



CAMBIOS ETOLÓGICOS PROVOCADOS POR *TOXOPLASMA GONDII*

Pilar Núñez Villena
Facultad de Farmacia, UCM

INTRODUCCIÓN

Toxoplasma gondii es un parásito intracelular obligado unicelular que permanece latente en el sistema nervioso central de cualquiera de sus hospedadores. La toxoplasmosis conduce a cambios en el comportamiento de los roedores, y es posible que favorezca la aparición de ciertas afecciones neuropsiquiátricas en los seres humanos. Sin embargo, ¿cómo es capaz este parásito de alterar la etología de sus hospedadores?

OBJETIVOS

- Conocer los cambios etológicos principales en el roedor y en el ser humano.
- Averiguar los mecanismos por los que el parásito consigue producir dichos fenotipos.

METODOLOGÍA

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Base de datos: PubMed, Plos One, Science Direct.

Palabras utilizadas en la búsqueda:

"*Toxoplasma gondii*", "toxoplasmosis", "quistes", "atracción", "dopamina", "esquizofrenia".

Criterios de inclusión:

- Publicados entre 2000 y 2019.
- Idiomas: inglés y español.

TABLA DE ACRÓNIMOS

BHE: barrera hematoencefálica	L-DOPA: levodopa
DA: dopamina	MMP: metaloproteinasas de la matriz
CDs: células dendríticas	NE: Norepinefrina
HPA: eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal	NO: óxido nítrico
Eje LHHA: Eje límbico-hipotalámico-hipofisario-adrenal	SNC: sistema nervioso central
GABA: γ -aminobutírico	TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
GAD: glutamato carboxilasa	TH: tirosina hidroxilasa
IDO: indoleamina-2,3-dioxigenasa	TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa
IFN-γ: interferón gamma	5-HT: serotonina
IL-4, IL-10, IL-27: interleucina-4...	

CONCLUSIÓN

CAMBIOS ETOLÓGICOS PRINCIPALES EN LOS HOSPEDADORES INTERMEDIOS

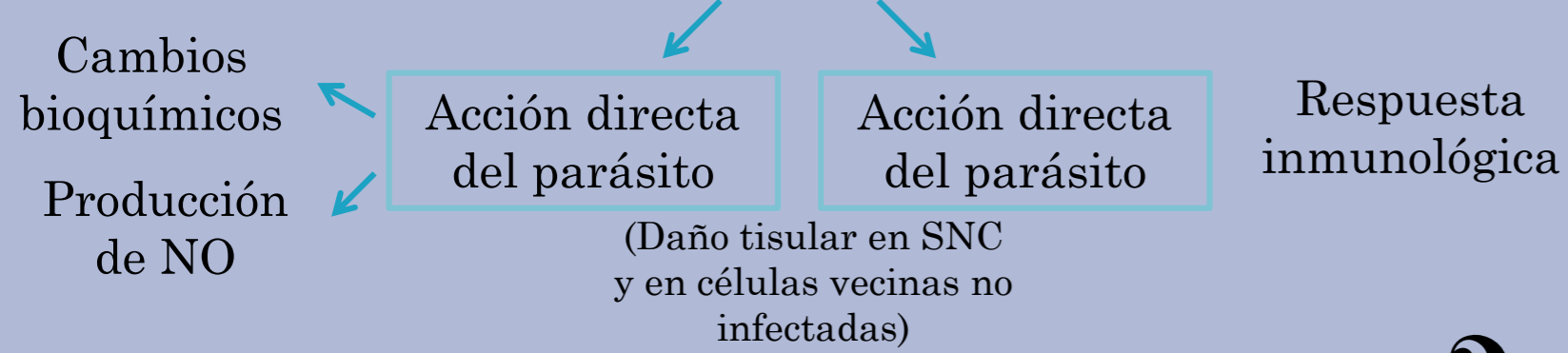
ROEDORES

- Atenuación de la respuesta aversiva ante olor de gato.
- Atracción sexual hacia el olor felino.
- Percepción distorsionada del riesgo.
- Incapacidad para ajustar las respuestas de comportamiento.

SER HUMANO

- Cambios en el comportamiento amplios y leves \rightarrow \neq por género
- Favorece el desarrollo de trastornos psiquiátricos.
- Se requieren estudios longitudinales.
- Seguimiento rutinario.

