

11621
11



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

"INMUNOLOGIA VETERINARIA APLICADA"

**" RESPUESTA INMUNE CONTRA TOXOPLASMA
GONDII EN GATOS"**

TRABAJO DE SEMINARIO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**

P R E S E N T A :

MARÍA DE LA SOLEDAD BORBOLLA COTO

ASESORES:

MVZ ALEJANDRO SÁNCHEZ PACHECO

MVZ NORA GONZÁLEZ ROSALES

MVZ MARISELA LEAL HERNÁNDEZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

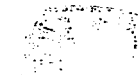
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



ZARZIGAL NACIONAL
AZTECA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES - CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario,

Immunología Veterinaria Aplicada

Respuesta inmune contra Toxoplasma gondii en Gatos.

que presenta pasante María de la Soledad Borbolla Coto

con número de cuenta para obtener el título de

Maestría en Veterinaria y Zootecnia

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlan Izcalli, Mex. a 22 de Noviembre de 2002

MODULO

PROFESOR

FIRMA

IV

MVZ Alejandro Sánchez Pacheco

II

MVZ Nora González Rosales

I

MVZ Marisela Leal Hernandez

2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

a moises
a mis papás
a luís y xime
a todos los que han estado
siempre a mi lado apoyandome

INDICE

1	INTRODUCCION	1
2	ESPECIES DE TOXOPLASMA	4
3	TRANSMISION	4
3.1	TRANSMISION POR OOQUISTES	5
3.2	TRANSMISION POR QUISTES TISULARES	7
3.3	TRANSMISION POR TAQUIZOITOS	8
4	EPIDEMIOLOGIA Y EPIOOTIOLOGIA	9
5	TOXOPLASMA GONDII	10
5.1	CICLO DE VIDA Y ASPECTOS MORFOLÓGICOS	11
5.2	TAQUIZOITOS	11
5.3	OOQUISTES	14
5.4	BRADIZOITOS	15
5.5	QUISTES TISULARES	15
6	RELACIONES HUÉSPED-PARÁSITO	18
7	PATOGENIA	21
7.1	TAQUIZOITOS	22
7.2	BRADIZOITOS	23
8	DIAGNOSTICO	24

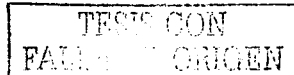
4

TESIS CON
FALLA/ EN SUJECION

9	<u>INMUNOLOGIA</u>	25
9.1	MACROFAGOS	25
9.2	CITOTOXICIDAD MEDIADA POR MACROFAGOS	26
9.3	EVASION DE LA RESPUESTA INMUNITARIA	28
10	<u>RESPUESTA HUMORAL</u>	30
10.1	ANTIGENOS Y ANTICUERPOS	32
10.2	ANTIGENOS CIRCULANTES	33
10.3	VARIACIÓN DE CEPAS	34
10.4	ANTIGENOS ESPECIFICOS	34
10.4.1	ANTIGENOS DE MEMBRANA	35
11	<u>RESPUESTA CELULAR</u>	36
12	<u>INMUNIDAD INNATA</u>	42
13	<u>INMUNIDAD ADQUIRIDA</u>	43
14	<u>CONCLUSIONES</u>	45
15	<u>LITERATURA CITADA</u>	46

INDICE DE FIGURAS

5



INDICE DE FIGURAS

<u>5.1 CICLO DE VIDA DE <i>Toxoplasma gondii</i></u>	<u>10</u>
<u>5.2 TAQUIZOITO</u>	<u>13</u>
<u>5.3 OOCISTE</u>	<u>15</u>
<u>5.4 BRADIZOITO</u>	<u>17</u>

6

TESIS CON
FALLA EN EL REGEN

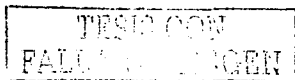
1 INTRODUCCION

Toxoplasmosis es una enfermedad parasitaria de los animales y el hombre, causada por un protozoo intracelular obligado, *Toxoplasma gondii*. Es una enfermedad muy estudiada y hay evidencia de que está presente como una enfermedad crónica asintomática en millones de personas en todo el mundo. (12, 14, 33)

Toxoplasma viene del griego *Toxon* = arco y *plasma* = forma.

El parásito fue descubierto por primera vez en 1908, por Nicolle y Manceaux, en un roedor *Ctenodactylus gondii*. Más o menos al mismo tiempo, Spendore describió al parásito en un conejo de laboratorio en Sao Paulo, Brasil. Darling lo descubrió en un hombre en Panama en el mismo año. Después, Chatton y Blanc se dieron cuenta de que los *gundis* no se infectaban de forma natural sino que se infectaban al ser capturados. Estos *gundis* viven en montañas del sur de Tunes y se usaban para estudios de leishmaniasis en el Instituto Pasteur en Tunes. Chatton y Blanc sospechaban que *T. gondii* era transmitido por artrópodos ya que el parásito lo encontraban en la sangre del hospedero. Algunos investigadores en Tunes al igual que Woke en Estados Unidos investigaron la posible transmisión del parásito por artrópodos, sin encontrar resultados satisfactorios (11, 25)

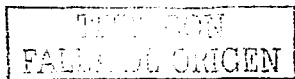
El Dr. Janku, oftalmólogo checoslovaco se dice que fue el primero en reportar un caso de toxoplasmosis en la retina de un niño hidrocefálico. Pero el rol del parásito como patógeno humano no había sido reconocido hasta que Wolf y Cowen reportan la infección congénita de *Toxoplasma*. Su reporte causó gran interés y cinco años después Sabin caracterizó los



aspectos clínicos parasicológicos de la toxoplasmosis congénita. 1923 (11. 33)

Pinkerton y Weinman reportaron el primer caso conocido de toxoplasmosis fatal en un paciente humano adulto. El "dye test", creado por Sabin y Feldman, es el examen serológico más específico para toxoplasmosis en el diagnóstico humano, por medio del cual se ha demostrado que es una infección común en hombres en todo el mundo. Mientras continuaban las investigaciones en la caracterización de la enfermedad en hombres y animales, las vías de transmisión seguían siendo un misterio. La transmisión congénita ocurría rara vez como para explicar el método de infección. Weinman y Chandler sugirieron que la transmisión podía ocurrir por la ingestión de carne mal cocida. Jacobs mostró evidencia para apoyarlo con la demostración de la resistencia del parásito en quistes tisulares a enzimas proteolíticas. Ellos encontraron que la pared del quiste es destruida por estas enzimas, pero el parásito liberado sobrevive tiempo suficiente para infectar al hospedero. Y se ha demostrado que en lugares donde se acostumbra comer carne mal cocida o cruda, gran parte de la población adulta presenta anticuerpos contra *Toxoplasma*. Lo que no se podía entender como eran infectados vegetarianos y herbívoros, ya que se encontró que era similar el número de casos reportados. (11)

En los animales domésticos, el primer caso reportado, fue en perros por Mello en Italia en 1910. En 1953 Habegger reporto que solo alrededor de 50 casos habían sido reportados en todo el mundo. Desde entonces el parásito ha sido aislado en perros en diferentes estados de Estados Unidos y todo el mundo. En estados Unidos, Cole (1953) describió un brote de toxoplasmosis en un criadero de 104 Dachshunds. Schlogel en 1967 encontró *T. gondii* en el cerebro del 11% de 64 perros que fueron enviados a laboratorio en Brasil para el diagnóstico de rabia. En 1970 Munday lo encontró en 16% de 19 perros en Tasmania, y en el cerebro de un gato. (23)



Petrak y Carpenter en 1965 dieron un reporte clínico de 29 casos de toxoplasmosis felina en el Angell Memorial Animal Hospital en Boston de entre 1957 y 1962. (23)

Hutchison fue el primero en observar la resistencia del parásito en las heces del gato. Primero, pensó que este estaba dentro del huevo del nematodo *Toxocara cati* en las heces del gato, pero esta teoría fue cambiada cuando se descubrió que en gatos sin *Toxocara* también había *Toxoplasma*. Finalmente, en 1970 fue conocido el ciclo de vida del parásito cuando se encontró que la fase sexual de este se lleva a cabo en el intestino delgado del gato. Los ooquistes de *T. gondii* que son producto de la esquizogonia y gametogonia fueron encontrados en las heces del gato y caracterizadas biológica y morfológicamente. (11)

En los últimos años, científicos en diferentes laboratorios han encontrado información valiosa sobre la composición antigénica de *T. gondii* y sobre el comportamiento inmunológico del hospedero hacia el parásito y sus interacciones con él. Lo que ha llevado a avances significativos en el diagnóstico de la toxoplasmosis, tanto en modelos animales como estudios *in vitro*. (33)

2 ESPECIES DE TOXOPLASMA

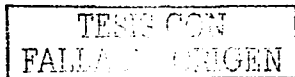
Toxoplasma cuniculi, *T. caviae*, *T. canis*, *T. musculi*, *T. ratti*, *T. laudalawi*, *T. scuri*, *T. pyrogenes*, *T. hominis*. (23)

3 TRANSMISION

El gato es fundamental en la transmisión de *T. gondii*. Un gato infectado elimina los ooquistes en las heces, estos no son infectantes inmediatamente sino que deben esporular antes de entrar al organismo del hospedero, proceso que toma de uno a cinco días, dependiendo de la temperatura, humedad y otras condiciones ambientales (2, 11, 19, 21, 22, 23, 30)

