



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

ENDOSIMBIOSIS VIRUS Y PARÁSITOS

Autor: Ana Lira Olmos

DNI: 53665231-K

Fecha: Junio 2019

Tutor: Alexandra Ibañez Escribano

INDICE

1. Resumen.....	2
2. Abstract.....	3
3. Introducción.....	4
4. Objetivos.....	5
5. Material y Metodos.....	6
6. Resultados y discusión	6
6.1. Virus que utilizan a los parásitos como vectores	6
6.2. Virus que modifican la virulencia del parásito	7
A. Virus que disminuyen la virulencia del parásito.....	7
a. <i>Giardia</i> virus.....	7
B. Virus que aumentan la virulencia del parásito.....	9
b. Virus de <i>Trichomonas vaginalis</i>	9
7. Conclusiones.....	16
8. Bibliografía	17

1. RESUMEN

Cuando un virus “parasita” o invade a un parásito (que se convierte en el hospedador del virus o “microhospedador”), no siempre ejerce un efecto negativo en el mismo, pudiendo llegar a ser hasta beneficioso, ya que debemos considerar también la relación que existe entre este último y el hospedador (hospedador del parásito o “macrohospedador”), creándose de esta manera entre estos tres organismos (virus-parásito-hospedador) una relación triangular mucho más complicada [1].

Esta endosimbiosis virus-parásitos lleva consigo una serie de consecuencias: que el parásito sea utilizado como vector para la transmisión y propagación del virus, o que el virus modifique la patogenicidad del parásito, haciéndolo hipovirulento o hipervirulento para el macrohospedador.

Cuando un parásito se comporta como vector o vehículo de un virus, facilita que el hospedador se infecte a su vez de dicho microorganismo, además de que el sirve como reservorio del virus al cual brinda protección frente a las condiciones ambientales externas. Este es el caso de las amebas de vida libre, que son capaces de albergar en su interior adenovirus, responsables de enfermedades como conjuntivitis, diarrea, neumonía, etc [1] que se transmitirán al hospedador cuando éste se exponga a su medio ambiente.

También se habla del caso de *Trichomonas vaginalis* (causante de la infección de transmisión sexual o ITS de origen no viral de mayor morbilidad en el mundo), ya que se ha visto que tiene la capacidad de albergar en su interior virus [2] como el del herpes simplex tipo II o el VIH, haciendo mucho más fácil que las personas que sufran de trichomoniosis puedan padecer a su vez estas infecciones víricas.

Diversos estudios han determinado que la infección de *Giardia* (protozoo intestinal y principal causante de la ‘diarrea del viajero’) por GLV (*Giardia lamblia* virus) modifica la patogenicidad de este parásito, teniendo un efecto perjudicial en el mismo al disminuir su capacidad de sobrevivir en el interior del hospedador, ya que modifica su apariencia, haciéndolos no adherentes al intestino delgado y dificulta su crecimiento pues los hace incapaces de dividirse [3].

En el caso de *Trichomonas vaginalis*, la presencia de TVV (*Trichomonas vaginalis* virus) altera la expresión de las cisteín-proteasas, que son factores de virulencia del parásito y además, se relaciona con desarrollo de resistencia a los 5-nitroimidazoles y a una clínica concreta; por lo que infección viral podría otorgarle a este parásito un aumento de la virulencia con respecto al hospedador.

Palabras clave: virus, parásito, endosimbiosis, *Trichomonas vaginalis*, TVV, *Giardia*, GLV, vector, amebas de vida libre, patogenia, hipovirulencia, hipervirulencia.

2. ABSTRACT

When a virus "parasitizes" or invades a parasite (which becomes the host of the virus or "microhost"), it does not always have a negative effect on it, and may even be beneficial, since we must also consider the relationship that exists between the parasite and the host (host of the parasite or "macrohost"), creating between these three organisms (virus-parasite-host) a triangular relationship much more complicated [1].

This virus-parasite endosymbiosis carries with it a series of consequences: parasite can be used as a vector for the transmission of the virus, or the virus can modify the pathogenicity of the parasite, making it hypovirulent or hypervirulent for the macrohost.

When the parasite behaves like vector or vehicle of the virus, it facilitates that the host becomes infected of this microorganism, in addition, it serves like reservoir of the virus and offers it protection in front of the external environmental conditions. This is the case of free-living amoebae, which are capable of harboring adenoviruses inside, they are responsible for diseases such as conjunctivitis, diarrhea, pneumonia, etc. [1] that will be transmitted to the host.

The case of *Trichomonas vaginalis* (cause of the sexually transmitted infection or STI of non-viral origin with the highest morbidity in the world) is also discussed, since it has been found to have the capacity to house viruses [2] such as herpes simplex type II or HIV, making it much easier for people suffering from trichomoniosis to be able to suffer these viral infections at the same time.

Several studies have determined that the infection of *Giardia* (intestinal protozoa and the main cause of "traveler's diarrhea") by GLV (*Giardia lamblia* virus) modifies the pathogenicity of this parasite, having a detrimental effect because it decrease their ability to survive inside the macrohost, since it modifies its appearance, making them not adherent to the small intestine and difficult its growth because they turn incapable of dividing [3].

In the case of *Trichomonas vaginalis*, the presence of TVV (*Trichomonas vaginalis* virus) alters the expression of cysteine-proteases, which are factors of virulence of the parasite and also, is related to the development of resistance to 5-nitroimidazols and a specific clinic; so viral infection could give this parasite hypervirulence with respect to the macrohost.

Key words: virus, parasite, endosymbiosis, *Trichomonas vaginalis*, TVV, *Giardia*, GLV, vector, free-living amoebas, pathogenesis, hypovirulence, hypervirulence.

3. INTRODUCCIÓN

Los parásitos son organismos que se caracterizan por vivir a expensas de otro (al que utilizan para cubrir algunas de sus necesidades vitales básicas), que se denomina huésped, dicha asociación cursa con un deterioro de la salud huésped a favor del parásito.

Según el lugar que ocupan en relación al cuerpo del hospedador, podemos clasificarlos en: endoparásitos o parásitos intracelulares (protozoos y helmintos), ectoparásitos o parásitos extracelulares (generalmente artrópodos) y mesoparásitos (poseen una parte del cuerpo en el exterior del hospedador y otra en el interior).

Según su capacidad para vivir sin el huésped se dividen en: parásitos obligados (aquel que necesita al huésped para poder completar su ciclo vital) o parásito facultativo (aquel que es capaz de completar su ciclo vital sin necesidad del huésped, por lo que pueden llevar a cabo una vida libre).

En este trabajo vamos a centrarnos en los protozoos, que son microorganismos unicelulares eucariotas (núcleo celular diferenciado por una membrana), con capacidad de movimiento (bien por flagelos, pseudópodos o cilios); además, muchas especies tienen la capacidad de formar quistes o esporas resistentes para poder afrontar y sobrevivir a condiciones ambientales adversas o bien para facilitar su propagación. La mayoría son cosmopolitas (se propagan por todo el mundo), mientras que otras son de distribución más limitada [4]. La palabra protozoo viene del griego proto (primero) y zoo (animal), ya que fueron las células más sencillas que en un principio se consideraban animales.