MECANISMOS POR LOS QUE SE PRODUCEN DICHS CAMBIOS

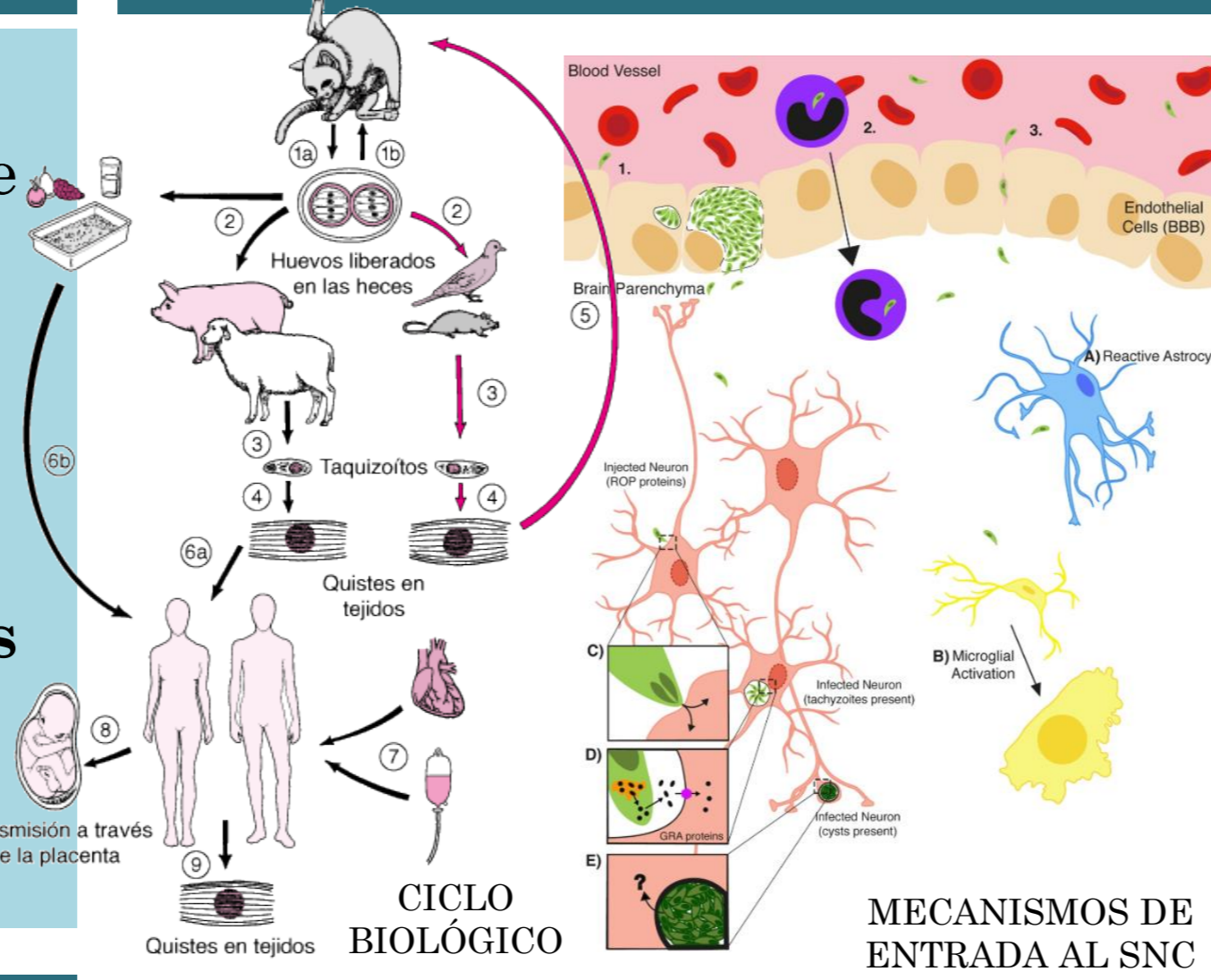


- Los efectos producidos por la toxoplasmosis, como los cambios conductuales difieren en función del diseño experimental.
- No se indica causa definitiva y única para dichos fenotipos
- \hookrightarrow Combinación de factores externos y genéticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Tyejbi S., Seizova S., Hannan A.J., Tonkin C.J. Toxoplasmosis: A pathway to neuropsychiatric disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019; 96: 72-92
- Mendez OA, Koshy AA. *Toxoplasma gondii*: Entry, association, and physiological influence on the central nervous system. *PLoS Pathog*. 2017;13 (7): e1006351.
- Berenreiterová M., Flegr J., Kuběna A.A., Némec P. The Distribution of *Toxoplasma gondii* Cysts in the Brain of a Mouse with Latent Toxoplasmosis: Implications for the Behavioral Manipulation Hypothesis. *PLoS One*. 2011; 6 (12): e28925
- 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

