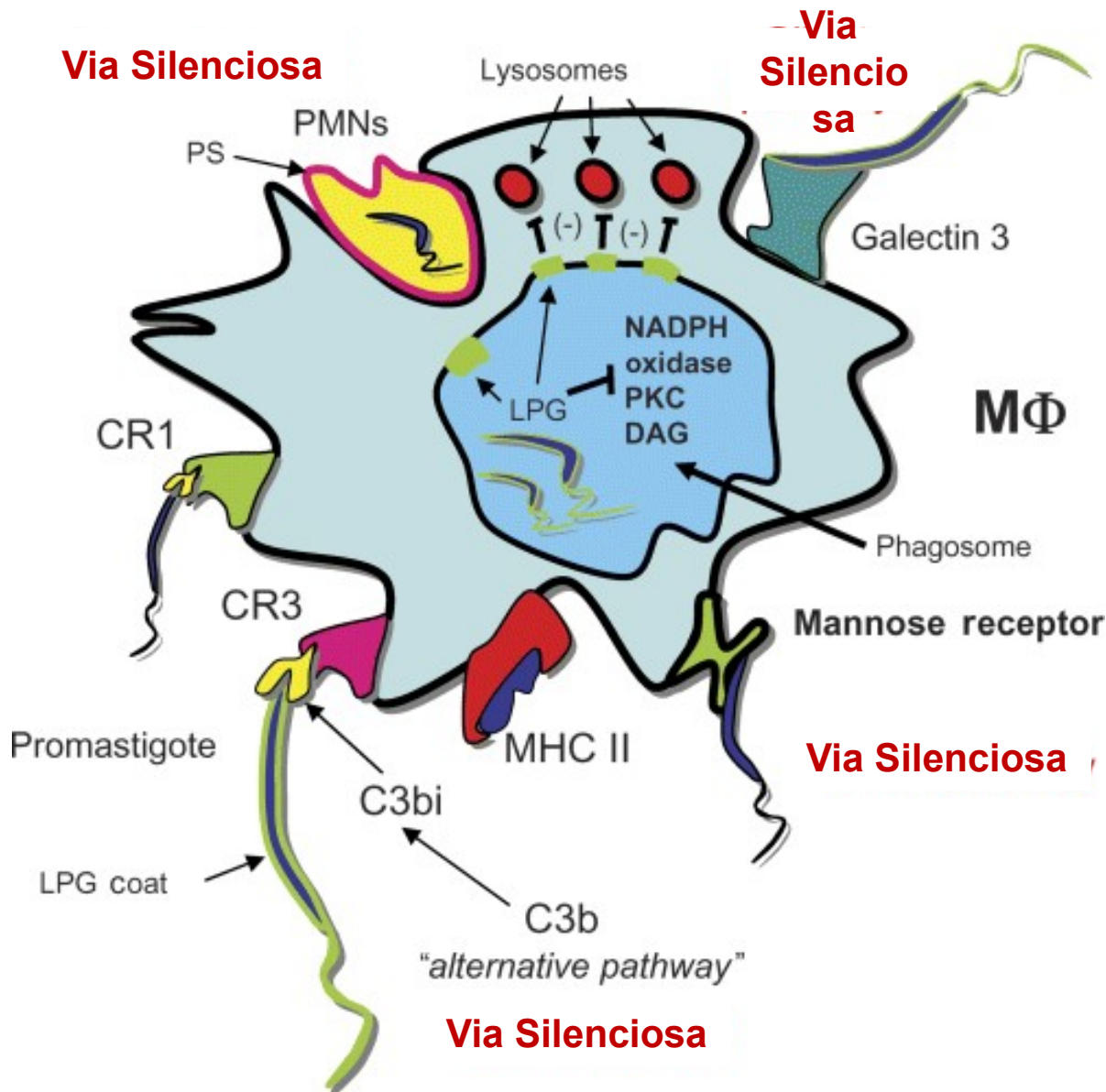
Aumento de **gp63** → Clivaje de C3b a iC3b (forma inactiva)

Inhibe lisis por complemento....pero promueve opsonización y fagocitosis por macrófagos vía CR1 y CR3