Los humanos y otros animales se infectan por la ingestión de agua o alimentos contaminados con heces de gato infectadas con los ooquistes, o por la ingestión de quistes tisulares en comida mal cocida. Los gatos son muy susceptibles a la infección por quistes tisulares ya que elimina gran cantidad de ooquistes después de haber ingerido solo unos cuantos quistes. (1, 2, 10, 12, 23, 37)

Casi todos los gatos eliminan ooquistes después de haber ingerido quistes tisulares (bradizoitos), esto de tres a diez días después de ingerirlos, mientras que menos de la mitad de los gatos (30%) eliminan ooquistes



después de ingerirlos, esto alrededor de 18 días después. De estos la forma más efectiva de eliminación de ooquistes es tras la ingestión de bradizoitos, ya que la mayoría de los gatos que ingirieron quistes eliminan ooquistes. (2, 8, 9, 10, 30, 37)

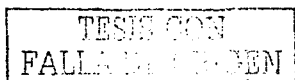
Los bradizoitos son resistentes a la digestión gástrica y así son infecciosos oralmente, mientras que los taquizoitos son destruidos por los jugos gástricos. (9)

Los quistes tisulares predominan durante la infección crónica pero son producidos al principio de la infección. Funcional y estructuralmente los bradizoitos que encontramos en quistes tisulares recién formados son más susceptibles a la digestión por jugo gástrico y estos no están fuertemente formados comparados con los quistes más viejos. (9, 23, 30)

3.1 TRANSMISION POR OOQUISTES

Los ooquistes de *T. gondii* son altamente infectantes a huéspedes intermediarios incluyendo humanos, cerdos, ratones, pero son considerados menos infectantes para los gatos que son los huéspedes definitivos. (2, 8, 19, 23, 30)

De todos los huéspedes que puede infectar *T. gondii*, los felinos son la única especie que pueden excretar la fase resistente al medio ambiente que son los ooquistes. Estos los eliminan después de haber ingerido quistes tisulares de hospederos intermediarios o por ingerir ooquistes esporulados del ambiente. Casi todos los gatos eliminan ooquistes después de ingerir quistes tisulares, mientras que menos de la mitad los eliminan después de



haberlos ingerido. El periodo de prepatencia es de 18-49 días después de ingerir ooquistes. (1, 2, 8, 19, 21, 22, 23, 27, 30)

Este es el único modo de transmisión de herbívoros y uno de los modos de transmisión de omnívoros y carnívoros. (11)

Las heces de los felinos generalmente son duras y permanecen en el área de defecación por un largo periodo. Por lo que el nivel de contaminación es difícil de apreciar ya que *T. gondii* ha sido aislado del suelo. Se han contado hasta 250 000 ooquistes en una sola muestra fecal de gato. (10, 11)

Los gatos pueden excretar ooquistes después de haber ingerido quistes tisulares de hospederos intermediarios u ooquistes esporulados del ambiente. La duración de la excreción de los ooquistes es de una a tres semanas y rara vez se repite a menos que haya problemas de desnutrición, infecciones o administración de cortisona. El único signo clínico del ciclo enteropitelial del parásito durante la eliminación de los ooquistes, es diarrea intermitente con heces variadas en consistencia de blandas a líquidas. (1, 8, 11, 14, 19, 20, 23)

La proporción de gatos eliminando ooquistes en un solo momento no es alto, más o menos el 2 % en casi todos los países, pero un solo gato puede eliminar millones de ooquistes y estos son muy fuertes y resistentes, pueden vivir hasta por un año en el suelo bajo condiciones apropiadas de temperatura y humedad por lo que el riesgo de infección es alto. Contra esto se ha dicho que los gatos son animales muy limpios que entierran sus heces, pero esto no es del todo cierto, ya que más bien las esconden y los cachorritos no lo hacen, y los ooquistes pueden ser llevados a la superficie por moscas, cucarachas, lombrices y por condiciones climáticas como lluvia y nieve. (1, 11, 22)

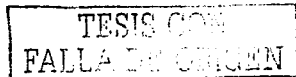
Los esporozoitos han sido encontrados en el intestino del gato 30 minutos después de haber ingerido ooquistes. Después de dos horas, los esporozoitos forman ya una vacuola parasitofora en los enterocitos y algunos han penetrado ya la lamina propia de las células. Seis horas después de la infección los esporozoitos se encuentran propiamente en la lámina propia de las células y han infectado células del endotelio capilar, macrófagos, células plasmáticas, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y fibroblastos. A las 12-18 horas postinfección la mayoría de los esporozoitos ya se convirtieron en taquizoitos en la lámina propia. Los enterocitos se infectan 48-72 hrs. después de la infección. (9)

3.2 TRANSMISION POR QUISTES TISULARES

Quistes tisulares viables han sido encontrados en tejidos de animales infectados naturalmente, particularmente en cerdos y borregos. Son muy raros en ganado vacuno. Se ha visto que pueden persistir en tejidos comestibles por meses en animales vivos. (11)

Algunos estudios serológicos han dicho que la carne es considerada de mayor riesgo de contagio para los humanos que los gatos. Afortunadamente los quistes tisulares no resisten el cocimiento convencional a 70° C (11)

La forma de contagio de los gatos es principalmente por esta vía, ya que se ha visto que la vía trasplacentaria es muy rara y que la ingestión de ooquistes si sucede, pero con menos incidencia. Esto se dice ya que se ha visto que en los gatitos es más frecuente encontrar la infección en la etapa en que empiezan a cazar aves y pequeños animales. La facilidad de encontrar un



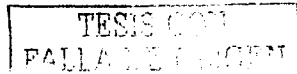
gato infectado varía con la presencia de aves infectadas y de pequeños animales que se infectan con la ingestión de ooquistes; obviamente esto será más frecuente en gatos de campo que de ciudades. (11, 14, 23)

Se conoce poco de la infectividad de los bradizoitos y los quistes tisulares en los hospederos intermediarios. Debido a que los quistes tisulares deben contener entre 2 y 1000 bradizoitos, la infectividad de un solo bradizoito a un hospedero intermediario no ha sido bien estudiada. Y no importando el número de bradizoitos que entren al organismo, el periodo de prepatencia es corto (de tres a diez días). Gatos alimentados con pocos bradizoitos mostraron un corto periodo de prepatencia (< diez días) Y se ha visto que los bradizoitos son más infectantes para los gatos que para otros animales. (10)

3.3 TRANSMISION POR TAQUIZOITOS

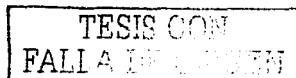
El taquizoito es un organismo delicado que no puede sobrevivir fuera del cuerpo del hospedero y es destruido por secreciones gástricas. La única vía por la que puede ser infectante es por transmisión transplacentaria de la madre al feto, por transfusión o por accidentes de laboratorio. (2, 11, 23)

Durante la gestación *T. gondii* puede causar placentitis fetal y diseminarse al feto, la infección congénita ocurre principalmente si la madre se infecta durante la gestación y en caso de que la madre haya sido infectada con anterioridad, es decir que tenga la enfermedad crónica, muy rara vez transmite la enfermedad al hijo. Esto es principalmente en humanos ya que en felinos es muy raro que suceda. (11, 14, 33)



4 EPIDEMIOLOGIA Y EPIOTIOLOGIA

Aproximadamente medio billón de humanos tienen anticuerpos contra *T. gondii*. La infección es más común en climas cálidos y alturas bajas, que en climas fríos y regiones montañosas y más en áreas húmedas que secas. Esto es probablemente relacionado a las condiciones favorables a la esporulación de los ooquistes en el ambiente. (11)



5 TOXOPLASMA GONDII

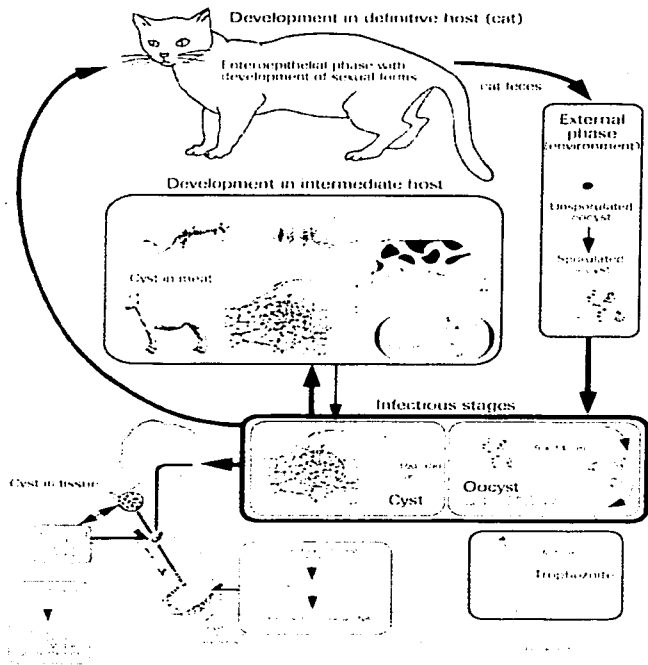


Fig. 1 Ciclo de Vida de *Toxoplasma gondii*

5.1 CICLO DE VIDA Y ASPECTOS MORFOLÓGICOS

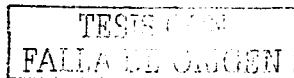
Tiene una sola especie y un número ilimitado de hospederos. El ciclo de vida es complejo e intervienen hospederos intermediarios como el hombre y animales de sangre caliente y hospederos finales que son los miembros de la familia Felidae, en los cuales se llevan a cabo las fases sexual y asexual del parásito (1, 3, 23, 26, 27, 33)

