



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
CAMBIOS ETOLÓGICOS PROVOCADOS POR
TOXOPLASMA GONDII

Autor: Pilar Núñez Villena

Tutor: Francisco Ponce Gordo

Convocatoria: Julio 2019

INDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	2
<i>CICLO BIOLÓGICO Y VÍAS DE TRANSMISIÓN DE TOXOPLASMA GONDII</i>	2
<i>MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN EL HOSPEDADOR INTERMEDIARIOS</i>	3
OBJETIVOS	4
MATERIALES Y MÉTODOS	4
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
<i>ENTRADA AL SNC</i>	5
<i>RESPUESTA INMUNOLÓGICA DEL HOSPEDADOR ANTE EL PARÁSITO</i>	6
<i>DISTRIBUCIÓN DE LOS QUISTES</i>	7
<i>PROCESOS BIOQUÍMICOS IMPLICADOS EN LOS CAMBIOS ETOLÓGICOS INDUCIDOS POR TOXOPLASMA GONDII</i>	9
<i>CONSECUENCIAS DE LA INFECCIÓN EN EL SER HUMANO</i>	14
CONCLUSIÓN	17
BIBLIOGRAFÍA	18

TABLA DE ACRÓNIMOS:

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana	IDO: indoleamina-2,3-dioxigenasa	GABA: γ -aminobutírico
SNC: sistema nervioso central	MMP: metaloproteinasas de la matriz	NMDA: ácido N-metil-D-aspartico
BHE: barrera hematoencefálica	CMH de clase I: complejo principal de histocompatibilidad	DA: dopamina
IFN-γ: interferón gamma	MEApd: subdivisión dorsal posterior de la amígdala medial	5-HT: serotonina
IL-12, IL-18 IL-27: interleucina-12, 18, 27	TH: tirosina hidroxilasa	NE: Norepinefrina
TNF-α : factor de necrosis tumoral alfa	L-DOPA: levodopa	SIDA: síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
CDs: células dendríticas	GAD: glutamato carboxilasa	NO: óxido nítrico
		STAT1: transductor de señal y del activador de la señalización de la transcripción 1

RESUMEN

Toxoplasma gondii es un parásito intracelular obligado que consigue permanecer latente en el sistema nervioso central de cualquiera de sus hospedadores. La infección por *Toxoplasma gondii* se denomina toxoplasmosis, la cual, conduce a cambios en el comportamiento de los roedores, y se contempla la posibilidad de que induzca la aparición de determinadas afecciones neuropsiquiátricas en los seres humanos. Sin embargo, ¿cómo es capaz este parásito de alterar la etología de sus hospedadores intermediarios? Actualmente, multitud de estudios intentan contestar a esta pregunta, ya que la toxoplasmosis alcanza a gran parte de la población humana, por lo que tiene gran repercusión sobre la salud pública. Esta revisión bibliográfica se centra en las interacciones entre *T.gondii* y el SNC del hospedador intermediario, los mecanismos responsables de dichos cambios etológicos, y las repercusiones sobre la función neuronal y la salud mental de estos hospedadores.

Palabras clave: *Toxoplasma gondii*, toxoplasmosis, quistes tisulares, neurotransmisores, cambios en el comportamiento, orina, olor de gato, atracción, trastornos mentales.

ABSTRACT:

Toxoplasma gondii is an intracellular parasite that persists in the central nervous system of any of its hosts. The infection caused by *Toxoplasma gondii* is called toxoplasmosis. Thus far, it has lead to changes in the behaviour of rodents and also has the possibility to generate certain neuropsychiatric disorders in humans. But how is this type of change in the ethology of intermediate hosts possible? Currently, a multitude of studies aim to answer this question as toxoplasmosis affects a large part of the human population, and as such, it has a significant impact on public health. This literature review focuses on the interactions between *T. gondii* and the CNS of the intermediate host, the mechanisms responsible for these ethological changes, and the repercussions on neuronal function as well as the mental health of hosts.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, toxoplasmosis, tissue cysts, neurotransmitters, behavioural changes, urine, cat odor, attraction, mental disorders.

INTRODUCCIÓN

CICLO BIOLÓGICO Y VÍAS DE TRANSMISIÓN DE TOXOPLASMA GONDII

Toxoplasma gondii es un parásito intracelular obligado unicelular, capaz de invadir y multiplicarse en las células nucleadas del organismo infectado. En 1908, Alfonso Splendore en Brasil, a partir de conejos experimentales, y al mismo tiempo, los franceses Charles Nicolle y Manceaux, a partir de células mononucleares del hígado y bazo de un roedor norteafricano, *Ctenodactylus gondii*, fueron los primeros en aislar y describir *Toxoplasma gondii*. Recibió dicho nombre, debido a su forma arqueada (del griego *toxon*: arco y *plasma*: forma) y *gondii* por el animal del que fue aislado. ^(1,2,3,4)

El **ciclo biológico** de este parásito eucariótico del filo Apicomplexa, pasa por dos fases principales, las cuales ocurren en hospedadores diferentes. *Toxoplasma gondii* utiliza como hospedador definitivo al gato o a cualquier animal del grupo felino, ya que en ellos se produce la reproducción sexual del *Toxoplasma* y se da únicamente en su intestino; por tanto, son la única fuente de ooquistes infecciosos del parásito, y se transmiten al siguiente hospedador una vez que son excretados junto con las deyecciones del felino y esporulan a partir de las primeras 24 o 48 horas en el medio ambiente. Tanto los ooquistes con esporozoítos excretados, como los quistes tisulares con bradizoítos, pueden ser ingeridos accidentalmente por un hospedador intermedio, causándoles una infección aguda. Como hospedadores intermedios, el parásito utiliza a animales homeotermos, desde aves a mamíferos, como roedores y seres humanos, en los que se produce la fase asexual. En la fase aguda de este hospedador, una vez que el quiste o el ooquiste eclosiona, el parásito se diferencia en taquizoíto, el cual es capaz de invadir y multiplicarse intracelularmente, para diseminarse a tejidos extraintestinales como es el cerebro, los músculos, el corazón, la retina..., lisando las células hospedadoras durante este proceso. En este momento, los taquizoítos se diferenciarán en bradizoítos, dentro de las vacuolas parasitarias, desarrollando quistes tisulares en los tejidos alcanzados que permanecerán latentes mientras el sistema inmune del animal sea estable. Si el hospedador está inmunocomprometido, el taquizoíto persiste y no dará origen a los bradizoítos, ni por lo tanto, a los quistes tisulares. En estos casos, la infección no será asintomática, como ocurre generalmente en infecciones en inmunocompetentes, sino que causará síntomas más graves. ^(2, 3, 4, 5, 6)

Los **quistes tisulares** están constituídos por miles de bradizoítos viables y varían en su forma y tamaño. Inicialmente, miden unos 5 μm de diámetro aunque pueden crecer hasta los 200 μm y se generan en la fase crónica de la infección de ambos tipos de hospedadores. La membrana de su pared está compuesta, mayoritariamente, por glicoproteínas que permiten conservar las necesidades estructurales y nutricionales del parásito, al igual, que eludir la detección del sistema inmunitario del parasitado. Por todo ello, los quistes favorecen el desarrollo del ciclo biológico del *Toxoplasma*, puesto que son capaces de sobrevivir al tránsito del tracto digestivo una vez ingeridos, favoreciendo su multiplicación local y diseminación al resto del organismo del hospedador. Otra razón, es que pueden evadir la respuesta inmunológica, dado que no inducen reacción inflamatoria en los tejidos adyacentes, consiguiendo perdurar en los tejidos durante el resto de la vida del hospedador. ^(2, 5, 6, 7, 8)

Las principales **vías de transmisión** de la toxoplasmosis es a partir de la vía digestiva, la vía congénita y la parenteral, esta última a partir de adquirir taquizoítos durante una transfusión de sangre, o por taquizoítos y quistes durante trasplantes de tejidos. Generalmente, se da por una transmisión horizontal mediante la ingesta de agua o alimentos con restos de deyecciones de gato, por carne cruda o manipulación inadecuada de estos; contaminados por ooquistes o quistes tisulares (sensibles a temperaturas superior a 60°C durante 4 minutos). Hay que tener en cuenta, que la leche cruda de ciertos animales de ganado, pueden contribuir a la transmisión del parásito.^(2,6,7,8,10,11) La transmisión por vía transplacentaria, se da en mujeres que contraen la infección por primera vez durante el embarazo y no son tratadas, ya que los taquizoítos pueden pasar a la placenta y llegar al feto.^(2,5,9,7) Otro mecanismo de transmisión de ooquistes infectantes, pero menos frecuente, es por vía mecánica: por vectores como *Periplaneta americana*, una especie de cucaracha, o *Musca domestica* y *Chrysomya megacephala*, moscas sinantrópicas.⁽⁶⁾ Hay estudios que demuestran la presencia de ooquistes de *T.gondii* en muestras de aire ambiental, evidenciando la probabilidad de que las infecciones por el tracto respiratorio desempeñen un papel importante en la toxoplasmosis en humanos y animales. ^(6,12) Por último, se ha descubierto que en animales sujetos a experimentación es muy probable la transmisión sexual, sin embargo, la probabilidad de humanos está en duda.^(6,7)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN EL HOSPEDADOR INTERMEDIARIOS

