

TRYPANOSOMA BRUCEI: MECANISMOS DE UN GRAN ESTRATEGA

Recuerdo que una vez la profesora de parasitología nos dijo: “Cuando un parásito puede permitirse vivir en la sangre y reproducirse, es porque dispone de mecanismos de parasitismo muy eficientes”, y tanto que sí. Os voy a hablar de un parásito que cuenta con una estrategia de evasión del sistema inmune realmente fascinante, y debido a la cual resulta prácticamente imposible fabricar una vacuna efectiva. Estoy hablando de *Trypanosoma brucei*.

T. brucei engloba a dos especies parásitas de humanos causantes de la tripanosomiasis africana, más conocida como “**enfermedad del sueño**”. Las dos especies patógenas para el hombre son *T. brucei gambiense* que causa la tripanosomiasis del África occidental (menos aguda) y *T. brucei rhodesiense* que causa la tripanosomiasis del África oriental (más aguda). Estas dos especies son morfológicamente indistinguibles.

No os voy a explicar el ciclo biológico de *T. brucei* (figura 2), lo único importante a saber aquí es que el parásito cuenta con dos fases generales en su ciclo de vida, una que realiza en el interior de la mosca tse-tse y otra que se lleva a cabo en el torrente sanguíneo del ser humano (forma hemática).

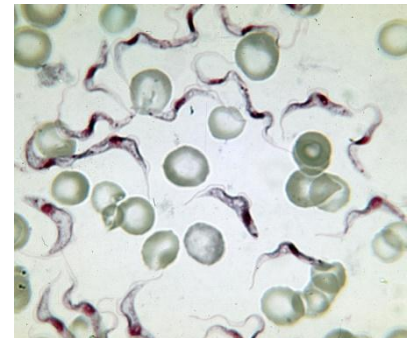


Figura 1. Células de *T. brucei* en sangre humana. Vía [wikimedia](#). Licencia [CC](#). Podéis encontrar más imágenes, así como información acerca de este parásito pinchando [aquí](#).

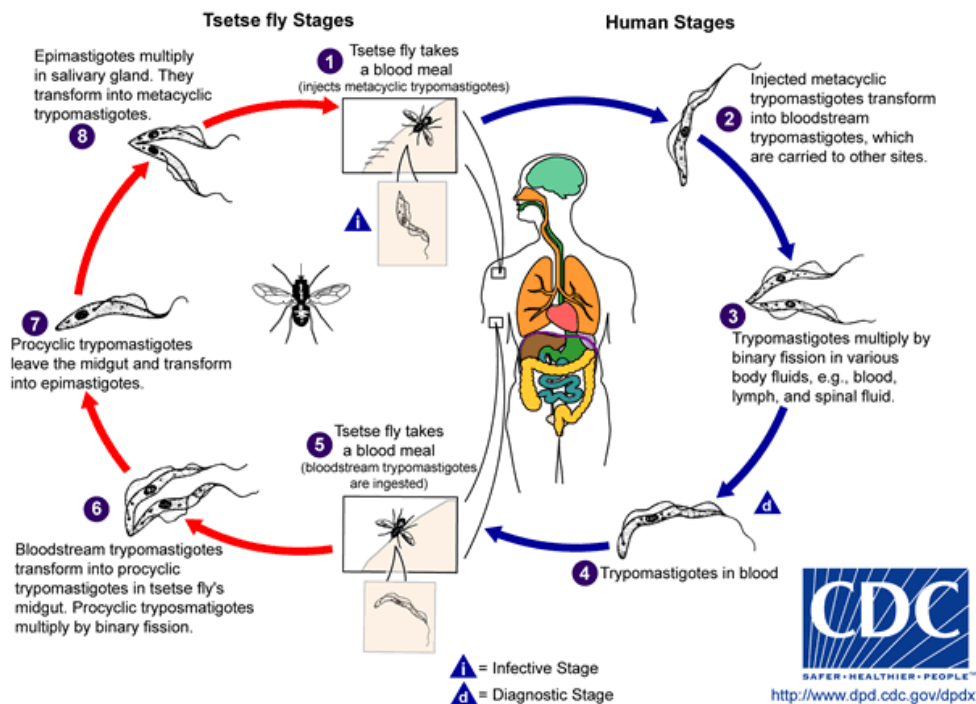


Figura 2. Imagen ilustrativa del ciclo biológico de *T. brucei*. Vía [wikimedia](#)

En la forma hemática el parásito se encuentra rodeado completamente por una capa de 10-15 nm de espesor sobre la membrana plasmática. Esta capa está formada por una glicoproteína muy variable y muy antigénica, conocida como **VSG**, de la que se encuentran unos 20 millones de moléculas en cada célula de *T. brucei*. Con este dato, es fácil pensar que el reconocimiento por parte de los anticuerpos del hospedador está asegurado; sin embargo logra escapar, ¿cómo lo hace? Lo veremos a continuación.

