

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

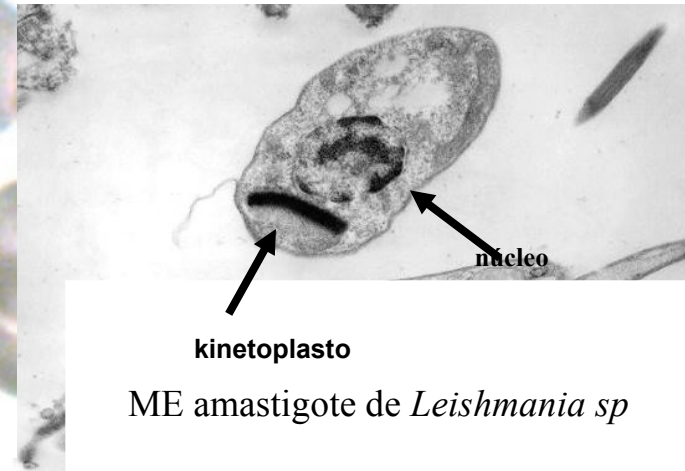
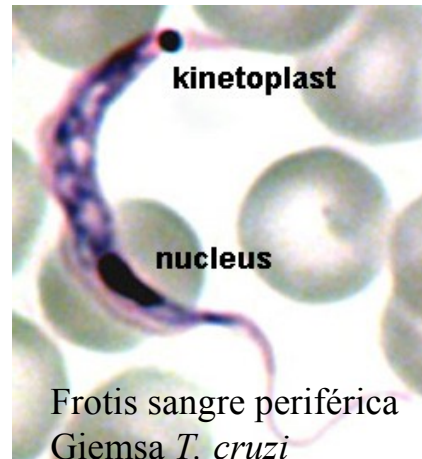
ZOOMASTIGOPHORA

ORDEN

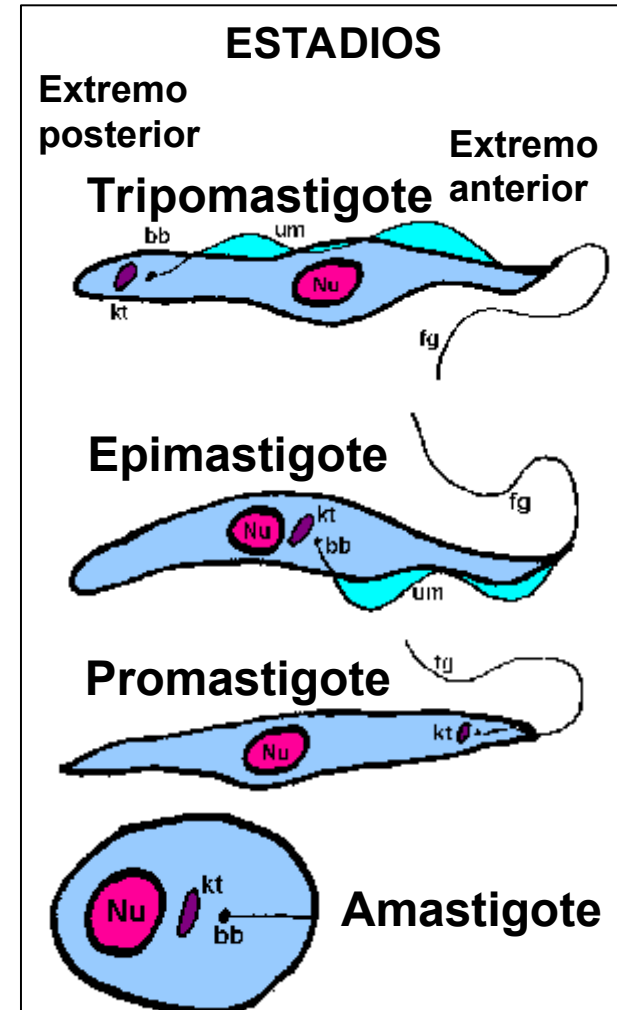
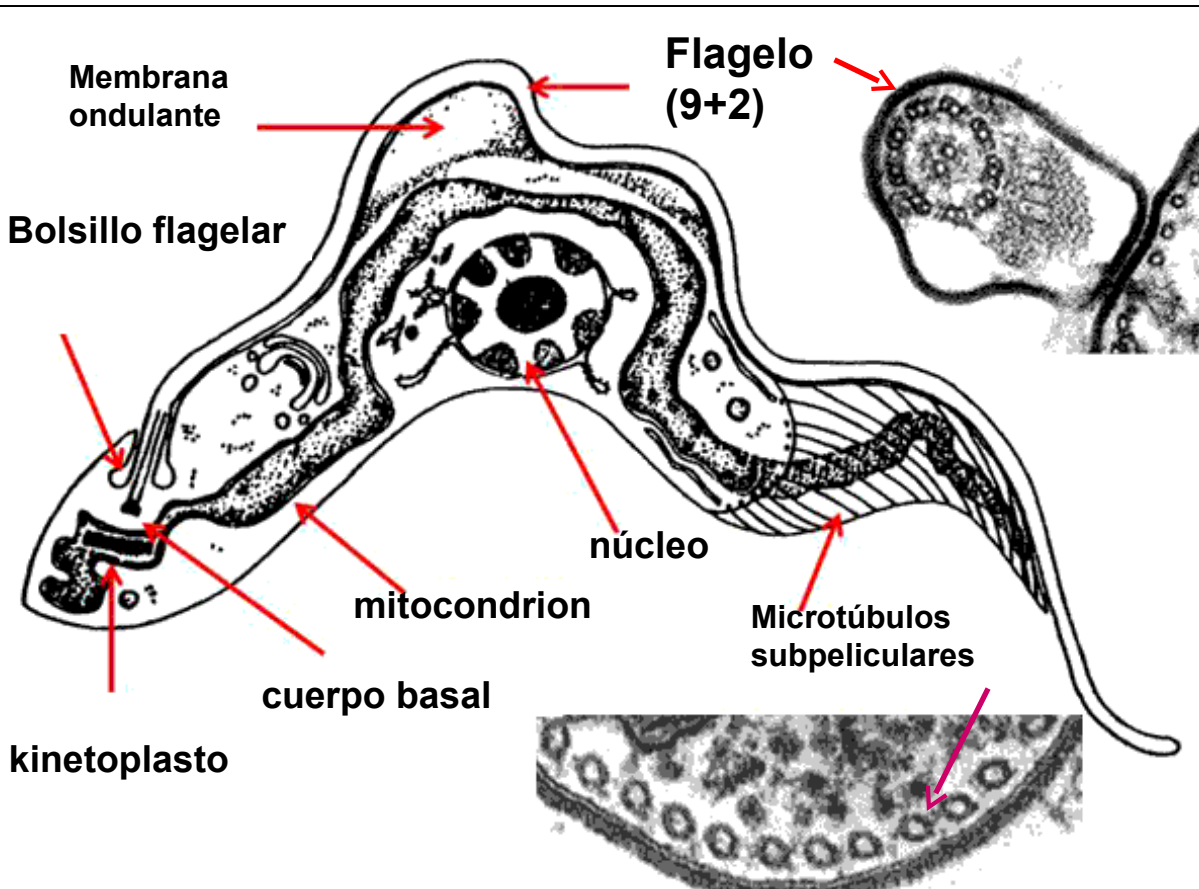
**KINETOPLASTIDA**

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

*Kinetoplasto*: estructura subcelular que contiene DNA mitocondrial empaquetado



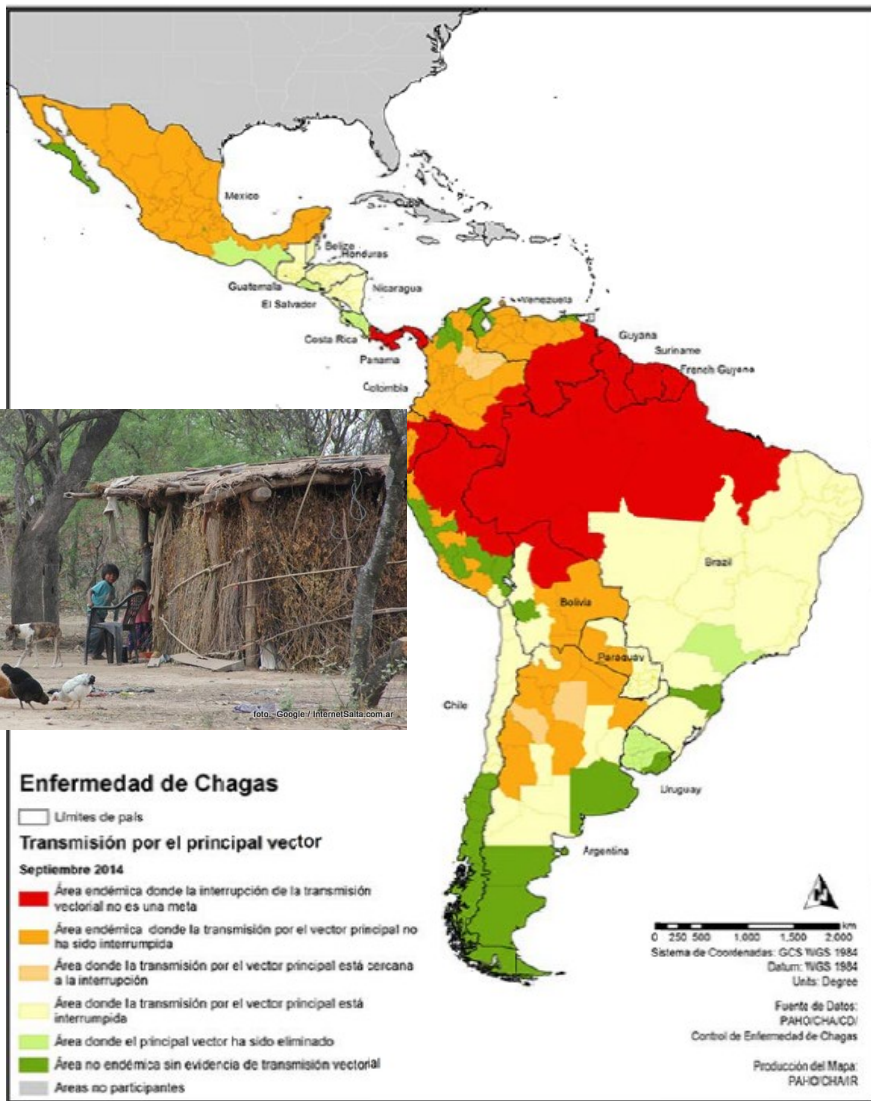
- Diferentes **estadios morfológicos** asociados a diferentes etapas del ciclo de vida.
- **Flagelo único** presente en algunos estadios.
- Citoesqueleto compuesto de **microtúbulos subpeliculares** a lo largo del soma.
- Membrana plasmática rica en **GPI (glicosilfosfatidilinositol)** y **ergosterol**
- 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