T.gondii forma parte de los grupos de infecciones oportunistas, por lo que si se produce una deficiencia en el sistema inmune, el hospedador sufrirá una sintomatología grave, en vez de ser asintomática. Este punto se centrará en las manifestaciones clínicas de los hospedadores intermedios.⁽²⁾

En la **fase aguda** de un hospedador inmunocompetente, se observa una infección autolimitada y con manifestaciones clínicas inespecíficas. Habitualmente no es diagnosticada, pero puede cursar con fiebre moderada, escalofríos, sudoración, cefalea, astenia, anorexia y, rara vez, exantema. Las manifestaciones clínicas difieren en función de la localización de la infección, incluso la toxoplasmosis se puede manifestar como una enfermedad que afecta a un sólo órgano, como el caso de una toxoplasmosis pulmonar, de una miocarditis o pericarditis. Sin embargo, el daño se produce especialmente a nivel neurológico y/o ocular. En caso de una **toxoplasmosis ocular**, generalmente, cursa con una coriorretinitis, estrabismo y ceguera; otras complicaciones son la iridociclitis, cataratas y el glaucoma, entre otras. ^(2, 5, 6, 8) Por otro lado, en el caso de una **infección congénita**, aunque la madre embarazada sea asintomática, los neonatos expresan una enfermedad con diversos grados de gravedad en función del momento de la infección. El riesgo de transmisión es menor durante el primer trimestre, aunque las consecuencias son más graves en este período: desde abortos espontáneos o muerte fetal, hasta manifestaciones sistémicas como fiebre, neumonía, trombocitopenia o afección en los ojos y en el cerebro. ^(5, 11)

Una vez que el parásito deja de dividirse, se forman los quistes y la toxoplasmosis entra en **fase crónica**. Esta fase se caracteriza por ser asintomática y por su latencia durante la vida del hospedador inmunocompetente. Cuando *T.gondii* se enquista en el SNC, la toxoplasmosis en los roedores aparece con un déficit en el funcionamiento locomotor, en el aprendizaje espacial, en la memoria y en la atención sensorial. Además, se altera el comportamiento de búsqueda de la novedad, los tiempos de reacción son más prolongados, y lo más destacable, aparece una reducción a la evasión de depredadores felinos, e incluso una atracción de tipo sexual hacia dicho olor. Estos cambios conductuales representan las propiedades del parásito

para manipular el comportamiento de su hospedador intermedio y conseguir su propio beneficio, ya que de esta manera, se acrecienta el riesgo de depredación, y por consiguiente, la transmisión a su hospedador definitivo. Además, multitud de estudios comienzan a asociar la toxoplasmosis con la aparición de enfermedades psiquiátricas en humanos. ^(4,13,14)

En caso de desarrollarse un **compromiso en el sistema inmune** del hospedador, como por ejemplo en enfermos de VIH, con trastornos hematológicos malignos, como la enfermedad de Hodgkin, o con trasplantes de órganos, el tejido de los quistes del parásito se rompe y se liberan los bradizoítos. Estas infecciones recidivantes, permite la conversión del parásito a taquizoíto de rápida división y produce una morbilidad significativa. Por lo tanto, en una reactivación de la infección, las manifestaciones serán diferentes y más graves que en caso de un hospedador inmunocompetente: encefalitis, neumonitis, miocarditis, hepatitis, convulsiones, hemiparesis, deficiencias motoras y anormalidades sensoriales y del lenguaje, entre otros, que pueden acompañarse de fiebre y malestar. Además, en este tipo de casos, también se puede desarrollar una infección generalizada con neumonía y anormalidades hemodinámicas similares a las de un choque séptico. ^(2, 5, 8)

OBJETIVOS

El objetivo principal del trabajo es conocer, a través de una revisión bibliográfica, cuáles son:

- Los cambios etológicos principales que se producen sobre el roedor y el ser humano tras la infección por *Toxoplasma gondii*
- Los mecanismos por los cuales el parásito es capaz de producir dichos cambios en el comportamiento de estos hospedadores intermedios.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para el desarrollo de esta revisión bibliográfica, se ha realizado una búsqueda online de artículos científicos relacionados con los objetivos definidos en el punto anterior. Para ello, se ha recurrido a una serie de bases de datos como son el PubMed, Plos One, Science Direct. Además, se indagó en el buscador especializado científico-académico Google Academic y en la biblioteca online de la UCM.

Algunas de las palabras que se utilizaron en la búsqueda fueron: *Toxoplasma gondii*, toxoplasmosis, manifestaciones, cambios etológicos, transmisión, ciclo biológico, quistes, gato, olor felino, roedores, comportamiento, SNC, atracción, dopamina, tirosina hidroxilasa, esquizofrenia, neuropatología, hospedador intermedio, hombre.

Posteriormente, fueron evaluados y seleccionados para el trabajo los artículos científicos, escritos tanto en inglés como en español, en función de la fecha de publicación, ya que fueron elegidos los artículos publicados durante los últimos veinte años, para que la información fuera actual. También se consideró la relevancia y el índice de impacto en los campos de parasitología, al igual que el número de citas en otros artículos científicos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Toxoplasma gondii es uno de los parásitos cerebrales más exitosos. Puede persistir en el cerebro y en los músculos a lo largo de la vida del hospedador, siendo su infección crónica asintomática en estado inmunocompetente. Sin embargo, se están publicando multitud de artículos sobre su capacidad para manipular, de manera selectiva, el comportamiento de ciertos hospedadores, en los que se incluye a los roedores y al ser humano.^(8, 15)

Como respuesta a las presiones evolutivas de la depredación, los roedores sanos responden con conductas defensivas rápidas, innatas y estereotipadas frente a los olores felinos. No obstante, se ha observado que los roedores infectados por *Toxoplasma gondii* se ven atraídos por los olores de gato, sin verse alterada la aversión a los olores de otros depredadores que no son hospedadores definitivos del parásito, es decir, de olores de otros depredadores no felinos. Estos cambios conductuales en el hospedador intermedio favorece la transmisión del parásito a su hospedador definitivo y facilita el desarrollo de su ciclo biológico. Sin embargo, aún se desconoce si la atenuación del comportamiento, se debe a la actividad directa del parásito o es un efecto indirecto de la infección, como por ejemplo, por la acción del sistema inmunitario del hospedador frente al parásito.^(8, 14, 16, 17) Por último, en la actualidad se están realizando multitud de investigaciones sobre si la infección por *T. gondii* participa en el desarrollo de enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia y la depresión, así como cambios en la personalidad y comportamientos de riesgo (tendencia al suicidio) en el ser humano.^(8, 15)

ENTRADA AL SNC

Para que cualquier patógeno llegue al sistema nervioso central (SNC), debe cruzar la barrera hematoencefálica (BHE). La BHE regula, de manera selectiva, el acceso de múltiples sustancias y moléculas que circulan desde la sangre al parénquima nervioso, para mantener la homeostasis del SNC. Sin embargo, actualmente se conoce que algunos microbios han desarrollado múltiples mecanismos para cruzar la BHE. Se piensa que *T. gondii* puede ingresar al SNC a través de múltiples mecanismos o que use una combinación de las siguientes estrategias:^(3, 4, 18)

- **Entrada paracelular:** del mismo modo que cruza los epitelios intestinales, el parásito entraría al SNC mediante las uniones estrechas con la capa de células endoteliales. *T. gondii* carece de cilios y flagelos, sin embargo, es capaz de usar motores de actina-miosina y generar un movimiento denominado “motilidad deslizante”.⁽¹⁸⁾
- **Migración transcelular:** en el que el taquizoíto migra e infecta a las células endoteliales de la BHE, seguida de una replicación y concluyendo con una lisis y salida hacia el parénquima cerebral.⁽¹⁸⁾
- **Infección de células inmunes:** el parásito tiene la propiedad de infectar células inmunitarias, aportando, a dichas células la capacidad de hipermigración y permitiendo que el parásito se infiltre en el SNC. En este momento, *Toxoplasma* sale de la célula y entra en el parénquima cerebral. A este mecanismo se le conoce como “Caballo de Troya”.⁽¹⁸⁾