Si os digo que una única célula del parásito cuenta con más de 1.500 genes de VSG, pero que de los cuales solo expresa 1 en un momento dado, os preguntaréis entonces para qué necesita tener ese vasto repertorio genético, y gastar energía en mantenerlo, cuando solo va a utilizar uno de esos genes. Pues bien, ahí está la clave de la supervivencia del parásito en el torrente sanguíneo del ser humano.

Para protegerse del constante ataque del sistema inmune, *T. brucei* utiliza varios mecanismos:

- Por una parte modula la respuesta inmune innata y adaptativa del hospedador mediante un proceso, que aunque no está bien entendido aún, parece ser que depende de factores derivados del parásito.
- Por otro lado, los complejos anticuerpo-VSG que se forman en la superficie del parásito son internalizados rápidamente mediante endocitosis, con la consiguiente proteólisis del anticuerpo y el reciclaje de la VSG que vuelve de nuevo a la superficie en su estado original. De esta forma se produce una “autolimpieza” de la cubierta extremadamente rápida (se estima que se produce el reciclaje completo de la superficie de *T. brucei* cada 12 minutos).
- Por último, algunas células del parásito llevan a cabo un cambio en la expresión de la VSG, de forma que expresa una nueva VSG antigénicamente distinta a la anterior. Este mecanismo se conoce como “variación antigénica”.

Los dos primeros procesos permiten prolongar la supervivencia de *T. brucei* en la sangre mientras que el título de anticuerpos anti-VSG en el hospedador sea bajo. En el momento en que los anticuerpos aumenten solo podrán sobrevivir las células que hayan sufrido variación antigénica de VSG. Así, aquellos que consiguen expresar otra glicoproteína antigénicamente distinta no son reconocidos por los anticuerpos anti-VSG ya formados, pudiendo comenzar un nuevo ciclo de multiplicación hasta que se vuelvan a formar anticuerpos específicos contra esa VSG. Estos cambios sucesivos aseguran la supervivencia del parásito en el hospedador durante años y he aquí la importancia de mantener el repertorio de más de 1500 genes para esta glicoproteína.

Si estos mecanismos os han parecido sorprendentes, la base molecular que subyace a la variación antigénica de la VSG lo es todavía más.

Como he dicho anteriormente, para que ocurra el proceso de variación de la VSG, es clave que solo se exprese una en cada momento, y que el resto de los genes de VSG permanezcan silenciados. Aunque no se conocen exactamente los mecanismos de silenciamiento, parece ser que la epigenética, es decir, la remodelación de la cromatina juega un papel clave en este proceso.

En el genoma de *T. brucei* hay aproximadamente 15 sitios desde donde se transcriben los genes de VSG. Estas regiones se denominan sitios de expresión o ES y se encuentran en los telómeros de los cromosomas. Pero claro está, de estos 15 sitios de expresión solo uno estará activo, mientras que los demás deben estar silenciados. Además, no todo el repertorio de genes de VSG se encuentra en los ES, sino que la mayoría de los genes y pseudogenes están organizados en tándem en regiones próximas a los telómeros (subteloméricas).

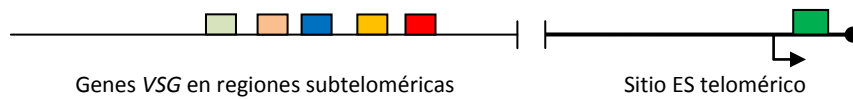
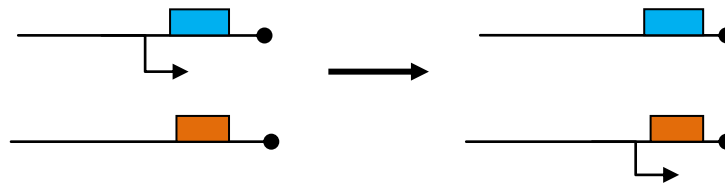


Figura 3. Representación general de un ES telomérico activo (con un gen de VSG) y de algunos genes VSG dispuestos en tándem en posiciones subteloméricas. El final del cromosoma (telómero) se representa con (●) y la transcripción con (→).

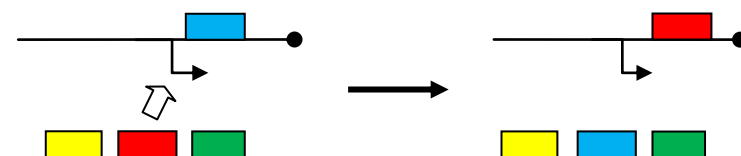
Hay dos modelos implicados en la conmutación de la VSG:

- Se puede dar un proceso de regulación transcripcional en el cual un ES activo es silenciado y un ES silenciado se vuelve transcripcionalmente activo. Este mecanismo solo es efectivo en las primeras fases de la infección, ya que solo permite acceder a la reserva limitada de los 15 sitios de expresión (ES).