T. gondii existe en dos diferentes formas morfológicas que son taquizoitos y quistes en los hospederos intermediarios y como ooquistes en los hospederos definitivos. (3, 27, 29, 33)

Presenta una fase sexual incluyendo gametos y ooquistes (solo conocida en células del epitelio intestinal del gato), esporoquistes y esporozoitos formados del ooquiste por esporogonia fuera del hospedero, quistes parenterales que contienen trofozoitos producidos por endogonia en el sistema nervioso central, ojo, miocardio, etc., colonias o quistes con trofozoitos proliferativos producidos por endogonia en leucocitos y esquizontes con merozoitos (solo conocidos en células del epitelio intestinal del gato) (23, 26, 29)

5.2 TAQUIZOITOS

El término taquizoito viene del griego *tachos* que significa velocidad y fue impuesto por Frenkel para describir las formas de rápida multiplicación en cualquier célula del hospedero intermediario y en células que no correspondan el epitelio intestinal en el hospedero definitivo. Estos tienen

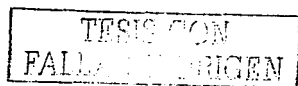


forma de banana con un extremo redondeado y el otro puntiagudo, miden 4-8 por 2-4 μ . El núcleo es vesicular y casi central, situado del lado posterior o en el área central de la célula, la cromatina esta distribuida en acumulos alrededor del núcleo y el nucleolo esta localizado centralmente. No presenta cilios, flagelos o pseudopodos, se mueve por la flexión de su cuerpo rotando o girando. (11, 23, 27)

Estructuralmente los taquizoitos tienen un núcleo central, escasos gránulos PAS positivos y son encontrados en una infección primaria, mientras que los bradizoitos presentan su núcleo terminal, varios gránulos PAS positivos, estan cubiertos de una pared quística y están presentes en la fase crónica. (9)

El taquizoito, representa la forma invasiva y móvil y penetra la célula por una invasión activa de la membrana de la célula huésped y/o por fagocitosis, y lo podemos encontrar en varios tejidos del hospedero infectado. El taquizoito se une a la membrana de la célula y secreta sustancias que ayudan a la destrucción del plasmalema alrededor del parásito. Cuando *T. gondii* entra a la célula el plasmalema se rompe y se observan grupos de vesículas en el citoplasma. El éxito del taquizoito puede ser atribuido a su capacidad de penetrar a las células y de modificar los compartimentos para que puedan resistir el proceso endocítico. (11, 14, 25, 33)

El taquizoito se multiplica asexualmente por endogonia en la célula huésped. Endogonia es un proceso en el que dos células hermanas son creadas dentro de la célula madre y después son liberadas, se continúan reproduciendo de esta manera hasta que la célula huésped esta repleta de taquizoitos (11, 14, 23,)



Los taquizoitos extracelulares son altamente susceptibles a los intermediarios del oxígeno, a los cambios de pH y las condiciones osmóticas, y son rápidamente inactivados por los anticuerpos específicos en presencia del complemento. Debido a esto, la supervivencia de los taquizoitos depende del ambiente protector formado por el fagosoma modificado. Este compartimiento promueve el rápido crecimiento y la replicación del parásito a expensas de la célula huésped. (25)

Las fases asexuales que ocurren después de la ingestión de taquizoitos u ooquistes no se conocen. El largo periodo de prepatencia después de la ingestión de taquizoitos u ooquistes comparada con la ingestión de quistes tisulares sugiere que los quistes tisulares se forman primero en los tejidos del gato después de la administración de ooquistes, taquizoitos y después los bradizoitos regresan al intestino a iniciar el ciclo induciendo a los quistes tisulares. (11)



Fig. 2 Taquizoito

5.3 OOQUISTES

Los ooquistes son producidos en las heces del gato. Son al principio esféricos, con un esporonte. Antes de la esporulación se divide en dos estructuras redondas llamadas esporoblastos, que se alargan para formar esporoquistes. Tras la esporulación, cambian su forma hasta medir 11-14 μ por 9-11 μ , y con dos esporoquistes elipsoidales de 8.5 μ por 6 μ , cada uno de estos con 4 esporozoitos de alrededor 8 μ por 2 μ . (2, 11, 29)

Los ooquistes son estructuras ovales que se eliminan en las heces del gato y son producidas tras haberse formado en el epitelio del intestino delgado del mismo animal. Tras la ingestión de cualquiera de las fases infectantes del parásito (taquizoito, bradizoito o esporozoito), variando el periodo de prepatencia según el estado de parásito ingerido. Estos ooquistes retienen su capacidad de infectar por largos periodos de tiempo bajo condiciones ambientales apropiadas. Los gatos que se infectan por primera vez eliminan ooquistes una semana después de la ingestión, mientras que animales que ya habían sido infectados rara vez excretan ooquistes. (2, 23, 29,33)

Menos del 50% de los gatos eliminan ooquistes tras la ingestión de taquizoitos o de ooquistes, mientras que prácticamente todos los gatos eliminan ooquistes tras la ingestión de quistes tisulares. (11)

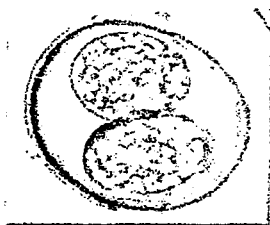


Fig. 3 Ooquiste

5.4 BRADIZOITOS

El termino bradizoito viene del griego *brady* que significa lento, es la contraparte del taquizoito. Mientras que el taquizoito se multiplica rápidamente, el bradizoito es un organismo similar que se multiplica lentamente. (11)

Los bradizoitos son muy similares morfológicamente a los taquizoitos aunque más pequeños. Biológicamente son menos susceptibles a la destrucción por enzimas proteolíticas que los taquizoitos y en gatos, la infección por bradizoitos esta asociada a un periodo de prepatencia mas corto que los taquizoitos. (11, 14, 23, 27)

5.5 QUISTES TISULARES

Un quiste tisular es una colección de bradizoitos sin una membrana parasitaria bien definida. Los quistes tisulares son una fase de reposo del parásito dentro del huésped. Estos son por lo general de la forma de la célula huésped. La pared del quiste es elástica y contiene una gran cantidad de bradizoitos. El quiste tisular permanece en el citoplasma de la célula y su pared esta íntimamente relacionada con el retículo endoplasmico y las mitocondrias de la célula. (11, 14, 23, 27, 29)

Los quistes tisulares crecen intracelularmente mientras que los bradizoitos se multiplican en ellos. Varían en tamaño de 5μ a 52μ y pueden contener cientos de bradizoitos. Los quistes pueden estar presentes en muchos órganos como hígado y riñón, pero son más comunes en tejido nervioso y muscular, particularmente en cerebro, ojo, músculo esquelético y cardíaco. (11, 14, 23, 27, 29)

Los factores que influyen en la formación de estos quistes no es conocida del todo. Son más comunes en etapas crónicas de la enfermedad después de que el hospedero adquiere inmunidad. Los quistes tisulares parecen ser una parte fundamental del ciclo de vida del parásito ya que no se conocen cepas de *T. gondii* que no los formen. (11, 23, 29)

Después de la ingestión de quistes tisulares por el gato, la pared del quiste se disuelve por las enzimas proteolíticas del estomago e intestino. Los bradizoitos son liberados y penetran a las células del epitelio del intestino delgado y empiezan la formación de numerosas generaciones de fases predeterminadas genéticamente de *T. gondii*. Cinco estructuras distintas son creadas en las células del epitelio antes de que la gametogonia comience. Estas son designadas A, B, C, D y E. (14, 22)

Cuando inicia la gametogenesis, el núcleo del microgameto se divide y produce de 10 a 21 núcleos. Estos se mueven a la periferia del parásito.

Uno o dos cuerpos residuales se quedan después de la división de los microgametos. Cada uno de estos es un organismo biflagelado. Son básicamente material nuclear. (11, 29)

Los microgametos constituyen el 2 - 4% de los gametos maduros, estos nadan y penetran a los macrogametos. Después de la penetración la pared de los ooquistes se empieza a formar alrededor del gameto fértil. Los ooquistes son liberados en el lumen intestinal cuando son maduros y hay una ruptura de la pared de las células. (11, 14, 29)

Mientras progresa el ciclo enteroepitelial, los bradizoitos penetran la lamina propia del intestino del gato y se multiplican como taquizoitos. Pocas horas después de la infección, *T. gondii* se disemina a tejidos extraintestinales. Persiste en intestino y tejidos extraintestinales de gatos por lo menos varios meses, si no es que por toda la vida del gato. El ciclo extraintestinal en el gato es similar al de los hospederos no felinos, con la excepción de que en el gato no se ha demostrado la existencia de taquizoitos en las células del epitelio intestinal y en los otros hospederos si. Y los tipos D y E de *Toxoplasma* son no infecciosos para el ratón por ninguna vía. Por lo tanto, las formas felinas enteroepiteliales no dan salida directa a taquizoitos. (11)

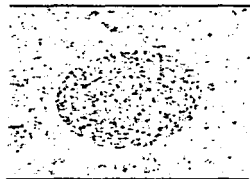


Fig. 4 Bradizoito

6 RELACIONES HUÉSPED-PARÁSITO

Toxoplasma gondii por lo general parasita al hospedero ya sea definitivo o intermediario sin producir signos de una enfermedad clínica severa y en el caso de los adultos infectados son asintomáticos. Las infecciones naturales son por lo general adquiridas por la ingestión de quistes tisulares en carne infectada o por ooquistes en agua o alimentos contaminados por heces de gato. (11, 33)