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

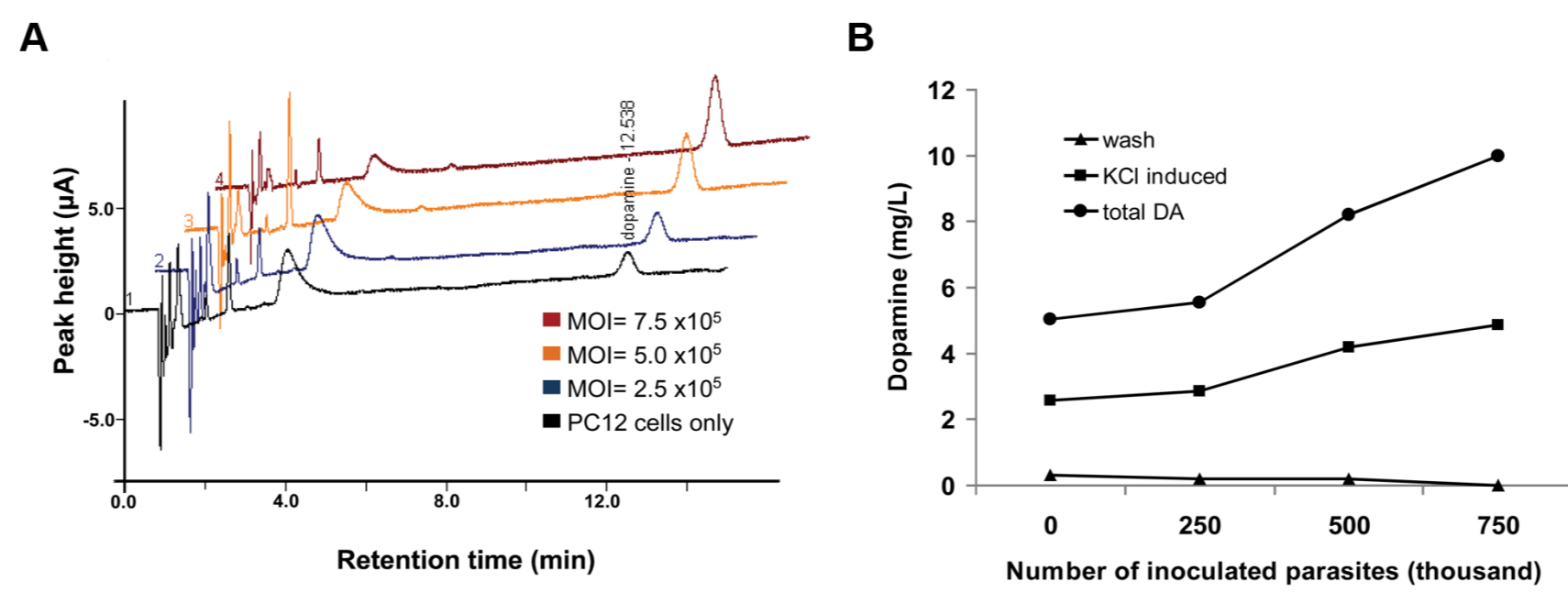


ZONAS MÁS INFECTADAS	CONSECUENCIA
• Corteza somatosensorial y motora • Núcleo talámico	\downarrow coordinación motora
• Bulbo olfatorio • Corteza visual • Corteza somatosensorial	\downarrow atención sensorial \downarrow integración sensoriomotora
• Corteza entorrinal • Hipocampo dorsal	\downarrow cognitivos \downarrow orientación espacial
• Amígdala • Hipocampo dorsal • Núcleo accumbens • Área tegmental ventral	Comportamiento defensivo atenuado \downarrow vigilancia ante depredadores Atracción no salvaje o excitación sexual por el olor felino (\downarrow actividad de la vía límbica "defensiva" y \uparrow actividad de la vía "reproductiva".)