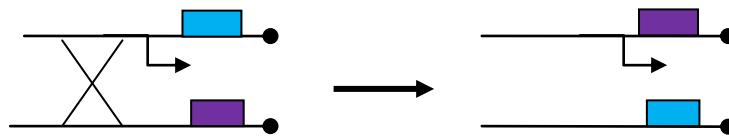


- El otro mecanismo está basado en reacciones de recombinación que mueven los genes VSG silenciados a los sitios de expresión. Se sabe que tres vías de recombinación son las que contribuyen al cambio de VSG.

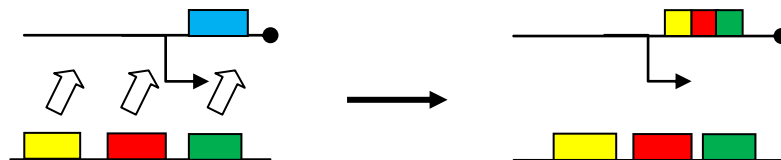
1. Conversión génica, donde un gen de VSG subtelomérico y silenciado es copiado y transferido a un sitio de expresión (ES) activo, reemplazando al gen de VSG antiguo.



2. Intercambio recíproco entre los telómeros, donde se produce un entrecruzamiento entre los extremos de los cromosomas de forma que se mueve un VSG telomérico a un ES activo y el VSG previamente activo se moviliza al otro cromosoma (inactivo).



3. Combinación de porciones de al menos dos pseudogenes para producir un VSG mosaico. Esta vía permitiría generar nuevas glicoproteínas, aunque hay discusiones acerca de la importancia que tiene.



Aquí se exponen de forma general cómo suceden estos procesos, pero lo cierto es que no están esclarecidos totalmente y la realidad resulta todavía más compleja.

¿Y todo esto a qué viene? Pues a que, como se ha dicho antes, aunque la VSG sea muy antigénica y fácilmente reconocible por el sistema inmunitario del ser humano, la conmutación que llevan a cabo los genes de esta glicoproteína hace que cualquier vacunación sea imposible. Por eso es necesario buscar vías alternativas para atacar a este parásito.

Recientemente se ha encontrado un receptor de inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) en unos compartimentos celulares de *T. brucei* denominados “acidocalcisomas”, el cual difiere considerablemente del receptor de IP_3 que se encuentra en los mamíferos. Este receptor actúa liberando calcio al citosol, y parece ser esencial para el crecimiento y el establecimiento de una infección eficiente por parte del parásito. Una de las posibles vías de tratamiento se podría dirigir hacia el bloqueo de este receptor, aunque aún se necesita investigación adicional para poder obtener resultados concluyentes.

Asimismo, la aclaración de los mecanismos subyacentes de la conmutación de la VSG podría revelar vías bioquímicas diferentes de las del hospedador que sean susceptibles de ser atacadas.

Aunque poco a poco se están descubriendo posibles dianas a través de las cuales hacer frente a este parásito, aún no hay conclusiones claras y se necesita investigación adicional hasta poder establecer las bases de un posible tratamiento; y así, con un poco de suerte, acabar con una enfermedad que seguramente, y esta es mi opinión, si se diera con más frecuencia en nuestro mal llamado primer mundo nos recordaría a una historia de otro tiempo.

REFERENCIAS

- Horn D, McCulloch R (2010). *Molecular mechanisms underlying the control of antigenic variation in African trypanosomes*. Current Opinion in Microbiology. 13: 700-705.
- Huang G, Bartlett P J, Thomas A P, Silvia N, Moreno J, Docampo R. (2013). *Acidocalcisomes of Trypanosoma brucei have an inositol 1,4,5-triphosphate receptor that is required for growth and infectivity*. PNAS 110(5) : 1887-1892.

- Manna P T, Kelly S, Field M C (2013). *Adaptin evolution in kinetoplastids and emergence of the variant surface glycoprotein coat in African trypanosomatids*. Molecular phylogenetics and evolution. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ympev.2013.01.002>.
- Morrison L J, Marcello L, McCulloch R (2009). *Antigenic variation in the African trypanosome: molecular mechanisms and phenotypic complexity*. Cellular Microbiology 11(12): 1724-1734.
- Navarro M, Peñate X, Landeira D (2007). *Nuclear architecture underlying gene expression in Trypanosoma brucei*. Trends in Microbiology. 15(6): 263-270.
- Rudenko G (2011). *African trypanosomes: the genome and adaptations for immune evasion*. Essays Biochem. 51: 47-62.
- Rudenko G (2010). *Epigenetics and transcriptional control in African trypanosomes*. Essays Biochem. 48: 201-219.
- Schwede A, Carrington M (2010). *Bloodstream form trypanosome plasma membrane proteins: antigenic variation and invariant antigens*. Parasitology. 137: 2029-2039.