## Hospedador intermediario: **Vector**

Figura 6. CICLO BIOLÓGICO DE TRIATOMINOS



En Argentina: *Triatoma infestans* y otras especies de triatomíneos

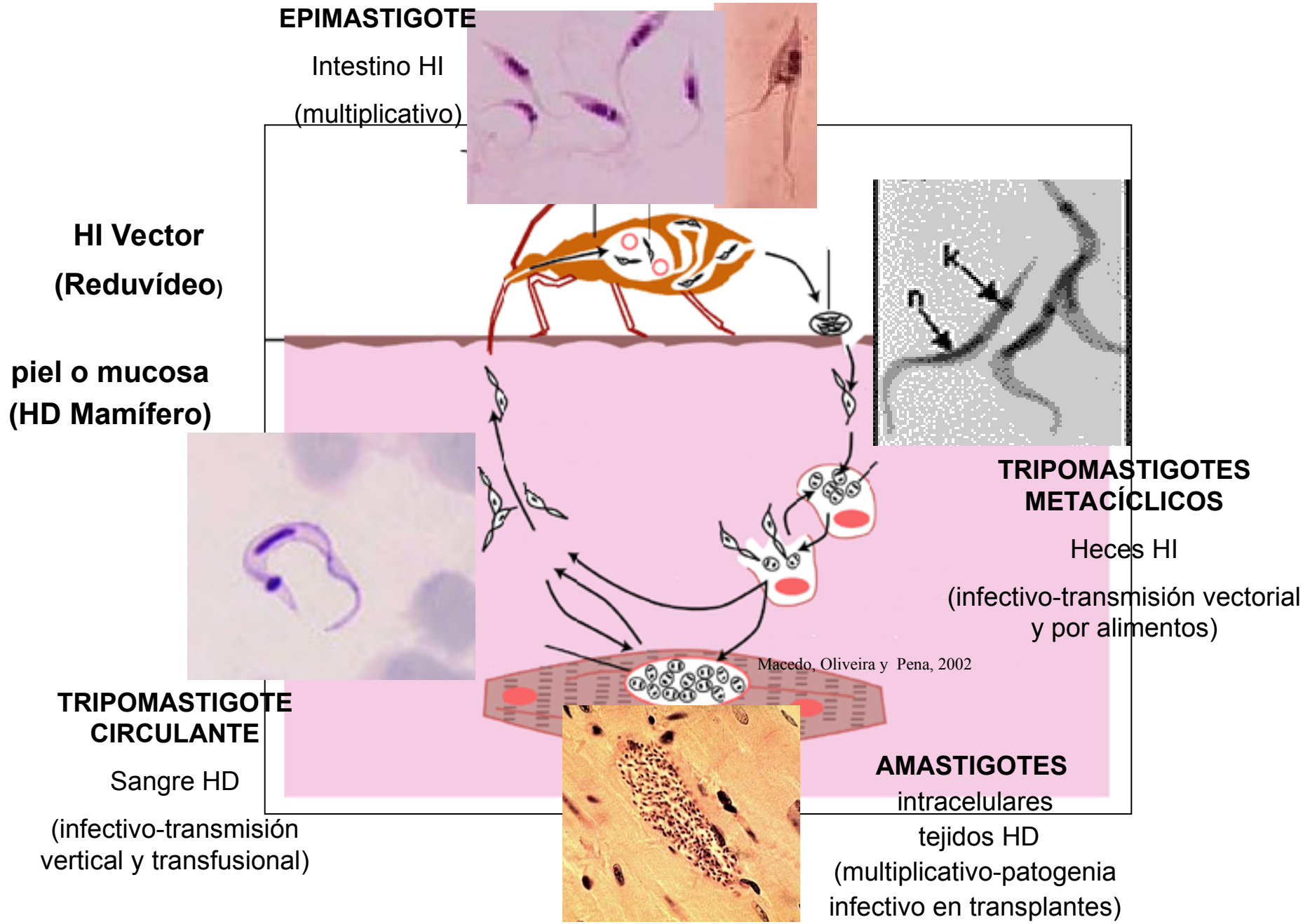
## Hospedador definitivo: **Hombre y otros mamíferos**...en ciclo doméstico



