

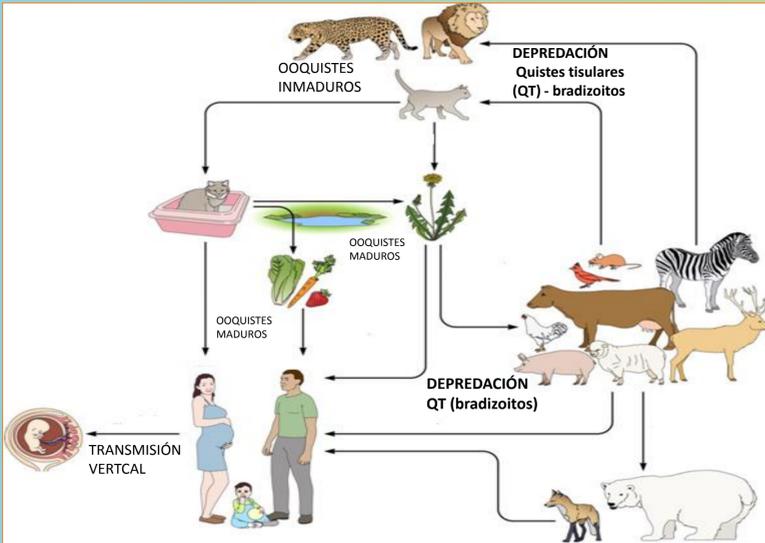
Un parásito intracelular: *Toxoplasma gondii*



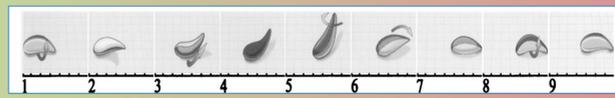
Estela del Mar Berdión Camaño

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

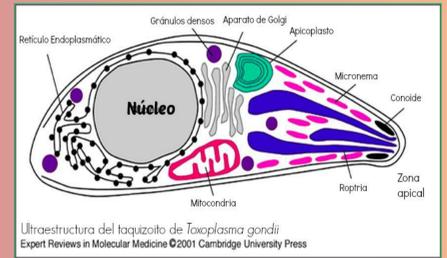
Toxoplasma gondii es un protozoo apicomplejo de ciclo biológico indirecto. Es muy común en el hombre y la infección es generalmente asintomática, aunque hay dos situaciones de alto riesgo asociados a inmunosupresión o primoinfección en gestantes ¹.



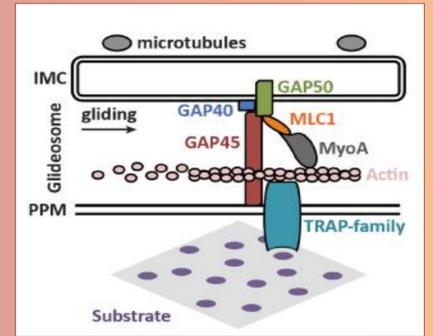
Son capaces de moverse de un modo muy peculiar denominado "gliding" - deslizamiento sustrato dependiente -, mediado por el GLIDEOSOMA, un motor complejo de miosina y actina, asociado al complejo de membranas interno y al citoesqueleto, y que a través de proteínas de adhesión se une a receptores de la membrana celular ^{15, 16, 17}.



MOVIMIENTO DE DESLIZAMIENTO ("GLIDING")
Morrisette NM and Sibley LD. Cytoskeleton of Apicomplexan Parasites. *Microbiol Mol Biol Rev* 2002, Vol 66, 1:21-381.



Ultraestructura del taquizoito de *Toxoplasma gondii*
Expert Reviews in Molecular Medicine ©2001 Cambridge University Press



ESTRUCTURA DEL GLIDEOSOMA
Sehgal A, Bettiol S, Pypaert M, Wenk MR, Kaasch A, Blader IJ, Joiner KA, Coppins I. Peculiarities of host cholesterol transport to the unique intracellular vacuole containing *Toxoplasma*. *Traffic* 2005; 6:1125-41.

CICLO BIOLÓGICO
Modificado de: Robert-Gangneux F and Dardé ML. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 2012, Vol 25, 2:264-296.

Cepa	Dosis Letal	Características
Tipo I	DL ₁₀₀ = 1 parásito	Más virulento, frecuente en enfermedad congénita en humanos
Tipo II	DL ₅₀ = 10 ³ parásitos	La más común en el hombre
Tipo III	DL ₅₀ = 10 ⁵ parásitos	La más frecuente en animales