ACCIÓN DIRECTA

CAMBIOS SOBRE NEUROTRANSMISORES

DOPAMINA



\uparrow Liberación de DA por los quistes cerebrales

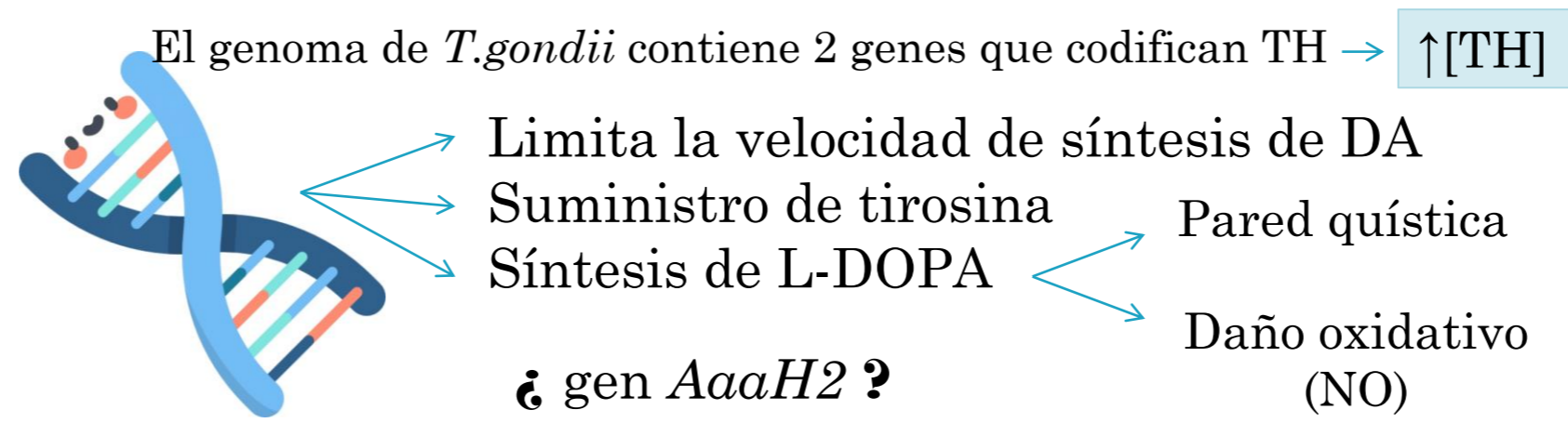
\uparrow Liberación de DA por K^+ en las células dopaminérgicas infectadas

\uparrow Metabolismo de DA

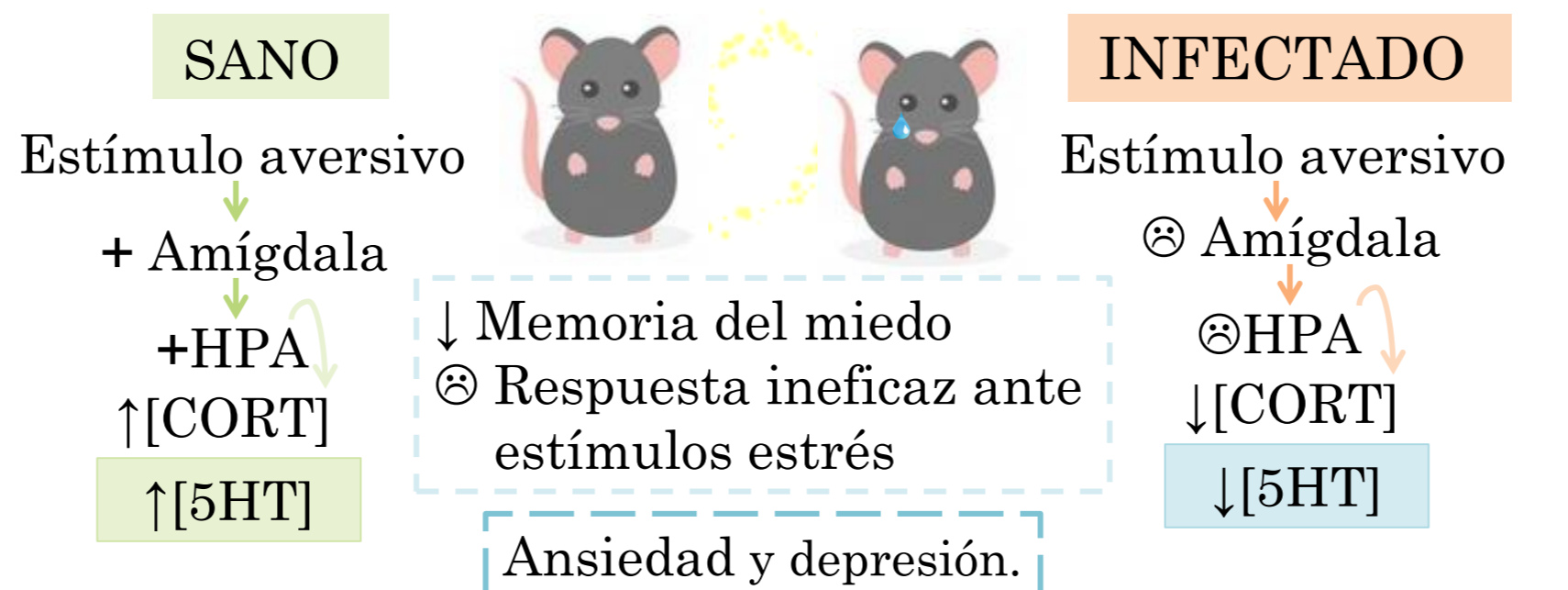
- ⊗ \downarrow Control de movimiento
- ⊗ \downarrow Respuesta ante estímulos
- ⊗ \downarrow Búsqueda de la novedad
- ⊗ \downarrow Consolidación de la memoria del miedo
- \uparrow Fct de riesgo - Esquizofrenia
- TDAH
- Trastornos por tic
- Síndrome de Tourette
- Discinesias

¿La toxoplasmosis puede manifestarse con síntomas parecidos a los de trastornos psiquiátricos?