RESPUESTA INMUNOLÓGICA DEL HOSPEDADOR ANTE EL PARÁSITO

Tanto la afectación de los tejidos, como la diseminación del parásito, están influenciadas por la eficacia inmunológica humoral y celular del hospedador. Hay una gran variedad de formas en la que la toxoplasmosis estimula la respuesta del sistema inmunitario. El parásito, llega al sistema digestivo, resistiendo a los jugos gástricos, y comienza a multiplicarse en el intestino. Los taquizoítos que se diseminan por vía linfática y por vía hematológica, invaden a los macrófagos y a otras células nucleadas. Por esta razón, algunas de las primeras células que inducen la respuesta inmunológica del hospedador, son las células dendríticas (DCs) ya que, junto con los macrófagos, son células presentadoras de antígenos.⁽¹⁹⁾

Durante la **etapa aguda** de la infección, se produce la respuesta inmunitaria Th1 que involucra al interferón gamma (IFN- γ), a la interleucina-12 (IL-12), IL-18 y al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). A pesar de la respuesta del sistema inmunitario innato, el parásito es capaz de manipular y evadir este sistema, además de mantener su multiplicación constante en el tejido intestinal. Esta capacidad del parásito para protegerse ante la respuesta inmunológica del hospedador, resulta de la invasión de células nucleadas, como son las células dendríticas (DCs) y los macrófagos, consiguiendo así su diseminación por vía hematológica y alcanzando nuevos tejidos, como el cerebro.^(2, 8, 16)

Una vez que *T.gondii* **atraviesa la BHE y llega al SNC**, establece un equilibrio de baja actividad metabólica y proliferativa, evadiendo la respuesta inmunitaria del hospedador. El parásito tiene preferencia en infectar a los astrocitos, células microgliales y neuronas. Esta infección conlleva a una respuesta de las células CD4+ y CD8+ que pueden activarse a través de las vías CD28+ o ICOS. La consiguiente entrada de los linfocitos al SNC, provoca alteraciones estructurales sobre los tejidos del SNC, provocando daños tisulares que se podrán expresar como patologías o cambios en el comportamiento del animal. Al igual que los linfocitos, los macrófagos y las células NK también producen IFN- γ , primordial para la prevención de la reactivación de los taquizoítos, ya que inhibe la replicación de éste, al inducir la activación de indoleamina-2,3-dioxigenasa (IDO). Las células microgliales y los astrocitos, eliminan los parásitos a partir de su actividad anti-*Toxoplasma* mediante la secreción del IFN- γ dependiente del transductor de señal y del activador de la señalización de la transcripción 1 (STAT1), y la producción de citoquinas y quimiocinas pro y antiinflamatorias. Por esta razón, puede ser que las neuronas sean las células nerviosas primarias para la enquistación de *Toxoplasma*, ya que además, muestran un bajo nivel del Complejo Principal de Histocompatibilidad (CHM) de clase I, proteínas de membrana que ayudan al sistema inmune a ejercer su función contra el parásito.^(8, 4)

En este momento, el hospedador debe mantener un equilibrio entre la replicación del parásito y evitar daños producidos por la respuesta inmunitaria. Las citoquinas asociadas a la Th2, como la IL-4 y la IL-10, secretadas más tarde, son capaces de restringir la patología inmunológica. La IL-27 induce la producción de IL-10, el cual previene de la inmunopatología durante la infección primaria. Durante la infección, las células T, que migran al SNC, producen metaloproteinasas de la matriz (MMP), concretamente la MMP-8 y MMP-10, implicadas en la remodelación e inflamación del tejido y en la migración celular. El TIMP-1 es un inhibidor de las MMP, por lo que disminuyen el daño adicional en el SNC generadas por la actividad de estas metaloproteasas.^(8, 16)

La prevalencia de los quistes en el cerebro, una vez se cronifica la infección, puede deberse a diversas razones: la respuesta inmunitaria aguda elimina a los taquizoítos pero los bradizoítos permanecen viables; aunque el IFN- γ previene de la reactivación de los taquizoítos, se mantiene la diferenciación del parásito; por último, las células T CD28+ no son eficaces contra las células portadoras de quistes. ⁽⁸⁾

DISTRIBUCIÓN DE LOS QUISTES

Durante la infección aguda, los quistes de *T. gondii* se establecen bilateralmente y de manera desigual por todo el cerebro. Sin embargo, aunque la densidad de los quistes no es homogénea, algunas áreas del cerebro se encuentran constantemente más infectadas que otras. La amplia ocupación de los quistes en el cerebro, y como consecuencia, los daños provocados en él, podría explicar las determinadas anomalías producidas en el comportamiento de hospedadores intermedios durante la fase crónica. ^(8, 14)

Los estudios difieren sobre las localidades con mayor índice de quistes, al igual que se producen diferencias interindividuales sobre la carga total de parásitos y el número de quistes. Sin embargo, en general, determinan que algunas de las zonas con mayor densidad de quistes son la corteza cerebral, en el bulbo olfatorio, en el núcleo accumbens, en el hipotálamo ventromedial y en el telencéfalo, que incluye el hipocampo y la amígdala. Esta variabilidad interindividual sobre la distribución, puede ser consecuencia de las diferencias entre las especies hospedadoras y/o las cepas de *T. gondii* utilizadas, el tipo de inoculación y el tiempo de postinfección. ^(4, 14)

Hoy en día, no se conoce con precisión los factores determinantes para la colonización cerebral durante la infección aguda. Estudios sugieren que, al igual que las propiedades de la barrera hematoencefálica, los cuerpos mielinizados compactos y las características citoarquitectónicas, como el tamaño de la neurona y la relación entre la glía y la neurona, pueden actuar como barreras naturales para el parásito e intervenir en el grado de colonización. Estas afirmaciones explicarían la baja incidencia del parásito en el cerebelo (alta densidad celular, neuronas muy pequeñas) y en la sustancia blanca (zonas compactas de fibra mielinizada).⁽¹⁴⁾ También se ha evidenciado que *T. gondii* no tiene preferencia por regiones específicas del cerebro, ya que no manifiesta un tropismo selectivo hacia una región específica del cerebro y/o un sistema funcional. Este hecho se comprobó con que *T. gondii* no se enquista con mayor densidad, ni específicamente sobre determinados puntos de los glomérulos olfativos que procesan las respuestas innatas al olor de felino. ^(14, 15)

Como se ha mencionado anteriormente, la toxoplasmosis mitiga la respuesta aversiva innata ante una exposición a olor de gato y en su lugar, el roedor infectado adquiere una atracción de tipo sexual hacia dicho olor. Las ratas tienen las vías límbicas "defensivas" y "reproductivas" separadas que se establecen como proyecciones directas desde el bulbo olfativo al sistema límbico, generando resultados conductuales innatos ante depredadores o estímulos sexuales, respectivamente. Aunque funcionalmente son distintas, estas vías se ejecutan en paralelo a través de la amígdala medial y el hipotálamo, muy próximas anatómicamente entre sí. Estudios sugieren que la localización de quistes en estas áreas podría perturbar el entorno neural que lo rodea. En este caso, el parásito alteraría la vía "defensiva" ante la exposición a la orina de gato, aumentando la actividad neuronal de la vía "reproductiva" cercana, concretamente de la subdivisión dorsal posterior de la amígdala medial (MEApd), anatómicamente distinta de los núcleos de la amígdala involucrados en el miedo. El MeApd responde ante estímulos sociales y, con mayor intensidad, ante estímulos

de apareamiento del sexo opuesto. Se proyecta a los núcleos hipotalámicos implicados en la excitación sexual y a la generación de comportamientos de aproximación. Los resultados revelan que durante la exposición a la orina del gato, la actividad de MEApd supera los niveles que presentan las ratas macho no infectadas durante la exposición femenina; esto se debe a que la lesión del MEApd reduce la atracción a los olores del sexo opuesto. Por lo tanto, la infección afecta la actividad neural en las zonas límbicas del cerebro necesarias para respuesta defensiva innata al olor de gato; el aumento de la actividad de MEApd en ratas infectadas sugiere que *T. gondii* inclina la respuesta de la orina del gato hacia la vía "reproductiva", generando en el hospedador una cierta atracción sexual hacia dicho olor, en vez de tener una respuesta de huída. ^(17, 20)

Asimismo, hay otros estudios que acreditan que las hembras sanas se sienten más atraídas por los machos infectados por *T.gondii*, favoreciendo la transmisión horizontal, por vía trófica y sexual. Este artículo relaciona la atracción de las hembras con su preferencia por la orina con mayor concentración de α 2u-globulinas, sabiendo que la toxoplasmosis aumenta la excreción urinaria de α 2u-globulinas. Estas proteínas requieren de la testosterona para su síntesis por lo que se ve aumentada la producción de dicha hormona en las ratas machos infectados.⁽²¹⁾

En resumen, si se estudian las funciones que desempeña específicamente cada región infectada, se puede interpretar las consecuencias que se pueden producir sobre el comportamiento del roedor parasitado: ^(8, 14)

ZONA INFECTADA	CONSECUENCIA
- Cortezas somatosensoriales y motoras	Déficits motores y de coordinación.
- Núcleo talámico ventrolateral	
- Bulbo olfatorio	Déficit de atención sensorial
- Corteza visual	
- Campo del barril de la corteza somatosensorial	
- Corteza entorrinal	Déficits cognitivos
- Hipocampo dorsal	Compromiso en la orientación espacial
- Amígdala	Comportamiento defensivo atenuado
- Hipocampo dorsal	Reducción en la vigilancia ante depredadores.
- Núcleo accumbens	Atracción no salvaje por el olor felino o
- Área tegmental ventral	respuestas de excitación sexual.