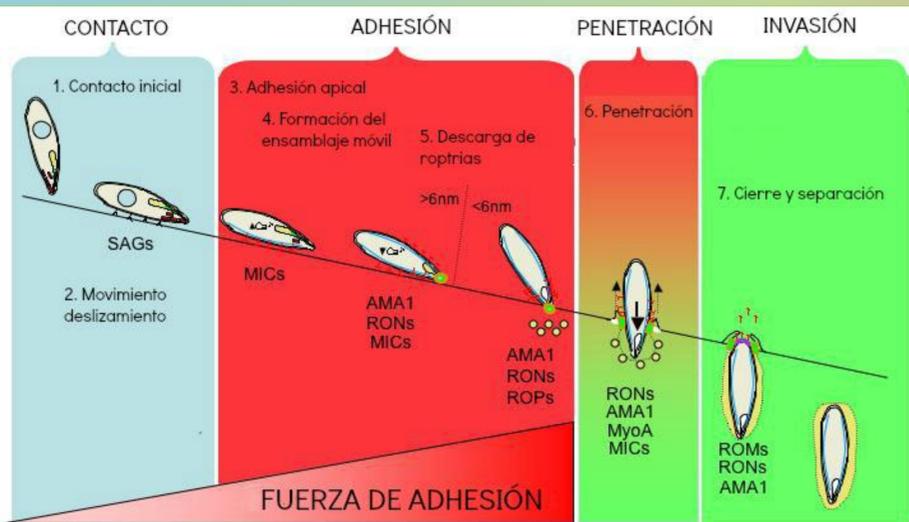
LÍNEAS CLONALES EN EL MODELO MURINO

Contacto e invasión

- Interacción de baja afinidad, mediada por proteínas de superficie del zoito (SAGs). Anticuerpos monoclonales antiSAG1 pueden bloquear parcialmente la invasión de los taquizoitos en cultivos celulares. La invasión también depende de otras SAG ^{20, 21, 22}.
- El aumento de calcio en el citosol produce la descarga de proteínas de los micronemas (MICs) que forman complejos sobre la superficie del zoito, que se unen a receptores de las células, jugando un papel fundamental en la adhesión y el movimiento ^{33, 34}.
- Se produce la liberación de proteínas del cuello de las roptrias (RON) que se unen a proteínas de los micronemas (AMA1) para formar el ensamblaje móvil, un complejo molecular que enlaza las membranas del zoito y la célula a invadir. El motor de actina-miosina, asociado a l complejo de membranas interno, generará la fuerza para la invasión ^{43, 44}.
- Se comienza a formar la vacuola parasitífera (VP) ⁴⁹.

Modificación de la célula invadida

- Se descargan las proteínas del bulbo de las roptrias (ROP) y de los gránulos densos (GRAs) que modificarán la vacuola parasitífera y la célula que la alberga, convirtiéndola en un hábitat idóneo para el parásito ⁴⁹.
- Se adquieren nutrientes del hospedador mediante poros en la MVP y una red túbulo-vesicular intravacuolar (HOST) ^{49, 54, 60}.
- El parásito situará la mitocondria y el retículo endoplasmático (RE) en las proximidades de la VP. ROP2 participa en el reclutamiento de la mitocondria, adquisición de esteroides, biogénesis de las roptrias, invasión, multiplicación y virulencia en ratón. Se cree que GRA3 y GRA5 están implicadas en el reclutamiento del RE ^{55, 56, 57}.



MODELO CONCEPTUAL DEL PROCESO DE INVASIÓN DE *Toxoplasma gondii*
Modificado de: Kafack BFC. Kinetic Modeling of Toxoplasma Invasion [Internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, 2006 [actualizado 4 Mayo 2006, citado Junio 2015]. Disponible en: <http://www.biostat.jhsph.edu/~bkafack/Bioinformatics/Introduction>.

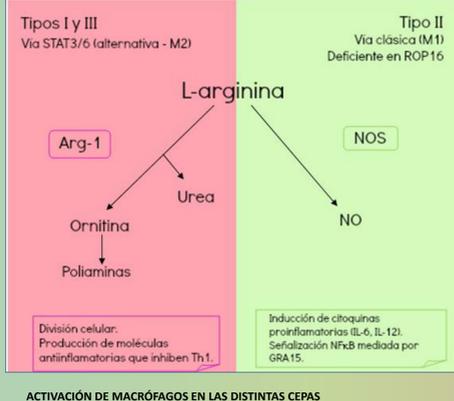
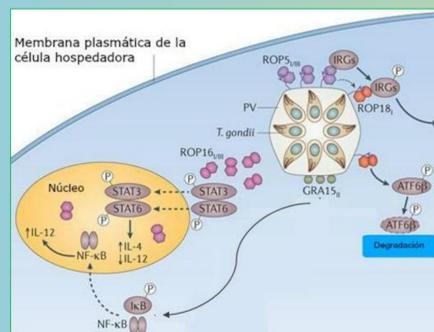
Factores de virulencia

ROP16 (núcleo) imita la acción de las JAKs del hospedador activando STATs. Los parásitos de las cepas de tipo I y III provocan una activación sostenida de STATs que conduce a la supresión de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-12) ^{77, 79, 80, 81, 82, 83}.