Los virus son agentes infecciosos acelulares de tamaño microscópico formados por material genético envuelto en una estructura proteica que sólo pueden replicarse en el interior de una célula viva, utilizando para ello las herramientas de síntesis de la propia célula invadida. De esta manera, los virus son parásitos intracelulares obligados, ya que no pueden reproducirse, y, por lo tanto, prosperar, sin invadir a otro organismo. Infectan a todos los tipos de seres vivos: animales, hongos, plantas, bacterias y arqueas. Por lo tanto, un virus puede infectar (parasitar) a un parásito.

Se sabe de la existencia de parásitos infectados por virus desde hace décadas, gracias a estudios llevados a cabo con microscopios electrónicos que detectaron lo que se conoce como VLP (“virus-like particles”), donde estos virus se describían como “agentes infecciosos submicroscópicos” obtenidos de extractos de células infectadas [5].

Las primeras VLP que se descubrieron fueron las de *Entamoeba histolytica* [6] y *Leishmania hertigi* [7], pero el primer virus de un protozoo que realmente se estudió y caracterizó bioquímicamente (identificándolo como un virus ds-RNA “double-stranded RNA”) fue el virus de *Trichomonas vaginalis* o TVV [8], lo que dio lugar a múltiples estudios sobre otros parásitos infectados por virus como *Giardia lamblia* [9] y *Leishmania spp.* [10] y [11]

Cuando un virus “parasita” o invade a un parásito (que se convierte en el hospedador del virus o “microhospedador”), no siempre ejerce un efecto negativo en el mismo, incluso puede ser beneficioso, ya que debemos considerar también la relación que existe entre este último y el hospedador (hospedador del parásito o “macrohospedador”), creándose de esta manera entre estos tres organismos (virus-parásito-hospedador) una relación triangular mucho más complicada [1]. Por lo tanto, el efecto que el parásito cause en el hospedador (en este caso nos vamos a centrar en los humanos) va a depender tanto del propio parásito que le esté infectando (microhospedador), como del virus que esté infectando al parásito a su vez, luego va a ser un factor muy importante a la hora de determinar la patogenia del mismo, las manifestaciones clínicas que va a ocasionar al hospedador y la estrategia a llevar a cabo para poder combatirlo.

Diferenciamos dos tipos de consecuencias de que un virus infecte a un parásito [1]:

- Que el virus modifique la patogenicidad del parásito, bien incrementándola (hipervirulencia) o bien disminuyéndola (hipovirulencia). Cuando se produce hipervirulencia el virus se convierte en otro “arma” con la que el parásito puede atacar, causando más daño en el hospedador y dando lugar a manifestaciones clínicas más graves o resistencias nuevas. Sin embargo, cuando se produce hipovirulencia, la presencia del virus modifica al parásito de tal manera que atenua la patogeneicidad del mismo con respecto al hospedador.
- Que el parásito sea utilizado como vector o vehículo para la transmisión del virus, facilitando que un hospedador se infecte con dicho microorganismo a su vez. Además, en estos casos, el parásito se comporta como reservorio del virus al cual brinda protección frente a las condiciones ambientales externas.

Por lo tanto, aunque en la mayoría de las ocasiones los virus se han estudiado como patógenos, en este trabajo vamos a poder observar como en algunas ocasiones resultan beneficiosos para los seres que invaden (microhospedador o parásito) y como esto condiciona la relación entre el parásito y el hospedador. [13]

4. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es analizar los diferentes efectos que se producen en la relación entre el hospedador y el parásito con respecto a la patogenia del mismo cuando este último está a su vez infectado por un virus; así como estudiar el papel que tienen los parásitos que están infectados por virus en la transmisión de estos últimos al comportarse como vectores o vehículos de estos agentes infecciosos.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Para poder analizar la influencia de la presencia de virus infectando a parásitos en la relación de este último con el hospedador, el presente estudio se centró en dos ámbitos: por un lado, la determinación de la variación de la patogenia de los parásitos infectados, y por otro, la posibilidad de comportarse como vectores de estos agentes infecciosos.

Con este fin, se han revisado una serie de estudios, haciendo una recopilación bibliográfica de los mismos para su posterior comparación y discusión, tomando diversas fuentes de información tales como: Google Académico, PubMed y Sciencedirect.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. VIRUS QUE UTILIZAN A LOS PARÁSITOS COMO VECTORES

Diversos estudios han analizado cómo los parásitos se pueden comportar como vehículos o vectores para la transmisión de un virus, facilitando así que un hospedador se infecte con dicho microorganismo a su vez, además, en estos casos los parásitos se comportan también como reservorio del virus y le brindan protección frente a las condiciones ambientales externas. Algunos ejemplos de este fenómeno son:

a. Amebas de vida libre

Las amebas de vida libre (protozoos), incluyendo *Acanthamoeba spp.*, son muchas veces capaces de infectar a los humanos cuando estos se exponen a su entorno de forma directa (sobre todo suelo y agua dulce), convirtiéndose así en parásitos oportunistas [14]. Algunas de las enfermedades que producen estos parásitos son encefalitis y queratitis amébrica.

Se ha visto [13], que estas amebas son capaces de albergar en su interior adenovirus responsables de enfermedades como conjuntivitis, diarrea, neumonía, etc [1]. De esta manera, las amebas protegen al virus de los ambientes adversos sirviendo tanto como de reservorio como de vector, ya que pueden sobrevivir en su interior durante largos periodos de tiempo [15] y de esta manera llegar a infectar a los hospedadores.

b. *Trichomonas vaginalis*

Algunos autores han estudiado la capacidad de *Trichomonas vaginalis* de comportarse como vector de otras infecciones [16] y [17] ya que se ha comprobado que este parásito es capaz de fagocitar células infectadas por retrovirus y por herpes simplex tipo II al encontrar VPL en el interior de las vacuolas y citoplasma del mismo.

Se vió que el virus del herpes simplex tipo II se mantuvo viable en el interior del protozoo durante 6 días [18]. Este parásito tiene la capacidad de fagocitar linfocitos, por lo que en el caso de que éstos estuvieran invadidos por VHI-1, el virus podría incorporarse y

transmitirse a través de *T. vaginalis* [2]. Hasta el momento no se ha podido demostrar que estos virus puedan replicarse en el interior de este protozoo, pero al poder sobrevivir en el interior de los mismos durante un cierto periodo de tiempo, hace que el parásito se convierta en un transportador pasivo o vector de estos agentes infecciosos. Este hecho, junto con la inflamación local que ocasiona el parásito en el hospedador, explica que la infección por *Trichomonas vaginalis* favorezca la transmisión de otras ITS como gonorrea, papilomavirus o VIH entre otras.