Para finalizar este punto, indicar que un estudio comprobó que tras el tratamiento con sulfametoxazol-trimetoprim se reduce la carga del quiste y se atenúa la respuesta inflamatoria en el cerebro, interrumpiendo el fenotipo de comportamiento modificado por la infección.⁽¹⁵⁾

Otros estudios, afirman la falta de necesidad de quistes para sus cambios conductuales, ya que se ha descubierto que el parásito puede secretar, en las células no infectadas, proteínas capaces de manipular a dichas células sin necesidad de una replicación activa del parásito en ellas. Así, *T. gondii* puede manipular a sus hospedadores intermedios incluso durante la fase aguda, ya que no existe la obligación de formar quistes ni de ser latentes en el hospedador.⁽²²⁾ En resumen, lo que se evidencia es que durante la infección, tanto aguda como crónica, se producen daños en el tejido cerebral tras la llegada del parásito al SNC y que dichas fisiopatologías pueden ser una de las causas de los cambios etológicos en el hospedador intermediario. No obstante, se desconoce el mecanismo por el cual, el parásito modula las regiones que va a infectar. ^(8, 14, 15, 18)

PROCESOS BIOQUÍMICOS IMPLICADOS EN LOS CAMBIOS ETOLÓGICOS INDUCIDOS POR TOXOPLASMA GONDII

Hay pocas dudas de que *Toxoplasma gondii* es capaz de afectar en el comportamiento del hospedador para favorecer su transmisión y el desarrollo de su ciclo biológico. Además, actualmente hay gran interés sobre si la toxoplasmosis provoca la aparición de ciertas enfermedades psiquiátricas en el ser humano. Por ello, se está estudiando cómo las alteraciones fisiológicas en el SNC, pueden provocar dichos cambios en el comportamiento innato del parasitado. Una de las estrategias por las que el hospedador podría sufrir dichos fenotipos tras la infección, puede ser originado por determinados procesos y cambios bioquímicos producidos una vez llegado el parásito al SNC. Dichos procesos bioquímicos pueden causarse mediante una acción directa del parásito o por la respuesta inmunológica del hospedador ante la infección, es decir, un efecto indirecto provocado por la infección. ^(4, 8, 18)

CONSECUENCIAS DE LA ACCIÓN DIRECTA DE TOXOPLASMA GONDII

Uno de los principales mecanismos por los que se producen daños en el SNC del animal infectado y, al mismo tiempo, alteraciones en su conducta, es a partir de **cambios sobre determinados neurotransmisores**. Los neurotransmisores son mensajeros químicos que se encargan de transmitir señales a partir de las uniones sinápticas. ^(4, 8, 18) Uno de los neurotransmisores con mayor interés sobre dichos efectos es la **dopamina**, ya que es un neurotransmisor modulador de acción lenta, fundamental para la función motora, la motivación y el aprendizaje, incluyendo en este último, el miedo. ^(4, 18) Por esta razón, la disfunción de la dopamina se encuentra implicada en trastornos humanos como en la enfermedad del Parkinson, Alzheimer o en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Además, se ha comprobado que tras administrar medicamentos antagonistas de dopamina en el hospedador infectado, se produce una interrupción de dichos fenotipos conductuales. ^(4,8,14) La desregulación de la dopamina tras la infección, puede que sea uno de los hechos con mayor interés en los estudios sobre los cambios neuroquímicos generados por *Toxoplasma gondii*. En esta revisión bibliográfica, se ha analizado una gran variedad de estudios sobre los cambios producidos en la dopamina una vez producida la infección por *T. gondii* y, aunque la mayor parte de los resultados concluyen en que hay un aumento significativo de los niveles de dopamina, hay cierta discordancia del momento en el que se produce dicho aumento, en la fase aguda o cuando la infección crónica. Por lo tanto, pese a que hay estudios que incluso no logran confirmar esta alteración bioquímica, hay tanto estudios *in vivo* como *in vitro*, que determinan un aumento considerable de dopamina en quistes cerebrales del parásito, ya que han observado quistes expresando dopamina y un aumento de liberación de dopamina inducida por K⁺ en las células dopaminérgicas infectadas, como se muestra en la **Figura 1**. ^(4,18,8,16,14) Esta contradicción entre los diferentes estudios, puede deberse a que difieren en el diseño experimental. Además, algunos estudios no determinan la fuente celular de la dopamina, dado que dicho aumento puede proceder de la producción directa del parásito o por la respuesta inmunitaria en el SNC, la cual produce la liberación inflamatoria de dopamina al incrementar las citoquinas, como la IL-2. ^(8, 18) La amígdala y el núcleo accumbens, son algunas de las zonas con mayor número de quistes en el tejido neuronal. Estas áreas cerebrales desempeñan un papel importante sobre: el control de los movimientos (ganglios basales), la respuesta ante estímulos, el placer y la dependencia (núcleo accumbens e hipocampo), la motivación, la función cognitiva y el miedo específico ante determinadas especies y estímulos (amígdala). Por esta razón, el aumento del metabolismo dopaminérgico provocado por la infección en dichas áreas, podría perjudicar las

funciones del tejido nervioso y por tanto, conllevar a disfunciones neurológicas sobre el hospedador y a cambios etológicos, como por ejemplo, la hiperactividad o la alteración en la búsqueda de novedad e, incluso, el inicio de enfermedades mentales, como la esquizofrenia.^(14,16) Por todo ello, aunque no hay una evidencia que concluya que la toxoplasmosis incrementa de manera directa los niveles de dopamina en las células hospedadas, existe suficientes evidencias para demostrar que las vías dopaminérgicas sí están alteradas tras dicha infección y por tanto, se requiere más investigación en esta área.⁽⁴⁾

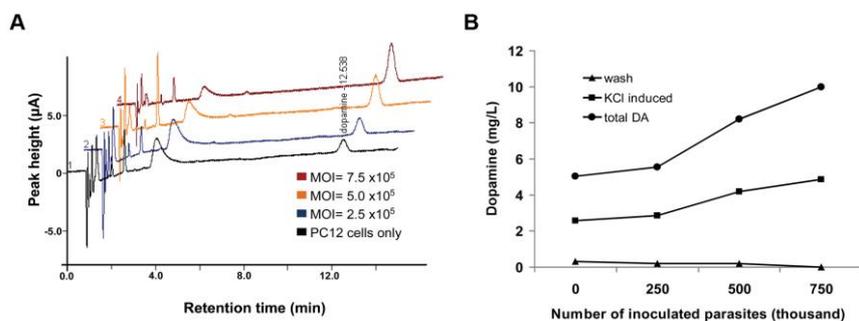


Figura 1.⁽¹³⁾ Aumento de DA en células dopaminérgicas infectadas.

En relación con el sistema dopaminérgico, hay estudios que identificaron **tirosina hidroxilasa (TH)** codificada en el genoma del parásito; hallaron quistes intracelulares del cerebro que contenían esta enzima. Puesto que la tirosina hidroxilasa localizada en los quistes, puede originarse por la codificación por parte del parásito o ser tirosina hidroxilasa neuronal importado del huésped, se desarrolló un anticuerpo específico para la identificación selectiva de la TH codificada por el parásito. Así, se comprobó que los quistes contenían esta enzima secretada por el mismo *T. gondii*.⁽¹⁶⁾ La tirosina hidroxilasa, es una enzima limitante de la velocidad de la síntesis de DA; al mismo tiempo, es un suministro de tirosina, la cual se utiliza para la síntesis de proteínas y de L-DOPA, el precursor de la DA. Además, hay estudios que sugieren que la TH participa en la formación de la pared de los quistes, puesto que las glicoproteínas de la pared del oocisto contiene L-DOPA. La L-DOPA está ligada al daño oxidativo de las células; se puede pensar que el parásito genera L-DOPA para fomentar el daño de las células del hospedador.⁽²³⁾ Por todo ello, multitud de estudios interpretan que la TH, junto con los cambios metabólicos de la DA, pueden ocasionar los cambios etológicos del hospedador.⁽⁸⁾ Sin embargo, hay otros resultados demostrativos que dice que el gen *AaaH2*, que codifica para la TH, es innecesario para los cambios fisiológicos y conductuales subyacentes; no se requiere para la diferenciación del parásito, ni para el crecimiento del quiste, ni en los niveles cerebrales de DA. Estas afirmaciones siguen cuestionándose, puesto que mientras unos demostraron que la interrupción del gen *AAH2* no altera el comportamiento del hospedador, otros determinan una disminución de DA en el cerebro de ratones con toxoplasmosis crónica y con dicho gen eliminado.^(4, 24)

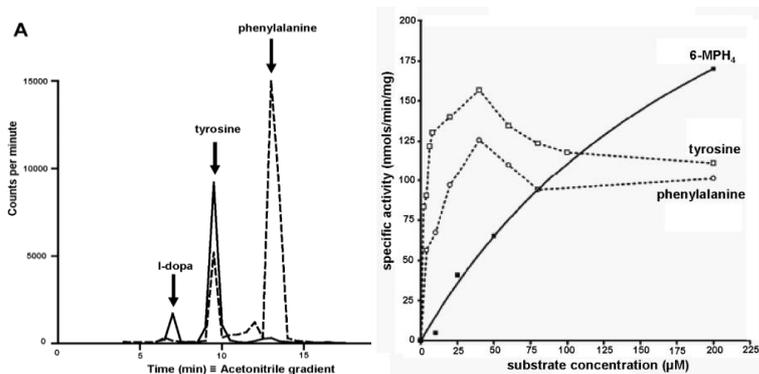


Figura 2.⁽¹³⁾ TgAaaH 1 y 2 codifican la tirosina hidroxilasa.