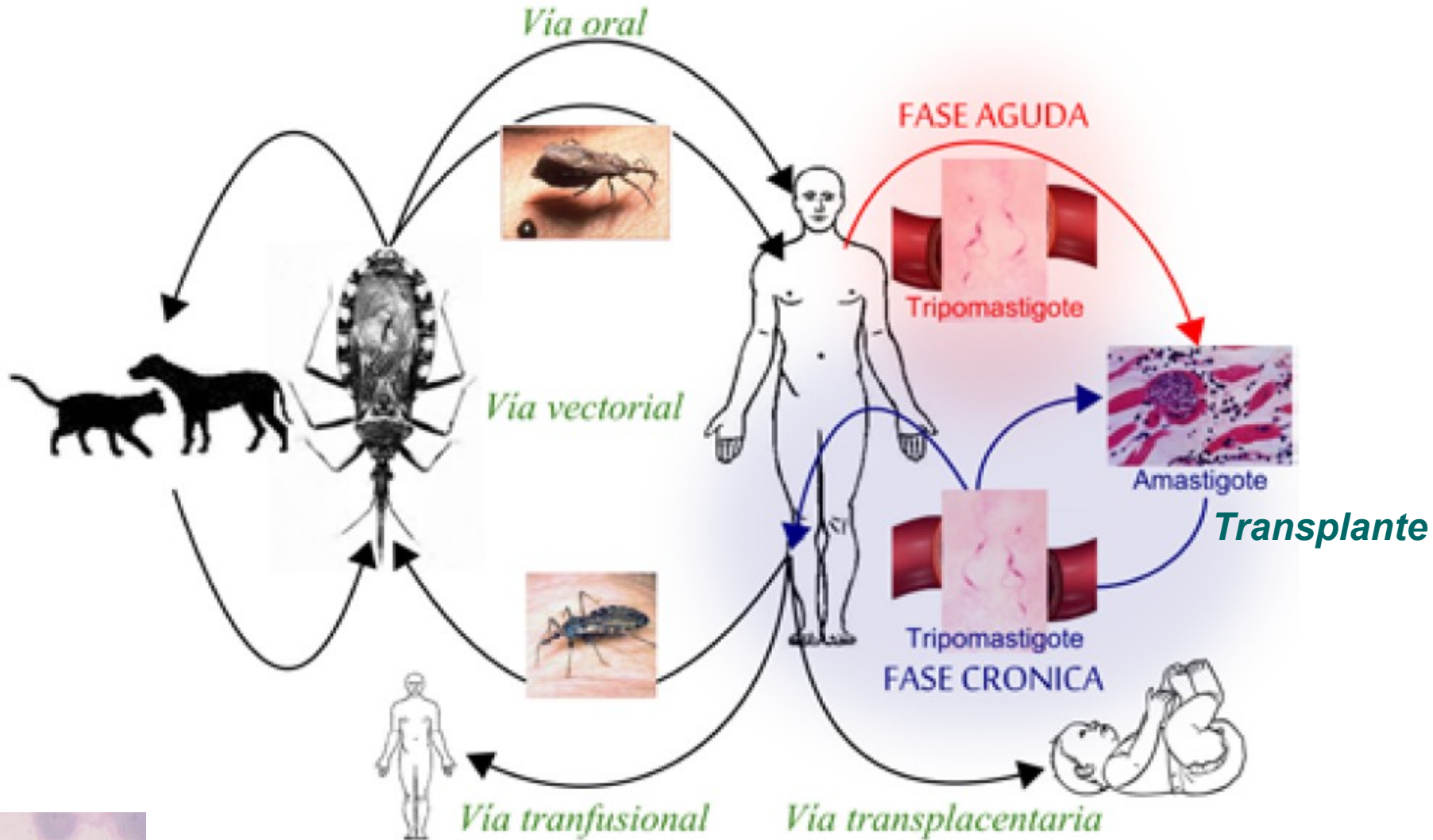
## ...en ciclo silvestre



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



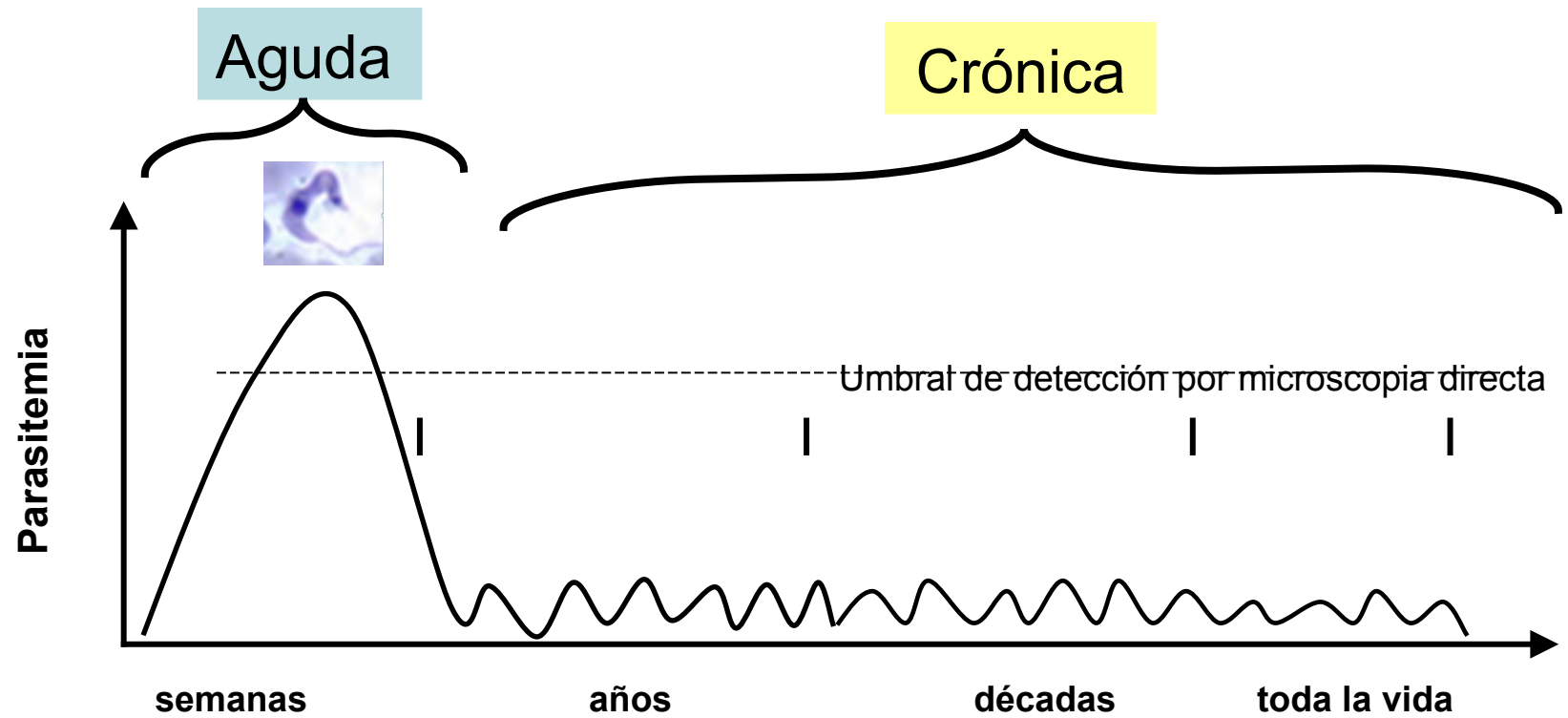
# Modos de transmisión de *T. cruzi*



**Accidentes de laboratorio**

**Tripomastigote** **Uso de drogas endovenosas**

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



PARASITEMIA

detectable

**PERSISTENTE**

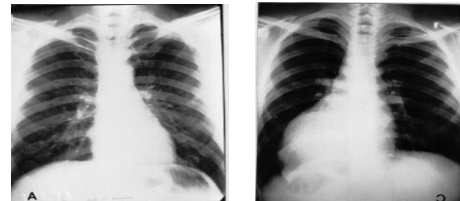
PRESENTACIÓN CLÍNICA

Si / No

Asintomática  $\approx 70\%$

**Sintomática  $\approx 30\%$**

**Cardíaca**

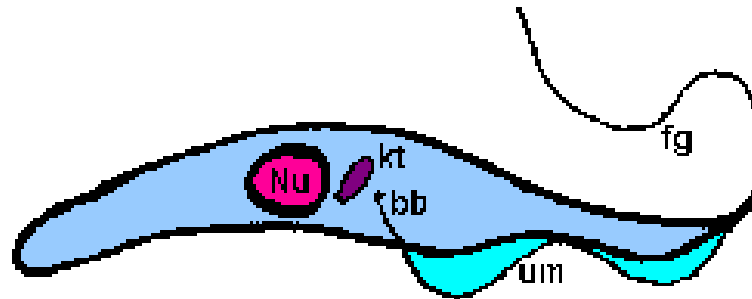


**Digestiva**

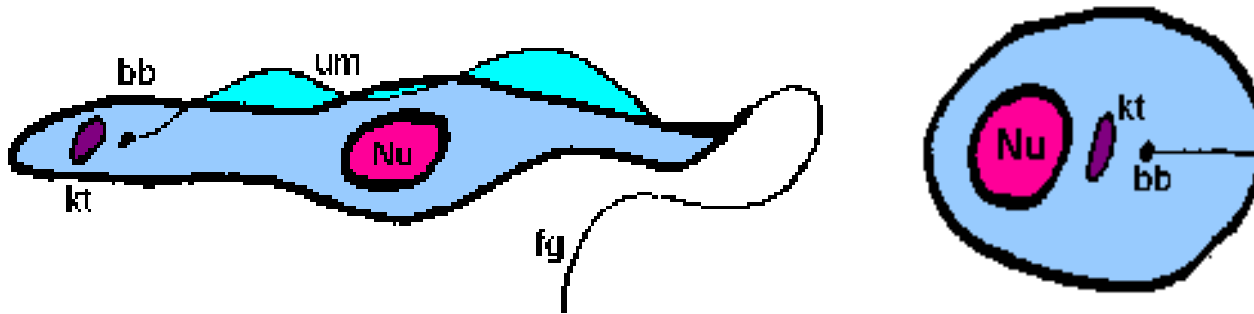




## Resistencia a la lisis mediada por complemento

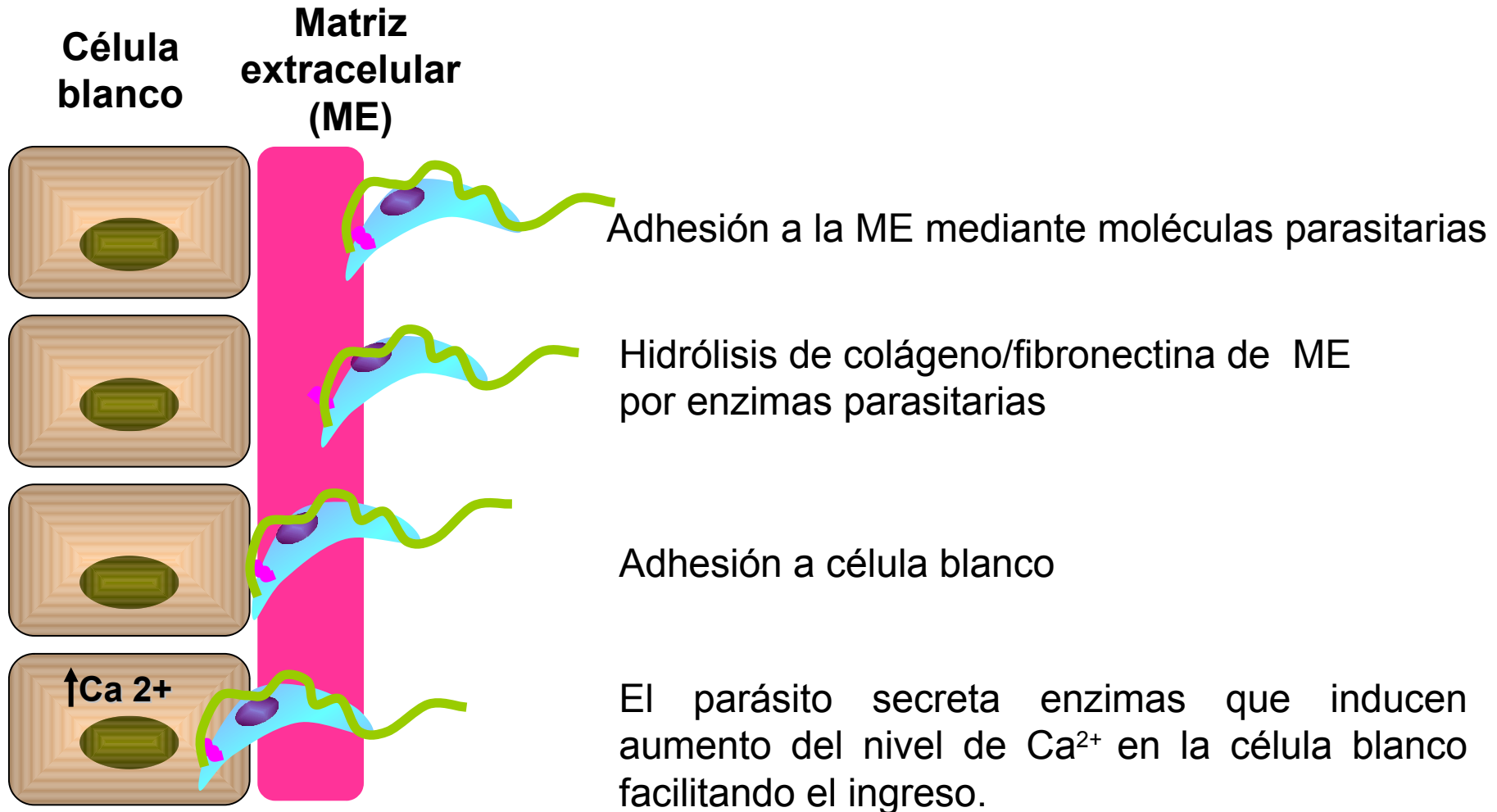


Epimastigote: **Sensible** a la lisis por C<sup>''</sup>



Tripomastigotes y amastigotes **Resistentes**  
al C<sup>''</sup> por **Inhibición de C3 convertasas**

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



Según Yoshida, 2006

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

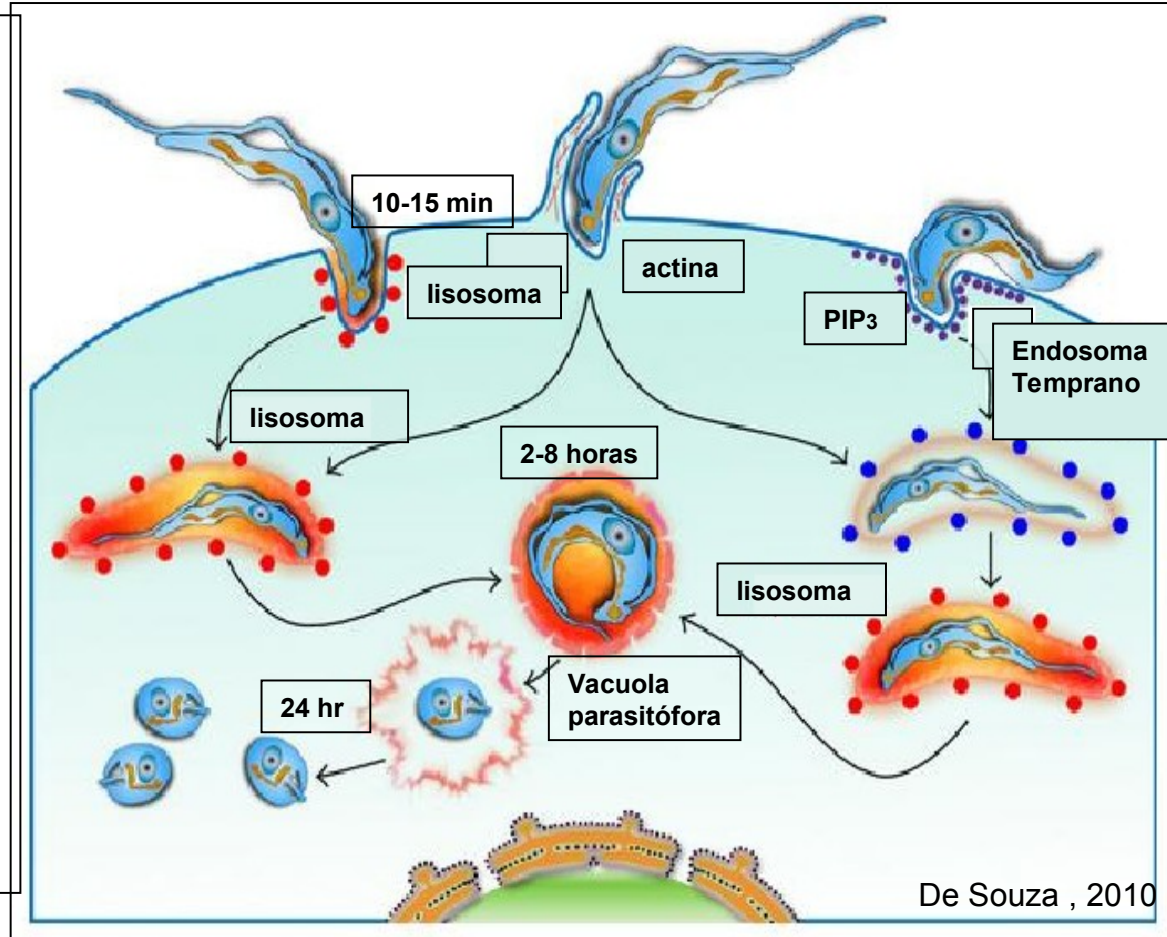
Invasión de células fagocíticas y no-fagocíticas.

## 1. Mec. no fagocíticos:

- Reclutamiento de lisosomas e internalización dependientes de  $Ca^{2+}$
- Invaginación de membranas con  $PIP_3$  y posterior reclutamiento de endosomas tempranos

## 2. Fagocitosis o macropinocitosis

movilización de actina de la célula huésped.