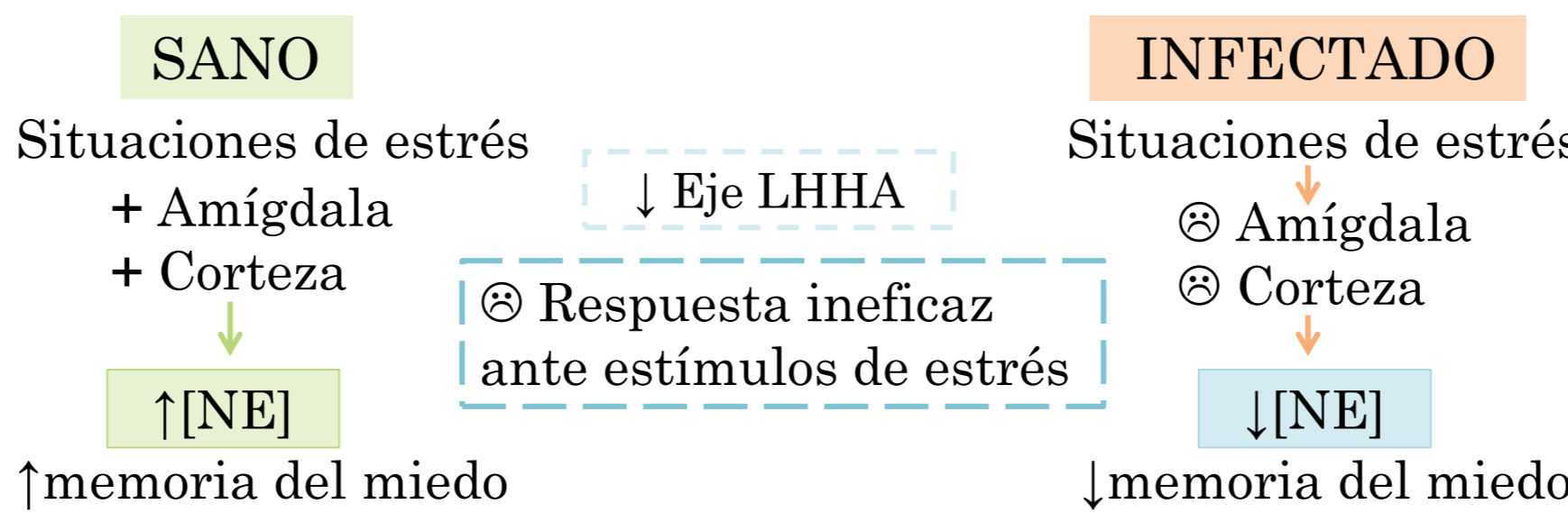
TIROSINA HIDROXILASA



SEROTONINA



NOREPINEFRINA

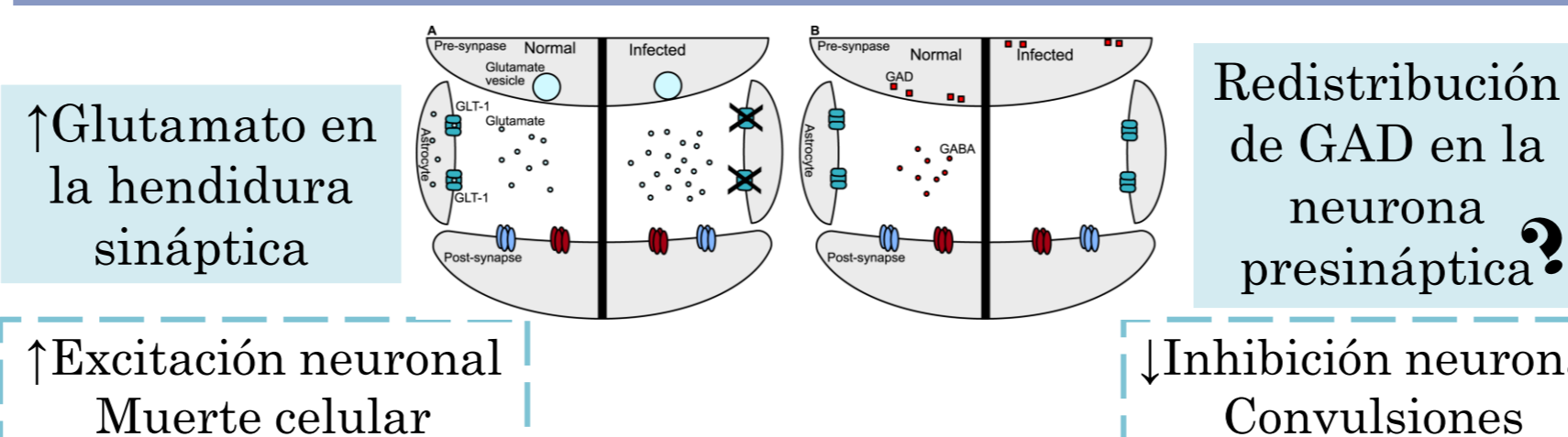


CAMBIOS HORMONALES

- \uparrow TESTOSTERONA
- \uparrow 17 α -hidroxilasa
- ⊗ \downarrow Respuesta inmune
- \uparrow \uparrow Crecimiento del parásito
- \neq Conductas en función del género