El porque algunos individuos se enferman y otros no, no se conoce. La edad, especie del huésped, cepa de *T. gondii*, número de parásitos y la vía de administración pueden ser importantes. La evolución, genética y ecología puede ser que tengan algo que ver. (11, 14)

Los bradizoitos de los quistes tisulares o los esporozoitos de los ooquistes penetran las células del epitelio intestinal y se multiplican en ellas. *T. gondii* se disemina a nódulos linfáticos mesentéricos y a órganos más distantes por la invasión de la linfa y sangre. El hospedero puede morir por necrosis en intestino y nódulos linfáticos mesentéricos antes de que otros órganos sean severamente dañados. Esta necrosis es causada por el crecimiento intracelular de los taquizoitos, ya que el parásito no produce ninguna toxina (11, 14, 29)

Seguido de la entrada de los taquizoitos en las células ya sea por fagocitosis o por penetración activa, el parásito continua multiplicandose hasta que se rompe la célula parasitada y se liberan invadiendo otras células. Las cepas virulentas se multiplican muy rápido mientras que las avirulentas despacio. Ha sido reportado que el parásito secreta un factor que le facilita el proceso de penetración a la célula. (25, 29, 33)

El hospedero puede morir por toxoplasmosis aguda, pero es más común que se recuperen por la inmunidad adquirida por la aparición de anticuerpos humorales. Hay inflamación seguida de la necrosis inicial. Cerca de la tercera semana de la infección, los taquizoitos comienzan a desaparecer de los tejidos viscerales y se localizan como quistes tisulares en cerebro y músculo. Los taquizoitos pueden permanecer en la médula espinal, cerebro y tejidos viscerales ya que la inmunidad es menos efectiva en órganos neurales y esto puede variar con la cepa de *T. gondii* y el hospedero. Una infección posterior ocurre por la reactivación del parásito debido a la ruptura de los quistes tisulares. (11, 14, 25, 29)

La diseminación de *T. gondii* a través de la sangre y linfa a órganos vitales causa inmunosupresión, y en pacientes que no son tratados, la enfermedad toma un curso grave (fatal). En los humanos la encefalitis por toxoplasma ha sido diagnosticada en la mayoría de los pacientes con SIDA. La predilección de los bradizoitos por el sistema nervioso central se atribuye a una barrera de difusión pasiva de los anticuerpos. Un elevado título de anticuerpos de IgG y IgA son detectados rápidamente en líquido cerebroespinal. (14, 17, 29, 33)

En los gatos, los parásitos se multiplican en su epitelio y es finalmente excretado como oocistos, la severidad de la infección varía con la edad del animal y la vía de inoculación. Los gatos recién nacidos usualmente mueren por la infección, mientras que en adultos es asintomático. El período de tiempo que son eliminados los oocistos depende de la inmunidad. Esto debido a que con la inducción de la inmunidad, el número de parásitos disminuye (17, 29, 33)

Se cree que los quistes tisulares se rompen ocasionalmente y los bradizoitos son liberados por el sistema inmune de hospederos inmunocompetentes. El mecanismo de reactivación de la toxoplasmosis es

desconocido. No se sabe como los bradizoitos de quistes tisulares viejos pueden dar origen a quistes tisulares nuevos o pueden pasar primero a la fase de taquizoito. (9, 29)

7 PATOGENIA

T. gondii penetra a la célula huésped y comienza a dividirse por endogogenia, que es un proceso similar a la fisión binaria con una vacuola parasitofora. Cuando el número de parásitos en la célula alcanzan de 64 a 128 esta se rompe liberando taquizoitos, los cuales infectan células cercanas. La mayoría de estos taquizoitos son eliminados por la respuesta inmune tanto celular como humoral. Entre siete y diez días después de una infección sistémica de taquizoitos se comienzan a desarrollar los quistes tisulares que contienen bradizoitos. (2, 17, 25)

La unión a la célula huésped es el primer proceso requerido para la invasión. Se ha observado que el parásito se une de una manera no homogénea a la célula, esto es que en una célula pueden estar varios parásitos o ninguno. Durante la entrada hay secreciones de material proteínaseo hacia la vacuola parasitofora y pequeñas proyecciones citoplasmicas sellan la membrana del huésped. Se han identificado ligandos del parásito y receptores de superficie de la célula. SAG-1 (P30) es la proteína de superficie mas abundante en el parásito y esta involucrada en el proceso de infección de la célula, es la principal proteína de superficie ionizada y esta homogéneamente distribuida a lo largo de toda la superficie del taquizoito. Y estos ligandos pueden expresarse en momentos específicos durante el ciclo de la célula. (3, 5, 15, 24, 25)

Si la P30 es un ligando de unión para *T. gondii*, entonces es probable que no sea el único modo de unión del parásito. Se cree que hay todo un sistema que se encarga de esto dentro del parásito. (15, 24)

En hospederos no felinos al ingerir estos quistes, los bradizoitos se liberan y penetran al epitelio del intestino delgado y se transforman

rápidamente en taquizoitos. Esta infección aguda de taquizoitos es seguida de la formación de quistes los cuales son detectados entre 10 y 14 hrs. después de la infección primaria. Una vez que los quistes con bradizoitos son formados, la fase del ciclo no felino es concluida. (17)

La fase sexual del parásito es definida por la formación de ooquistes y esporozoitos en el felino. (3, 17)

La parasitosis ocurre en las vacuolas de las células huésped, se crea un espacio entre estos, el cual contiene precipitados filamentosos o granulares en la célula huésped, a la orilla de la vacuola presenta gran concentración de vacuolas. Y se forma una estructura quística que no se sabe a ciencia cierta si es formada por el hospedero o por el parásito. (23, 25)

De importancia para la sobrevivencia del parásito se ha descubierto el efecto microbicida de la acidificación del fagosoma, que esta reportado que puede ocurrir independiente a la fusión con otras vesículas. *Toxoplasma* extracelular es altamente susceptible a las condiciones de pH ácidos, indicando que la acidificación que se lleva a cabo en las vacuolas es importante para su supervivencia intracelular. (32, 25)

7.1 TAQUIZOITOS

El taquizoito no tiene predilección por algún tipo de célula u órgano. Es capaz de infectar un gran rango de células fagocíticas o no fagocíticas, incluso hasta los eritrocitos pueden ser invadidos. (3, 17, 25)

Su movimiento en espiral, posiblemente debido al polo anterior y la secreción de factores específicos por los organelos del parásito, le ayudan a

introducirse a las células durante el proceso de invasión celular. Y al entrar se forma una membrana limitante conocida como vacuola parasitofora. (17)

Una vez que entra al ambiente celular del hospedero, *T. gondii* bloquea la acidificación del fagosoma, lo que es importante para su supervivencia. Este bloqueo en la acidificación del fagosoma, debe ser independiente a otros métodos de defensa del parásito como la falta de fusión con lisosomas. (17, 25)

El fagosoma es capaz de resistir procesos endocíticos y la digestión, por lo menos seis proteínas derivadas del parásito forman parte de su superficie, todo esto indica que es una modificación estructural única del fagosoma de la célula hospedera y contiene varias de las principales proteínas de la superficie del parásito. (17)

7.2 BRADIZOITOS

Durante la fase enteroepitelial en los felinos, son los bradizoitos los que llevan a cabo la diferenciación sexual y su transformación a esporozoitos infectantes. Estos son más resistentes a la pepsina, lo que les permite escapar de los procesos normales de digestión del hospedero (17)

8 DIAGNOSTICO

En gatos la infección aguda o crónica de toxoplasmosis es un enigma para el diagnóstico veterinario, el 90% de las infecciones presentan un curso asintomático. Los procedimientos mas utilizados para el diagnóstico de la toxoplasmosis incluyen la examinación fecal de los ooquistes (que por los periodos cortos de eliminación es difícil un buen diagnóstico) y pruebas serológicas como: el Sabin-Feldman dye test, la hemoaglutinación directa e indirecta, aglutinación modificada, aglutinación en latex, inmunofluorescencia indirecta, ELISA y fijación del complemento. (18, 19, 30, 34, 36)

Las pruebas serológicas que se han usado con mas frecuencia son la de Sabin y Feldman, que diagnóstica una toxoplasmosis activa, posteriormente esta prueba fue sustituida por la inmunofluorescencia indirecta, la cual es menos peligrosa (no utiliza parásitos vivos) y no es menos efectiva. Otra técnica muy usada es la de ELISA, que tiene características similares a la inmunofluorescencia indirecta. Por medio de ELISA se pueden detectar antígenos circulantes en el suero con la detección de los anticuerpos clase IgG, que no aumentan hasta unas cuantas semanas despues de haber iniciado la infección y permanecen elevados por el resto de la vida del gato, también pueden ser detectados en el humor acuoso (18, 20, 36)

Es frecuente que haya una toxoplasmosis subclinica, manifestada por la presencia de anticuerpos IgG en gatos, pero es de mayor importancia su presencia como infección oportunista, es decir cuando esta aparece como infección secundaria a una enfermedad como la leucemia o el sida felino. (34)

9 INMUNOLOGIA

Una vez que el parásito entra al organismo del hospedero, este presenta una carga compleja y considerable de antígenos que se enfrentan a distintos sitios en el organismo. El modo como el hospedero enfrenta a estos antígenos depende de la naturaleza molecular del antígeno, de los sitios de exposición de estos, el tipo de células que atacaran a estos antígenos y los mecanismos de inmunoregulación del hospedero. (31, 33, 35)