Proteínquinasas → Fosforilación de C3, C5, C9

Inhibe activación de vías clásica y alternativa del complemento

# El promastigote es fagocitado por el macrófago por mecanismos de entrada “silenciosos”



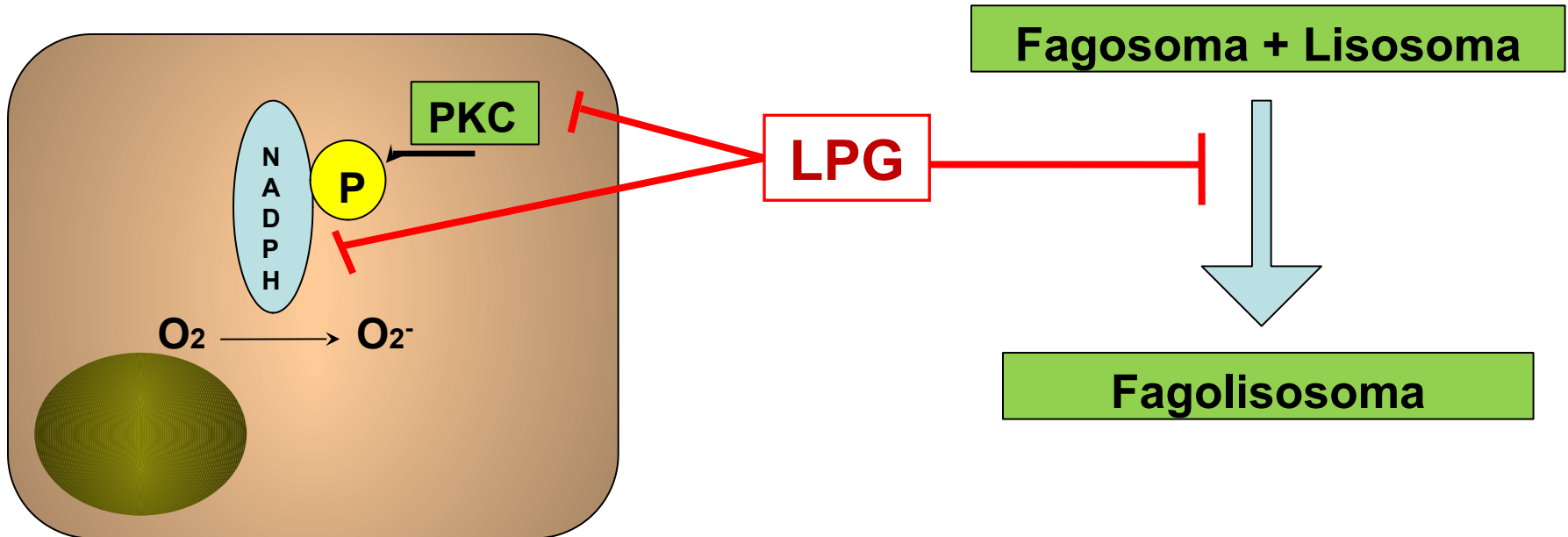
1. Vía CR3 y CR1
2. Vía receptores de manosa
3. Galectina 3
4. PMN apoptóticos (caballo de Troya)

**No promueven el estallido respiratorio**

# Inhibición de la respuesta innata en macrófagos por el LPG de promastigotes de *Leishmania* spp

Inhibición del metabolismo de  $O_2$  y señales intracelulares

Retraso en la maduración del fagolisosoma



La expresión de LPG es elevada en el promastigote y se encuentra disminuida en el amastigote