TRASTORNOS OBSESIVO-COMPULSIVO

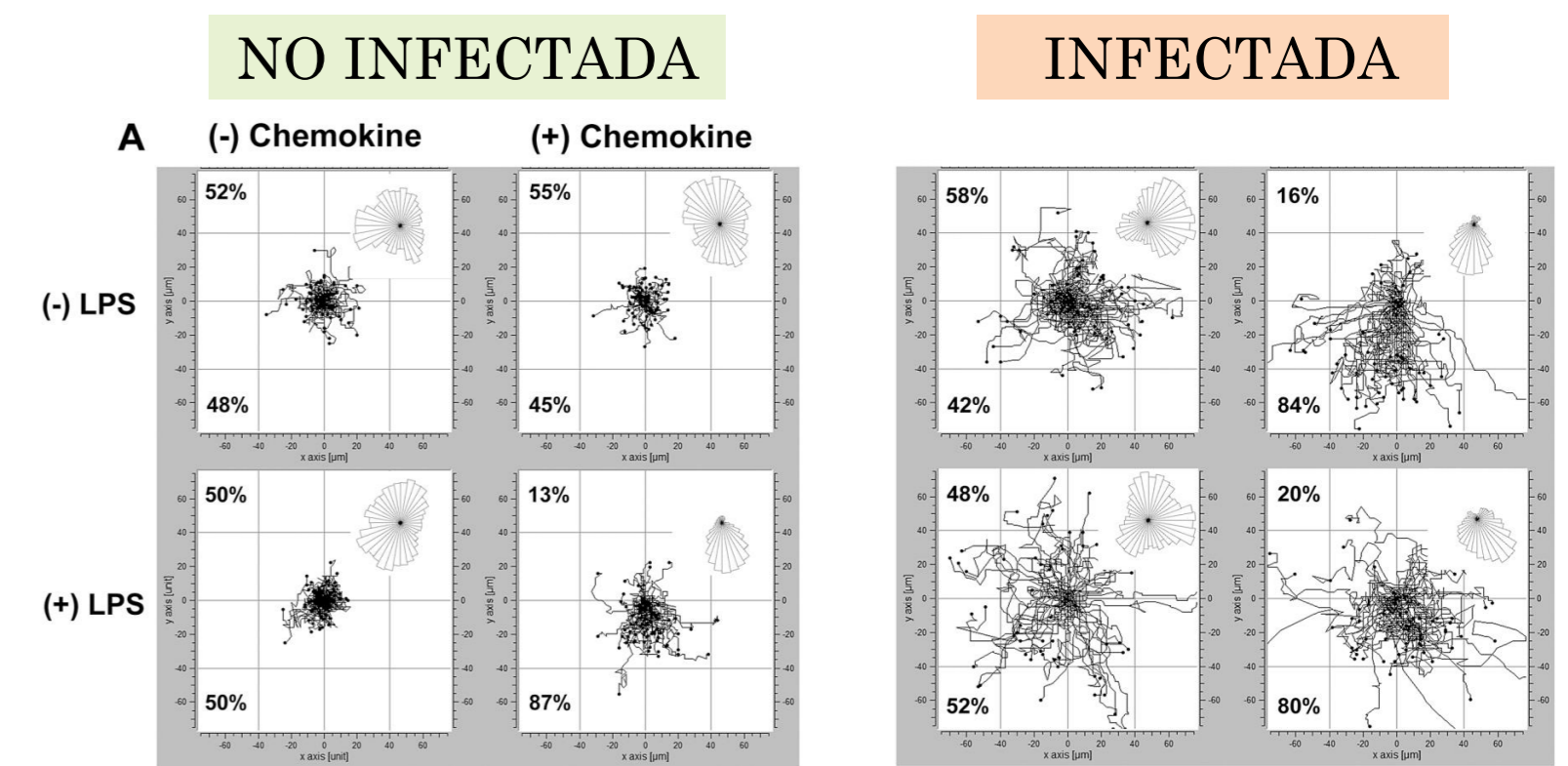
EXCITABILIDAD DEL SNC



EFECTO INDIRECTO

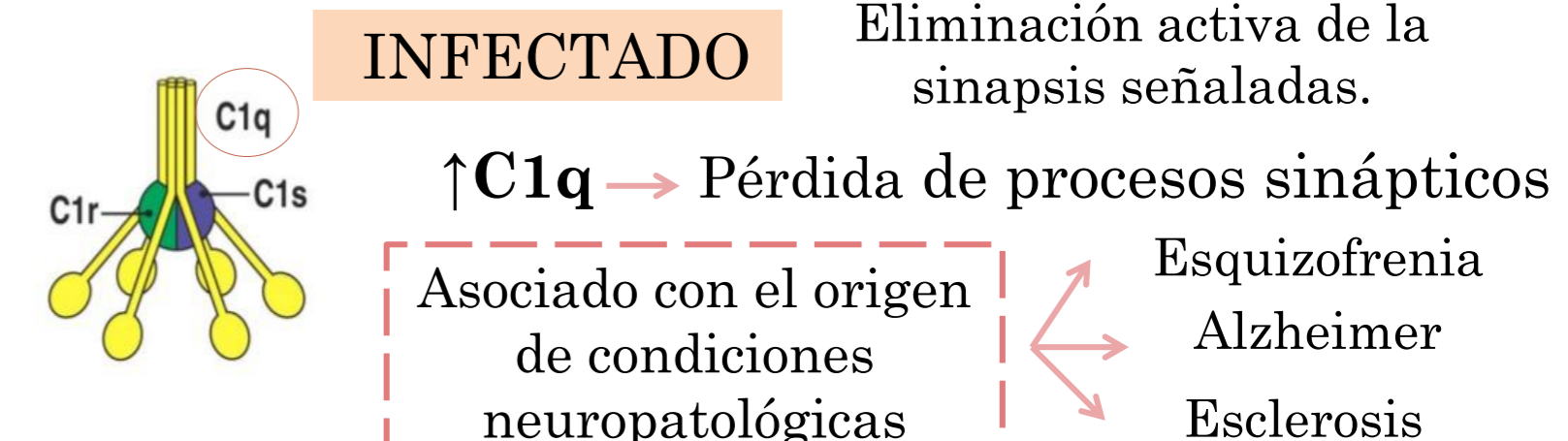
RESPUESTA INMUNOLÓGICA ANTE *TOXOPLASMA GONDII*

HIPERMIGRACIÓN DE LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS

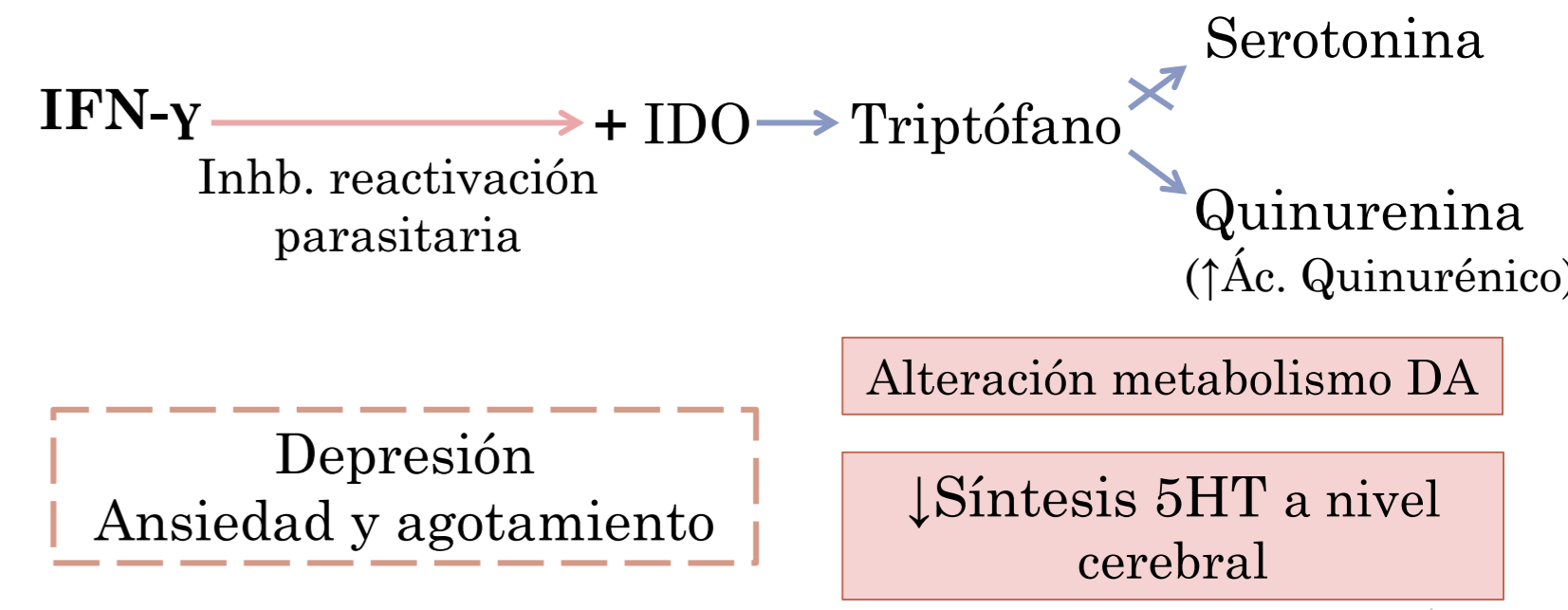


Estimulación de secreción de GABA por las CDs