(A) Producción de tirosina, L-DOPA y fenilalanina.
 (B) Catálisis de tirosina y fenilalanina en relación con la concentración del sustrato.

Otro de los mecanismos bioquímicos que pueden causar cambios en el comportamiento, es a partir de la **excitabilidad del SNC**: Por un lado, esto puede deberse a la acumulación de glutamato en la hendidura sináptica, y por otro, por el cambio de distribución del glutamato descarboxilasa:

- **Acumulación de glutamato en la hendidura sináptica:** el glutamato, es un neurotransmisor excitador que participa en la regulación de numerosos procesos cognitivos. Este neurotransmisor, se libera en la hendidura y a través de la activación de los receptores ionotrópicos (AMPA) de glutamato, excitan a la neurona postsináptica. Una vez finalizada la captación, se recicla gracias al transportador de glutamato, GLT-1, esencial para impedir la acumulación de glutamato en la hendidura y una excitotoxicidad postsináptica. Sin embargo, tras la infección, se ve afectado la regulación de la expresión y/o funcionamiento del GLT-1, y se interrumpe la recaptación de glutamato extracelular. El aumento excesivo de glutamato en la hendidura sináptica, se traduce en una mayor excitación neuronal postsináptica por la sobreactivación de los receptores ionotrópicos de glutamato y, consecuentemente, en la muerte celular excitotóxica de las neuronas postsinápticas adyacentes. Las consecuencias de dicho hecho, puede provocar una disminución de la densidad de la columna dendrítica neuronal y cambios en el electroencefalograma.^(4, 18)
- **Cambio de redistribución del glutamato descarboxilasa (GAD) en la neurona presináptica:** La GAD, es una enzima que se encuentra en los terminales presinápticos y es responsable de la conversión de glutamato a ácido γ -aminobutírico (GABA), principal neurotransmisor inhibitorio que regula el flujo y el tiempo de la neurotransmisión excitadora. En el caso de dicha infección neuronal, los niveles de GAD no se ven afectados, sin embargo, se produce un cambio en la localización de GAD, concretamente en la de GAD67 (responsable de la mayor parte de la síntesis de GABA, puesto que otras isoformas de GAD juegan un papel más auxiliar), ya que se redistribuye en el citosol de la neurona presináptica, causando una localización inadecuada de GABA en la sinapsis; lo que conlleva a una disminución de la inhibición de la neurona postsináptica. Estos ratones infectados sufrieron convulsiones espontáneas y sensibilidad a las convulsiones inducidas por fármacos, consecuencias esperadas por la pérdida de inhibición neuronal.^(18, 25) Sin embargo, en cierto estudio, con una cepa del parásito de tipo II, no se observó ninguna alteración en la distribución de GAD67. Este hecho sugiere que este cambio de localización y las convulsiones no tienen por qué ser consecuencia directa del parásito, sino que están condicionadas por varios factores dependientes del hospedador, aunque su expresión esté regulada por el parásito. Aun así, se puede pensar que los cambios en la localización de GAD67 y en la señalización GABAérgica, son uno de los causantes del cambio en el comportamiento del hospedador, pero los estudios expresan la necesidad de una mayor investigación para dicha afirmación.⁽²⁵⁾

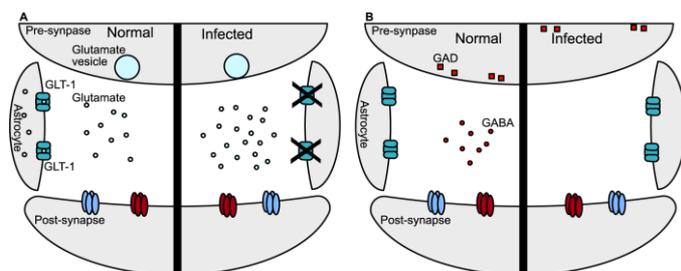


Figura 2.⁽¹⁸⁾ Esquema de los efectos de *Toxoplasma gondii* sobre el glutamato y el glutamato descarboxilasa:

- (A) Acumulación de glutamato en la hendidura por la infección de GLT-1
- (B) Cambio de redistribución de GAD

Otro artículo muestra un estudio enfocado en la memoria y el miedo condicionado en ratones, ya que se observaron que *T.gondii* altera la memoria del miedo condicionado. La corteza y la amígdala, además de ser de dos de las regiones cerebrales con mayor densidad de quistes y daño tisular, están involucradas en la memoria del miedo. Por lo tanto, las lesiones en dichas zonas, como la meningitis o la infiltración inflamatoria, se relacionan con el deterioro de ciertas funciones neuronales, como en la afectación en la memoria del miedo y en el comportamiento emocional. La dopamina (DA), la serotonina (5-HT) y la norepinefrina (NE), al igual que los metabolitos de DA y de 5-HT, están involucrados en la expresión del comportamiento emocional, del aprendizaje y de la memoria. Una pérdida de neuronas serotoninérgicas y/o adrenérgicas dificultaría la adquisición de miedo condicionado. Así pues, las variaciones en los niveles de DA, 5-HT y NE que se detectan en los tejidos neuronales de los ratones infectados, podrían producir cambios en el comportamiento del hospedador, al igual que afecciones en la consolidación de la memoria del miedo a largo plazo a través de la disfunción de la corteza y la amígdala: ⁽¹⁵⁾

- **Dopamina, DA:** concretamente en dicho artículo, observaron que durante la toxoplasmosis aguda, los niveles de dopamina en ratones infectados son más altos que en ratones control. Sin embargo, en la corteza cerebral de los ratones con toxoplasmosis crónica, los niveles de DA no varían a los de control pero sí se encuentran aumentados los metabolitos de DA. Estos resultados indican que *T. gondii* puede mediar en la vía biosintética de DA del hospedador. El incremento en la actividad del **metabolismo de DA** durante la etapa crónica de la infección, sirve para compensar la deficiencia de DA cortical, debido a la hipofunción cortical que sufre el roedor infectado. La disfunción cortical y la desregulación del metabolismo de la dopamina están asociadas con la aparición de la esquizofrenia. Además, se afirmó que este aumento de metabolitos de DA corticales, afecta en la consolidación de la memoria del miedo. ⁽¹⁵⁾
- **Serotonina, 5-HT:** en la amígdala, la 5-HT se encuentra disminuía. La serotonina es un neurotransmisor implicado en la modulación de la respuesta al estrés. Cuando un ratón sano se expone a la orina de gato, el roedor recibe un estímulo aversivo que se transmite a la amígdala. La amígdala activada favorece la estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), indispensable en la adaptación a un entorno estresante. La activación de HPA facilita la secreción de CORT, esencial en la expresión del comportamiento emocional, ya que modula la actividad serotoninérgica en la amígdala. Un estudio previo, sugirió que la toxoplasmosis causa daños en las neuronas de la amígdala basolateral, produciendo una disfunción del eje de HPA y por lo tanto, una disminución de las concentraciones de CORT; esto sugiere que las interacciones 5-HT-CORT están involucradas en el comportamiento emocional dependiente de la amígdala. El desequilibrio en el sistema serotoninérgico de la amígdala se ha relacionado con la ansiedad y la depresión. ⁽¹⁵⁾
- **Norepinefrina, NE:** Los estímulos aversivos y situaciones de estrés estimulan la secreción de NE en la corteza y en la amígdala, originando una mayor consolidación de la memoria del miedo. No obstante, tras la infección, disminuyen los niveles de NE en estas mismas regiones contribuyendo a su disfunción. Esto explica las deficiencias en el aprendizaje y en la memoria de los roedores infectados. Por lo tanto, el desequilibrio de los neurotransmisores implicados en la modulación de la respuesta al estrés, 5-HT y NE, tiene sus consecuencias en la capacidad para que el eje límbico-hipotalámico-hipofisario-adrenal, genere una respuesta efectiva ante el estímulo de estrés. ⁽¹⁵⁾