6.2. VIRUS QUE MODIFICAN LA VIRULENCIA DEL PARÁSITO

A. VIRUS QUE DISMINUYEN LA VIRULENCIA DEL PARÁSITO

En la mayoría de los casos los virus que infectan a otros organismos actúan como seres patógenos, y por lo tanto deterioran la calidad de vida de su hospedador al hacerle algún tipo de daño. Luego, uno de los posibles efectos de que un virus infecte a un parásito es que éste tenga una menor virulencia con respecto al hospedador (hipovirulencia) ya que pueden verse afectados diversos mecanismos de patogenicidad.

c. *Giardia virus*

Giardia duodenalis (*intestinalis* o *lamblia*) es el protozoo que más comúnmente parasita el intestino delgado y es uno de los principales responsables de la “diarrea del viajero” [18].

Se trata de un parásito cuya morfología (Ilustración 1) es muy característica, ya que la forma adulta (trofozoíto) tiene un tamaño de 15 a 20 μm , forma pirizoide, dos núcleos en la parte anterior, un gran cariósoma central, disco succionario (que permite la fijación del parásito a la superficie del epitelio intestinal) y ocho flagelos; además son muy característicos los cuerpos medios, que son reservas de tubulina que forman la llamada “sonrisa de *Giardia*”. Carece de mitocondrias y de Aparato de Golgi, pero posee mitosomas. Se alimenta por fagocitosis y pinocitosis del contenido del intestino del hospedador que parasitan. Se multiplican por simetrogonia. Cuando el trofozoíto se enquista, pliega la parte posterior del cuerpo formando un quiste oval que tiene un tamaño de más o menos 10 μm de ancho y 15,5 μm de ancho. Los núcleos se dividen siendo los quistes maduros tetranucleados que se posicionan en uno de los polos, también presenta elementos de naturaleza microtubular (axonemas flagelares, cuerpos medios y fragmentos del disco succionario). Lleva a cabo una proxilación conservadora, de modo que cuando se desenquiste únicamente tiene que reorganizarse.

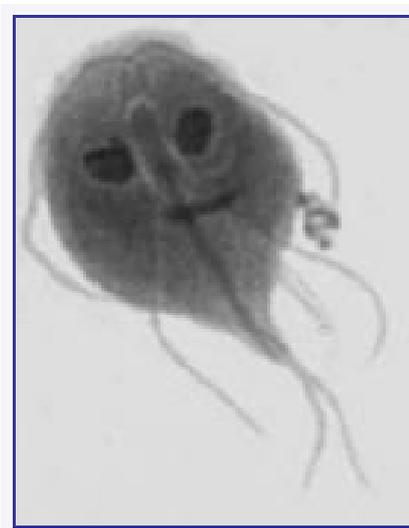


Ilustración 1: imagen microscópica de *Giardia duodenalis*

Es un parásito monoxeno (sólo vive en un hospedador) que presenta un ciclo de vida directo. Se trata de una zoonosis, ya que este parásito infecta tanto al hombre como a otros mamíferos (perros, gatos y animales salvajes). Se transmite por la ingesta de quistes (formas infectantes) bien a través de agua o comida que haya sido contaminada con las heces de un hospedador infectado, o bien por transmisión directa (de persona a persona). Presenta un periodo de incubación desde 1 a 45 días. Las enzimas gástricas del hospedador comienzan a desencadenar el proceso de desenquistamiento, llegando en forma de trofozoítos al intestino, donde se adhieren al epitelio intestinal debido a la presión negativa ejercida por el disco succionario y ayudándose de los flagelos. La localización preferente es el duodeno, e incluso el yeyuno, pero pueden darse casos en los que se extienda por el intestino e incluso llegue a los conductos biliares. Si el tránsito intestinal es normal, los trofozoítos son arrastrados al intestino grueso, dándoles tiempo a enquistarse, expulsándose al exterior en forma de quistes cuando las heces son firmes; pero cuando el tránsito intestinal no es normal y está acelerado, no le da tiempo al parásito a enquistarse y se expulsan los trofozoítos, que, al no ser las formas de resistencia ni las formas infectantes, mueren.

El cuadro clínico de la infección con este parásito va desde ser un portador asintomático (40% de los casos) a causar diarreas graves y problemas de malabsorción intestinal, además de dolor abdominal, déficit de lactasa secundarios, esteatorrea, flatulencias, náuseas, anorexia, pérdida de peso, fiebre, malestar general, etc [19] que duran de 1 a 2 semanas. La diarrea es el síntoma más común, pudiendo llegar a ser más o menos intensa, pero no va a ir acompañada de sangre en heces.

La giardiasis es una enfermedad de carácter cosmopolita, aunque prevalece más en áreas del mundo con condiciones higiénico-sanitarias deficientes [20]. Se estima que causa más de 280 millones de casos al año, siendo la población infantil la que más afectada se ve.

El diagnóstico se puede realizar de varias maneras: observación al microscopio de quistes o trofozoítos (mucho menos frecuente) de muestras obtenidas a partir de heces concentradas y/o jugo duodenal, detección de antígenos, inmunofluorescencia indirecta (IFI) con anticuerpos monoclonales en heces o bien mediante técnicas de RCP (replicación en cadena de la polimerasa). También se utiliza el Entero-Test (Ilustración 2) que consiste en una cápsula acoplada a un hilo, esta se traga y se queda adherida al duodeno, a continuación, se saca tirando del cordel, realizando un aspirado duodenal a partir del cual se podrán observar los trofozoítos al microscopio.



Ilustración 2: Entero-test.

Los fármacos de elección para el tratamiento de la infección de *Giardia* en humanos son los nitroimidazoles (metronidazol y tinidazol) y el abendazol, ya que el parásito tiene un metabolismo anaerobio o microaerófilo, permitiendo atacar a los mitosomas de los mismos [21]. Las pautas posológicas más frecuentes son: Tinidazol 2 g oral en dosis única (en niños 50 mg/kg) o Metronidazol 250 mg/8h oral (en niños 15mg/kg/día con un máximo de 750 mg/día)

durante 5 días. En ambos casos al cabo de una semana puede que sea necesario repetir el tratamiento.

Este parásito puede verse infectado por un virus dsRNA (double-stranded RNA) de la familia Totiviridae llamado GLV (*Giardia lamblia virus*) [22]. Se trata de un virus sin envoltura y no segmentado, que fue descubierto en 1986 [9]; se trata de un virus específico de *Giardia lamblia* que no infecta a otros parásitos. El virus GLV es el único virus protozoario que se conoce hasta la fecha que es capaz de transmitirse de manera eficiente por el medio extracelular [23]. Actualmente no se sabe con seguridad si la infección de *Giardia* por GLV afecta a la relación parásito-hospedador [9], aunque los estudios llevados a cabo en cultivos axénicos de algunas cepas de *Giardia lamblia* parecen indicar que la presencia de grandes cantidades de partículas virales de GLV halladas en el parásito (5×10^5 VLP por célula) tiene un efecto perjudicial para la supervivencia del parásito (hipovirulencia), ya que modifica su apariencia, haciéndolos no adherentes al intestino delgado y dificulta su crecimiento pues los hace incapaces de dividirse, aunque no se observó lisis [23]. Sin embargo, en este caso, se observó que la sensibilidad al metronidazol no se correlaciona con la presencia de infección por GLV, a diferencia de lo que sucede en *Trichomonas vaginalis* [24].