En 1960 se demostró que células productoras de anticuerpos presentaban pocos anticuerpos, mientras que los antígenos se encontraban en los macrófagos. Esto hizo ver que los macrófagos son importantes en el manejo de anticuerpos y que los macrófagos tratados con antígenos o asociados a estos son efectivos en el procesamiento de los antígenos. (17, 33)

Toxoplasma gondii es un parásito protozoario intracelular que es normalmente controlado por el sistema inmune del huésped, dando como resultado una infección. Esta inmunidad puede verse afectada por diversos factores como la edad del gato en la infección primaria, la cepa, la fase del parásito y la ruta que este utilice para la infección primaria, y en infecciones secundarias influyen el estado nutricional del gato e infecciones concurrentes. (7,31)

9.1 MACROFAGOS

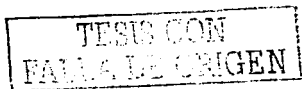
Los macrófagos son células que fagocitan con avidez, de ahí el nombre de fagocitos mononucleares, son capaces de sostener una actividad

fagocítica repetitiva. También procesan y presentan antígenos para la preparación de una respuesta inmunitaria; liberan mediadores solubles que amplifican la respuesta inmunitaria; controlan la inflamación. Cuando los macrófagos se desplazan hacia los tejidos inflamados sintetizan niveles cada vez mayores de enzimas lisosomales, se promueve la actividad fagocítica, aumenta la expresión de receptores de anticuerpos, de complemento y de transferrina, y se incrementa la secreción de proteasa neutra. Estos macrófagos inflamatorios, son estimulados para que se conviertan en macrófagos activados como resultado de la exposición a productos bacterianos y proteínas que se denominan interferones. Estos macrófagos activados tienen una mayor capacidad para eliminar bacterias. (25, 35)

Algunos productos de los macrófagos son liberados durante el proceso fagocítico, estos incluyen enzimas lisosomales, un factor activador plaquetario y leucotrienos. Estos factores causan daño tisular e inflamación. Los macrófagos también secretan una mezcla de productos que regulan la respuesta inmunitaria. Estos incluyendo no solo a la Interleucina 1 (IL - 1) la cual promueve la respuesta inmunitaria, sino también a la Interleucina 6 (IL - 6) la cual tiene una influencia sobre la respuesta global del cuerpo a las infecciones, al Factor de Necrosis Tumoral (TNF) el cual destruye a las células cancerosas, al Interferón (IFN) y a las Prostaglandinas (Pg) las cuales modifican las respuestas inmunitarias. (35)

9.2 CITOTOXICIDAD MEDIADA POR MACROFAGOS

Bajo ciertas circunstancias, los macrófagos se pueden unir para destruir a las células blanco sin ingerirlas. Este proceso puede ser lento, independiente de anticuerpos o puede ser rápido, dependiente de anticuerpos.



Aquellos macrófagos que hayan sido activados por mediadores como IFN - γ (Interferón gamma), pueden actuar a través de cualquiera de estos procesos. Independientemente del mecanismo de unión, es probable que la destrucción de la célula blanco ocurra como resultado de la secreción de factores citotóxicos del macrófago. Los macrófagos normales pueden volverse citotóxicos de una manera espontánea y esto se intensifica por la presencia de anticuerpos. Los macrófagos citotóxicos pueden ser específicos o no específicos de antígeno. Los macrófagos activados por infecciones causadas por *Toxoplasma*, tienden a mostrar una citotoxicidad inespecífica, aunque lisan de una manera selectiva a algunas células tumorales, pero no a las células normales. (35)

En el caso de los parásitos, la protección del hospedero se lleva a cabo por la activación de macrófagos. Esta activación es mediada por citosina y se considera que es un proceso de dos etapas. Los macrófagos inflamatorios primero son cebados por el interferón, después estos macrófagos cebados son activados por los productos bacterianos. Los macrófagos activados son más grandes y muestran una mayor actividad de membrana, aumento de formación de pseudopodos y de pinocitosis. Se mueven con más rapidez, principalmente como respuesta a los estímulos quimiotácticos. Contienen una elevada concentración de enzimas lisosomales y metabolitos del estallido respiratorio, y fagocitan con más rapidez que las células normales. Secretan mayores cantidades de TNF- α para que un macrófago activado pueda activar a otros macrófagos (25, 35)

La activación de macrófagos por citocinas es importante en muchas enfermedades por protozoarios en las que los microorganismos son resistentes a la destrucción intracelular (35)

9.3 EVASION DE LA RESPUESTA INMUNITARIA

El mecanismo de protección de *T. gondii*, no es del todo conocido, pero se sabe que los macrófagos activados juegan un papel muy importante en este aspecto. (11).

Toxoplasma gondii es un parásito intracelular obligado, cuyo taquizoito se multiplica en el interior de las células. Cuando el número de microorganismos intracelulares se vuelve excesivo, la célula infectada se rompe y los protozoarios liberados invaden otras células. Penetran en ellas por un mecanismo parecido a la fagocitosis. Cuando los taquizoitos de *Toxoplasma* invaden a los macrófagos normales, no quedan destruidos. En el proceso normal de fagocitosis, una vez que una partícula este incluida en un fagosoma, lo habitual es que los lisosomas se muevan a través del citoplasma y vacien sus enzimas hidrolíticas en un espacio que rodea la partícula. Esto no sucede en las células que han fagocitado al *Toxoplasma*. Los lisosomas pueden desplazarse hacia el fagosoma, pero no se fusionan con él. Así, los taquizoitos de *Toxoplasma* son capaces de reproducirse en el interior de la célula, en un ambiente en el que no hay ni anticuerpos ni enzimas lisosómicas (25, 35)

Toxoplasma gondii puede invadir y dividirse en macrófagos que normalmente destruyen microbios invasores a través de mecanismos que evitan las consecuencias de la respuesta inmunitaria del huésped. Debido a que inhibe la fusión del lisosoma con la vacuola parasitofora que contiene el parásito, esto es posible que se deba a la naturaleza de la membrana de esta vacuola que incorpora la membrana del parásito con la de la célula huésped. Por lo tanto un mecanismo mas elevado es necesario para la eliminación de *T. gondii* a comparación con otros agentes infecciosos. *T. gondii*, produce sus

propias enzimas que le ayudan a sobrevivir a la explosión respiratoria. Así mismo se sabe que tanto sustancias dependientes de oxígeno como independientes están asociadas en la muerte o supervivencia del parásito en los macrófagos. También puede bloquear la acidificación del fagosoma. (11, 25, 35)

El volverse hipoantigénico es un mecanismo de evasión. Esto ocurre en la fase quística del parásito en que parece no estimular la respuesta del hospedero. (35)

T. gondii pertenece a un grupo de parásitos intracelulares altamente virulentos que vive en las células del organismo huésped en vacuolas que resisten la fusión fagosoma-lisosoma. El parásito se replica sin la formación de vacuolas fagocíticas formadas durante la invaginación de la membrana. (32)

10 RESPUESTA HUMORAL

La IgM específica de *T. gondii* la encontramos en gatos a una semana post-infección. Los niveles más altos encontrados son a las dos semanas postinfección y después disminuyen gradualmente. La IgG específica de *T. gondii* es detectada a las dos semanas post infección y los niveles continúan incrementándose hasta las seis semanas post infección. (6, 18)

IgA secretora humana puede inhibir la replicación de *T. gondii* in vitro por lo que es posible que tenga un papel importante en la inmunidad intestinal contra *T. gondii* en los gatos. Y estudios recientes han demostrado que una respuesta IgA puede ser vista en individuos positivos a anticuerpos de *Toxoplasma* (4,17)

Los últimos estudios indican que la IgA específica de *T. gondii* en el suero de gatos infectados es detectable en la segunda semana después de la infección y hasta la semana 20 (al igual que la IgG y la IgM), sugiriendo que la presencia de IgA en el suero de los gatos se relaciona con una infección activa o reciente. La presencia de IgM específico de *T. gondii*, la detección de un aumento en la concentración de IgG, y la detección de antígenos o complejos inmunes sin anticuerpos en el suero sirve como evidencia de una toxoplasmosis reciente o activa (4, 18)

Seguido de una infección oral, la producción de IgA comienza en la segunda semana en el suero y la leche. Anticuerpos IgG han sido detectados en el intestino antes de que se note un incremento en el título de IgA. (17)

Altos títulos de anticuerpos específicos están presentes en la circulación poco después de la infección como en casi todas las infecciones.

anticuerpos anti-toxoplasma de la clase IgM son detectados temprano en la infección, mientras que la elevación de títulos de anticuerpos de IgG aparece después y persiste por toda la vida. (17, 18, 20)

Los anticuerpos IgM por lo general no cruzan la barrera placentaria y el feto es capaz de crear estos mismos, la demostración de anticuerpos IgM anti-toxoplasma en neonatos refleja una toxoplasmosis congénita aguda (17,18)

Generalmente los anticuerpos IgM antitoxoplasma desaparecen en un periodo de entre 3 y 5 semanas después de la infección, aunque ocasionalmente un pequeño título de IgM puede persistir por uno o mas años (se ha detectado a las 20 semanas después de la infección) Se dice que anticuerpos IgG maternos pueden inhibir la formación de *Toxoplasma* en el feto, ya que puede bloquear los sitios de reconocimiento del parásito. (17, 18)

