

CIENCIA

En busca de nuevos espacios: un *T. cruzi* (en burdeos), con vesículas (en amarillo) sobre el cuerpo, cerca de una célula huésped

Un parásito listo para el ataque

Vesículas con proteínas ayudan al *Trypanosoma cruzi* a invadir células huésped

Carlos Fioravanti

PUBLICADO EN OCTUBRE DE 2012

Al analizar la información que ellos mismos y otros grupos produjeron durante los últimos 40 años, investigadores de São Paulo identificaron un posible mecanismo que ayudaría al protozooario causante del mal de Chagas a invadir las células huésped. Ni bien se instala en una única célula, el *Trypanosoma cruzi* se diferencia, se divide profusamente hasta que rompe la célula y libera vesículas con proteínas y lípidos (grasas) que facilitarían la introducción de los parásitos en otras células.

“Parece que es un fenómeno frecuente”, dice Walter Colli, docente del Instituto de Química de la Universidad de São Paulo (USP) y supervisor del estudio, realizado por Ana Cláudia Torrecilhas, de la Universidad Federal de São Paulo (Unifesp) con sede en la ciudad de Diadema, en colaboración con Robert Scumacher y Maria Júlia Manso Alves, de la USP. “Otros grupos de parásitos y células tumorales también liberan vesículas que funcionan de una manera similar y facilitan la infección de las células huésped”.

Los expertos del área en Brasil y otros países están excitados con la posibilidad de utilizar esta información para desarrollar nuevas formas de combatir o diagnosticar enfermedades tropicales de amplia propagación a nivel mundial. Éste es el caso del mal de Chagas, que afecta a alrededor de 10 millones de personas en América del Sur y se está convirtiendo en un problema de salud pública en Estados Unidos.

En un editorial que se publicó en mayo de este año en la revista *PLoS Neglected Diseases*, investigadores de Estados Unidos y de México alertaron sobre el avance del mal de Chagas en Estados Unidos, principalmente entre inmigrantes, en los estados limítrofes con México; se calcula que hay un millón de individuos infectados. En ese trabajo, al mal de Chagas se lo llamó “un nuevo Sida americano”. Aunque uno sea causado por un protozooario transmitido por un insecto y el otro por un virus, que se transmite principalmente por contacto sexual, ambos pueden contagiarse mediante transfusiones de sangre, aparecen con mayor frecuencia entre personas pobres y requieren tratamientos prolongados. Además, el mal de Chagas se ha revelado como una infección oportunista relevante entre los individuos portadores de VIH/ Sida y, tal como ocurriera durante las primeras dos décadas de la epidemia de Sida, la mayoría de las personas con Chagas no cuenta con acceso a servicios médicos de salud.

En el mes de agosto, Peter Hotez, docente de la Escuela de Medicina Baylor, director del Instituto de Vacunas Sabin –ambos con sede en Houston, Estados Unidos– y primer autor del editorial publicado *PLoS*, firmó un artículo en el periódico *New York Times* afirmando que las enfermedades tropicales, tales como el Chagas, el dengue, la leishmaniasis y la cisticercosis son las “nuevas plagas de la pobreza”. Según él, en Estados Unidos hay 20 millones de personas viviendo en extrema pobreza. “De no mediar nuevas intervenciones”, comentó, “estas enfermedades están aquí para quedarse, manteniendo a la gente en la pobreza durante décadas”.