B. VIRUS QUE AUMENTAN LA VIRULENCIA DEL PARÁSITO

Tradicionalmente los virus se han estudiado como patógenos que infectan a un organismo y les hacen algún tipo de daño, sin embargo, estudios más recientes han demostrado que los virus pueden incluso llegar a ser beneficiosos para sus hospedadores, ya que pueden proporcionarle no solo funciones adicionales que mejoren su calidad de vida y/o facilidad de supervivencia, sino que en algunas ocasiones estos virus son esenciales para el desarrollo del ciclo del vida del hospedador, llevando a cabo una relación simbiótica con beneficio mutuo entre estos dos microorganismos (mutualismo). Estos virus se conocen como “virus buenos” [12] y se han observado en muchos organismos diferentes (bacterias, hongos, animales, plantas y parásitos).

d. Virus de *Trichomonas vaginalis*

Trichomonas vaginalis es el agente causal de la tricomoniasis. Tiene una clínica muy variable, ya que puede cursar de forma asintomática o producir síntomas graves como, irritación, inflamación severa, edema y eritema de la pared vaginal, hemorragias puntiformes, prurito, disuria (dolor al orinar), dispareunia (dolor durante el coito) y flujo anormal maloliente. El ser humano su único hospedador y afecta tanto a hombres como a mujeres, sin embargo, la mayoría de las infecciones en hombres son asintomáticas, por lo que se convierten en portadores sanos de la enfermedad y dificultando su diagnóstico y tratamiento.

Este parásito coloniza el epitelio escamoso del tracto genitourinario (vagina, uretra y glándulas parauretrales), pero también puede encontrarse en el cérvix, la próstata y las glándulas de Bartolino. Las investigaciones científicas de las últimas décadas han demostrado que la gravedad de esta ITS es debida no tanto a la clínica sino a las consecuencias derivadas de su

padecimiento. En embarazadas, *T. vaginalis* puede ocasionar graves complicaciones, como rotura de las membranas, riesgo de parto prematuro y nacimiento de un bebé de bajo peso. También existe la posibilidad de contaminar al neonato durante el parto, pudiendo ocasionar tanto infecciones genitourinarias como pulmonares con consecuencias graves. Además, este protozoo es capaz de sobrevivir a la congelación, por lo que podría ser transmitido por inseminación artificial.

Así mismo, la inflamación local que ocasiona el parásito favorece la transmisión de otras ITS (infecciones de transmisión sexual) como gonorrea, papilomavirus o VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) entre otras. Además, es un factor de riesgo en el desarrollo de lesiones neoplásicas de cérvix y próstata [25], ya que la presencia de este parásito y la inflamación crónica que produce en el hospedador, junto con la activación de ciertos genes, puede llevar al desarrollo de estos tipos de cáncer.

Se trata de un protozoo de forma ovalada (Ilustración 3) o piriforme (aunque su morfología y tamaño varían en función de las condiciones ambientales del medio en el que se encuentre tales como pH, temperatura, presencia de nutrientes o presión osmótica) que presenta cinco flagelos, cuatro de los mismos libres en el extremo anterior y el quinto formando la membrana ondulante sin extremo terminal libre. Esta estructura es la que le permite moverse, aunque también tiene la capacidad de emitir pseudópodos que a su vez le permiten englobar y fagocitar glóbulos rojos para su digestión (aparte de otro tipo de células). Presenta un solo núcleo situado en la parte anterior y un axostilo (formado por microtúbulos) que sobresale por el extremo posterior, lo que la confiere cierta rigidez. Presenta muchos gránulos paraxostilares y paracostales que son los hidrogenosomas.

No presenta formas de resistencia (quistes), solo existe en su forma de trofozoíto, aunque se han descrito formas redondeadas en ambientes hostiles que se caracterizan por la internalización de los flagelos y de la membrana ondulante dando lugar a formas pseudoquísticas con capacidad de reversión [26].

Son microorganismos de metabolismo anaerobio o microaerófilo (pueden tolerar pequeñas cantidades de oxígeno) ya que no posee mitocondrias, en su lugar tiene hidrogenosomas, que son los encargados de llevar a cabo la fermentación de la glucosa para dar ATP; se genera piruvato que sufre una descarboxilación oxidativa para dar acetil-coA. Este

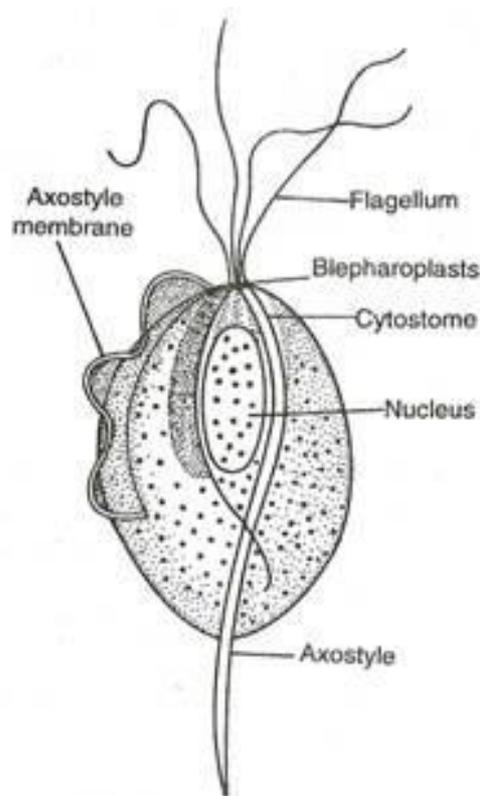
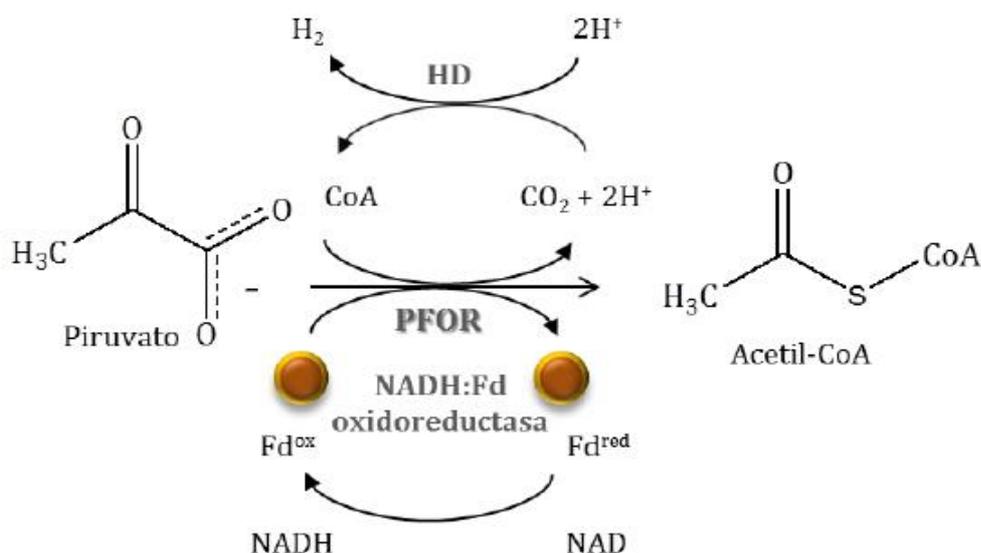