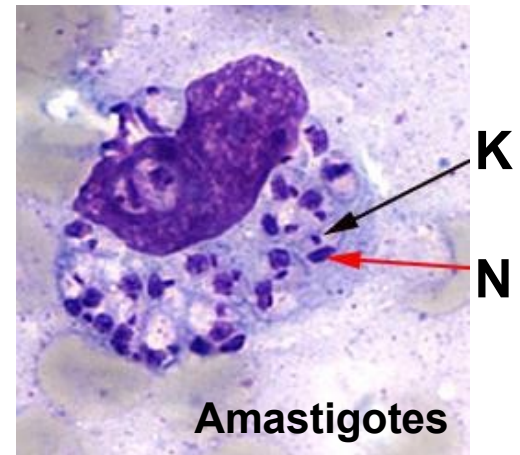
# Sobreviviendo dentro del fagolisosoma

## Diferenciación promastigotes a amastigotes

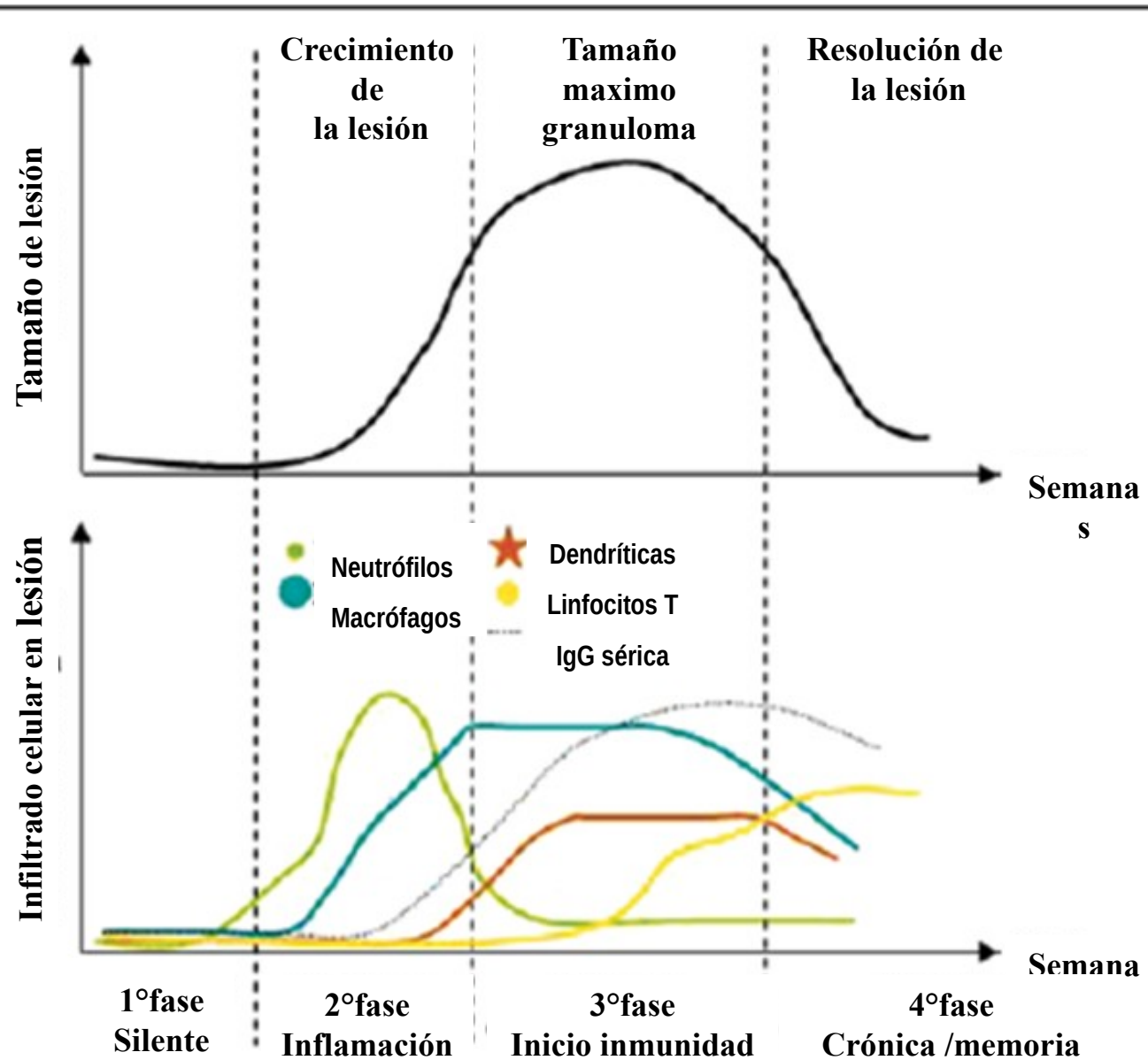
Promastigotes	→ sensibles	[ pH ácido H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , ON Enzimas lisosomales Hidrolasas
Amastigotes	→ <b>resistentes</b>	



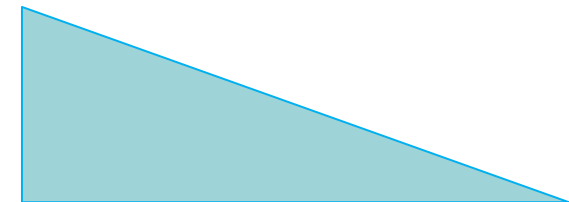
El amastigote es acidofílico y sobrevive dentro de la vacuola parasitófora en macrófagos infectados