DIVERSOS TAMAÑOS

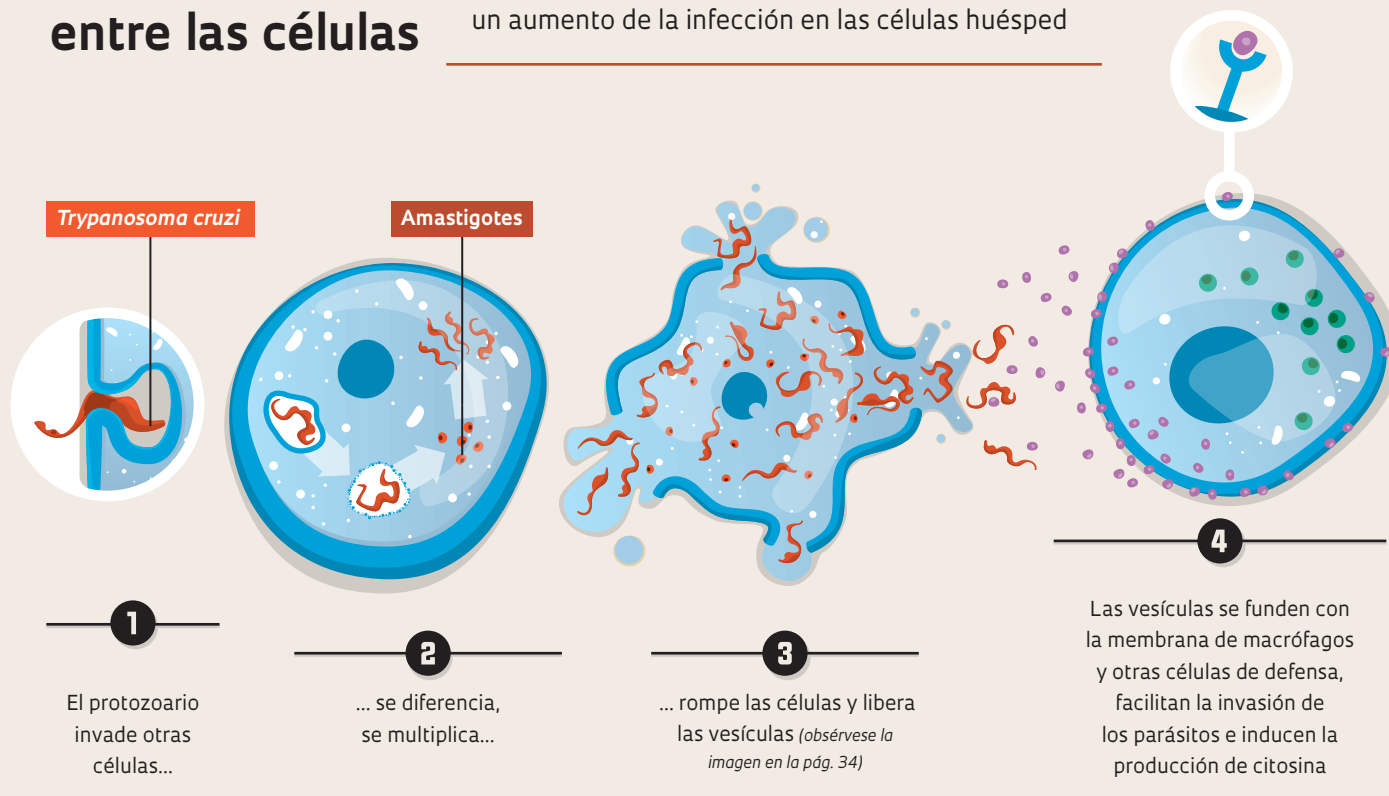
La producción científica sobre vesículas es enorme –en los últimos cinco años se publicaron alrededor de 3.500 artículos sobre esas estructuras–, pero también hay muchas dudas. La primera de ellas es: ¿cómo denominar a esos compartimientos repletos de proteínas? En un artículo publicado en febrero de este año en la revista *Proteomics and Bioinformatics*, dos investigadores de la Universidad La Trobe, en Australia, notaron que las denominadas microvesículas extracelulares están recibiendo diferentes nombres, según sus dimensiones, origen y composición. Uno de esos tipos de vesículas, el exosoma, con un diámetro de 30 a 100 nanómetros, se reveló interesante por presentar diversas funciones, tales como transferir el virus VIH hacia las células diana, y generó un sitio *web* exclusivo, www.exocarta.org, con casi 150 estudios y 4.563 proteínas identificadas hasta comienzos del mes de septiembre. También hay vesículas de otros tipos, por ahora menos relevantes, tales como el ectosoma, una gran vesícula con membrana y burbuja apoptótica, que puede medir 5 mil nanómetros, liberado por células agonizantes.

Las vesículas del *T. cruzi* son de menor tamaño, de 20 a 80 nanómetros de diámetro, e inicialmente no adquirieron gran relevancia. Al final de los años 1980, al identificar las vesículas, Marinei Gonçalves, Maria Júlia Manso Alves, Bianca Zingales y otros investigadores del equipo de Colli pensaron, tal como otros en ese campo, que se trataba solamente de material descartado, aunque ya habían notado que variedades más virulentas de *T. cruzi* liberaban mayor cantidad de vesículas que las menos virulentas.