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

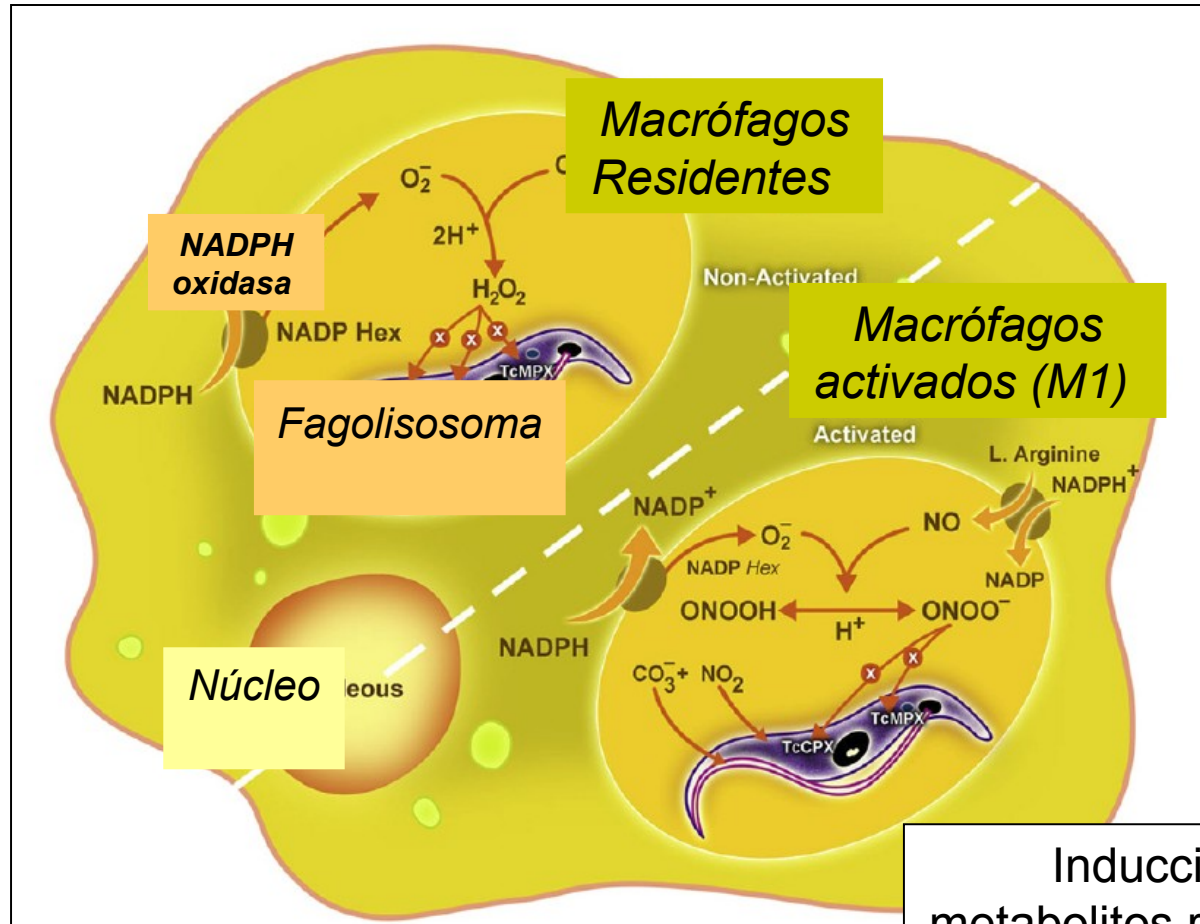
Desintegración de la vacuola, localización citoplasmática, multiplicación intracelular del amastigote

Diferenciación a tripomastigote y salida de célula huésped.

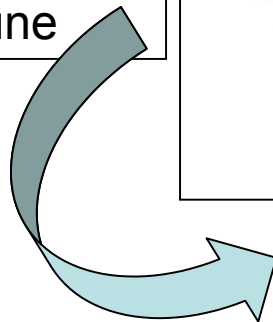
# *T. cruzi*: evasión del metabolismo oxidativo

## Establecimiento de la infección

Activación de peroxidasas y superóxido dismutasas parasitarias



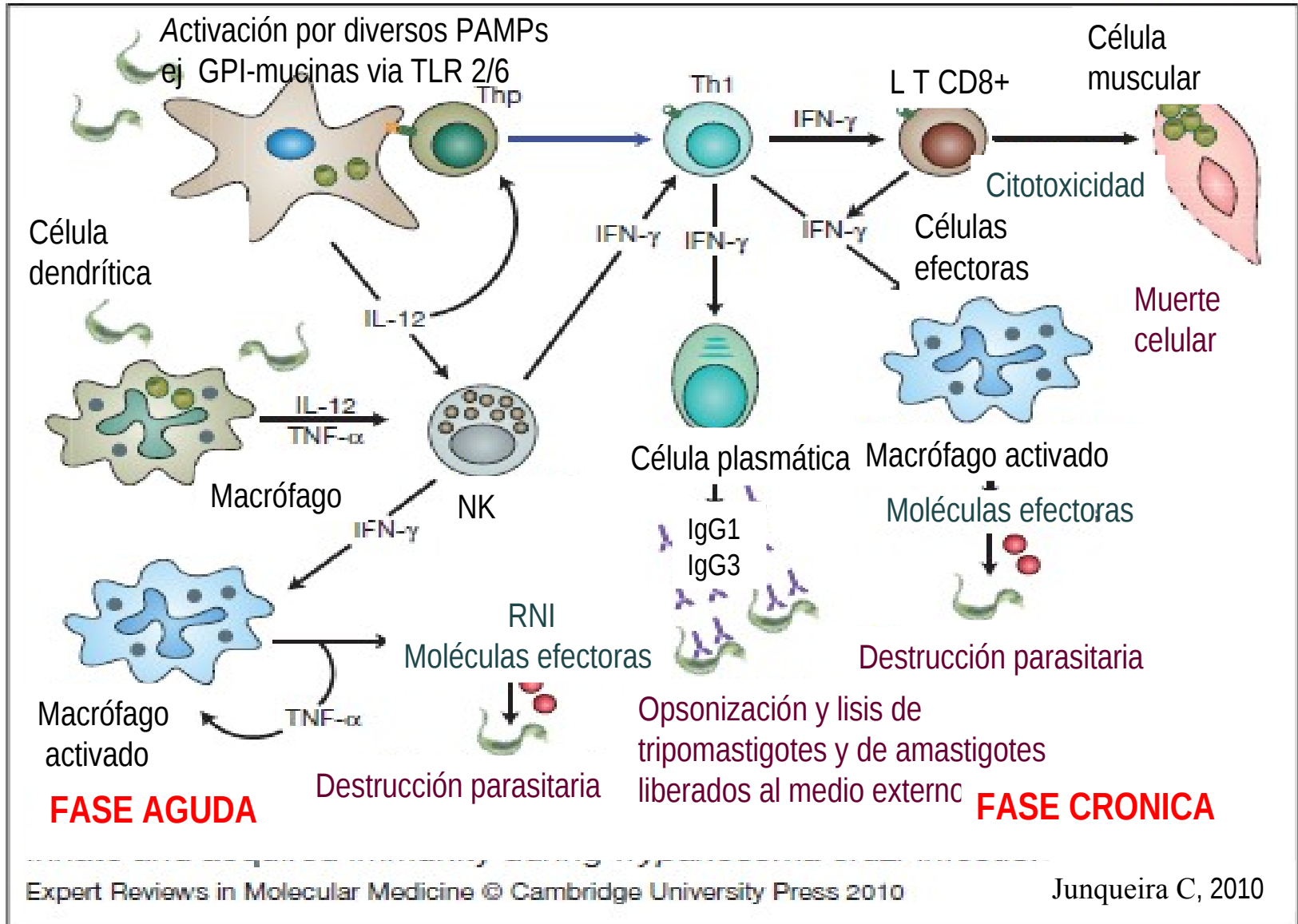
Respuesta Inmune



Control de la infección aguda

Inducción de metabolitos reactivos de oxígeno y nitrógeno que afectan la sobrevivencia del parásito

# 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*

## DISTRACCIÓN

HABITAT  
INTRACELULAR

SHEDDING (Ac)

CAPPING (Ag-Ac)