En el humor acuoso la IgM no es detectada en ningún momento, mientras que la IgG y la IgA sí. Estudios han descubierto que la IgA puede ser producida en el humor acuoso en algunos gatos inoculados experimentalmente y también los expuestos naturalmente. En los gatos con signos oculares de toxoplasmosis es mas común que encontremos IgM en el suero que en los gatos sanos o en los gatos que no presenten signos oculares de toxoplasmosis (18)

Se puede detectar producción local de IgA o IgG en el humor acuoso, atribuido a una toxoplasmosis reciente, aun cuando la principal causa de la inflamación intraocular no sea *T. gondii*. La producción de anticuerpos específicos en el humor acuoso es producida por la migración de linfocitos sensibilizados al ojo. (18)

La infección con *Toxoplasma* induce una gran variedad de células T tanto cooperadoras como citotóxicas. Y algunos de estos son capaces de inducir una respuesta humoral. (17)

10.1 ANTIGENOS Y ANTICUERPOS

Mediante métodos como la radio ionización o el uso de anticuerpos monoclonales se ha definido el carácter antigénico del parásito, encontrando que hay antígenos específicos para las paredes de los quistes, los taquizoitos y los esporozoitos. En la membrana por lo menos cinco antígenos principales han sido identificados en el taquizoito, de diferentes pesos moleculares. Siendo una de las más importantes la proteína P30, que esta homogéneamente distribuida a lo largo de toda su superficie, siendo una proteína muy estable y mostrando solo diferencias pequeñas en su secuencia de aminoácidos entre diferentes cepas. (11, 15, 16, 17, 24, 25)

La P30 es una de las principales que han sido aisladas tanto en humanos como en animales. Esta compromete entre el 3 y 5 % del total de proteínas del parásito. Y es el componente más inmunogénico del taquizoito siendo solo una pequeña región de esta, la que controla la actividad inmunogénica (17, 25)

Los anticuerpos pueden matar al parásito extracelular, pero cuando esta dentro de las células este no es afectado. El éxito en la transferencia de inmunidad protectora a través de las células linfoides, y por los altos títulos de anticuerpos, revela que la inmunidad contra la toxoplasmosis es mediada por células. Las células linfoides de origen tímico son las principales mediadoras de la inmunidad protectora, pero no todas las células linfoides

están involucradas en la inmunidad. Las células de los linfonodos y bazo son protectivas, mientras que las provenientes del peritoneo, ducto torácico, médula ósea o timo, no lo son. (11)

Es bien sabido que anticuerpos específicos pueden destruir a los taquizoítos en la presencia del complemento. Además, los taquizoítos opsonizados por anticuerpos o por el complemento son incapaces de prevenir la fusión de sus vacuolas parasitoforas con los lisosomas de las células huésped y por lo tanto no pueden evitar los mecanismos normales de aniquilación de los macrófagos. Los anticuerpos también deben de inhibir la invasión de las células por medio del bloqueo de la actividad de secreción-excreción de sustancias que realzan la eficiencia de la penetración de las células huésped. (16)

10.2 ANTIGENOS CIRCULANTES

Los antígenos circulantes son detectados por medio de ELISA durante la fase aguda de la infección por *Toxoplasma*. Y se ha descubierto que cerca del 50 % del suero de pacientes con toxoplasmosis recientemente adquirida contienen antígenos circulantes. Esto no fue de igual manera encontrado en individuos sero-negativos o en individuos con la enfermedad crónica. Estos se encontraron en el suero entre una y tres semanas posteriores a la infección. Con lo que se puede sugerir que con la determinación de los antígenos circulantes en el suero podría ser una herramienta diagnóstica de toxoplasmosis aguda (17)

10.3 VARIACIÓN DE CEPAS

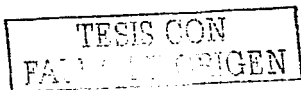
Se conocen diversas cepas de *T. gondii*, de las más virulentas y que es comúnmente usada para estudios es la RH. In vivo, la cepa RH es incapaz de producir quistes tisulares con bradizoitos u oocistos en el gato, por lo que sugiere que no puede llevar a cabo reproducción sexual en el intestino del gato. Bajo tratamientos con sulfas se ha visto que RH si produce quistes. Las cepas menos virulentas descubiertas son C37 y C56. (17)

No hay evidencia de variaciones antigénicas durante el curso de la infección. Esta variación podría tener una ventaja selectiva ya que los múltiples antígenos de superficie del parásito y la respuesta inmune actuarían rápidamente con una variación o con una cepa de campo. (17)

10.4 ANTIGENOS ESPECIFICOS

La etapa de oociste representa una etapa altamente infecciosa del parásito y es eliminada por el gato en las heces, seguido de una reproducción sexual en el intestino de este mismo. (17)

Las principales proteínas de membrana de los oocistos de *T. gondii* tienen pesos moleculares de aproximadamente 67 y 25 kd y estas no están presentes en el taquizoito. Además de que aparentemente son deficientes en la proteína P30 del taquizoito. Una reacción a estos antígenos fue por primera vez vista en la fracción IgM de la fase aguda y en la fracción IgG de fases convalecientes (17)



Ni los ooquistes ni los bradizoitos expresan en su superficie el antígeno P30 y P22 presentes en la taquizoito. (17)

10.4.1 ANTIGENOS DE MEMBRANA

Recientemente, han sido creadas técnicas sensibles que han facilitado los estudios de la estructura antigénica del parásito. Por lo menos han sido detectadas 12 mitades antigénicas en trofozoitos por técnicas como inmunoelectroforesis cruzada y la mayoría de ellos tienen pesos moleculares de entre 100 y 150 kilo daltons. Y se encontraron tres antígenos principales del taquizoito (Ag 4, 5 y 6) que se consideraron exclusivos de origen citoplásmico y cuatro antígenos principales identificados como componentes de membrana (3, 26)

11 RESPUESTA CELULAR

Recientemente se ha encontrado evidencia de la importancia de la respuesta celular en la protección del huésped a una infección. Monocitos y macrófagos también se ha visto que tienen un papel importante en la defensa del huésped. (6)

La respuesta inmunológica mediada por células contra *Toxoplasma gondii* representa el principal componente de la inmunidad del organismo huésped. (17)

Toxoplasma gondii se destruye por medio de una respuesta inmunitaria mediada por células. Los linfocitos T sensibilizados liberan IFN- γ principalmente como en respuesta a las ribonucleoproteínas de *Toxoplasma*. Este interferón puede actuar sobre los macrófagos, para hacerlos resistentes al parásito y para ayudarlos a matar a los microorganismos intracelulares, ya que permite la fusión de los lisosomas a los fagosomas. Algunos de estos linfocitos T liberan factores que afectan directamente la reproducción del parásito. (1, 12, 17, 35)

Los linfocitos T citotóxicos también pueden destruir a los taquizoitos y las células infectadas por dicho parásito. Es con estos mecanismos que las respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos y células se unen para asegurar la eliminación del microorganismo en su estadio de taquizoito, pero estos pueden transformarse en quistes conteniendo bradizoitos, estadio que parece no ser inmunogénico y no estimula respuesta inflamatoria, es posible que no sea reconocido como exógeno. (35)

Además de los linfocitos T, las células NK (Natural Killer) son la única fuente de IFN- γ . A pesar de que son principalmente conocidos por su

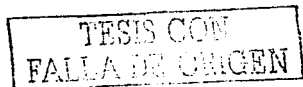
habilidad de mediar con citosinas contra células tumorales, las células NK juegan un papel importante en la respuesta del huésped a infecciones por su producción de IFN- γ . (31)

Debido a la importancia del IFN- γ en el control de la infección contra *Toxoplasma gondii*, se ha estudiado la habilidad del parásito de iniciar la producción de la citosina por las células NK, a través de un mecanismo independiente de células T. Los resultados indican que el parásito es un potente estimulador de la síntesis de IFN- γ en las células NK. Los resultados del estudio establecen que *T. gondii* puede iniciar la síntesis de IFN- γ por una vía independiente de linfocitos T en la que intervienen células NK y células adherentes. (31)

La extremadamente alta actividad de los taquizoitos, es de particular interés y puede estar relacionada con su rápida y continua producción de productos secretores o posiblemente a eventos inducidos por la penetración a células o la fagocitosis. Las moléculas responsables de la inducción de IFN- γ independiente de células T se cree que provienen de un grupo de moléculas previamente caracterizadas que son excretadas o secretadas por el parásito. (31)

Los requerimientos celulares para la inducción de IFN- γ independiente de células T por *Toxoplasma* se sabe que requieren de las células NK, del TNF- α y de células adherentes. (31)

Debido a que el TNF- α es necesario pero no suficiente para estimular a las células NK a producir IFN- γ , es posible que *T. gondii* mientras induce la producción de pequeñas cantidades de TNF- α , induce o contiene grandes niveles de mediadores adicionales, requeridos para la producción de IFN- γ por las células NK. La que pudiera ser la IL-12, una citosina que se sabe que estimula el desarrollo de las células NK y la



producción de IFN- γ . Estudios indican que *T. gondii* induce a los macrófagos a producir IL-12, que junto con el TNF- α estimulan la síntesis de IFN- γ por las células NK. (31)

T. gondii confiere resistencia a una gran variedad de patógenos intracelulares y extracelulares como tumores. La habilidad de estimular la producción de IFN- γ por células NK debe ser crucial para la determinación de la resistencia no específica que se observa. Primero por la activación de macrófagos, la producción de IFN- γ por células NK puede actuar como barrera inicial a infecciones y segundo, puede jugar un papel importante en la selección de subpoblaciones de células T CD4 $^{-}$ que llegan después del contacto inicial con el patógeno. (12, 31)