Durante los años siguientes, otros estudios e instrumental más sensible indicaron que las

Una batalla entre las células

El *Trypanosoma cruzi* libera vesículas que inducen un aumento de la infección en las células huésped



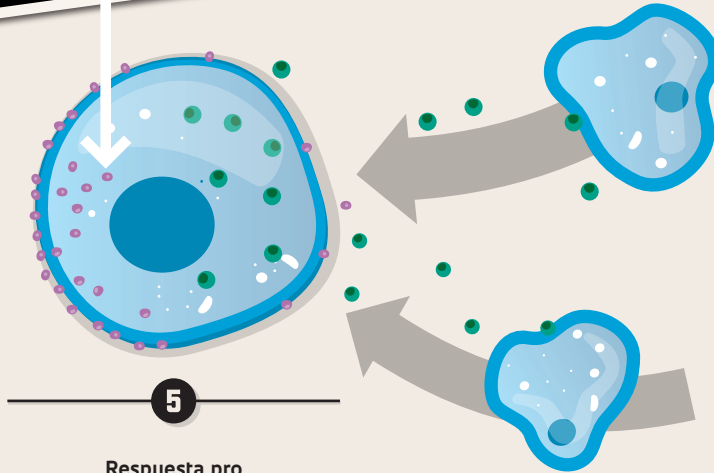
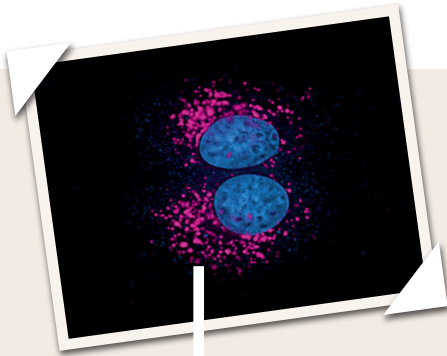
proteínas y los lípidos de las vesículas podrían facilitar la infección de las células huésped por parte del parásito. En su doctorado y en el posdoctorado, realizado bajo la supervisión directa de Manso Alves, Ana Claudia Torrecilhas constató que las proteínas de las vesículas aumentan la cantidad y la acción de los parásitos en los tejidos e inducen una respuesta inflamatoria del huésped. En un estudio con ratones, notó que las vesículas facilitaban la entrada del parásito en las células cardíacas y aceleraban la muerte de los animales.

Ahora, en el marco de un estudio que se publicará en octubre en la revista *Microbes and Infection*, los investigadores de la USP y de la Unifesp comentaron que casi la mitad del contenido de las vesículas está compuesto por glicoproteínas (proteínas asociadas con azúcares). Una de ellas es la transalidasa, una enzima específica de este parásito, sumada a otras codificadas por una superfamilia de genes –que posee alrededor de 700 genes activos y 700 pseudogenes–, denominada gp85,

Los parásitos causantes de la enfermedad del sueño y de la leishmaniasis también liberan vesículas

también descubierta en el laboratorio de Colli.

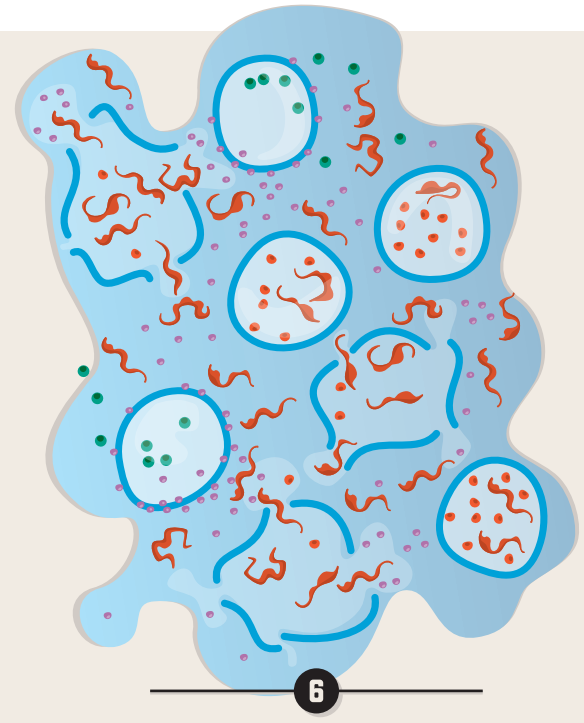
Esas moléculas pueden activar proteínas –o receptores– de la membrana externa de células de defensa, tales como los macrófagos, células dendríticas y linfocitos. A su vez, los receptores estimulan la producción de óxido nítrico y moléculas tales como el interferón gamma, el factor de necrosis tumoral y la interleucina-12. Estas moléculas aumentan la respuesta inflamatoria de las células huésped, atrayendo más células, que destruyen a los parásitos, pero también dañan a las células del organismo, facilitando la invasión por parte de los parásitos sobrevivientes de la batalla o que lleguen inmediatamente después. Luego de que un *T. cruzi* invade una célula, lo que no faltará son parásitos. Según Colli, un único *T. cruzi* se divide rápidamente y en pocas horas puede multiplicarse en otros 500, que provocan la explosión de la célula huésped, liberándolos hacia el medio extracelular y en el torrente sanguíneo, lo cual les posibilita alcanzar otras células.