ACTIVACION  
POLICLONAL  
de LT y LB



## MODULACIÓN

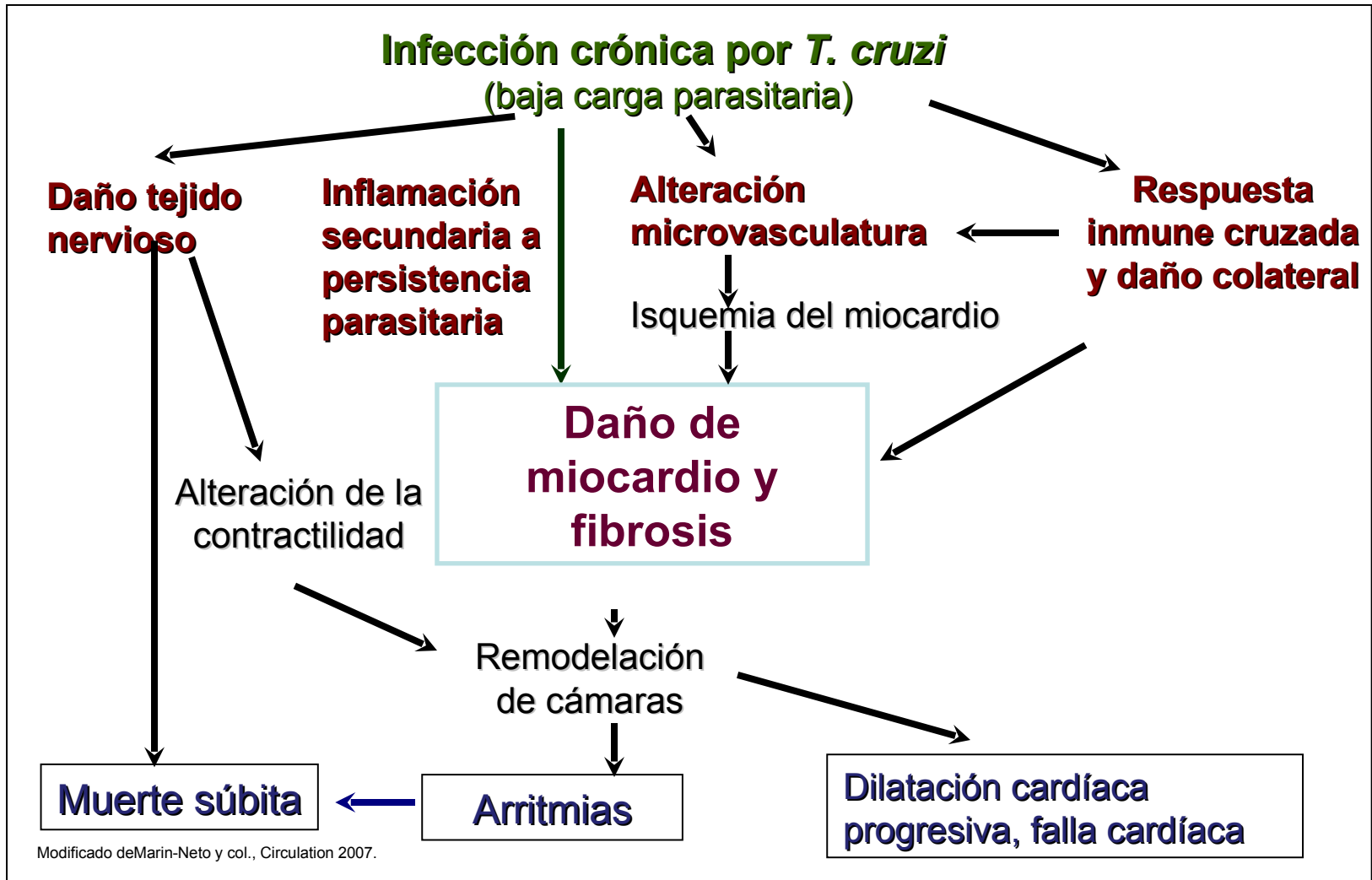
INHIBICIÓN DE MADURACION  
DE CELULAS DENDRÍTICAS

INDUCCIÓN DE IL-10

## DESTRUCCIÓN

APOPTOSIS  
DE TIMOCITOS

# La fisiopatogenia de la miocardiopatía chagásica crónica es multifactorial



# Leishmaniasis

Agente causal *Leishmania spp.*

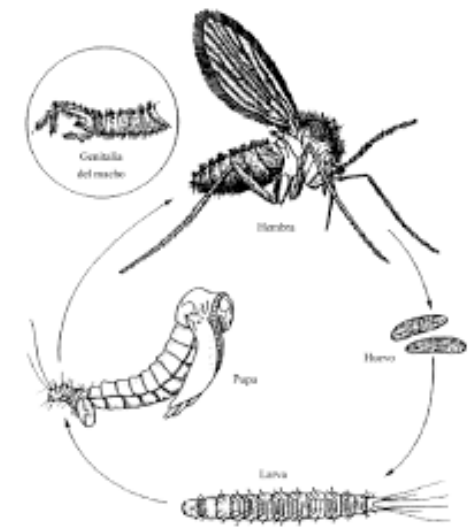
Zoonosis vectorial endémica en Argentina y Latinoamérica

Hospedador intermediario: *Phlebotomus spp* (Viejo Mundo) América

*Lutzomyia spp* (Nuevo Mundo) Europa, Asia,  
África



Figura 7. Lutzomyia

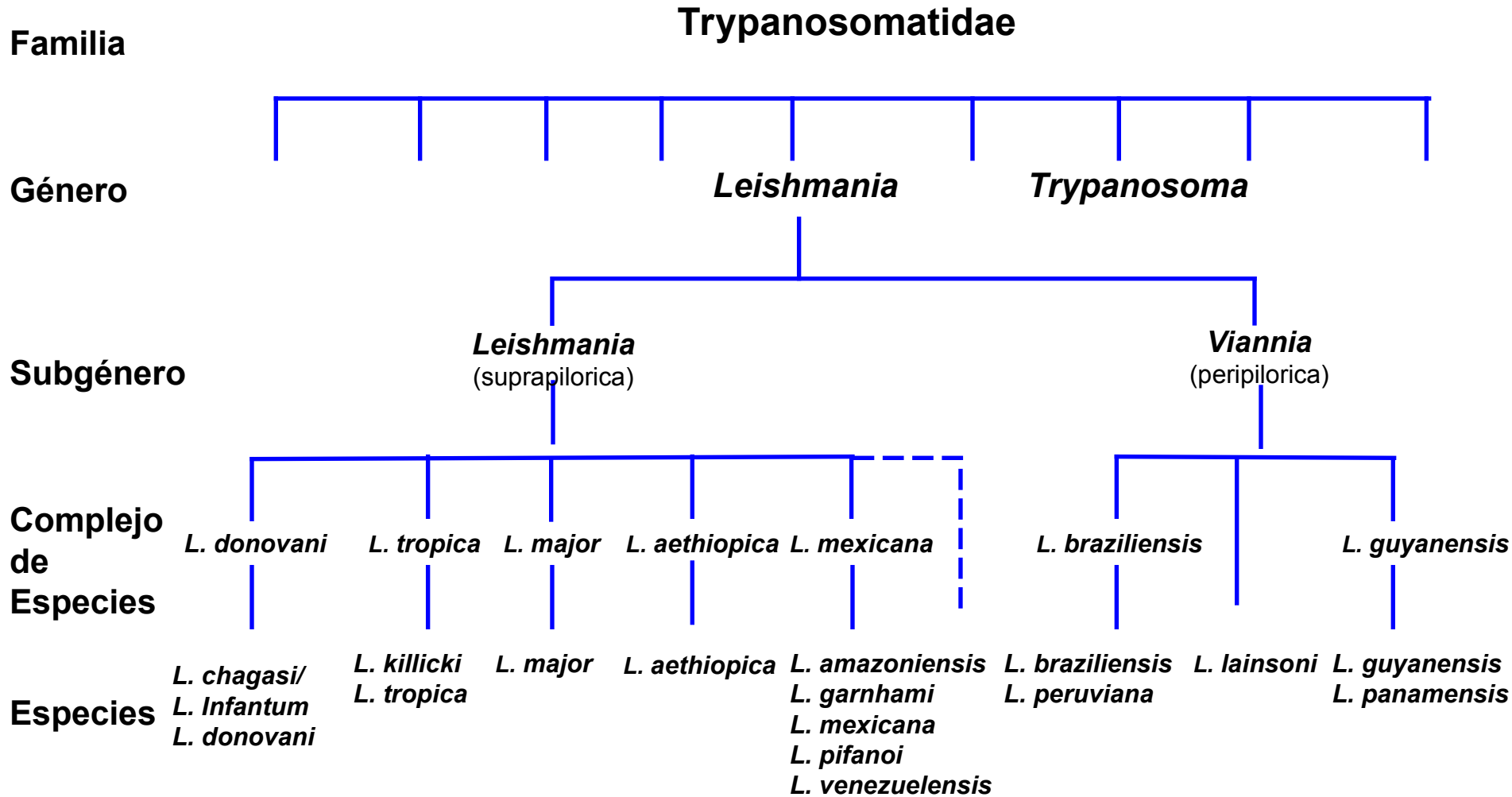


Hospedador definitivo: Humano

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.  
MUCOCUTANEA  
(LMC)