Ilustración 3: morfología de *Trichomonas vaginalis*

proceso está mediado por la enzima PFOR (Pirivato-Ferredoxina-Óxido-Reductasa). Además, esta enzima es la principal responsable de la activación del fármaco de referencia por procesos redox (ya que capta los electrones), el metronidazol (Ilustración 4).

Ilustración 4: proceso de descarboxilación oxidativa llevada a cabo en el hidrogenosoma de *T. vaginalis* [18]. CoA: Coenzima A; PFOR: Piruvato:ferredoxina oxidoreductasa; Fd: Ferredoxina; HD: Hidrogenasa.



Es un parásito monoxeno con un ciclo biológico (Ilustración 5) directo y antroponótico (solo infecta al hombre). Se transmite por relaciones sexuales y se multiplica por simetrogonia o fisión binaria longitudinal.

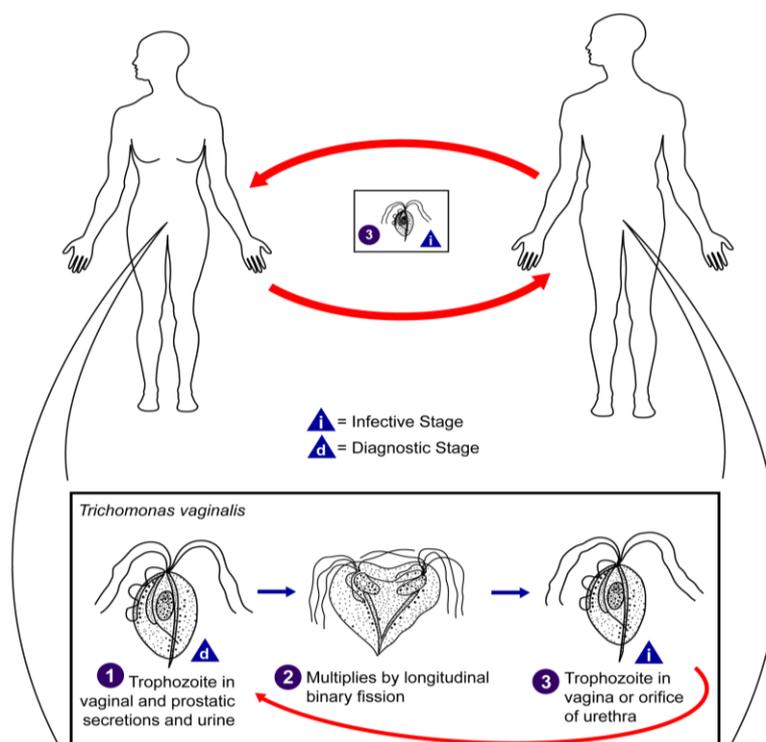


Ilustración 5: ciclo de vida de *Trichomonas vaginalis*.

T. vaginalis ha logrado una excelente adaptación al medio genitourinario en el que vive habiendo desarrollado numerosos mecanismos de patogenia que le permiten colonizar al hospedador y evadir su respuesta inmune fácilmente. Así mismo, otro dato relevante es que cuenta con uno de los genomas más grandes jamás secuenciados en proporción a su pequeño tamaño [27]. A pesar de todo lo anteriormente mencionado, *T. vaginalis* ha recibido poca atención por parte de los organismos de salud, resultando innumerables las dudas que se plantean sobre la capacidad adaptativa de este parásito a un entorno tan hostil como es el genitourinario; siendo necesario continuar con los estudios que arrojen luz sobre los mecanismos de interacción parásito-hospedador.

La tricomoniasis es la infección de transmisión sexual (ITS) de origen no viral de mayor morbilidad en el mundo, con más de 180 millones de casos anuales [28], sin embargo, estos datos no son del todo ciertos ya que en muchas veces cursa de manera asintomática y, además, no es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO). Se trata de una enfermedad de carácter cosmopolita cuya prevalencia va ligada a la edad y a las relaciones sexuales; y, aunque de manera general está más presente en países en vías de desarrollo con pocos recursos económicos [29], dentro de los países desarrollados está habiendo un incremento en el número de casos debido al aumento de la sustitución de los preservativos por los anticonceptivos orales [30], y a la tendencia de comenzar a mantener relaciones sexuales a una edad cada vez más temprana.

El diagnóstico de esta enfermedad se debe hacer en el laboratorio, ya que los signos y síntomas de la misma son muy inespecíficos y no permiten llevar a cabo un diagnóstico clínico. Se realiza una toma de muestras por citología (la muestra idónea en el caso de las mujeres son las secreciones vaginales y en el caso de los hombres, el semen, aunque también se pueden usar secreciones prostáticas o la orina), y análisis directo al microscopio con el fin de detectar trofozoítos (generalmente son fáciles de encontrar ya que están en movimiento). En el caso de no ser capaces de detectarlos de esta manera se puede llevar a cabo tinción con Giemsa o Naranja de Acridina para poder ver las formas; además estas muestras se pueden cultivar en medios especiales (Roiron o Diamond) con el fin de aumentar la sensibilidad del diagnóstico. También se recurre a la detección antigénica (como la inmunocromatografía), aunque en los últimos años se han desarrollado pruebas más modernas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) que permiten aumentar la sensibilidad de la detección. Como alternativa se puede recurrir al diagnóstico molecular (PCR).

El tratamiento debe realizarse tanto en el paciente infectado como en su pareja o parejas sexuales, sean o no asintomáticos, ya que de esta manera se reduce el riesgo de reinfección [31]. Además, se recomienda evitar cualquier contacto sexual hasta no haber confirmado la curación total del paciente y de su/s pareja/s [32].

Los fármacos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de la tricomoniasis son los 5-nitroimidazoles (5-NI): el metronidazol [1-hidroxietil-2-metil-5-nitroimidazol] (Ilustración 6) como tratamiento de elección y el tinidazol [1-[2-etilsulfoniletil]-2-metil-5-nitroimidazol] (Ilustración 7) como alternativa terapéutica.