CONSECUENCIAS DEL EFECTO INDIRECTO POR LA RESPUESTA INMUNITARIA ANTE *TOXOPLASMA GONDII*

En relación a los efectos indirectos que pueden ser provocados por el sistema inmunitario, durante la infección aguda, el IFN- γ previene de la reactivación del parásito e induce la liberación deIDO, provocando una **degradación del triptófano** y una acumulación del ácido quinurénico. Por esta razón, se piensa que el agotamiento del triptófano se debe a esta supresión del crecimiento de taquizoítos durante la fase aguda y que la acumulación del ácido quinurénico puede afectar al metabolismo de la dopamina. Por todo ello, se interpretó que el propio hospedador, a partir de su respuesta inmune ante el parásito, también participa en las alteraciones a nivel de los neurotransmisores. Este hecho contribuye a los cambios etológicos, ya que estudios sugieren que la alteración en el metabolismo del triptófano tras la infección, al disminuir los niveles de serotonina, podría participar en la aparición de ansiedad, agotamiento y potencialmente en la gravedad de la depresión en sus hospedadores.^(16,26)

Otros estudios, explican que la señalización GABAérgica está ligada a la **hipermigración de las células dendríticas (DCs)** inducidas por la infección del *Toxoplasma*. *T. gondii* invade las células nucleares, incluidas las células inmunitarias DCs, a partir del mecanismo “Caballo de Troya”, convirtiéndose en portadores del parásito y facilitando su evasión inmunitaria, su persistencia y su diseminación. Estas presentadoras de antígenos, además de expresar receptores GABA, son capaces de sintetizar y transportar GABA. El GABA actúa a través de la activación de los receptores GABA_A y se sintetizan por células GABAérgicas a partir de GAD. Además de ser un neurotransmisor inhibitorio, el GABA participa en la migración celular, en la inmunomodulación e, incluso, en la metástasis. *Toxoplasma gondii* manipula la propiedad migratoria de las CD infectadas mediante la estimulación de secreción de GABA y la activación de las vías de señalización GABAérgicas, lo que provoca que dichas células dendríticas infectadas sean hipermigratorias tanto *in vitro* como *in vivo*. El mecanismo se basa en que la secreción de GABA por las DCs, conlleva a una despolarización de la membrana, por el cual, se activa un subtipo de canal L de Ca²⁺, dependiente de voltaje, el Ca_v 1.3, y como consecuencia, una entrada de Ca²⁺. La entrada de Ca²⁺, activa las vías de señalización que conducen al reordenamiento de los citoesqueletos y a la hipermotilidad. Por lo tanto, *T. gondii* no es transportado pasivamente, sino que es el mismo parásito el que induce la migración de las células infectadas.^(27,28)

Otro sistema que se ve afectado por la toxoplasmosis, es el **sistema del complemento**, el cual, une la inmunidad innata y adaptativa. Este sistema ofrece protección contra la infección, ya que juega un papel importante en la eliminación de los complejos inmunes antígeno-anticuerpo de la circulación sistémica. Estudios revelaron que aunque el sistema del complemento se activa tras la infección, no consiguen eliminar al parásito. El **C1q** es una proteína inmune iniciadora en la cascada del sistema del complemento clásico. Esta proteína del complemento se necesita durante la eliminación activa de la sinapsis; las sinapsis señaladas con proteínas del complemento, podrán ser eliminadas mediante células microgliales que expresan receptores del complemento. Se ha observado, que en el cerebro de

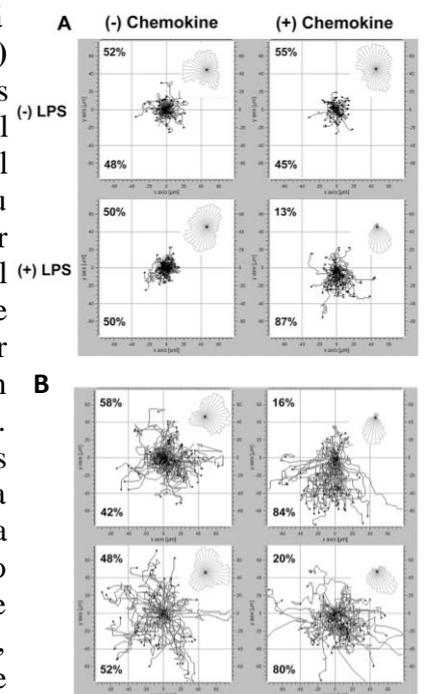


Figura 3.⁽²⁷⁾ **Direccionalidad general de la migración de las CDs**
(A) CDs de ratón no infectado
(B) CDs infectadas por *Toxoplasma*

ratones infectados, la proteína C1q se encuentra aumentada, por lo que en ellos se produce una pérdida significativa de procesos sinápticos. La pérdida sináptica está asociada con la etiología de las condiciones neuropatológicas de enfermedades como la esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple. Por lo tanto, la pérdida sináptica podría formar parte del daño producido en las neuronas, debido al sistema del complemento activado por la respuesta inmunológica del hospedador ante *Toxoplasma gondii*.^(4, 29)

Algunos artículos explican haber medido funciones cognitivas fuera del ámbito de la memoria, la ansiedad y el comportamiento social en ratones infectados. En ellos, no se experimenta ningún cambio, pero sí aparecen patologías cerebrales profundas y generalizadas, modificaciones en la coordinación motora y carencias sensoriales. Estos cambios se interpretan como consecuencias de las afectaciones fisiológicas en el SNC.⁽⁸⁾

Muchos de los artículos que estudian el comportamiento de los roedores con toxoplasmosis, utilizan cepas de Tipo II. Estas cepas provocan cambios motores y comportamientos extraños, complicando la interpretación de los resultados, puesto que producen una alta carga de parásitos y quistes en el tejido nervioso del roedor, y una inflamación cerebral significativa por la respuesta inmunitaria. Los estudios con cepas de Tipo III (producen menor carga de quistes y menor inflamación cerebral) y de Tipo I atenuados (disminución de su propio efecto letal), dan lugar a resultados más claros. Un artículo aceptado en 2013, a partir de roedores infectados con cepas de Tipo I atenuadas y de Tipo III de baja virulencia, apuntaron que la pérdida de aversión innata a la orina de gato, es un rasgo general causado por la infección de cualquiera de los tres linajes clonales y que se produce no solo en la fase crónica sino también en la fase aguda, sin necesidad de la latencia del parásito a partir de quistes, ni de la inflamación inmunitaria cerebral en el roedor.⁽²²⁾ Igualmente, la mayor parte de los estudios mostrados en la revisión bibliográfica, demuestran que los ratones infectados por toxoplasmosis se desvían del comportamiento cauteloso y defensivo esperado. No obstante, se ha señalado la dificultad de determinar si dichos cambios son origen de una percepción distorsionada del riesgo o, como sugiere el estudio revisado, por su incapacidad para ajustar, de manera efectiva, las respuestas de comportamiento.⁽²⁴⁾

CONSECUENCIAS DE LA INFECCIÓN EN EL SER HUMANO

Toxoplasma gondii infecta crónicamente a más de un tercio de la población mundial; entre un 30% y el 80% de la población humana es portadora de la infección. En el pasado, las infecciones por *T. gondii* se consideraban inocuas en los pacientes inmunocompetentes, sin embargo, los estudios emergentes exponen la presencia de *Toxoplasma gondii* como factor ambiental que puede actuar, tanto en la etapa aguda como en la crónica, como desencadenante de la aparición de enfermedades cerebrales o de la exacerbación de la condición de la enfermedad, no solo en roedores sino también en seres humanos inmunocomprometidos e inmunocompetentes; en el caso de estos últimos, los trastornos conductuales están más relacionados con las etapas latentes de la infección. Por esta razón, se han establecido asociaciones entre la seroprevalencia del parásito y enfermedades neurológicas tales como la el Alzheimer, enfermedad de Huntington, la esquizofrenia, los trastornos del estado de ánimo, cambios de personalidad y los trastornos cognitivos. También se observan reacciones más lentas en pacientes infectados, al igual que una menor conciencia de las reglas, una disminución de los comportamientos novedosos y una actitud más sumisa ante un conflicto. Además, se han revelado cambios en su psicología en función de su género: en los hombres, se observaba mayor sentimiento de celos, mayor promiscuidad y mayor tendencia a ignorar

las reglas, en cambio las mujeres, se mostraban más tranquilas y una mayor conciencia. La veracidad de estos estudios recae en los resultados de informes observacionales en animales y en los análisis del comportamiento controlado en pacientes, observando una mayor seroprevalencia de anticuerpos específicos contra este parásito en personas con trastornos mentales.^(4, 8, 30)

Aproximadamente, la infección por *T.gondii* aumenta 2,7 veces el riesgo de padecer esquizofrenia, un valor mayor que el de los genes asociados con esta enfermedad y con otros factores ambientales. La **esquizofrenia** es uno de los síndromes psiquiátricos más frecuentes y graves, ya que afecta al 1% de la población mundial. Destaca por la alteración en el procesamiento del pensamiento, la percepción, la cognición, el estado de ánimo y el comportamiento psicomotor. Si bien es una enfermedad multifactorial, la evidencia farmacológica y genética apunta a que, tras la infección, el desequilibrio metabólico de la **dopamina** entre las regiones mesolímbica y mesocortical en el cerebro, puede fomentar el desarrollo de la esquizofrenia. La disfunción de la dopamina se ha relacionado con una multitud de otros trastornos neurológicos como es el déficit de atención con hiperactividad, trastornos por tic, síndrome de Tourette y discinesias.^(14,16) Además, los fármacos antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo, como el haloperidol antipsicótico y el ácido valproico, pueden tener un carácter inhibitorio sobre el parásito y bloquear el desarrollo de cambios de comportamiento.^(8,15,16) Paradójicamente, otros estudios niegan dicha asociación; esto es debido a que la encefalitis por *Toxoplasma gondii* puede manifestarse con síntomas parecidos a los de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos. Se conoce un gran número de casos de toxoplasmosis que, además de contraer encefalitis toxoplasmática, sufrían síntomas como delirios, trastornos del pensamiento y alucinaciones auditivas en pacientes con SIDA. Aunque todos los estudios muestran cierta evidencia, se requieren investigaciones adicionales para confirmar estas hipótesis.⁽⁸⁾

Otros estudios asocian la toxoplasmosis con la aparición de la **depresión** en los pacientes. La **serotonina** es uno de los neurotransmisores relacionados con la patogénesis de la depresión, y sus niveles se encuentran disminuidos en la fase aguda y en la reactivación de la infección crónica de la toxoplasmosis. La reactivación de la infección puede aparecer por un desequilibrio inmunológico, provocando una inmunodeficiencia en el individuo. Esta asociación se ha relacionado con la producción de IFN- γ , que bloquea el crecimiento de *T. gondii* al inducir la activación IDO, que convierte el triptófano en cinurenina, haciéndola no utilizable para la síntesis de serotonina y como consecuencia, provocando una disminución de serotonina en el cerebro. Por lo tanto, el metabolismo del triptófano y la disminución de producción de serotonina pueden causar la aparición de conductas de tipo depresivo en los hospedadores, al igual que ansiedad y agotamiento. Aun así, se sospecha que estas alteraciones en los niveles de serotonina se producen en áreas específicas del cerebro, ya que un estudio halló niveles elevados de serotonina en el cuerpo estriado.^(31,32,4) Otros estudios planteaban la posibilidad de que la seropositividad de la toxoplasmosis afecte en la tendencia suicida, pero en este caso, no se encontró ninguna correlación ni evidencia significativa.⁽³³⁾

La toxoplasmosis también se ha relacionado con el **trastorno obsesivo-compulsivo**. Kamekar y Davis observaron que “Los hombres tenían "menores fortalezas de superyó (conciencia de la regla) y mayor vigilancia", además de ser "más oportunos, sospechosos y celosos". [...] Las mujeres mostraron casi el comportamiento opuesto: con mayor fuerza y factores de superyó que sugirieron calidez, conciencia y adhesión moral. Pero se encontró que tanto los hombres como las mujeres tenían más aprehensión en comparación con los controles no infectados.” Según este estudio, la desigualdad de niveles de testosterona, entre hombres y mujeres, puede ser responsables de estas diferencias en sus respectivas conductas. Los individuos con alto nivel de **testosterona**, pueden tener menor respuesta inmune y ser más susceptibles a la toxoplasmosis, o que este cambio de conducta sea por el aumento de dicha hormona producida por el parásito, con el objetivo de afectar, aún más, a la inmunidad celular del hospedador, ya se ha observado que los hombres infectados tienen niveles de testosterona más altos que los hombres seronegativos. En otro estudio, se prestó atención a la sobreexpresión de **17 α -hidroxilasa** en células humanas infectadas, la cual es una enzima metabólica que transforma moléculas similares al colesterol en precursores de andrógenos, como es la testosterona. Este hecho sugiere que los esteroides similares a la testosterona pueden beneficiar directamente el crecimiento del parásito.⁽⁸⁾

Otra correlación sugerida es entre un mayor atractivo de los humanos infectados del sexo masculino y la transmisión sexual del parásito. La ganancia en el atractivo después de la infección es particularmente interesante porque generalmente se observa que los parásitos disminuyen el atractivo sexual del hospedador.⁽²¹⁾

Los **cambios estructurales y morfológicos de las neuronas** son, también, una anomalía común en las enfermedades neuropsiquiátricas. El daño morfológico de las neuronas, pone en compromiso su correcta efectividad durante los procesos sinápticos, y por tanto, cualquier cambio que comprometa su estructura puede afectar a cómo las células responden ante los estímulos. Aparte de los cambios neuronales locales, las alteraciones en la conectividad cerebral intrarregional también pueden librar un papel esencial en los resultados de comportamiento observados. También, se analizó a las neuronas individuales infectadas y se observó una disminución significativa de la complejidad dendrítica de las neuronas, al igual que una alteración en el citoesqueleto de dichas células, responsables de la arquitectura neuronal. Las anomalías en la estructura y el número dendrítico son una característica observada en varios trastornos neuropsiquiátricos. Por todo lo explicado anteriormente, se puede afirmar que *Toxoplasma gondii* logra producir alteraciones en la integridad estructural de las neuronas siendo ésta, una de las razones por las que el parásito es capaz de desarrollar diferentes enfermedades neuropsiquiátricas en el ser humano.⁽⁴⁾

En resumen, la toxoplasmosis tiene importantes implicaciones en nuestra sociedad y los cambios en el comportamiento en los humanos son amplios y generalmente leves. Sin embargo, se ha demostrado que pueden afectar en el desarrollo de trastornos psiquiátricos. Para que todos estos datos sean más veraces, se requieren estudios longitudinales que valoren la salud mental, al igual que el estado de las personas antes y después de la infección. Del mismo modo, el seguimiento del estado de la infección debe ser rutinario con el objetivo de descubrir los efectos desconocidos de *Toxoplasma gondii* en el comportamiento humano.⁽⁴⁾

CONCLUSIÓN

Los actuales estudios exponen que los cambios etológicos en los hospedadores intermedios, puede deberse, por un lado, a la acción directa del *Toxoplasma gondii*, por su capacidad para producir cambios bioquímicos en el hospedador, para generar fisiopatologías tanto por la infestación fortuita de determinadas áreas cerebrales, como por la inflamación generada por la producción de óxido nítrico y otras sustancias que inducen la muerte de las células vecinas no infectadas. Por otro lado, puede deberse a un efecto indirecto por la respuesta inmunitaria frente al parásito, la cual, genera productos de defensa que modifican los niveles y la eficiencia de algunos neurotransmisores, al igual que daños histológicos.

Los cambios de comportamiento más destacables en los hospedadores intermediarios de *T.gondii* es, en los roedores, la atenuación de la respuesta aversiva hacia el olor de gato y su atracción sexual a dicho olor; y en el ser humano, el desarrollo de trastornos mentales y psiquiátricos, además de una variedad de déficits en el cerebro a nivel estructural y funcional. No obstante, hay una escasa evidencia de los mecanismos concretos por los que el parásito es capaz de producir dichos cambios etológicos, al igual que ningún estudio indica una causa definitiva y única para dichos fenotipos; todo ello sugiere que estos cambios se podrían producir como combinación de factores externos y genéticos. También, se duda de la necesidad de la formación de quistes y de la latencia del parásito para que aparezcan los cambios mencionados. Además, hay bastante dificultad para conocer, exactamente, las características patológicas cerebrales relacionadas con los cambios de comportamiento tras la infección. Esto se debe a que los efectos de la infección sobre el comportamiento de estos hospedadores varían en función del diseño experimental: diferencias en las especies de los roedores y cepas del parásito; en la ruta de la infección, la dosis y el estadio del parásito; el tiempo posterior a la infección y el tipo de pruebas de comportamiento.

Debido al creciente número de investigaciones y el aumento de interés sobre la posibilidad de que la toxoplasmosis actúe sobre la etología del hospedador, pueden aparecer nuevas ideas de agentes antiparasitarios, puesto que la infección crónica es intratable y tiene un gran impacto a nivel mundial. No obstante, dicho desarrollo puede ser dificultoso, ya que estos agentes antiparasitarios deberían ser capaces de atravesar tanto la BHE como la pared del quiste parasitario. Asimismo, si se descubre el modo de eliminar el parásito de las neuronas sin producir más daño en el tejido, las patologías tisulares producidas anteriormente por el parásito, podrían impedir la solución de las posibles secuelas generadas en el comportamiento. Aun así, aunque aún no es posible la eliminación completa de estos quistes mediante medicamentos, se han descubierto compuestos que reducen los quistes cerebrales. Por todo ello, aunque la asociación entre la toxoplasmosis y la salud mental sigue sin ser segura, puede impulsar al desarrollo de vacunas efectivas que prevengan dicha infección y, por tanto, que alivien un factor de riesgo para la aparición de problemas de la función cerebral.^(8,33)

BIBLIOGRAFÍA

1. Mendez OA . Koshy AA . Toxoplasma gondii: Entry, association, and physiological influence on the central nervous system. PLoS Pathog. 2017; 13 (7):e1006351.
2. Martín-Hernández. I., Dra. Marietta García-Izquierdo S. Toxoplasmosis en el hombre. Bioquímica. 2003; 28 (3): 19-27
3. Escobar A., Gómez González B. Barrera hematoencefálica. Neurobiología, implicaciones clínicas y efectos del estrés sobre su desarrollo. Revista Mexicana de Neurociencia. Septiembre-Octubre, 2008; 9(5): 395-405
4. Tyebji S., Seizova S., Hannan A.J., Tonkin C.J. Toxoplasmosis: A pathway to neuropsychiatric disorders. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2019; 96: 72-92
5. Giraldo Restrepo M.L. Toxoplasmosis. Medicina & Laboratorio. 2008;14(7-8): 359-375
6. Pérez J.E., Villada Gómez J.S., Naranjo Pérez O.D., Castaño S.V. Formas alternativas de transmisión de Toxoplasma gondii. Biosalud. 2011; 10 (2): 123 – 137
7. Raiden Grandía G., Ángel Entrena G., Jeddú Cruz H. Toxoplasmosis in Felis catus: etiology, epidemiology and disease. Rev. investig. vet. Perú. 2013 Jun; 24(2)
8. Kamekar S., Davis P.H. Toxoplasma on the Brain: Understanding Host-Pathogen Interactions in Chronic CNS Infection. Journal of Parasitology Research. 2012 ; article ID 589295, DOI 10.1155/2012/589295.
9. Martín-Hernández. I., Toxoplasmosis congénita: una mirada al problema. Rev Biomed 2004; 15:181-190.
10. Aguirre AA , Longcore T , Barbieri M , Dabritz H , Hill D , Klein PN , Lepczyk C , Lilly EL , McLeod R , Milcarsky J , Murphy CE , Su C , VanWormer E , Yolken R , Sizemore GC . Correction to: The One Health Approach to Toxoplasmosis: Epidemiology, Control, and Prevention Strategies. EcoSalud. 2019. DOI 10.1007/s10393-019-01405-7
11. Tenter AM 1 , Heckerroth AR , Weiss LM . Toxoplasma gondii: from animals to humans. Int J Parasitol. 2000 Nov; 30 (12-13):1217-58.
12. Lass A, Szostakowska B, Korzeniewski K, Karanis P. The first detection of Toxoplasma gondii DNA in environmental air samples using gelatine filters, real-time PCR and loop-mediated isothermal (LAMP) assays: qualitative and quantitative analysis. Parasitology. 2017 Nov;144(13):1791-1801.
13. Casa PK , Vyas A , Sapolsky R. Predator cat odors activate sexual arousal pathways in brains of Toxoplasma gondii infected rats. PLoSOne. 2011;6(8):e23277.

14. Berenreiterová M., Flegr J., Kuběna A.A., Němec P. The Distribution of *Toxoplasma gondii* Cysts in the Brain of a Mouse with Latent Toxoplasmosis: Implications for the Behavioral Manipulation Hypothesis. PLoSOne. 2011; 6 (12): e28925
15. Ihara F., Nishimura M., Muroi Y., Mahmoud M., Yokoyama N., Nagamune K., Nishikawa Y. *Toxoplasma gondii* Infection in Mice Impairs Long-Term Fear Memory Consolidation through Dysfunction of the Cortex and Amygdala. Infect Immun. 2016; 84:2861–2870
16. Prandovszky E, Gaskell E, Martin H, Dubey JP, Webster JP, McConkey GA. The Neurotropic Parasite *Toxoplasma Gondii* Increases Dopamine Metabolism. PLoS ONE. 2011; 6 (9): e23866.
17. House PK, Vyas A, Sapolsky R .Los olores de predadores de gatos activan las vías de activación sexual en los cerebros de ratas infectadas con *Toxoplasma gondii*. PLoS ONE. 2011; 6 (8): e23277.
18. Mendez OA, Koshy AA. *Toxoplasma gondii*: Entry, association, and physiological influence on the central nervous system. PLoS Pathog. 2017; 13 (7): e1006351.
19. Sánchez Artigas R., Cobos Valdés D., Sánchez Cruz L., Miranda Cruz A., Camejo Roviralta L., Araujo Baptista L. La Toxoplasmosis observada como un problema no resuelto. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. 2016; 35(3): 272-283
20. Hong W, Kim DW, Anderson DJ. Antagonistic Control of Social Behaviors by Inhibitory and Excitatory Neurons in the Medial Amygdala. Cell. 2014 Sep; 158(6): 1348–1361.
21. Vasudevan A, Kumar V, Chiang YN, Yew JY, Cheemadan S, Vyas A. α 2u-globulins mediate manipulation of host attractiveness in *Toxoplasma gondii*-*Rattus norvegicus* association. ISME J. 2015 Sep; 9(9):2112-5.
22. Ingram WM, Goodrich LM, Robey EA, Eisen MB. Mice Infected with Low-Virulence Strains of *Toxoplasma gondii* Lose Their Innate Aversion to Cat Urine, Even after Extensive Parasite Clearance. PLoS ONE. 2013; 8(9): e75246.
23. Gaskell EA, Smith JE, Pinney JW, Westhead DR, McConkey GA. A Unique Dual Activity Amino Acid Hydroxylase in *Toxoplasma gondii*. PLoS ONE. 2009;4(3): e4801.
24. Afonso C, Paixão VB, Klaus A, Lunghi M, Piro F, Emiliani C, Di Cristina M, Costa RM. *Toxoplasma*-induced changes in host risk behaviour are independent of parasite-derived AaaH2 tyrosine hydroxylase. Sci Rep. 2017 Oct;7(1):13822
25. Brooks JM, Carrillo GL, Su J, Lindsay DS, Fox MA, Blader IJ. *Toxoplasma gondii* infections alter GABAergic synapses and signaling in the central nervous system. mBio. 2015. 6(6):e01428-15

26. Bay-Richter C, Buttenschøn HN, Mors O, Eskelund A, Budac D, Kærlev L, Wegener G. Latent toxoplasmosis and psychiatric symptoms - A role of tryptophan metabolism?. *J Psychiatr Res.* 2019 Mar;110:45-50.
27. Fuks JM, Arrighi RBG, Weidner JM, Kumar Mendu S, Jin Z, Wallin RPA, et al. GABAergic Signaling Is Linked to a Hypermigratory Phenotype in Dendritic Cells Infected by *Toxoplasma gondii*. *PLoS Pathog.* 2012; 8(12): e1003051.
28. Kanatani S, Fuks JM, Olafsson EB, Westermarck L, Chambers B, Varas-Godoy M, et al. Voltage-dependent calcium channel signaling mediates GABA_Areceptor-induced migratory activation of dendritic cells infected by *Toxoplasma gondii*. *PLoS Pathog.* 2017; 13(12): e1006739.
29. A.H. Stephan, B.A. Barres, B. Stevens The complement system: an unexpected role in synaptic pruning during development and disease. *Annu.Rev Neurosci.* 2012;35:369-389
30. Fekadu A, Shibre T, Cleare AJ. Toxoplasmosis as a cause for behaviour disorders-- overview of evidence and mechanisms. *Folia Parasitol (Praha).* 2010 Jun;57(2):105-13.
31. Ihara F, Nishimura M, Muroi Y, Mahmoud ME, Yokoyama N, Nagamune K, Nishikawa Y. *Toxoplasma gondii* Infection in Mice Impairs Long-Term Fear Memory Consolidation through Dysfunction of the Cortex and Amygdala. *Infect Immun.* 2016 Sep 19;84(10):2861-70.
32. Hsu PC, Groer M, Beckie T. New findings: depression, suicide, and *Toxoplasma gondii* infection. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2014 Nov;26(11):629-37.
33. Arling TA, Yolken RH, Lapidus M, Langenberg P, Dickerson FB, Zimmerman SA, Balis T, Cabassa JA, Scrandis DA, Tonelli LH, Postolache TT. *Toxoplasma gondii* antibody titers and history of suicide attempts in patients with recurrent mood disorders. *J Nerv Ment Dis.* 2009 Dec;197(12):905-8.