ROP16, aumenta los niveles de Arginasa-I, por activación alternativa de macrófagos vía STAT3/6, que conduce a la producción de moléculas antiinflamatorias que inhiben la respuesta Th1. La arginasa hidroliza la L-arginina para producir urea y ornitina y priva a los macrófagos del sustrato preciso para la producción de ON, esencial para la destrucción de patógenos intracelulares. La infección de macrófagos por cepas tipo II induce citoquinas proinflamatorias, como IL-6 o IL-12 (activación "clásica" de macrófagos - M1). En estos casos también se estimula el ambiente proinflamatorio por señalización NFκB (aumento de citoquinas proinflamatorias) mediada por **GRA15** ^{70, 77, 84, 85}.

ROP16 limita la inflamación intestinal por *T. gondii* ^{86, 87}.

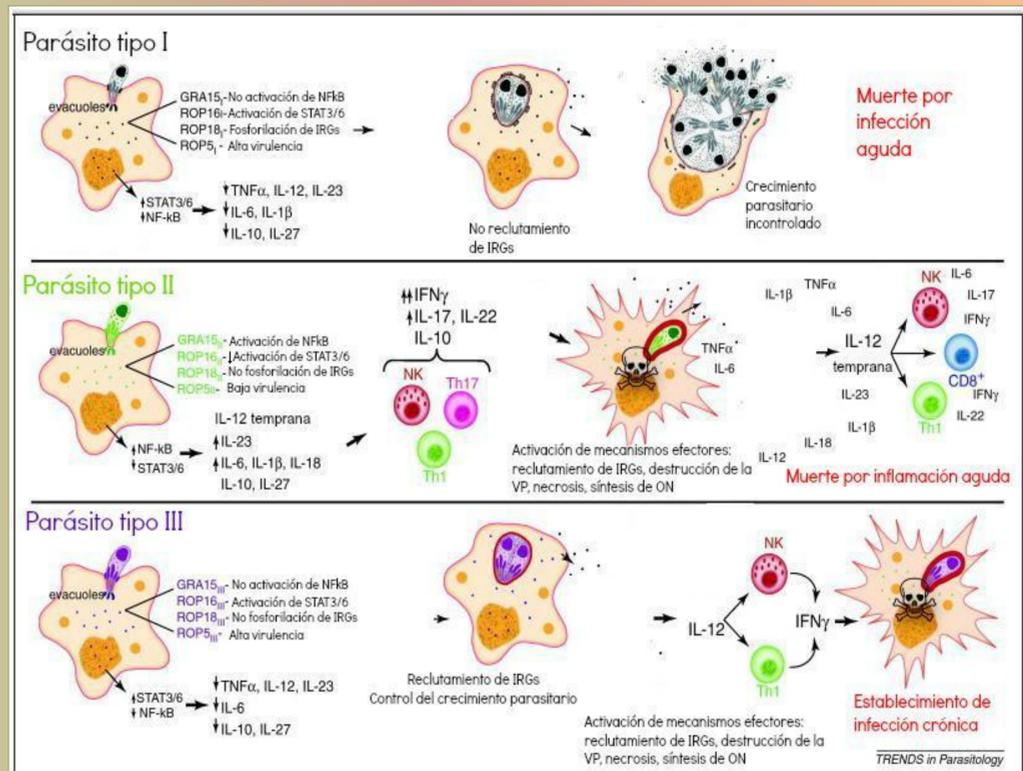
ACTIVIDAD DE ROP16 Y ROP18
Modificado de: Hunter CA & Sibley LD. Modulation of innate immunity by *Toxoplasma gondii* virulence effectors. *Nat Rev Microbiol* 2012, 10:766-778.



ROP18 modifica las respuestas innata y adaptativa. Fosforila GTPasas pequeñas p47, relacionadas con la inmunidad (IRGs) inducidas por IFNγ, que configuran el mecanismo de defensa intracelular en macrófagos y células dendríticas (modelo murino). Las IRGs se acumulan en la MVP produciendo su ruptura y la muerte del parásito. ROP18 fosforila las IRGs e impide la ruptura de MVP ^{93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100}.

Recientemente se ha caracterizado otra quinasa, **ROP17**, con un comportamiento similar. Tanto ROP18 como ROP17 forman complejos con la pseudokinasa **ROP5** ^{103, 104}.

ROP18 también inhibe el factor de transcripción **ATF6B**, localizado en el RE, condicionando la respuesta inmune adaptativa. La degradación de este factor se traduce en una menor producción de IFNγ por células T CD8+ y se ha relacionado con una posible presentación antigénica deficiente por parte de las células dendríticas y los macrófagos ^{105, 106}.



DIFERENCIAS ENTRE CEPAS DE *Toxoplasma gondii*.
Modificado de: Melo MB, Jensen KDC, Saeij JP. *Toxoplasma gondii* effectors are master regulators of the inflammatory response. *Trends Parasitol* 2011, Vol 27, 11:487-495.