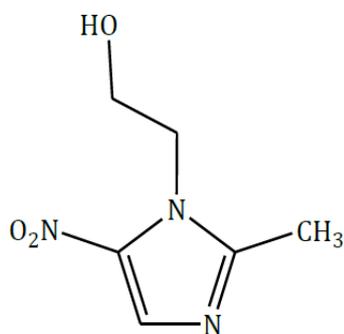


Ilustración 6: estructura química de metronidazol.

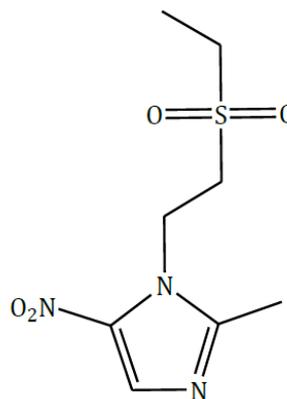


Ilustración 7: estructura química de tinidazol

Tanto el metronidazol como el tinidazol son profármacos que penetran al interior del trofozoito por difusión pasiva y, una vez dentro del hidrogenosoma, la enzima PFOR, encargada de la descarboxilación oxidativa para la obtención de ATP, provoca la liberación de electrones que son captados por la proteína ferredoxina (Fd), que se reduce. Pero, como el metronidazol (MTZ) tiene un potencial redox mayor, cuando este se encuentra en el interior del hidrogenosoma compete con la ferredoxina y se produce la transferencia de electrones de la ferredoxina al grupo NO_2 del metronidazol, reduciéndolo y activando así el fármaco. Los radicales libres formados interactúan con el ADN celular del parásito produciendo una pérdida de la estructura helicoidal y rotura de la cadena con la inhibición resultante de la síntesis de ácidos nucleicos, lo que ocasiona la muerte celular del parásito [18]. (Ilustración 8)

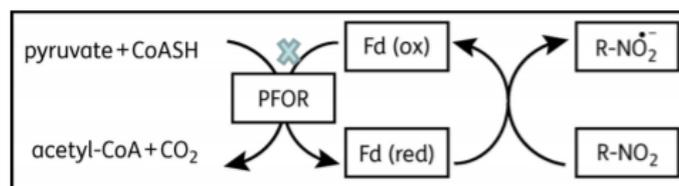


Ilustración 6: mecanismo de acción de los 5-nitroimidazoles en *Trichomonas vaginalis*.

Para el tratamiento de esta enfermedad se recomienda una de las siguientes pautas posológicas, tanto en hombres como en mujeres:

- Régimen de dosis múltiple: 500 mg oral al día, durante 10 días consecutivos, repartidos en 2 tomas junto con las comidas. Muy excepcionalmente puede ser necesario aumentar la dosis diaria a 750 mg ó 1 g.
- Régimen de dosis única: 2 g de metronidazol o tinidazol oral en una sola toma.

Si este tratamiento fracasa, se administra 2g de metronidazol oral durante 5 días. Durante el primer trimestre de embarazo se debe emplear por vía intravaginal en forma de óvulos o crema. Se han hallado cepas resistentes al metronidazol en personas con infección recurrente que ya hayan sido tratadas con este fármaco antes; en tal caso puede administrarse paromomicina intravaginal junto con dosis altas de tinidazol.

En 1985 [8] se descubrió que *Trichomonas vaginalis* puede estar infectado por un virus dsRNA de la familia Totiviridae, fue el primer virus de un protozoo que realmente se estudió y caracterizó bioquímicamente. Esta infección es relativamente común, ya que se podían identificar hasta 3 segmentos de longitud similar (4.000 – 5.000 pb) en un solo aislado de *T. vaginalis*, lo que implica la presencia de un virus multisegmentado o la posibilidad de infección múltiple por varias especies de TVV (*Trichomonas vaginalis* virus) en un mismo parásito [33]. Estos virus se localizan en el citoplasma del protozoo, cerca del Aparato de Golgi o de la membrana plasmática, presentan tamaño variable (entre 33 y 200 nm) y diferentes formas (cilíndricas, filamentosas y esféricas) [34]. Se han descubierto 4 especies de TVV (TVV-1, TVV-2, TVV-3 y TVV-4) gracias al análisis filogenético y la comparación de genomas [33].

Los TVV no tienen capacidad de transmisión extracelular, sino que se transmiten de manera vertical durante la reproducción de los trofozoítos por fisión binaria. Este virus está muy bien adaptado a *Trichomonas vaginalis*, lo que ocasiona que la infección se mantenga en el tiempo de manera prolongada, ya que causa pocos o ningún efecto perjudicial en la salud de este parásito [33]. Sin embargo, no se conoce el mecanismo por el cual los TVVs penetran en el interior de *T. vaginalis*. La presencia o no de estos virus puede estar asociada a variaciones en el genoma del parásito, lo que condiciona su patogenicidad, las manifestaciones clínicas que ocasiona y sensibilidad a metronidazol [35].

Se ha demostrado que la presencia de TVV altera la expresión de las cistein-proteasas, que son factores de virulencia del parásito ya que son esenciales tanto para la adherencia y colonización del tracto genitourinario [18], como para la evasión de la respuesta inmune del hospedador al degradar las proteínas de la cascada del complemento [36] e inmunoglobulinas [37]. Por lo tanto, es posible que la presencia de TVV en *Trichomonas vaginalis* aumente la capacidad de supervivencia del parásito dentro del hospedador al alterar la expresión de estas proteínas, confiriéndole una hipervirulencia en este aspecto, pero todavía se necesitan más estudios sobre el tema [33].

La infección por este virus altera también la expresión de la proteína P270, presente en la superficie celular del protozoo, que es altamente inmunogénica ya que se trata de un antígeno [36]. En función de si expresa o no P270 en su superficie, se clasifican los aislados de *Trichomonas vaginalis* en dos grupos [38] y [39]:

- Tipo I: aislados que sintetizan la glicoproteína P270, pero que no son capaces de expresarla en su superficie, por lo que no están infectados con TVV (son TVV negativo o TVV -).

- Tipo II: aislados que presentan P270 en la superficie, por lo que si están infectados por TVV (son TVV positivos o TVV +) [27].

Por lo tanto, la determinación de la presencia de TVV en *Trichomonas vaginalis* [18] se realiza mediante la comprobación de la presencia o ausencia de la proteína P270 en la superficie de los trofozoítos. Para ello, se lleva a cabo una inmunofluorescencia indirecta (IFI) en la que se emplea el anticuerpo monoclonal (AcMo) C20A3 capaz de unirse específicamente a la proteína parasitaria P270, revelando con un conjugado marcado con fluoresceína. De esta manera, los parásitos infectados por el virus (TVV+) y que, por lo tanto, presentan la proteína P270 en su superficie, se verán de color verde-amarillo fluorescente, mientras que aquellos TVV- se verán de color rojo, ya que previamente se lleva a cabo una tinción de los aislados a estudiar con Azul de Evans para poder diferenciar perfectamente los TVV+ (Ilustración 9) de los TVV- (Ilustración 10).