L. CUTANEA  
LOCALIZADA  
(LCL)

VISCERAL



*L. mexicana*  
*L. amazoniensis*



*L. braziliensis*  
*L. panamensis*

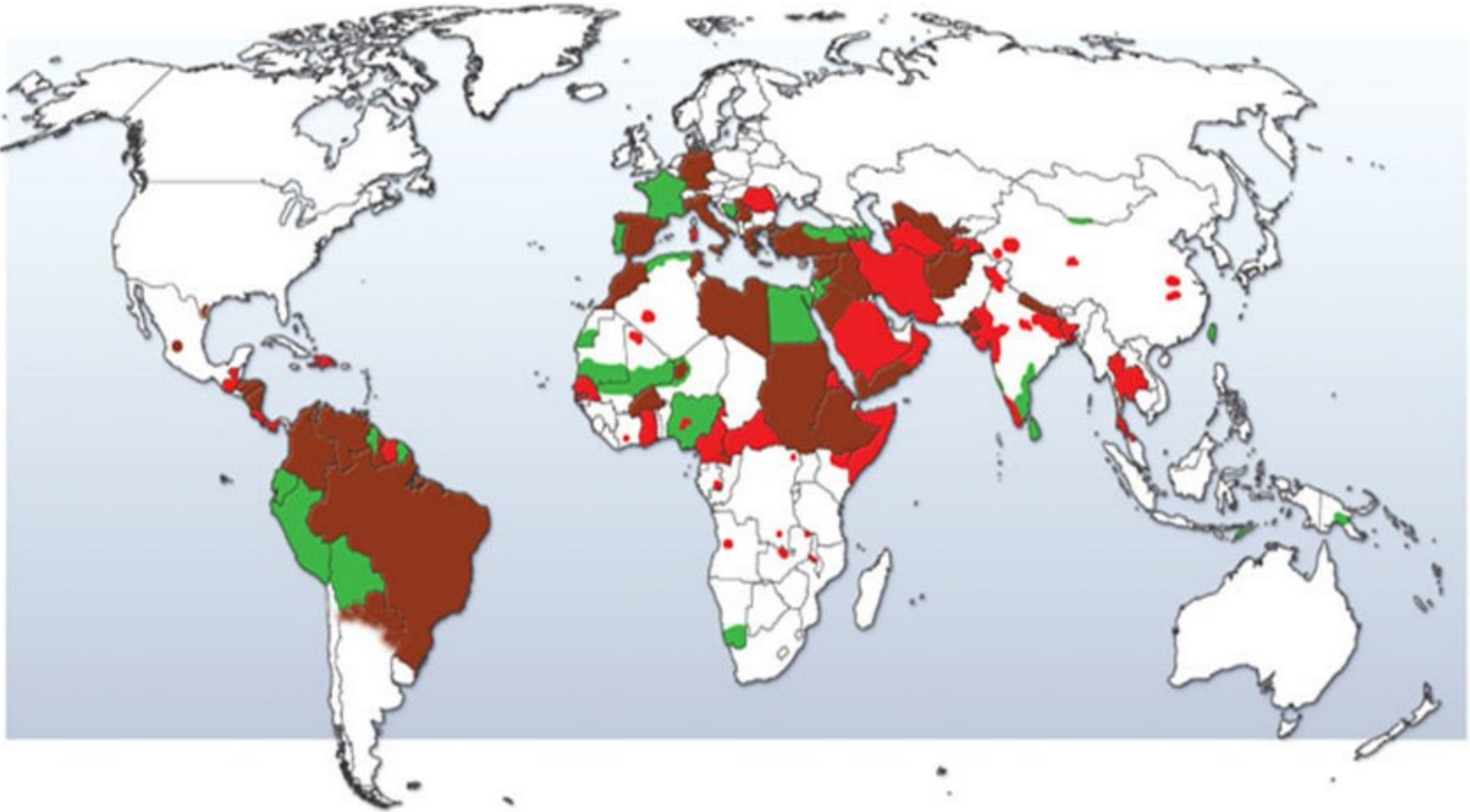


Especies de  
subgéneros  
*Leishmania*  
y *Viannia*




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

# Distribución global de Leishmaniasis




 Visceral Leishmaniasis

 Cutaneous Leishmaniasis

 CL and VL

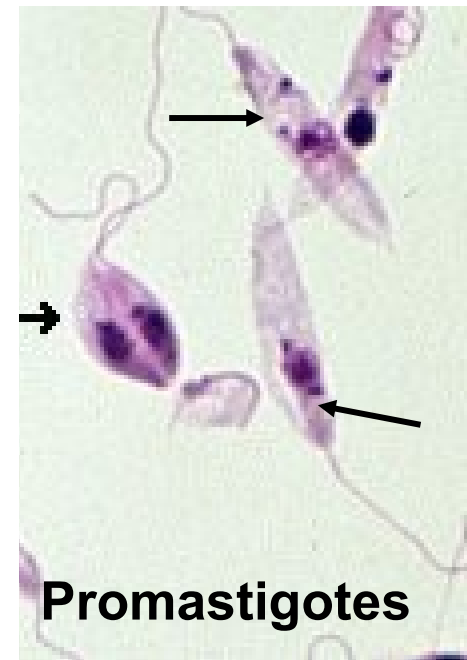
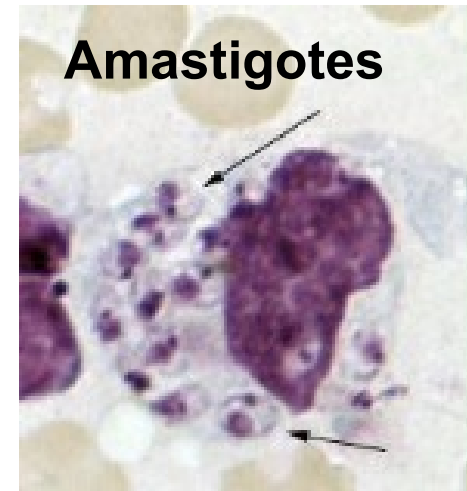
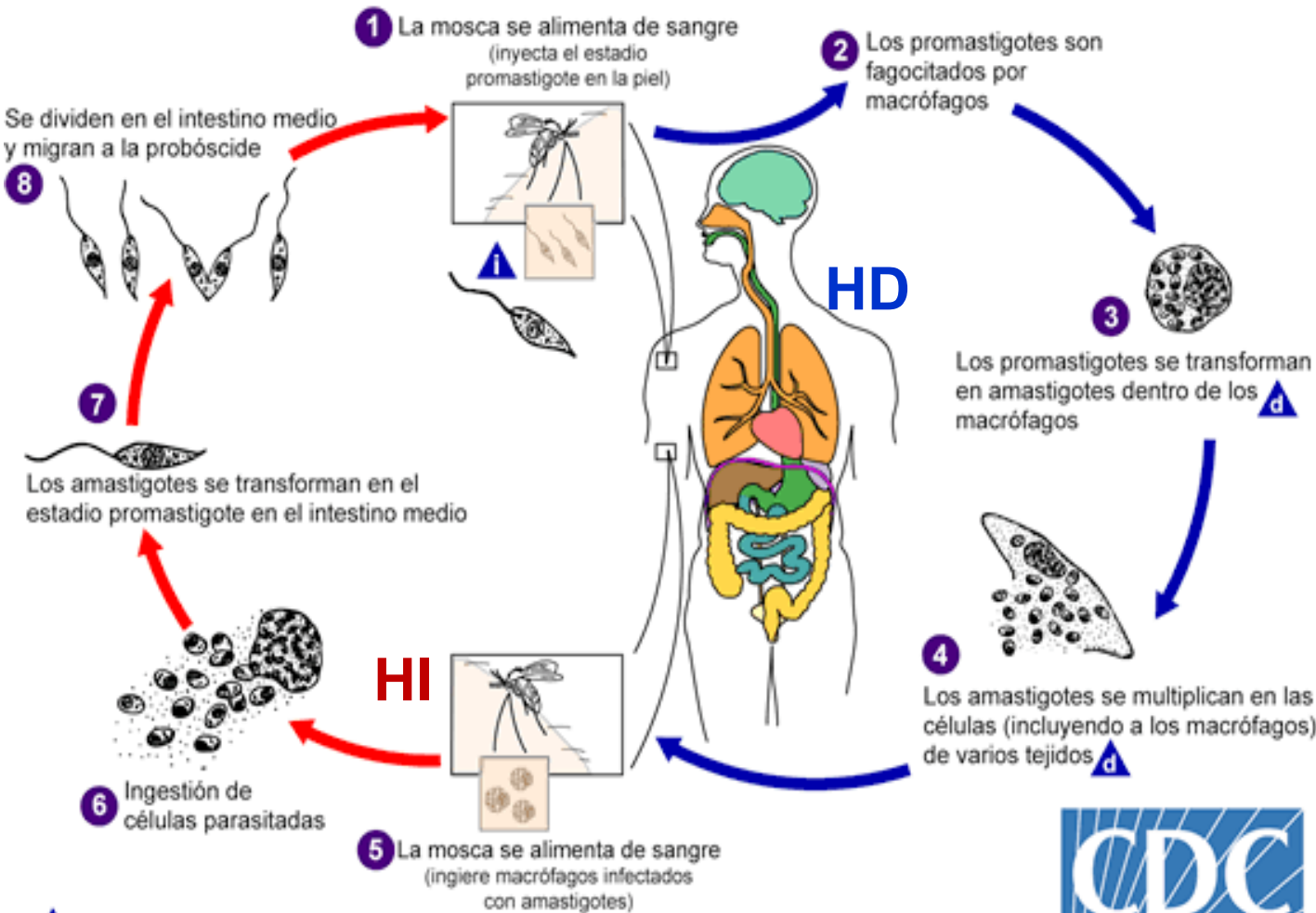
# Leishmaniasis en Argentina

|                   | LEISHMANIASIS CUTÁNEA   | LEISHMANIASIS VISCERAL  |
|-------------------|---|---|
| AGENTE ETIOLÓGICO | <i>L. braziliensis</i><br><i>L. amazonensis</i><br><i>L. guyanensis</i><br><i>L. panamensis</i> | <i>L. infantum</i> / <i>L. chagasi</i>  |
| VECTOR BIOLÓGICO  | <i>Lutzomyia neivai</i> y<br><i>L. whitmani</i>   | <i>Lutzomyia longipalpis</i>  |
| RESERVORIO        | Roedores, comadrejas,<br>mamíferos<br>silvestres  | <b>Perro doméstico urbano</b><br> |
| Transmisión       | Principalmente ciclos silvestres y peridomésticos.  | <b>Epidémica y urbana.</b><br>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



# Moléculas de *Leishmania* spp asociadas a virulencia

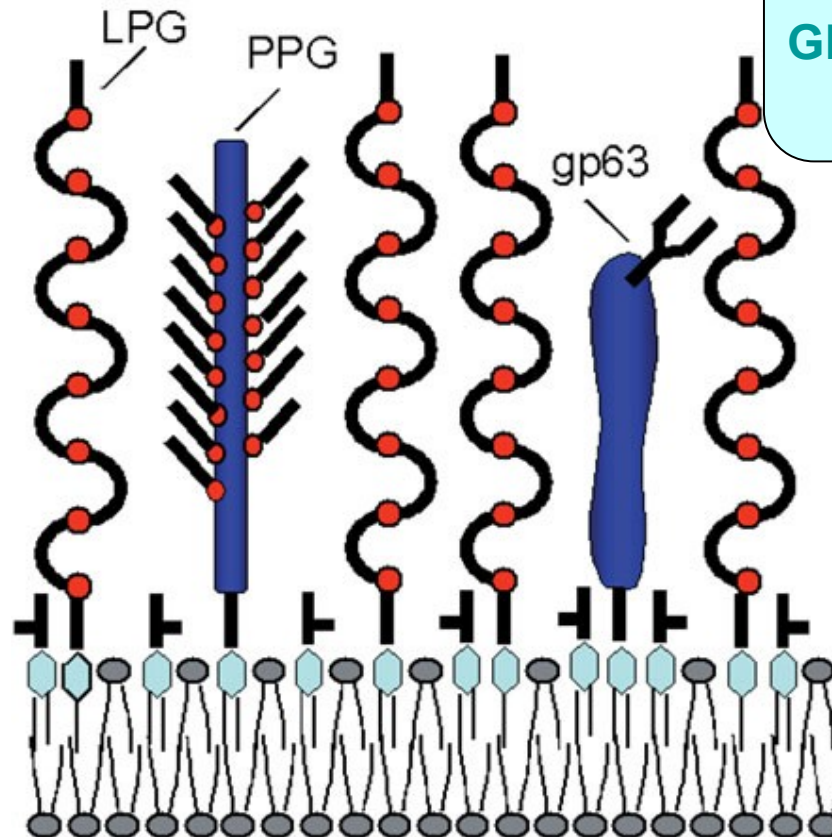
## LipoFosfoGlicano (LPG)

Glicolípido con anclaje GPI hiperglicosilado

## Proteofosfoglicano (PPG)

Glicoproteína de superficie/secretada

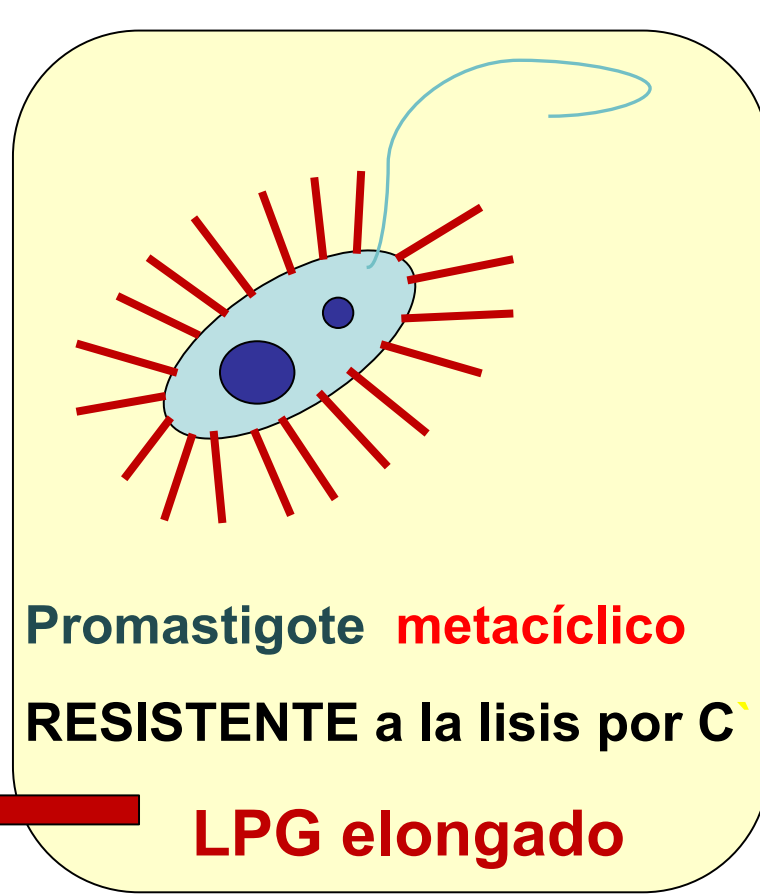
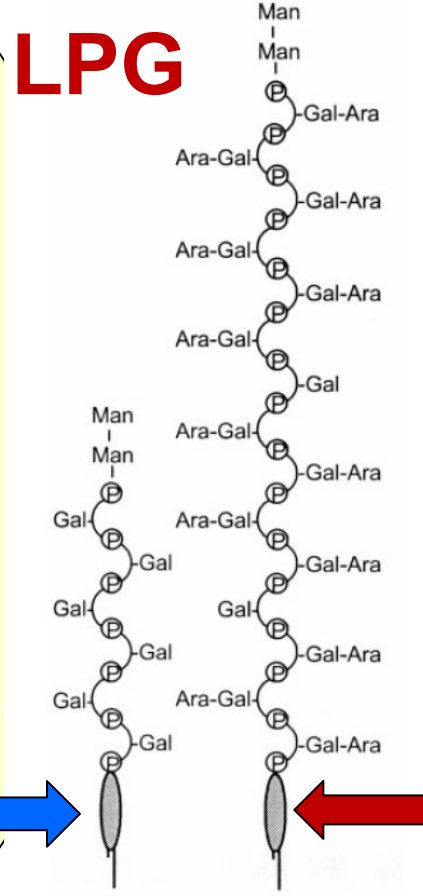
## Anclas Libres de GlicoFosfolinositidos (GPI)