# Leishmaniosis cutánea – Respuesta inmune



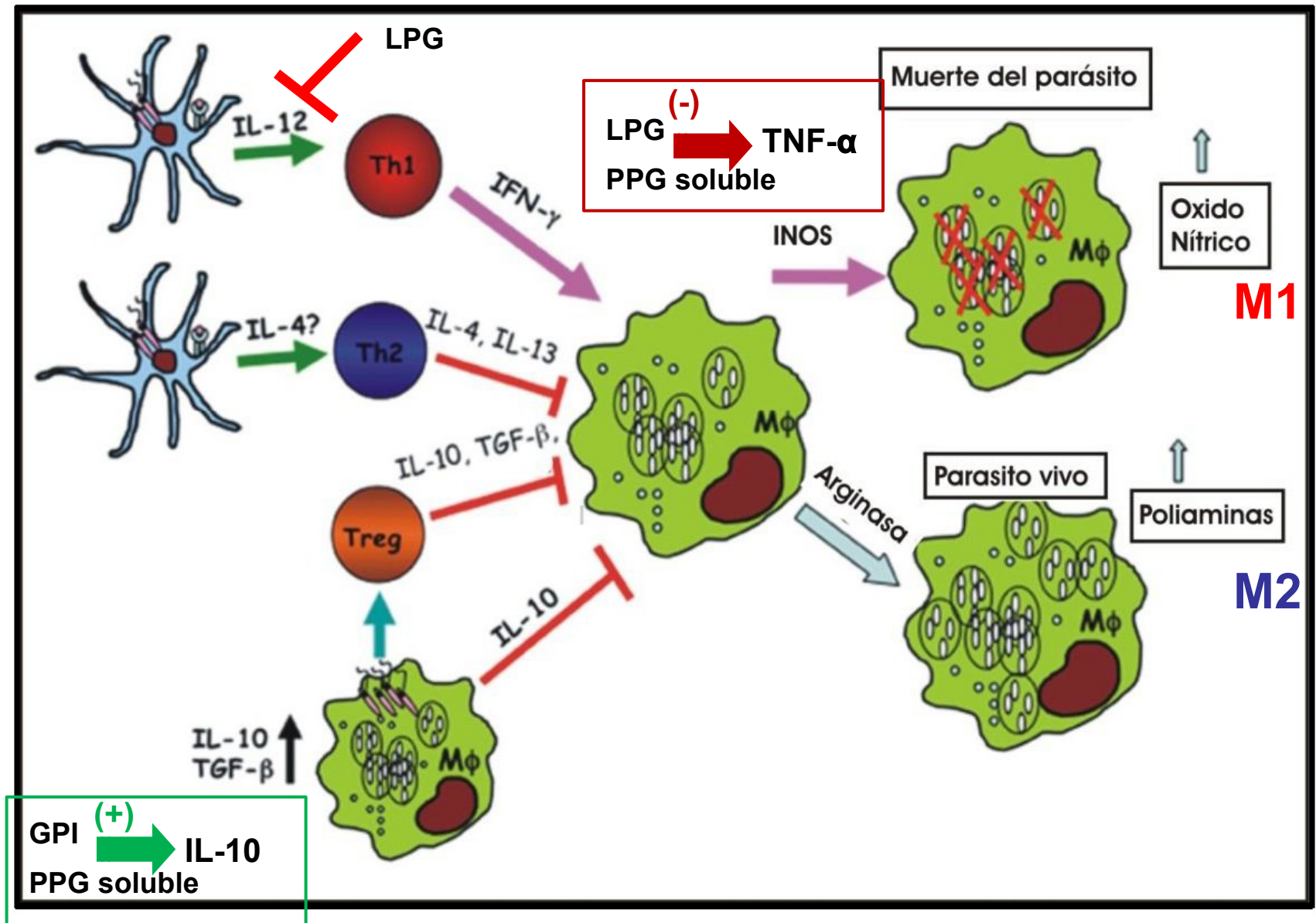
**Tamaño de lesión**  
(Respuesta a la presencia y multiplicación del parásito)