5

Respuesta pro inflamatoria

La citosina activa otras células de defensa que pueden eliminar parásitos



6

Llegan más parásitos, que liberan más vesículas, y, mediante mecanismos todavía desconocidos, alteran la respuesta del organismo en beneficio de los parásitos

OTROS PARÁSITOS

“En 15 minutos, las vesículas de *T. cruzi* pueden mezclarse con los macrófagos”, dice Torrecilhas. Otros investigadores verificaron que otros dos grupos de protozoarios también liberan vesículas, con un funcionamiento similar y contenido probablemente distinto. El primero corresponde a los protozoarios del género *Leishmania*, causante de la leishmaniasis, que se diseminó por 98 países, con 2 millones de nuevos casos por año. El segundo, es el del *Trypanosoma brucei*, con subespecies (*T. b. gambiense* y *T. b. rhodesiense*) causantes de la enfermedad del sueño, que afecta a unas 70 mil personas en el África subsahariana.

Otros dos parásitos, el *Plasmodium falciparum*, causante del paludismo, y responsable de alrededor de 1 millón de muertes anuales en África, y el *Toxoplasma gondii*, que provoca la toxoplasmosis, actúan de diferente manera: invaden las células huésped y luego éstas producen vesículas con proteínas de los microorganismos invasores, que son liberadas y provocan la reacción de otras células defensivas.

Los investigadores pretenden saber lo más pronto posible, cuáles son las proteínas de las vesículas del *T. cruzi* y de otros protozoos que activan las respuestas inflamatorias de las células huésped y cómo se altera la respuesta del organismo para beneficiar a los parásitos. Desde ya queda claro, sin embargo, que las vesículas funcionan como un medio de señalización o comunicación a distancia entre los parásitos y las células huésped.

En los últimos años, se han reconocido varias estructuras celulares como capaces de destruir o, por el contrario, beneficiar a otras células. Otros estudios revelaron que las células pueden producir estructuras denominadas nanotubos en túnel, con diámetros entre 50 y 200 nanómetros y una extensión equivalente al diámetro de varias células. Por medio de esos tubos, un linfocito puede conectarse con otro y enviar nutrientes o componentes celulares que, en el caso de las células defensivas, ayudan a prolongar –y generalmente a triunfar– en el combate contra parásitos y células tumorales. ■

Proyectos

1. Interacción entre *Trypanosoma cruzi* y huésped: conectores, receptores y condicionantes del desarrollo intracelular (nº 04/ 03303-5); Proyecto Temático; Coord. Maria Júlia Manso Alves – IQ-USP; Inversión R\$ 1.248.031,59
2. Vesículas liberadas por el *T. cruzi*: el rol de sus componentes en la infección (nº 04/ 08487-7); Beca de posdoctorado; Becaria Ana Claudia Torrecilhas - IQ-USP; Inversión R\$ 204.190,40 (FAPESP)

Artículos científicos

- GONÇALVES, M.F. et al. *Trypanosoma cruzi*: Shedding of surface antigens as membrane vesicles. *Experimental Parasitology*. v. 72, n. 1, p. 43-53. 1999.
- TORRECILHAS A.C. et al. Vesicles as carriers of virulence factors in parasitic protozoan diseases. *Microbes and Infection (in press)*. 2012.
- TORRECILHAS A.C. et al. *Trypanosoma cruzi*: parasite shed vesicles increase heart parasitism and generate an intense inflammatory response. *Microbes and Infection*. v. 11, p. 29-39. 2009.
- SIMPSON, R. J. e MATHIVANAN, S. Extracellular microvesicles: the need for internationally recognised nomenclature and stringent purification Criteria. *Proteomics & Bioinformatics*. v. 5, n. 2, p. ii. 2012.
- HOTEZ P.J. et al. Chagas Disease: the new HIV/ AIDS of the Americas. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. v. 6, n. 5, p. e1498. 2012.