## MSP o gp63

Glicoproteína con actividad metaloproteasa y anclaje GPI

# LPG y resistencia a la lisis mediada por complemento



**Diferenciación**  
**(en el vector)**

# 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 **MSP/gp63** → Clivaje de C3b a iC3b (forma inactiva)  
Inhibe lisis por complemento....pero promueve opsonización y fagocitosis por macrófagos vía CR1 y CR3

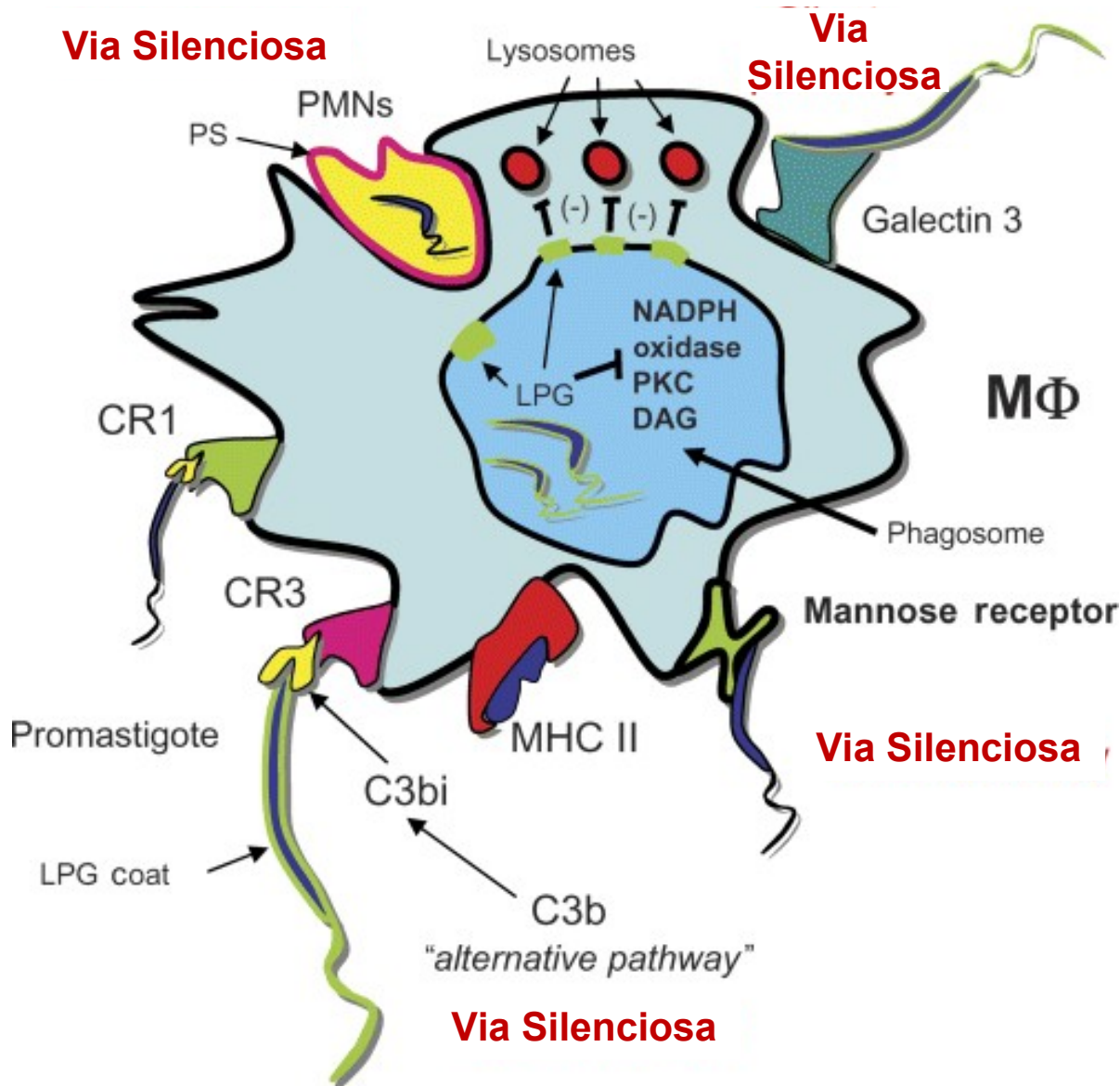
Proteínquinasas secretadas → Fosforilación de C3, C5, C9

Inhibe activación de vías clásica y alternativa del complemento

**PPG** → Depleción de componentes del complemento



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

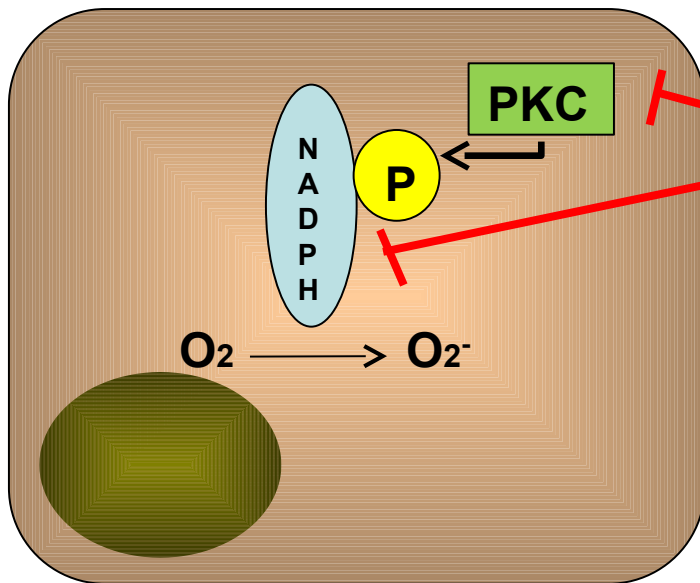


1. Vía CR3 y CR1
2. Vía receptores de manosa
3. Galectina 3
4. PMN apoptóticos (caballo de Troya)

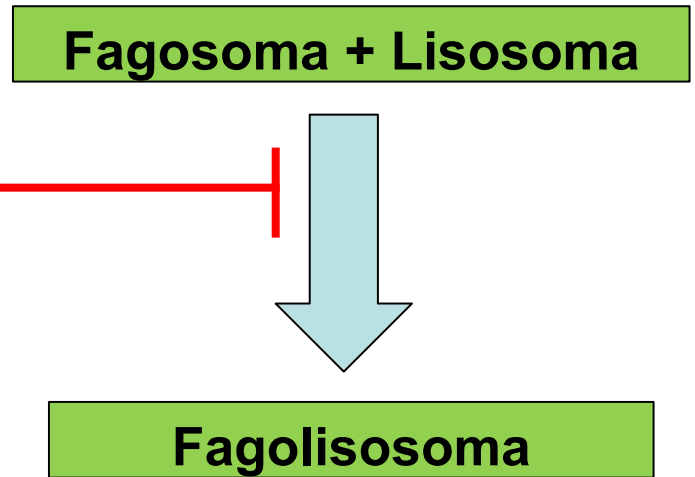
No promueven el estallido respiratorio

# 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 **alta** en el **promastigote** y se encuentra **disminuida** en el **amastigote**

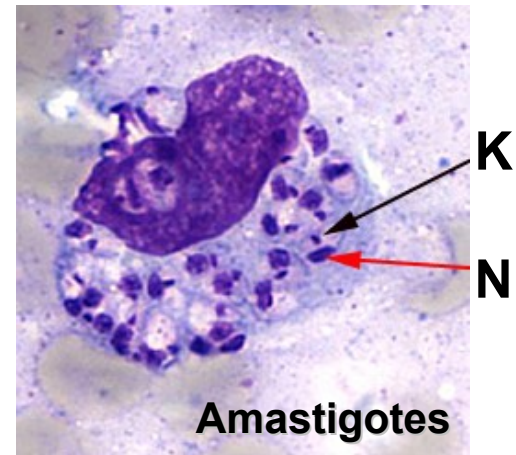
# Sobreviviendo dentro del fagolisosoma

## Diferenciación promastigotes a amastigotes

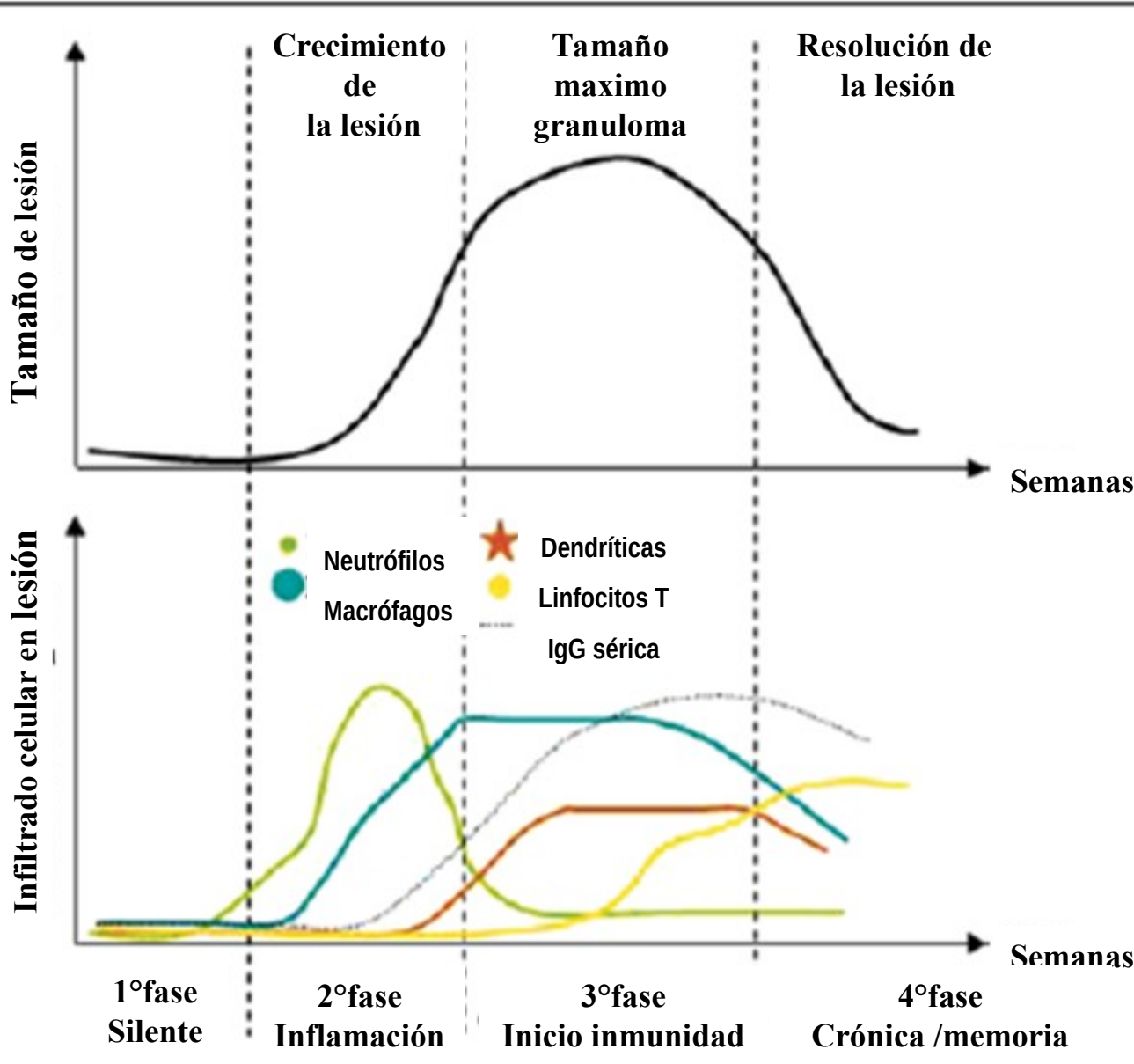
|                        |                    |   |   |
|------------------------|--------------------|---|---|
| <b>Promastigotes</b> → | sensibles          | } | pH ácido                                      |
| <b>Amastigotes</b> →   | <b>resistentes</b> |   | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , óxido nítrico |
|                        |                    |   | Enzimas lisosomales                           |
|                        |                    |   | Hidrolasas                                    |