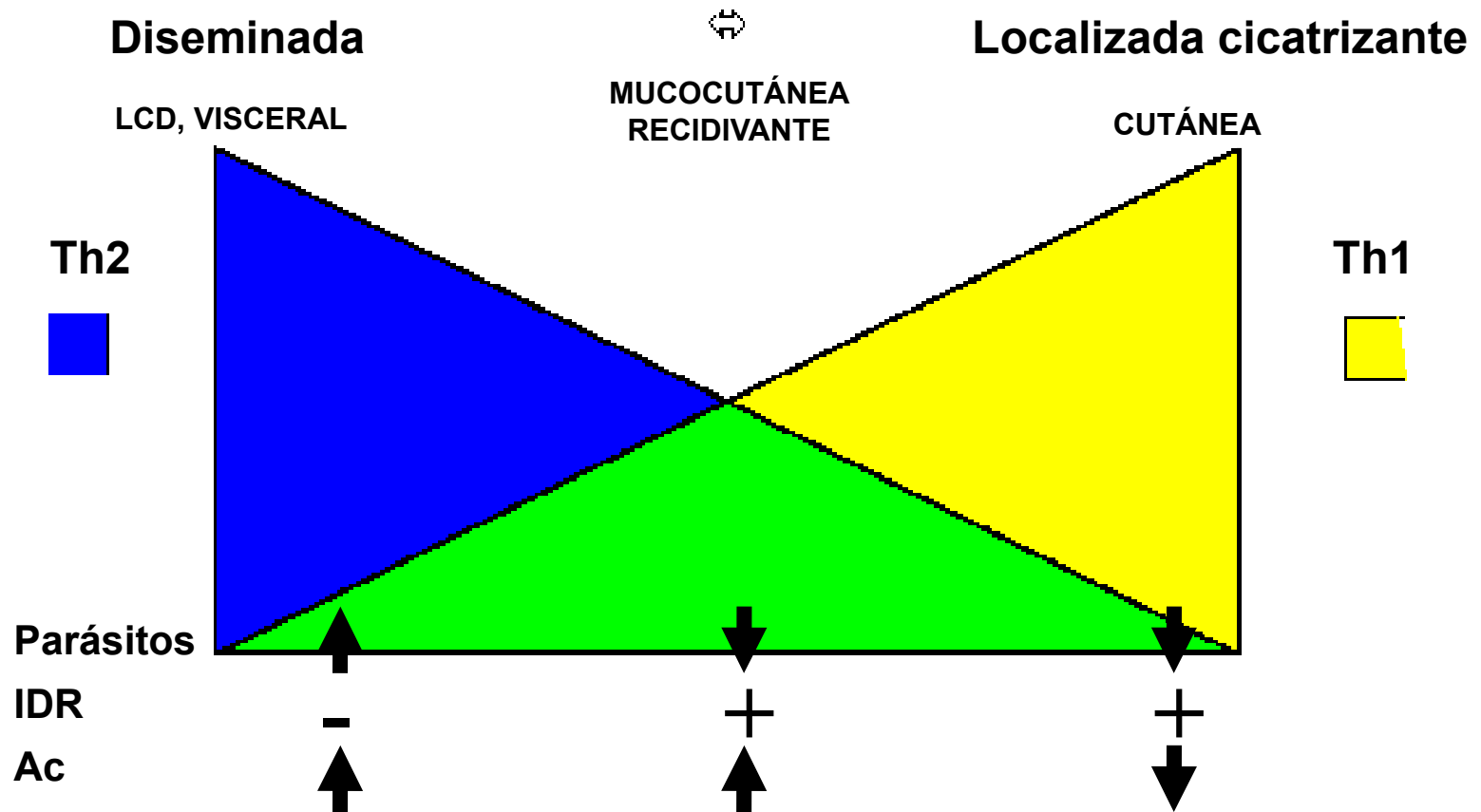
**Respuesta TH1**

La resolución de la lesión cutánea coincide con la activación de las células T

# Modulación y regulación de la respuesta inmune



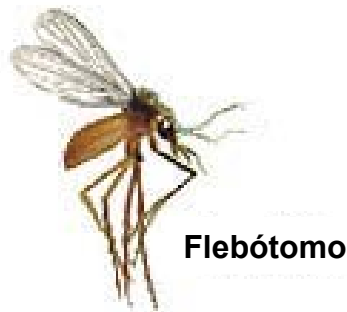
# Desviación de la respuesta inmune



# Leishmaniosis visceral

**Agentes etiológicos:** *L. chagasi*, *L. infantum*, *L. donovani*

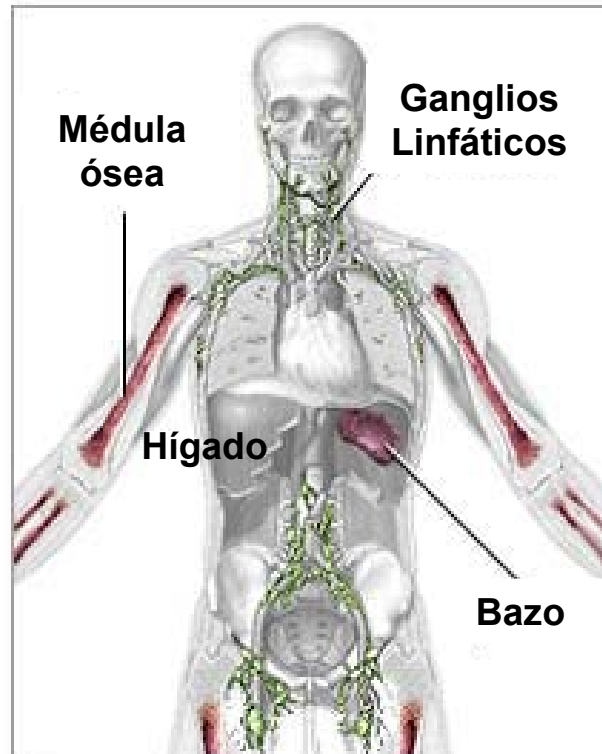
Las especies de *Leishmania* que causan la forma **VISCERAL** se diseminan sistémicamente para propagarse en los **MACRÓFAGOS** de los **ÓRGANOS INTERNOS** (a diferencia de las formas cutáneas que residen en macrófagos de la piel y ganglios).



Flebotomo



Úlcer en piel



# Leishmaniosis visceral

**Principales causas del aumento de su incidencia:**

- migraciones humanas junto a los reservorios (perros infectados)