Estudios previos han dicho que la respuesta inmune inicial que interrumpe la multiplicación del parásito son las células T y requieren la producción del huésped de IFN- γ . En animales infectados tanto CD4 $^{+}$ y CD8 $^{+}$ producen IFN- γ en respuesta a *Toxoplasma gondii*. Sin embargo no ha sido investigada la posibilidad de otra fuente de IFN- γ que contribuyan con la eliminación del parásito. Desde que se demostró que IFN- γ suprime la proliferación de las células Th2 y promueve la diferenciación de los linfocitos T CD8 $^{+}$, la producción de una citosina por células no T ayudaría a explicarla selección de subpoblaciones de células T. (12, 31)

A pesar de que los linfocitos T CD8 $^{+}$ deben contribuir con la producción de IFN- γ y/o presentando actividad citotóxica contra las células infectadas, el papel de las T CD4 $^{+}$ es menos claro. Tanto las células T CD4 $^{+}$ y CD8 $^{+}$ deben estimular la producción de IFN- γ . CD4 $^{+}$ puede jugar un papel más importante con la producción de IL-2, una citosina esencial para la generación de CD8 $^{+}$ específicos, sin embargo los linfocitos T CD4 $^{+}$ son capaces de controlar la infección por *T. gondii*. (13)

Debido a que *T. gondii* infecta una gran variedad de células huésped que expresan moléculas de MHC tipo I, los linfocitos T CD8+ juegan un papel importante en el control de la inmunidad en la infección. Sin embargo las células CD4+ al contrario de las CD8+, producen gran cantidad del IFN- γ y Toxoplasma induce la producción de linfocitos T CD8+ (células citotóxicas), mientras que no se conoce un cambio notorio en la cantidad de linfocitos T CD4+. (13, 17)

En estudios sobre la inducción de las células T se ha demostrado que la mayoría de los linfoblastos son células T, inicialmente células CD4+ son las predominantes, pero cerca del momento de mejor respuesta de linfoblastos hay un cambio de CD4+ a CD8+, siendo estas las células de mayor cantidad. Las células capaces de proliferar en respuesta al antígeno de *T. gondii* fueron principalmente T CD4+ y producían IFN- γ después de su activación. (16)

El IFN- γ se sabe que es una importante citosina en la inmunidad protectora contra *T. gondii*. Esta es detectada entre los días dos y cinco después de la infección primaria y esta presente en linfa por seis o siete días. Una producción acelerada y altos títulos de IFN- γ ocurre en todos los animales que tienen una segunda exposición al parásito. (16, 17)

El IFN- γ activa a los macrófagos para que destruyan a *T. gondii*, su habilidad de mejorar la respuesta inmune no esta limitada a los macrófagos, se ha demostrado que bajas concentraciones de esta citosina pueden bloquear eficientemente el crecimiento del parásito. (12, 17)

IFN- γ se ha visto que promueve la expansión de células Th1 suprimiendo la proliferación de células Th2 y su expresión temprana en el huésped como producto de la estimulación de las células NK puede

favorecer el desarrollo de las células Th1 y sus citosinas asociadas importantes para la inmunidad mediada por células. (31)

Generalmente la producción de IFN- γ en una etapa temprana corresponde a un proceso inflamatorio y es conocido como una reacción no específica, mientras que las células Th1 producen IFN- γ específicamente como una respuesta mediada por un proceso de reconocimiento de antígeno. (1, 28)

Aparte del IFN- γ hay otras citosinas que son también importantes en la inmunidad del huésped durante la infección por *Toxoplasma*. IL-2 ha sido demostrado que induce varias funciones celulares. Esta citosina recombinante aplicada a ratones presentan un incremento en la actividad de las células NK, también se ha visto que aumenta la habilidad de varios antígenos del parásito, en especial P30, a inducir una inmunidad protectora al ratón. (17)

Las células del bazo y las células de los nódulos linfáticos no mesentéricos de gatos infectados producen menos IL-2 que las células de animales sanos. La disminución en la producción de IL-2 nos ayuda a encontrar los posibles sitios proliferación de *T. gondii*. (6)

La IL-12 es esencial para la estimulación de las células NK, la diferenciación de células Th1 e inducción de la producción de IFN- γ . (28)

Otra importante citosina es la IL-10, la cual es producida por CD4+ y se ha visto que inhibe la síntesis de IFN- γ por las células T y por las células NK. Puede disminuir la regulación de la inmunidad bloqueando la habilidad del IFN- γ de activar a los macrófagos. (17)

IL-10 requiere de por lo menos 12 horas de exposición para un efecto máximo y debe estar presente antes o al mismo tiempo que el estímulo

del IFN- γ . Esto sugiere que IL-10 es un mecanismo importante por el cual Toxoplasma evade al IFN- γ . (17)

La infección por *T. gondii* causa un incremento en la producción de IL-1 por monocitos y alcanza su valor mas alto a las 3 semanas post infección. (6)

En resumen, los gatos infectados difieren en la respuesta celular de los gatos no infectados en que ellos tienen monocitos con un incremento en la secreción de IL-1, tienen células del bazo y de linfonodos que se deprimen en sus respuestas a estimulaciones y en la cantidad de IL-2 producida, y tienen macrófagos que aumentan su habilidad de prevenir la proliferación intracelular de *T. gondii*. (6)

Otro grupo de inmunomoduladores son los leucotrienos, mediadores importantes en la defensa del huésped. Aumentando la permeabilidad de los capilares venosos, promoviendo la vasoconstricción y estimulando a los neutrófilos. (17)

En resumen, *T. gondii* induce varias respuestas de citoquinas en el huésped infectado. Estas juegan un papel muy importante en la protección del huésped contra el parásito. (17)

La respuesta mediada por células ha sido demostrada por pruebas de hipersensibilidad retardada en piel. Histológicamente, en las primeras 24 a 48 horas hay una rápida infiltración de células mononucleares. (11,33)

12 INMUNIDAD INNATA

Las diferentes cepas del parásito son un factor importante en la inmunidad del huésped, las bases moleculares de las diferentes cepas de *Toxoplasma* son desconocidas todavía. (33)

En los gatos los recién nacidos por lo general mueren de la infección, mientras que los adultos se mantienen asintomáticos. (33)

En algunas situaciones la resistencia natural no es innata, debido a la variedad de sustancias incluyendo endotoxinas así como organismos heterólogos que inducen un estado de resistencia no específica. La actividad de las células NK en ratones puede ser inducida por fracciones de *Toxoplasma* pero hay evidencia de que las células NK en la respuesta innata del huésped son débiles. (33)

13 INMUNIDAD ADQUIRIDA

Una vez que un organismo es infectado por *Toxoplasma* adquiere cierta inmunidad que evita una reinfección, aunque esto es solo relativo ya que depende de la cronicidad de la enfermedad en que el parásito, después de una infección inicial persiste en ciertos tejidos. Los gatos adquieren esta resistencia o inmunidad una vez que terminan de eliminar oocistos. (21,22)

La administración de agentes inmunosupresores tiene efectos adversos en la resistencia adquirida inducida por *Toxoplasma*. En gatos el hipercorticismo puede hacer que se prolongue la eliminación de oocistos. (19)

Durante el proceso de infección los macrófagos del huésped pueden ser activados, o estimulados para realizar cambios funcionales y morfológicos incluyendo actividades microbicidas y microbiostáticas. Los macrófagos activados son el principal medio por el cual se lleva a cabo la inmunidad adquirida en el huésped. (21, 35)

La inmunidad protectora de *T. gondii* es mediada principalmente por la respuesta celular. El IFN- γ producido por células T CD4⁺ y CD8⁺, células NK y macrófagos activados inducen un estado microbicida en que esta involucrado en la resolución de infecciones de parásitos intracelulares (28)

Se cree que el IFN- γ es la principal citosina involucrada en la prevención de la reactivación de la infección crónica así como en la determinación de la resistencia adquirida. (13)

A pesar de que las células T CD4⁺ y CD8⁺ son importantes para la expresión de resistencia a infección por *T. gondii*, su papel en el control de la

reactivación no es del todo conocido. Los estudios indican que el control de la reactivación depende tanto de la presencia de las células T CD4+ y CD8+ como de la síntesis de IFN- γ . Animales con disminución de células T CD4+ requieren de una disminución de las células T CD8+ para que se pueda reactivar una toxoplasmosis crónica. Por lo que el control de una infección latente en toxoplasmosis crónica requiere de la producción de IFN- γ como resultado de un sinergismo de las funciones de los linfocitos CD4+ y CD8+. Las células T CD8+ pueden inhibir la multiplicación de los taquizoitos. Son de gran importancia para la inmunidad protectora contra *T. gondii*. (13, 16)

14 CONCLUSIONES

Toxoplasma gondii es un parásito intracelular obligado. Los felinos son los huéspedes definitivos, pero puede infectar a la mayor parte de los animales de sangre caliente como huéspedes intermediarios.

La transmisión puede ser a través de quistes en carne sin cocinar, a través de ooquistes en agua o alimentos contaminados por heces de gato y por infecciones trasplacentarias.

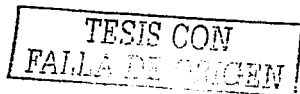
La mayor parte de los animales son asintomáticos y solo presentan manifestaciones sexológicas. Mientras que en animales que presentan alguna enfermedad como SIDA felino, leucemia o alguna enfermedad que comprometa el sistema inmune, la toxoplasmosis puede ser mortal.