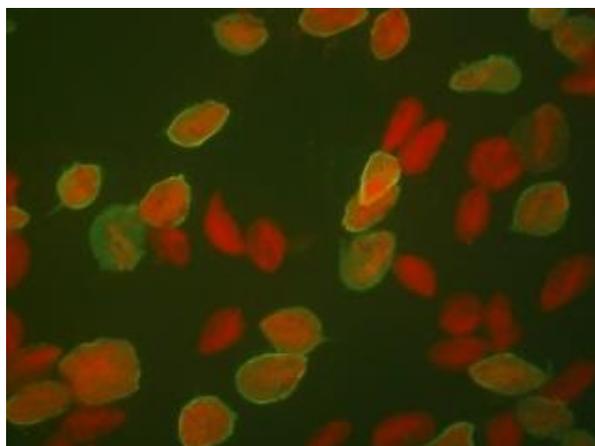


Ilustración 8: asilado de *T. vaginalis* TVV+

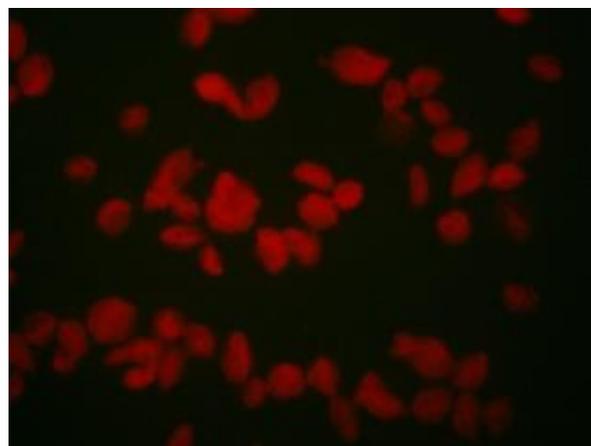


Ilustración 7: asilado de *T. vaginalis* TVV-

Se ha intentado relacionar la presencia de TVV (asilados de Tipo II) con la virulencia del parásito, ya que algunos autores lo asocian al desarrollo resistencia a los 5-nitroimidazoles [40] y una clínica concreta [41] (mayor prevalencia de asilados TVV+ en mujeres que en hombres, así como en pacientes de mayor edad). Recientes estudios [27] sugieren que los aislados de Tipo II podrían haber evolucionado más recientemente a partir de los de Tipo I que tendrían características moleculares más conservadas.

Es necesario llevar a cabo más estudios que nos permitan relacionar las infecciones causadas por *Trichomonas vaginalis* TVV+ con las manifestaciones clínicas o patogenicidad que presenten en el hospedador [33] con el fin de aclarar si la presencia de TVV altera la virulencia de este parásito.

7. CONCLUSIONES

Aunque se sepa de la presencia de parásitos infectados por virus desde hace décadas gracias a la detección de VLP, los efectos que esta asociación tiene en la relación entre el parásito y el hospedador aun tienen que estudiarse en más profundidad.

Que los parásitos puedan comportarse como vectores para la transmisión de virus facilita que un hospedador se infecte a su vez con dicho microorganismo. Además, el parásito sirve como reservorio para el virus y le brinda protección frente a las condiciones ambientales externas. Se ha demostrado que las amebas de vida libre, son capaces de albergar en su interior adenovirus responsables de enfermedades como conjuntivitis, diarrea, neumonía, etc. *Trichomonas vaginalis* tiene la capacidad de acoger en su interior virus como el del herpes simplex de tipo II y el VIH, haciendo que las personas que padezcan de esta infección parasitaria tengan a su vez más posibilidades de contraer estas otras enfermedades vectorizadas por el protozoo, con las consecuencias clínicas que ello conlleva. Por lo tanto, debemos tener en cuenta las asociaciones que se pueden producir entre estos dos microorganismos para poder llevar a cabo un correcto diagnóstico y tratamiento de los pacientes afectados.

Recientes estudios parecen indicar que la presencia de grandes cantidades de partículas virales de GLV en cepas de *Giardia lamblia* tienen un efecto perjudicial para la supervivencia del parásito (hipovirulencia), ya que modifica su apariencia, haciéndolos no adherentes al intestino delgado y dificultando su crecimiento pues los hace incapaces de dividirse.

En el caso de *Trichomonas vaginalis* se ha demostrado que la presencia de TVV altera la expresión de factores de virulencia del parásito como las cisteín-proteasas (esenciales tanto para la adherencia y colonización de este parásito al tracto genitourinario como para la evasión de la respuesta inmune del hospedador) y el antígeno de superficie P270. Además, la infección por estos virus se asocia al desarrollo resistencia a los 5-nitroimidazoles (fármacos de referencia) y unas manifestaciones clínicas concretas. Por lo tanto, es posible que la presencia de TVV en este protozoo aumente la capacidad de supervivencia del mismo dentro del hospedador, confiriéndole así una hipervirulencia; si bien es cierto que todavía se necesitan más estudios sobre el tema.

Por lo tanto, la relación triangular que se produce entre el virus, el parásito y el hospedador, y la modulación de la patogenicidad de los parásitos por parte de los virus debe tenerse en cuenta para poder realizar una correcta lucha contra las infecciones causadas por estos microorganismos.

8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Gómez-Arreaza A, Haenni AL, Dunia I, Avilán L. Viruses of parasites as actors in the parasite-host relationship: A “ménage à trois”. *Acta Trop* 2017 Feb;166:126–32.
- [2] Rendon-Maldonado, J., Espinosa-Cantellano, M., Soler, C., Torres, J.V., Martínez-Palomo, A., 2003. *Trichomonas vaginalis*: In vitro attachment and internalization of HIV-1 and HIV-1-infected lymphocytes. *J Eukaryot Microbiol* 50, 43-48.
- [3] Miller, R.L., Wang, A.L., Wang, C.C., 1988. Identification of *Giardia lamblia* isolates susceptible and resistant to infection by the double-stranded RNA virus. *Exp.Parasitol.* 66, 118–123.
- [4] Cairns, J.; Ruthven, J. A. 1972. A test of the cosmopolitan distribution of fresh-water protozoans. *Hydrobiologia*, 39: 405-427.
- [5] Patterson, J. L. Viruses of protozoan parasites. *Exp. Parasitol.*, 1990, 70, 111-113.
- [6] Diamond, L.S., Mattern, C.F., Bartgis, I.L., 1972. Viruses of *Entamoeba histolytica* I. Identification of transmissible virus-like agents. *J. Virol.* 9, 326–341.
- [7] Molyneux, D.H., 1974. Virus-like particles in *Leishmania* parasites. *Nature* 249,588–589.
- [8] Wang, A.L., Wang, C.C., 1985. A linear double-stranded RNA in *Trichomonas vaginalis*. *J. Biol. Chem.* 260, 3697–3702.
- [9] Wang, L., Wang, C.C., 1986. Discovery of a specific double-stranded RNA virus in *Giardia lamblia*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 21, 269–276.
- [10] Tarr, P.I., Aline Jr, R.F., Smiley, B.L., Scholler, J., Keithly, J., Stuart, K., 1988. LR1: a candidate RNA virus of *Leishmania*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85, 9572–9575.
- [11] Widmer, G., Comeau, A.M., Furlong, D.B., Wirth, D.F., Patterson, J.L., 1989. Characterization of a RNA virus from the parasite *Leishmania*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 86, 5979–5982.
- [12] Roossinck, M.J., 2011. The good viruses: viral mutualistic symbioses. *Nat. Rev. Microbiol.* 9, 99–108
- [13] Scheid, P., Schwarzenberger, R., 2012. *Acanthamoeba* spp. as vehicle and reservoir of adenoviruses. *Parasitol. Res.* 111, 479–485.
- [14] Grün, A.L., Stemplewitz, B., Scheid, P., 2014. First report of an *Acanthamoeba* genotype T13 isolate as etiological agent of a keratitis in humans. *Parasitol. Res.* 113, 2395–2400
- [15] Lorenzo-Morales, J., Coronado-Alvarez, N., Martínez-Carretero, E., Maciver, S.K., Valladares, B., 2007. Detection of four adenovirus serotypes within water-isolated strains of *Acanthamoeba* in the Canary Islands, Spain. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 77, 753–756.
- [16] Pindak, F.F., Depindak, M.M., Hyde, B.M., Gardner, W.A., 1989. Acquisition and retention of viruses by *Trichomonas vaginalis*. *Genitourin Med* 65, 366-371.