- falta de medidas de control
- co-infección con VIH

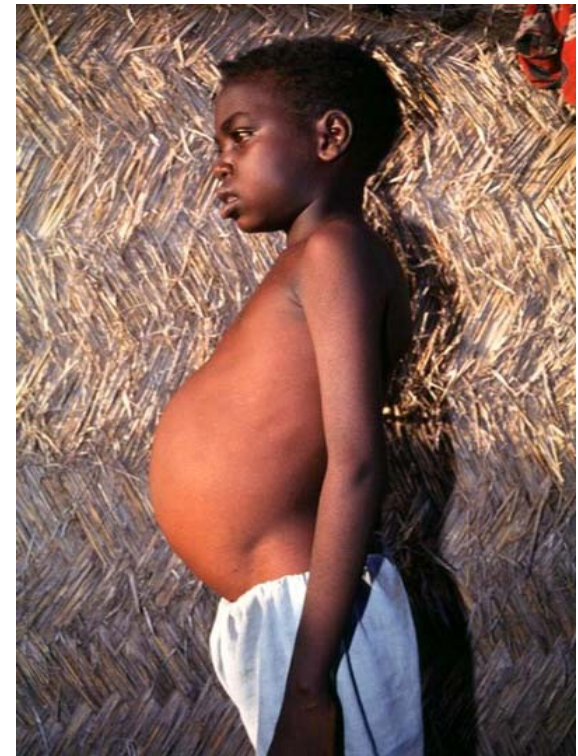
Por su **ALTA LETALIDAD** es fundamental realizar oportunamente el diagnóstico y tratamiento

**Hepatoesplenomegalia  
Ascitis**

**Aplasia de medula ósea  
(anemia y plaquetopenia)**

**Hipergamaglobulinemia (IgG)**

**IDR negativa**



# CONCLUSIONES

- *T. cruzi* y *Leishmania* spp. se transmiten por vectores y poseen reservorios animales vertebrados; estos parásitos poseen además mecanismos de transmisión no vectoriales
- La respuesta inmune de perfil TH1 interviene en el control de la infección por ambos parásitos sin eliminarlos
- La evasión de la respuesta inmune permite la persistencia parasitaria resultando en infecciones crónicas
- La persistencia parasitaria favorece la transmisión al vector y se relaciona con el desarrollo de la patología