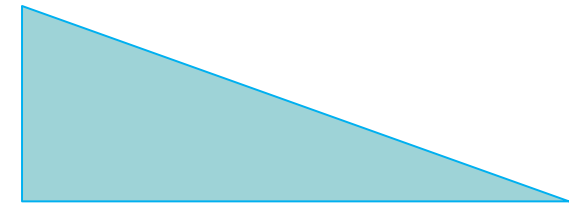
El amastigote es acidofílico y sobrevive dentro de la vacuola parasitófora en macrófagos infectados



# Leishmaniosis cutánea – Respuesta inmune



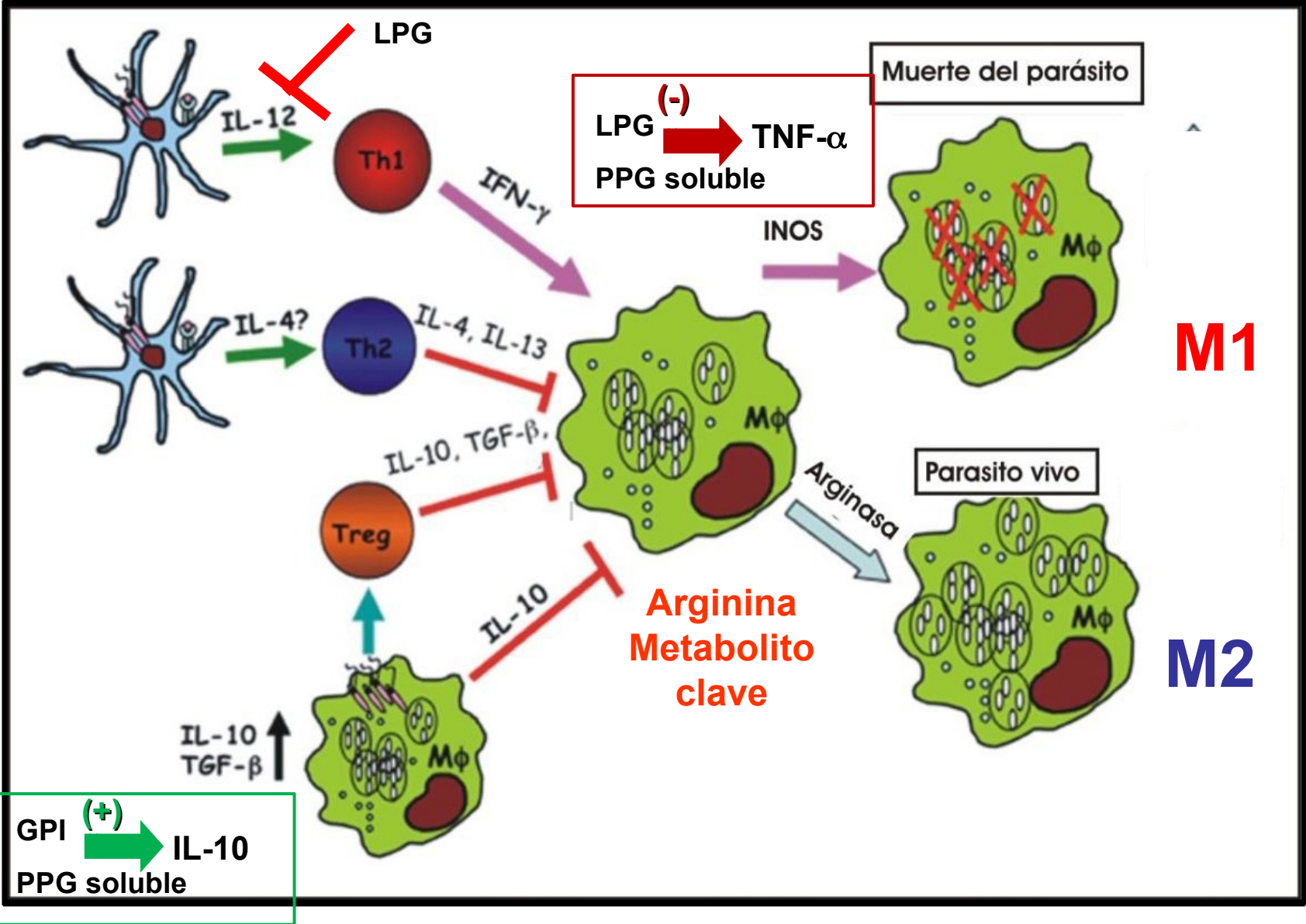
**Tamaño de lesión**  
(Respuesta a la presencia y multiplicación del parásito)



**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

**Diseminada**

LCD, VISCERAL



MUCOCUTÁNEA  
A RECIDIVANTE

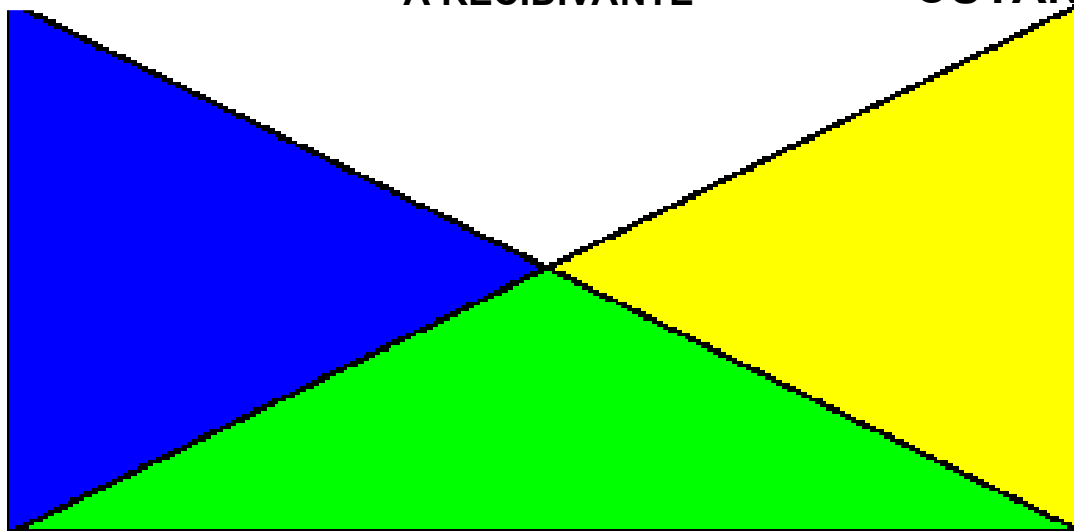
**Localizada cicatrizante**

CUTÁNEA

Th2



Th1



Parásitos



Intradermorreacción

-

+

+

Anticuerpos



# Leishmaniosis visceral

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

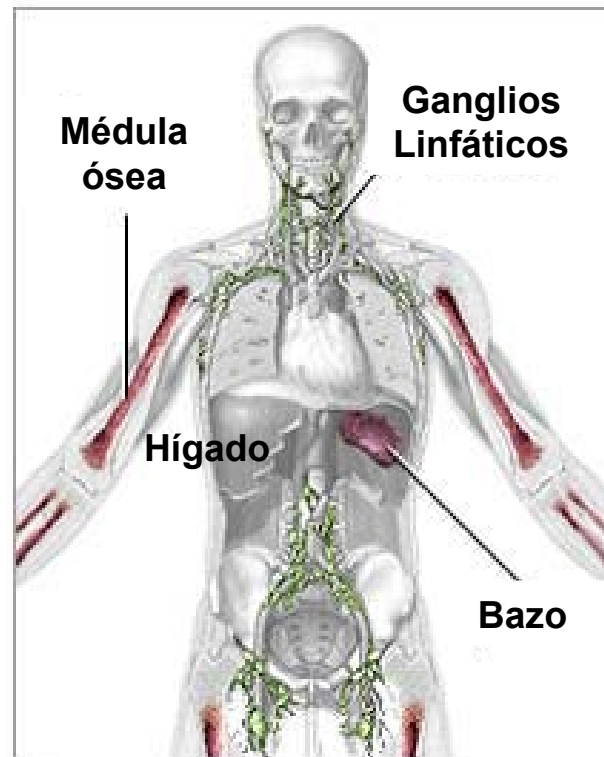
Las especies de *Leishmania* que causan la forma **VISCERAL** se diseminan sistémicamente para propagarse en los **MACRÓFAGOS** de los **ÓRGANOS INTERNOS** (a diferencia de las formas cutáneas que residen en macrófagos de la piel y ganglios).



Flebótomo



Úlcera en piel



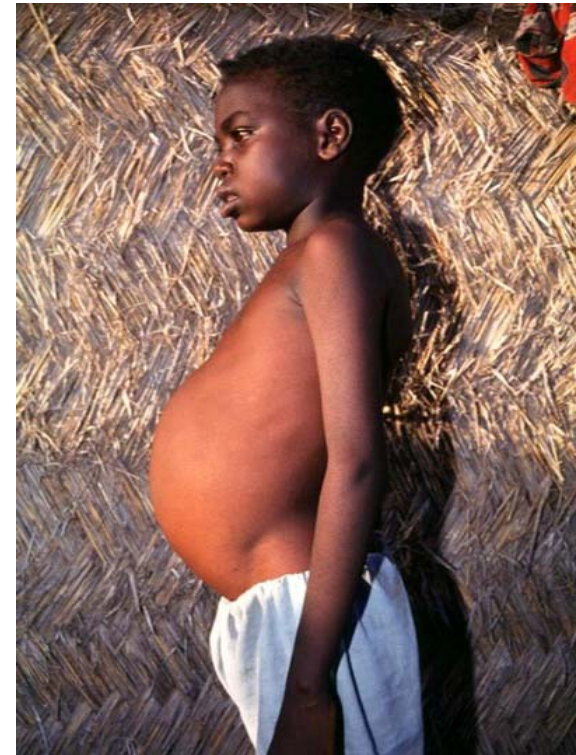
# Leishmaniosis visceral

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  
Anemia  
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