- [17] Sayed el-Ahl, S.A., Maklad, K.M., Gamil, M.A., Hammouda, M.H., Abdel Naby, S.B., 1999. A study on the potential role of *Trichomonas vaginalis* in transmission of Herpes simplex virus type II. *J Egypt Soc Parasitol* 29, 561-573.
- [18] Ibáñez Escribano, A. 2015. *Trichomonas vaginalis*: Corroboración experimental de modelos virtuales de cribado farmacológico y caracterización biomolecular de aislados. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid.
- [19] Lane S, Lloyd D. 2002. Current trends in research into the waterborne parasite *Giardia*. *Crit Rev Microbiol* 28:123–147.
- [20] Ministerio de Sanidad y Consumo. Enfermedades infecciosas importadas por viajeros internacionales a los trópicos. España. 2009. <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/promocion/migracion/docs/enfInfImpViajerosTropicos.pdf>
- [21] Thompson RCA: The zoonotic significance and molecular epidemiology of *Giardia* and giardiasis. *Vet Parasitol* 2004;126:15–35.
- [22] Savioli L, Smith H, Thompson A: *Giardia* and *Cryptosporidium* join the ‘Neglected Diseases Initiative’. *Trends Parasitol* 2006; 22:203–208.
- [23] Janssen, M.E., Takagi, Y., Parent, K.N., Cardone, G., Nibert, M.L., Baker, T.S., 2015. Three-dimensional structure of a protozoal double-stranded RNA virus that infects the enteric pathogen *Giardia lamblia*. *J. Virol.* 89, 1182–1194.
- [24] De Jonckheere, J.F., Gordts, B., 1987. Occurrence and transfection of a *Giardia* virus. *Mol. Biochem. Parasitol.* 23, 85–89.
- [25] Schwebke, J.R., & Burgess, D., 2004. Trichomoniasis. *Clinical microbiological reviews* 17, 794-803.
- [26] Pereira-Neves, A., Ribeiro, K.C., Benchimol, M., 2003. Pseudocysts in Trichomonads – New insights. *Protist* 154, 313-329.
- [27] Conrad, M. D., Gorman A. W., Schillinger J. A., Fiori P.L., Arroyo R., Malla N., Dubey M. L., Gonzalez J., Blank S., Secor W. E., Carlton J. M. (2012). Extensive genetic diversity, unique population structure and evidence of genetic exchange in the sexually transmitted parasite *Trichomonas vaginalis*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6 (3), e1573.
- [28] WHO, 2012. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted diseases - 2008. World Health Organization, Geneva, Geneva, Switzerland.
- [29] Sutton, M., Sternberg, M., Koumans, E.H., McQuillan, G., Berman, S., Markowitz, L., 2007. The prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection among reproductive-age women in the United States, 2001-2004. *Clinical Infectious Diseases* 45, 1319-1326.
- [30] Whaley, L., 1999. Preventing the high-risk sexual behaviour of adolescents: focus on HIV/AIDS transmission, unintended pregnancy, or both? *J Adolesc Health* 24, 376-382.

- [31] OMS, 2005a. Guías para el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.
- [32] Hobbs, M.M., Lapple, D.M., Lawing, L.F., Schwebke, J.R., Cohen, M.S., Swygard, H., Atashili, J., Leone, P.A., Miller, W.C., Sena, A.C., 2006. Methods for detection of *Trichomonas vaginalis* in the male partners of infected women: Implications for control of trichomoniasis. *J Clin Microbiol* 44, 3994-3999.
- [33] Goodman, R.P., Ghabrial, S.A., Fichorova, R.N., Nibert, M.L., 2011. *Trichomonasvirus*: a new genus of protozoan viruses in the family Totiviridae. *Arch. Virol.* 156, 171–179.
- [34] Benchimol M, Pacheco S, Chang TH, Alderete JF. Virus in *Trichomonas*-an ultrastructural study. *Parasitol Int* 2002; 51: 293- 8.
- [35] Cornelious DC, Mena L, Lushbaugh WB, Meade JC. Genetic relatedness of *Trichomonas vaginalis* reference and clinical isolates. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83:1283-6.
- [36] Alderete JF, Provenzano D, Lehker MW. 1995. *Trichomonas vaginalis* resistance to complement is mediated by iron-inducible cysteine protease. *Microbiol Patol* 19:93–103
- [37] Provenzano D, Alderete JF. 1995. Analysis of human immunoglobulin-degrading cysteine proteinases of *Trichomonas vaginalis*. *Infect Immunol* 63:3388–3395
- [38] Khoshnan, A., Alderete, J.F., 1994. *Trichomonas vaginalis* with a double-stranded-RNA virus has up-regulated levels of phenotypically variable immunogen mRNA. *J Virol* 68, 4035-4038.
- [39] Fraga, J., Rojas, L., Sariego, I., Fernandez-Calienes, A., 2005. Double-stranded RNA viral infection in Cuban *Trichomonas vaginalis* isolates. *Braz J Infect Dis* 9, 521-524.
- [40] Wang A, Wang CC, Alderete JF. *Trichomonas vaginalis* phenotypic variation occurs only among trichomonads infected with the double-stranded-RNA virus. *J Exp Med* 1987; 166: 142-50.
- [41] Fraga J, Rojas L, Sariego I, Fernandez-Calienes A, Nunez FA. Double-stranded RNA viral infection of *Trichomonas vaginalis* and association with clinical presentation. *Acta Protozool* 2007; 46: 93-8