

# Mecanismos de autoinmunidad en la enfermedad de Chagas

Núria Gironès, Henar Cuervo, Manuel Fresno

Centro de Biología Molecular. CSIC-UAM. Universidad Autónoma de Madrid.

## Correspondencia:

Manuel Fresno

E-mail: mfresno@cbm.uam.es

## Resumen

La enfermedad de Chagas, causada por *Trypanosoma cruzi* es un paradigma de enfermedad autoinmune inducida por infección. La escasez de parásitos en la fase crónica de la enfermedad contrasta con la severa patología cardíaca observada en aproximadamente un 30% de los pacientes crónicos, y sugirió un papel para la autoinmunidad como origen de la patología. Con el uso creciente de técnicas más sensibles se detecta el parásito en tejidos del hospedador infectado en todas las fases de la enfermedad. Por ello, el tema de la autoinmunidad *versus* persistencia del parásito como causa de la patología en la enfermedad de Chagas es extensamente debatido entre los investigadores del área. Nosotros proponemos que ambas hipótesis no son exclusivas y podrían explicar la patología cardíaca en la fase crónica de la enfermedad de Chagas.

**Palabras clave:** *Trypanosoma cruzi*. Enfermedad de Chagas. Autoinmunidad. Mimetismo molecular.

## Summary

Chagas' disease, caused by *Trypanosoma cruzi*, is a paradigm of infection - induced autoimmune disease. The scarcity of parasites in the chronic phase of the disease contrasts with the severe cardiac pathology observed in approximately 30% of chronic patients, and suggests a role for autoimmunity as the origin of the pathology. With the use of more sensitive techniques like PCR, parasites are easily detected tissues of the infected host. Thus, the issue of autoimmunity versus parasite persistence as the cause of Chagas' disease pathology is hotly debated among many researchers of the field. We propose that both hypotheses are not exclusive and could explain the cardiac pathology in the chronic phase of Chagas' disease.

**Key words:** *Trypanosoma cruzi*. Chagas' disease. Autoimmunity. Molecular mimicry.

## El dilema entre autoinmunidad y persistencia del parásito

En estudios iniciales el hallazgo de infiltrados inflamatorios y la práctica ausencia de parásitos en tejido cardíaco de pacientes crónicos sugirió la participación de la autoinmunidad debida a mimetismo molecular (similitud entre epítomos del hospedador y del parásito) en la patología cardíaca

chagásica crónica (CCC). Sin embargo, hasta el día de hoy el papel de la autoinmunidad aún sigue siendo debatido<sup>1-6</sup>. En la actualidad, los antígenos parasitarios son detectados en tejidos de pacientes de CCC mayormente por PCR<sup>1,4,7</sup>. Por otro lado, se han descrito numerosos anticuerpos circulantes, así como células T, que presentan reactividad cruzada con antígenos del hospedador presentes en tejido cardíaco y nervioso<sup>2,5,8-10</sup> aunque ninguno parece ser la causa única de la patología autoinmune. Algunos ejemplos se muestran en la Tabla 1, donde se resume la reactividad cruzada con antígenos propios como la cadena pesada de la miosina cardíaca, proteínas ribosomales, el receptor adrenérgico, el receptor muscarínico, proteínas neuronales y Cha.

## El autoantígeno Cha

El autoantígeno Cha se expresa tanto en humanos como en ratón de forma ubicua y tiene una función reguladora de la transcripción génica. Cha presenta reactividad cruzada con antígenos del parásito en células B y T que se activan durante la infección por *T. cruzi*<sup>11,12</sup>. Cha recombinante en ensayos de ELISA podría ser utilizado, no sólo como marcador de diagnóstico sino también como marcador de sintomatología y progresión de la enfermedad, ya que en pacientes aumenta con la sintomatología y disminuye con el tratamiento contra el parásito<sup>11</sup> (Tabla 2).

Además, células T obtenidas de ratones infectados crónicamente son capaces de producir infiltrados inflamatorios en ratones receptores<sup>12</sup>. Por otro lado células T específicas para el antígeno del parásito SAPA que presentan reactividad cruzada con Cha son capaces de transferir la patología cardíaca en experimentos de transferencia pasiva (manuscrito en preparación). Estos resultados sugieren cierta participación de la autoinmunidad mediada por mimetismo molecular en la patología de la enfermedad.

## Conclusiones

Primero, los resultados obtenidos por diversos grupos, entre ellos el nuestro, indican cierta contribución de células T y B generadas durante la infección en la patología de la CCC, aunque en ausencia del parásito no llega a reproducirse exactamente. Creemos que durante la infección tiene lugar la liberación de antígenos propios por lisis de cardiomiocitos en presencia del parásito de forma simultánea, y que esta situación puede prolongarse hasta la fase crónica, etapa en la que el daño cardíaco



8. Kierszenbaum F. Views on the autoimmunity hypothesis for Chagas disease pathogenesis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;37(1):1-11.
9. Girones N, Cuervo H, Fresno M. *Trypanosoma cruzi*-induced molecular mimicry and Chagas' disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2005;296:89-123.
10. Girones N, Fresno M. Etiology of Chagas disease myocarditis: autoimmunity, parasite persistence, or both? *Trends Parasitol* 2003;19(1):19-22.
11. Girones N, Rodriguez CI, Basso B, *et al.* Antibodies to an epitope from the Cha human autoantigen are markers of Chagas' disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8(6):1039-43.
12. Girones N, Rodriguez CI, Carrasco-Marin E, Hernaez RF, de Rego JL, Fresno M. Dominant T- and B-cell epitopes in an autoantigen linked to Chagas' disease. *J Clin Invest* 2001;107(8):985-93.
13. Abel LC, Kalil J, Cunha Neto E. Molecular mimicry between cardiac myosin and *Trypanosoma cruzi* antigen B13: identification of a B13-driven human T cell clone that recognizes cardiac myosin. *Braz J Med Biol Res* 1997;30(11):1305-8.
14. Levitus G, Hontebeyrie-Joskowicz M, Van Regenmortel MH, Levin MJ. Humoral autoimmune response to ribosomal P proteins in chronic Chagas heart disease. *Clin Exp Immunol* 1991;85(3):413-7.
15. Ferrari I, Levin MJ, Wallukat G, *et al.* Molecular mimicry between the immunodominant ribosomal protein P0 of *Trypanosoma cruzi* and a functional epitope on the human beta 1-adrenergic receptor. *J Exp Med* 1995;182(1):59-65.
16. Mahler E, Hoebcke J, Levin MJ. Structural and functional complexity of the humoral response against the *Trypanosoma cruzi* ribosomal P2 beta protein in patients with chronic Chagas' heart disease. *Clin Exp Immunol* 2004;136(3):527-34.
17. Van Voorhis WC, Schlekewy L, Trong HL. Molecular mimicry by *Trypanosoma cruzi*: the F1-160 epitope that mimics mammalian nerve can be mapped to a 12-amino acid peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88(14):5993-7.