Toxoplasma gondii es un parásito eficaz en la evasión de la respuesta inmunitaria que puede multiplicarse rápidamente en el hospedero, bloqueando eficientes sistemas de defensa del organismo. Siendo la inmunidad mediada por células la más efectiva respuesta por parte del organismo huésped.

Un animal que ha sido infectado por *Toxoplasma gondii* adquiere una inmunidad que le evita una reinfección. Esto a menos que dicho animal, posteriormente, adquiera una enfermedad inmunosupresora, una desnutrición severa o la administración de agentes inmunosupresores como corticosteroides, lo que lo haría susceptible a una reinfección.

15 LITERATURA CITADA

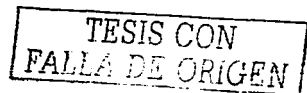
- 1 ABBAS ABUL K. 1999, INMUNOLOGIA CELULAR Y MOLECULAR. Inmunidad frente a los microorganismos. McGraw Hill-Interamericana, España Capitulo 16, pag 393-397.
- 2 AUGUST JOHN R. Y CHASE THOMAS M. 1987, Toxoplasmosis. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice Vol 17 (1), pag: 55-71
- 3 BOOTHROYD JOHN, HEHL ADRIAN, KNOLL LAURA Y MANGER IAN 1998, The surface (33) 36 48 27 71of Toxoplasma: more and less. International Journal for Parasitology, Vol 29, pag: 3-9.
- 4 BURNEY DEREK, LAPPIN MICHAEL, COOPER CHRISTI Y SPILKER MELISSA. 1995. Detection of Toxoplasma gondii specific IgA in the serum of cats. American Journal of Veterinary Research, Vol 56 (6), pag 769-773.
- 5 COPPENS ISABELLE Y JOINER KEITH. 2001. Potential interactions between Toxoplasma and its mammalian host cell. www-ermm.cbcu.cam.ac.uk/01002290h.htm
- 6 DAI-SHENG LIN Y DWIGHT D. BOWMAN. 1991. Cellular responses of cats with primary Toxoplasmosis. Journal of Parasitology, Vol. 77(2), pag 272-279.
- 7 DUBEY J.P. 1995 Duration of immunity to shedding of Toxoplasma gondii oocysts by cats. Journal of Parasitology, Vol. 81 (3), pag 410-415.
- 8 DUBEY J.P. 1996, Infectivity and pathogenicity of Toxoplasma gondii oocysts for cats. Journal of Parasitology, Vol 82 (6), pag: 957-961.
- 9 DUBEY J.P. 1998, Advances in the life cycle of Toxoplasma gondii. International Journal for Parasitology Vol. 28, pag: 1019-1024.



10. DUBEY J.P. 2001. Oocyst shedding by cats fed isolated bradyzoites and comparison of infectivity of bradyzoites of the VI:G strain *Toxoplasma gondii* to cats and mice. *Journal of Parasitology* Vol 87 (1), pag: 215-219.
11. DUBEY J.P., BEATTIE C.P. 1988. *Toxoplasmosis of animals and man*. CRC Press, Boca Raton, Florida, pag: 1-40;117-125.
12. FRENKEL J.K. 1986. La inmunidad en la toxoplasmosis. *Bol Of Sanit Panam*, Vol 100 (3) pag. 283-296
13. GAZZINELLI RICARDO, XU YUHUI, HIENY SARA, CHEEVER ALLEN Y SHER ALAN. 1992. Simultaneous depletion of CD4+ and CD8+ T lymphocytes is required to reactivate chronic infection with *Toxoplasma gondii*. *The Journal of Immunology*, Vol 149, pag 175-180.
14. GREEN, *Enfermedades Infecciosas en Perros y Gatos*. McGraw Hill, 2da. Edición
15. GRIMWOOD JANE Y SMITH JUDITH. 1992. *Toxoplasma gondii*: the role of a 30-kDa surface protein in host cell invasion. *Experimental Parasitology*, Vol. 74, pag 106-111.
16. INNES E.A., Y WASTLING J.M. 1995. Analysis of in vivo immune responses during *Toxoplasma gondii* infection using the Technique of Lymphatic Cannulation. *Parasitology Today*, Vol 11(7), pag 268-271.
17. COHEN SYDNEY, SADUN ELVIO H. 1976. *Immunology of Parasitic Infections*. Blackwell Scientific Publications, Oxford USA
18. LAPPIN M., BURNEY D., HILL S. Y CHAVKIN M. 1995. Detection of *Toxoplasma gondii*-specific IgA in the aqueous humor of cats. *American Journal of Veterinary Research*, Vol 56 (6), pag 774-778.
19. LAPPIN M., GREENE C., PRESTWOOD A., DAWE D Y TARLETON R. 1989. Diagnosis of recent *Toxoplasma gondii* infection in cats by use of

an enzyme-linked immunosorbent assay for immunoglobulin M. American Journal of Veterinary Research. Vol 50 (9), pag 1580-1585.

20. LAPPIN M., GREENE C., PRESTWOOD A., DAWE D. Y TARLETON R. 1989. Enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of circulating antigens of *Toxoplasma gondii* in the serum of cats. American Journal of Veterinary Research. Vol 50 (9), pag. 1586-1589.
21. LAPPIN M.R., DUBEY J.P., THULLIEZ P. 1995, Long Term Antibody responses of cats fed *Toxoplasma Gondii* tissue cysts. Journal of Parasitology 81 (6), pag 887-893.
22. LAPPIN MICHAEL., RUSH ADAM Y MIHAUSEN MICHAEL. 2001, Analysis of the humoral responses of *Toxoplasma gondii* infected cats using immunofluorescent assay with tachyzoite, bradyzoite and gametogenic stages. Journal of Parasitology Vol 87 (1), pag. 83-89.
23. LEVINE NORMAN D. 1973, Protozoan Parasites of Domestic animals and of man, 2da Edición.
24. MINEO JOSE Y KASPER LLOYD 1994. Attachment of *Toxoplasma gondii* to host cells involves major surface protein, SAG-1 (P30). Experimental Parasitology, Vol 79, pag 11-20.
25. MOULDER JAMES W. 1989, Intracelular Parasitism, Capitulo 18; Active modification of host cell phagosomes by *Toxoplasma Gondii* by Sibley David Pag 245-268.
26. OMATA Y., KOYAMA T., SHIMADA S., OHSAWA T., XUAN X., INOUE N., MIKAMI T. Y SAITO A., 2000. Antigens expressed in feline enteroepithelial stages parasites of *Toxoplasma gondii*. Journal of Veterinary Medicine Science, Vol. 62 (10), pag 1089-1092.
27. OMATA Y., TAKA A., OHSAWA T., KOYAMA T., KANDA M., SAITO A. Y TOYODA Y. 1999. Antibody reactivity in mice and cats to feline



- enteroepithelial stages of *Toxoplasma gondii*. *Veterinary Parasitology* Vol. 83, pag: 73-78.
- 28 OMATA YOSHITAKA, KOYAMA TOMOHIRO, MAKI YOSHIYUKI, TOYODA YUTAKA Y SAITO ATSHUSHI. 1999. Interleukin-12, Interferon- γ and Interleukin-4 gene expression in cats infected with *Toxoplasma gondii*. *Journal of Veterinary Medicine Science*, Vol 61 (7), pag. 819-821.
- 29 PFEFFERKORN E.R. 1988. *Toxoplasma gondii* viewed from a virological perspective. *The Biology of Parasitism*, Vol. 9, pag: 479-501.
- 30 QUINN P.J., DONELLY W.J.C. Y CARTER M.E. 1997. Microbial and Parasitic diseases of the dog and cat. Saunders, pag: 49-53, 160-161.
- 31 SHER A., OSWALD L, HIENY S. Y GAZZINELLI R. 1993. *Toxoplasma gondii* induces a T-Independent IFN- γ response in natural killer cells that requires both adherent accessory cells and Tumor Necrosis Factor- α . *The Journal of Immunology*, Vol 150, pag 3982-3989.
- 32 SIBLEY DAVID, WEIDNER EARL Y KRAHENBUHL JAMES. 1985. Phagosome acidification blocked by intracellular *Toxoplasma gondii*. *Nature*, Vol 315, pag. 416-419
- 33 SOULSBY E.J.L. *Immune Responses in Parasitic Infections*, Immunology, Immunopathology and Immunoprophylaxis. C.R.C Press Vol III, Protozoa. Pag 314-329.
- 34 SVODOBOVA V., KNOTEK Z., Y SVODODA M. 1998, Prevalence of IgG and IgM antibodies specific to *Toxoplasma gondii* in cats. *Veterinary Parasitology* Vol 80, pag: 173-176.
- 35 HAZARD IAN. *Inmunologia Veterinaria*. Edición 2000
- 36 VELASCO-CASTREJON, SALVATIERRA, VALDESPINO, SDANO, GALINDO, MAGOS, LLAUSAS, TAPIA, GUTIERREZ Y SEPULVEDA.

Sereopidemiología de la toxoplasmosis en México. 1992. Salud publica en México, Marzo-Abril, Vol. 34, No.2. www.msp.mx/salud/34/342-11s.html

37. VENTURINI L., VENTURINI M.C., OMATA Y., DI LORENZO C., Y DE CAROLIS G. Toxoplasma gondii: La respuesta inmune por IgG durante el periodo patente en un gato domestico infectado naturalmente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN