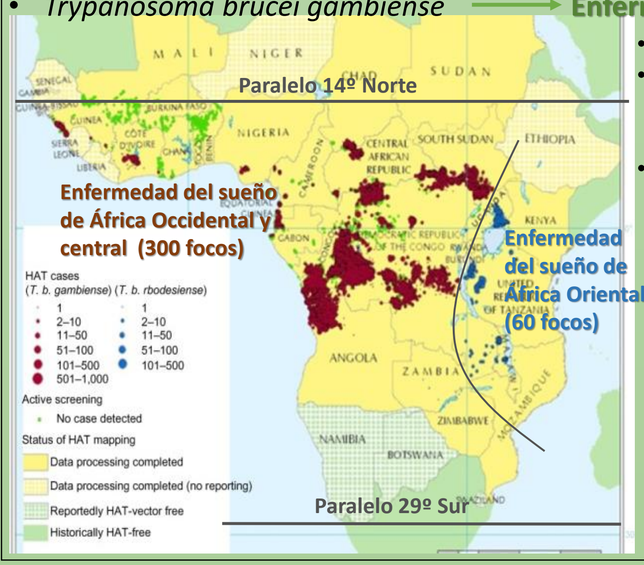
SITUACIÓN ACTUAL DE LA ENFERMEDAD DEL SUEÑO

Autora: Dolores Canales Siguero
Trabajo fin de grado
Facultad de Farmacia.

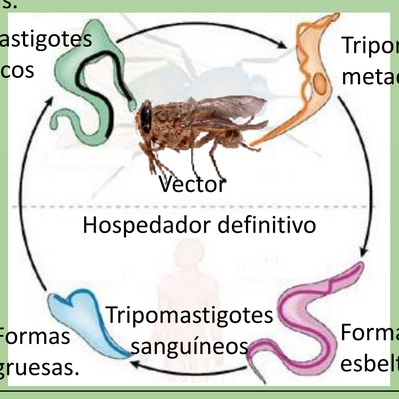
INTRODUCCIÓN Y ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

DATOS GENERALES

- *Trypanosoma brucei rhodesiense* → **Enfermedad del sueño de África Oriental**
- *Trypanosoma brucei gambiense* → **Enfermedad del sueño de África Occidental y central**



- ¡ENFERMEDAD TROPICAL DESATENDIDA! (OMS)
- Transmisión vectorial por moscas del genero *Glossina*: *Glossina palpalis, Glossina fuscipes y Glossina morsitans*.
- Zoonosis.



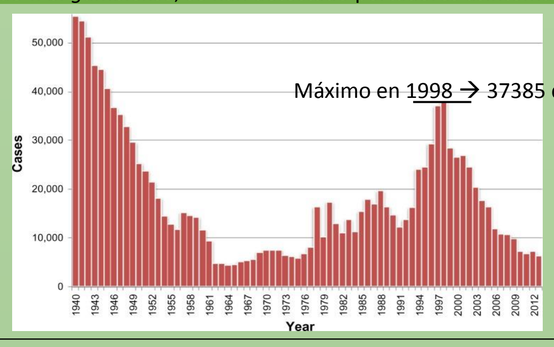
Progresión de la Enfermedad del Sueño

ESTADO HEMOLINFATICO → ESTADO MENINGOENCEFALICO → MUERTE*

- Síntomas leves: fiebre, dolor de cabeza, anorexia
- Síntomas neurológicos menores, apatía
- Alteraciones importantes del sueño, síntomas neurológicos graves, convulsiones, coma.

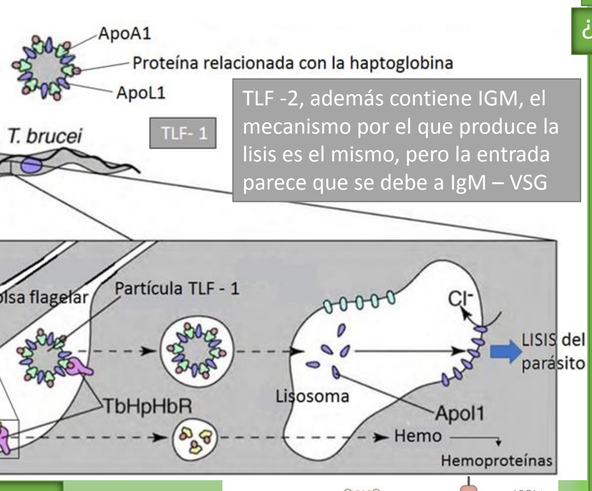
Meses o años en el caso de *T. b. gambiense* y semanas o meses en el caso de *T. b. rodhesiense*

*No siempre en el caso de *T. b. gambiense*, se han detectado portadores asintomáticos.



FACTOR LÍTICO DE TRIPANOSOMAS (TLF)

Las dos especies de tripanosomas que infectan al hombre proceden de *Trypanosoma brucei brucei*. Esta especie no puede infectar al hombre. Se debe a un mecanismo de inmunidad innata formado por los factores líticos de tripanosomas



TLF -2, además contiene IGM, el mecanismo por el que produce la lisis es el mismo, pero la entrada parece que se debe a IgM – VSG

- Naturaleza proteica
- Cabeza por donde se une al ligando.
- 3 α – hélice
- Unido a la membrana extremo C – terminal por GPI

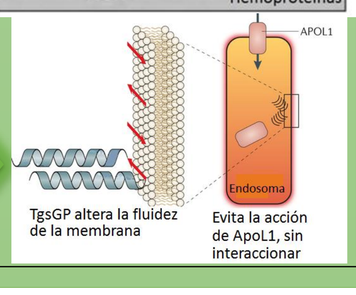
TbHpHbR

* También otro receptor para la captación de lípidos, menos estudiado

¿Cómo resiste *T. b. gambiense* la acción de los TLF?

RESISTENCIA CONSTITUTIVA

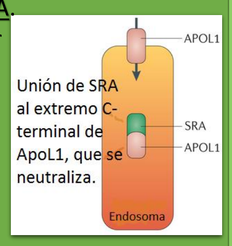
1. **Expresión de una glicoproteína especifica (TbsGP)**
2. Reducción de la entrada de TLF
3. Degradación del TLF

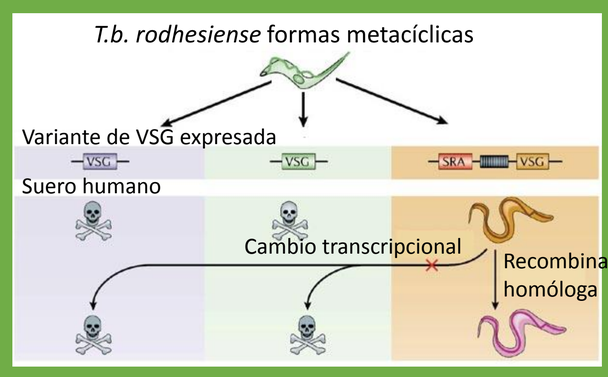


¿Cómo resiste *T. b. rodhesiense* la acción de los TLF?

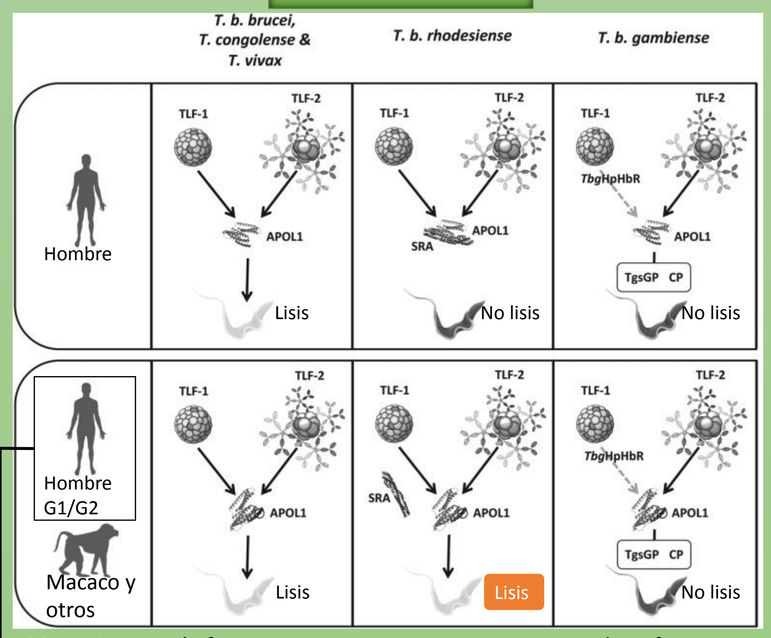
LA RESISTENCIA NO ES CONSTITUTIVA.

- SRA (360 aminoácidos), unida por GPI a la membrana.
- El gen *SRA* está localizado en un ESAG, que debe estar expresándose en los primeros momentos de la infección para que *T. b. rodhesiense* sea resistente





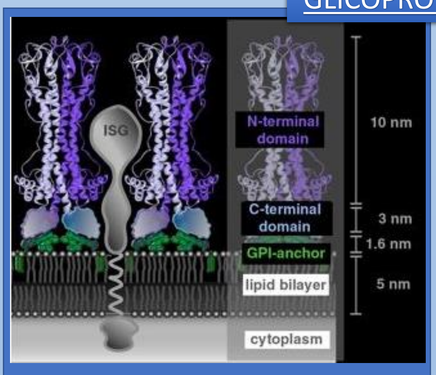
Evolución de los TLF



Mutaciones más frecuentes en personas con antepasados africanos y relacionadas con glomeruloesclerosis focal e hipertensión asociada a IR

ASPECTOS BIOLÓGICOS

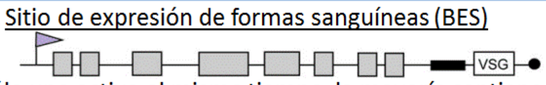
GLICOPROTEINA VARIABLE DE SUPERFICIE (VSG)



- Homodímeros de naturaleza proteica con restos de azúcares.
- 95% de las proteínas de membrana.
- Repertorio de hasta 1700 VSG.
- Protegen a las demás proteínas de superficie (ISG).
- Evaden el sistema inmune, cambian constantemente de forma que los anticuerpos que se generan no son eficaces.

Los genes que expresan VSG se encuentran en:

A. Sitio de expresión de formas sanguíneas (BES)



Sólo uno activo al mismo tiempo, la mayoría contiene ESAG6 y ESAG7. Son sitios de expresión POLICISTRÓNICOS.

B. Sitio de expresión de formas metacíclicas (MES)

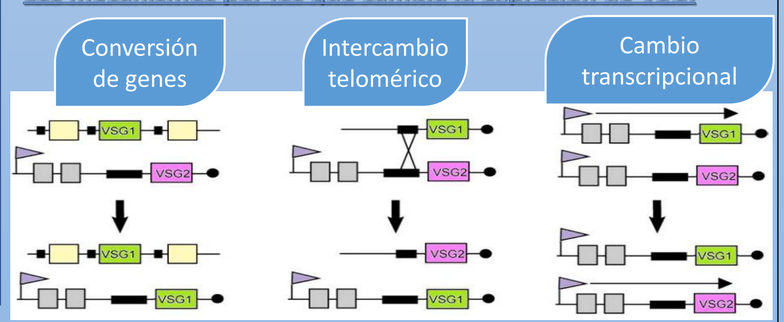
Sitios de expresión monocistrónicos

C. Minicromosomas

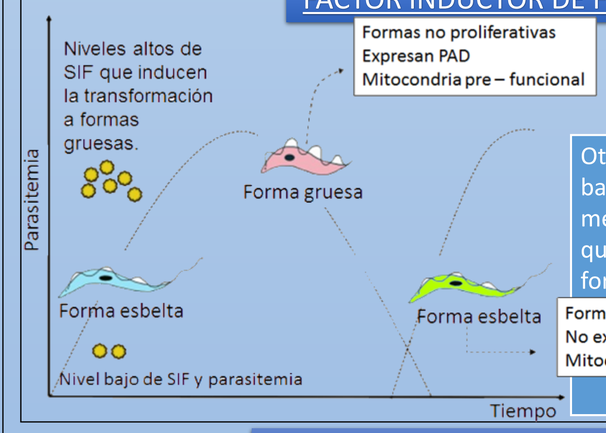
D. *"Arrays"* subteloméricos

C y D → repertorio silencioso de las VSG

Los mecanismos por los que cambia la expresión de VSG:



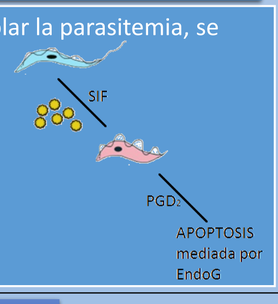
FACTOR INDUCTOR DE FORMAS GRUESAS (SIF)



Este mecanismo sirve para:

1. Prolongar la supervivencia del hospedador.
2. Mantener la transmisión.

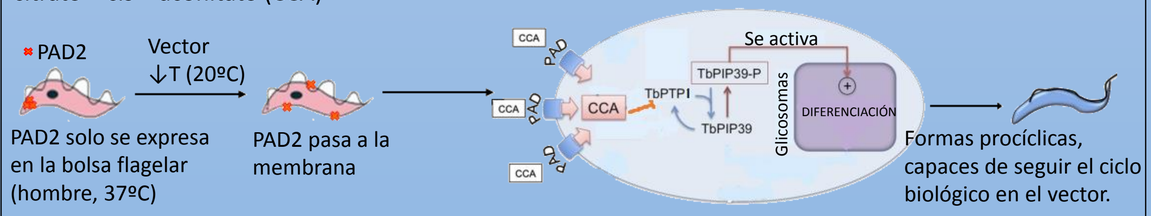
Otro mecanismo para controlar la parasitemia, se basa en la secreción al medio de prostaglandina D_2 que induce la apoptosis en formas gruesas.