 \downarrow
 Despolarización de la membrana \rightarrow + Canales de Ca^{2+}
 $\uparrow Ca^{2+} \rightarrow$ Reordenamiento de los citoesqueletos
 \downarrow
 Hiperactividad \uparrow Diseminación

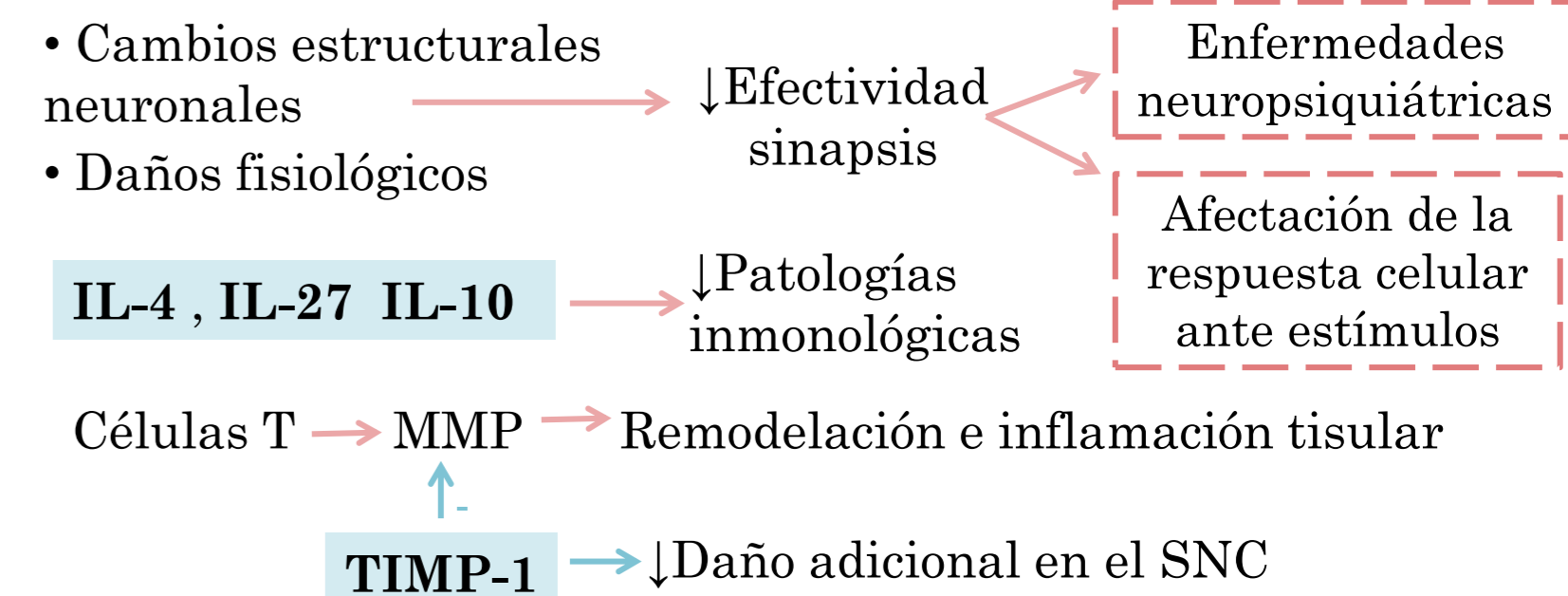
SISTEMA DEL COMPLEMENTO



DEGRADACIÓN DEL TRIPTÓFANO



PATOLOGÍAS INMUNOLÓGICAS



SIN EMBARGO...

- Disparidad de resultados \rightarrow \neq Diseño experimental
- Cambios etológicos \rightarrow Originada por cualquiera de los linajes clonales.
- En la fase crónica y en la fase aguda.
- Sin necesidad de latencia del parásito por quistes, ni de la inflamación inmunitaria cerebral.
- Dificultad de determinar conclusiones.
- Necesidad de más investigaciones y estudios longitudinales.