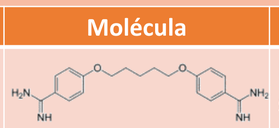
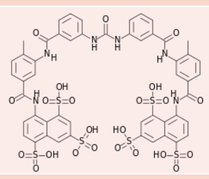
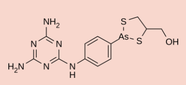
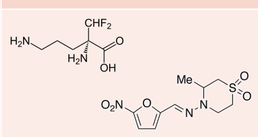
Formas proliferativas
No expresan PAD
Mitocondria no funcional

PROTEÍNAS ASOCIADAS A LA DIFERENCIACIÓN (PAD)

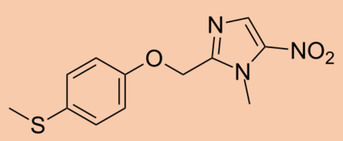
PAD1 y PAD2, son transportadores de carboxilato que permiten la entrada de la señal de diferenciación, el citrato – cis – aconitato (CCA)



ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

Fármaco	Molécula	Efectividad	Mecanismo	Efectos adversos	Resistencia	Novedades
Pentamidina (vía IM)		Fase HL, *T. b. gambiense*	No se conoce bien.	Hipotensión, hipoglucemia y nefrotoxicidad.	No hay resistencia natural	Nueva formulación con nano partículas
Suramina (vía IV)		Fase HL, *T. b. rodhesiense*	Inhibe enzimas del glicosoma y de la ruta de las pentosas fosfato.	Fatiga, neuropatía, anemia, nauseas, shock anafiláctico.	No se ha desarrollado resistencia.	
Melarsoprol (vía IV)		Fase ME, *T. b. rodhesiense*	Inhibe la glucólisis e interfiere en el equilibrio redox del parásito.	5 – 10% pacientes: ENCEFALOPATÍA REACTIVA.	Hay resistencia por disminución de la captación del fármaco.	Nueva formulación con ciclodextrinas
Eflornitina + Nifurtimox (Via IV + oral)		Fase ME, *T. b. gambiense*	La eflornitina inhibe la ornitina descarboxilasa.	Diarrea, mareos, dolor de cabeza y convulsiones.	No se ha desarrollado resistencia.	

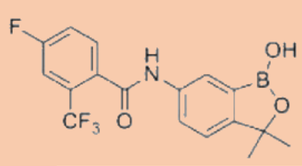
Nuevos fármacos en desarrollo…



FEXINIDAZOL

- Profármaco de la familia de los nitroimidazoles, sus metabolitos activos son: fexinidazol sulfona y fexinidazol sulfóxido.
- Eficaz por vía oral con una dosis al día en las dos etapas de la ES causada por las dos especies
- Desde octubre 2016 → fase II/III ensayo clínico.
- A dosis elevadas se ha detectado: vómitos y dolor de cabeza.

- Activo por vía oral en las dos fases de la enfermedad causada por las dos especies en modelo murino.
- Una sola dosis al día.
- Se espera empezar en 2016 el ensayo en humanos en la Republica Democrática del Congo.



OXABOROL SCYX - 1758

BIBLIOGRAFÍA

- Franco et al. Epidemiology of human African tripanosomiasis. Clinical Epidemiology 2014; 6:257-275
- Uzureau et al. Mechanism of Trypanosoma brucei gambiense resistance to human serum. Nature. 2013; 501: 430-434.
- Wheeler R. The trypanolytic factor-mechanism, impacts and applications. Trends in Parasitology. 2010; 26: 457-464.
- Capewell et al. A co-evolutionary arms race: trypanosomes shaping the human genome, humans shaping the trypanosome genome. Parasitology. 2015; 142, S108-S119
- MacGregor P, Matthews K. New discoveries in the transmission biology of sleeping sickness parasites: applying the basis.
- Babokhov et al. A current analysis of chemotherapy strategies for the treament of human African trypanosomiasis. Pathogenes and Global Health. 2013; 107. 242-252.
- Drugs for Neglected Diseases initiative [Sede Web] [Acceso 8 de mayo de 2016]. Disponible en: http://www.dndi.org/diseases-projects/hat/portfolio/
- Mony B, Matthews K. Assembling the componets of the quorum sensing pathway in African trypanosomes. Molecular Microbiology. 2015; 96: 220 – 232.
- Pays et al. Antigenic variation in Trypanosoma brucei: facts, challenges and mysteries. Current Opinion in Microbiology. 2004; 7: 369-374.
- Rodgers J et al. (2011) Melarsoprol cyclodextrin inclusion complexes as promising oral candidates for the treatment of Human African Trypanosomiasis. PloS Negl Trop Dis 5(9):e1308. doi:10.1371/journal.pntd.0001308.
- Barth et al. Life and Death of Trypanosoma brucei: New Perspectives for Drug Development. En: T. Jäger, O. Koch and L. Flohé. Trypanosomatid Disease: molecular Routes to Drug Discovery. 1 Ed. 261-277.

*** Bibliografía completa recogida en la memoria.**