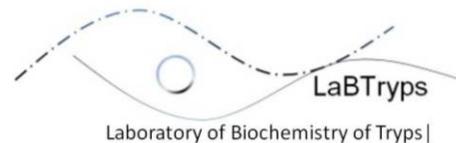


# Aspectos contemporâneos da parasitologia

BMP0104

## *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas



Ariel Mariano Silber  
Depto de Parasitologia  
ICB-USP



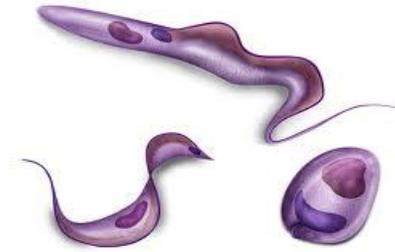
@Ariel\_Lab

# *Trypanosoma cruzi*

- *Trypanosoma cruzi*: agente etiológico da doença de Chagas



- Transmitida na natureza por insetos hematófagos, da família Reduviidae



- A doença de Chagas, descrita pela primeira vez em 1909, pelo médico Carlos Chagas.

## Descrição do

- **Parasita**
- **Vetor**
- **Modo de transmissão**



# *Trypanosoma cruzi*: vias de transmissão

•O parasita também pode ser transmitido por:

✓ Transfusão de sangue

✓ Transplante de órgãos

✓ Congenitamente

✓ Via oral

✓ Acidentes em laboratório

# Distribuição geográfica da doença de Chagas

- ✓ 6-8 milhões de pessoas
- ✓ 40 milhões de pessoas vivem em áreas de risco de infecção
- ✓ 12 mil mortes por ano

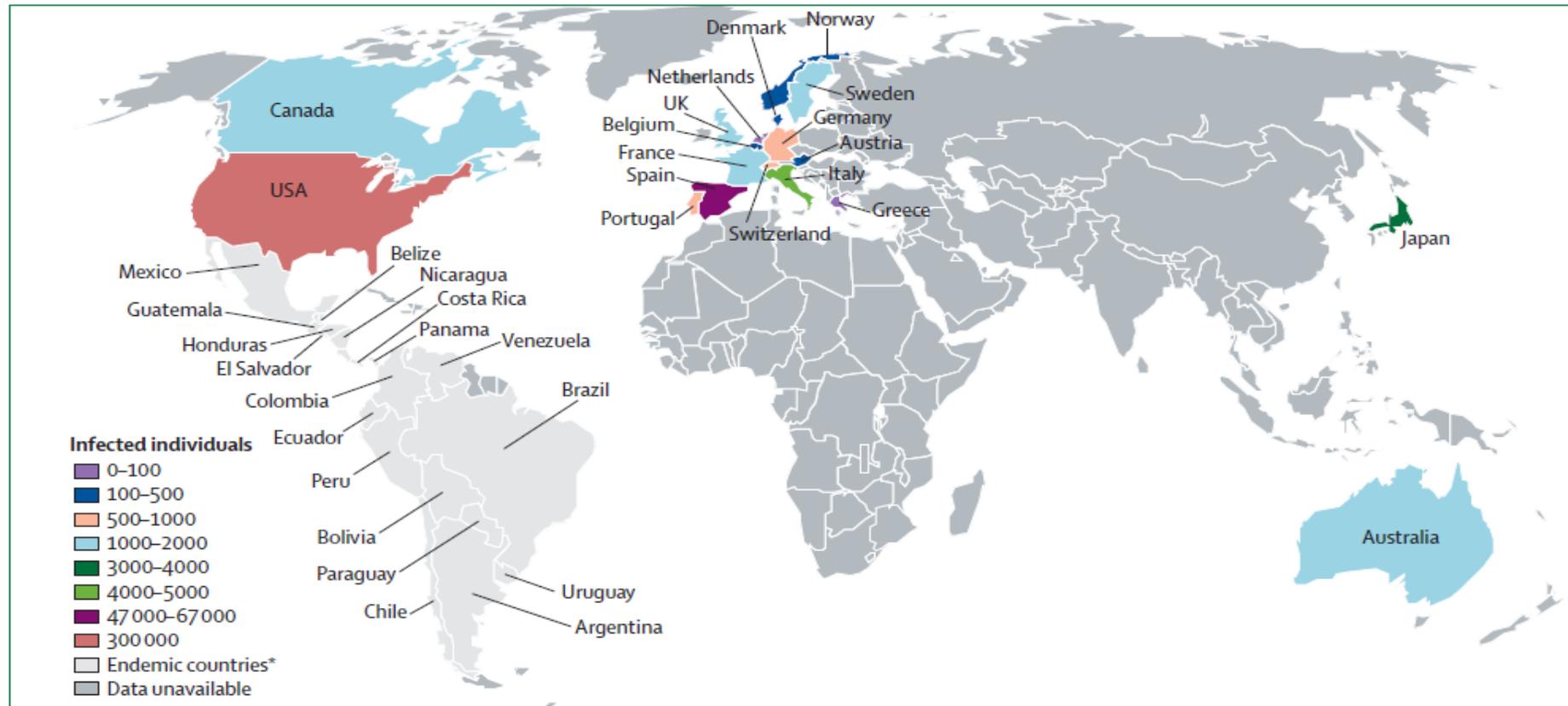


Figure 2: Estimated number of immigrants with *Trypanosoma cruzi* infection living in non-endemic countries

Data are supplied for Canada, Australia, and Japan in 2006;<sup>36</sup> the USA in 2005;<sup>37</sup> Spain in 2008;<sup>38</sup> and other European countries in 2004-06.<sup>39</sup> \*Prevalence of *T. cruzi* infection is shown in table 1.

# Situação epidemiológica da doença de Chagas

Summary of epidemiological characteristics of Chagas disease, human African trypanosomiasis and leishmaniasis

Disease	Causative agent	Geographic distribution	Vector(s)	Reservoir	Transmission	Clinical outcome	Incidence	Prevalence
Chagas disease	<i>T. cruzi</i>	Latin America <sup>a</sup>	Triatominae (especially <i>Triatoma</i> , <i>Rhodnius</i> and <i>Panstrongylus</i> )	Small mammals, marsupials, and humans	Zoonotic	Acute phase; Chronic phase: indeterminate, cardiac and digestive forms	~ 50 000 new cases of Chagas disease per year	~ 8 M <i>T. cruzi</i> infections

Não  
erradicável

**Países com certificação de interrupção da transmissão vetorial:**

Uruguay - 1997

Chile - 1999

Brasil – 2006

Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua – 2009-2010

WHO, report, 2012

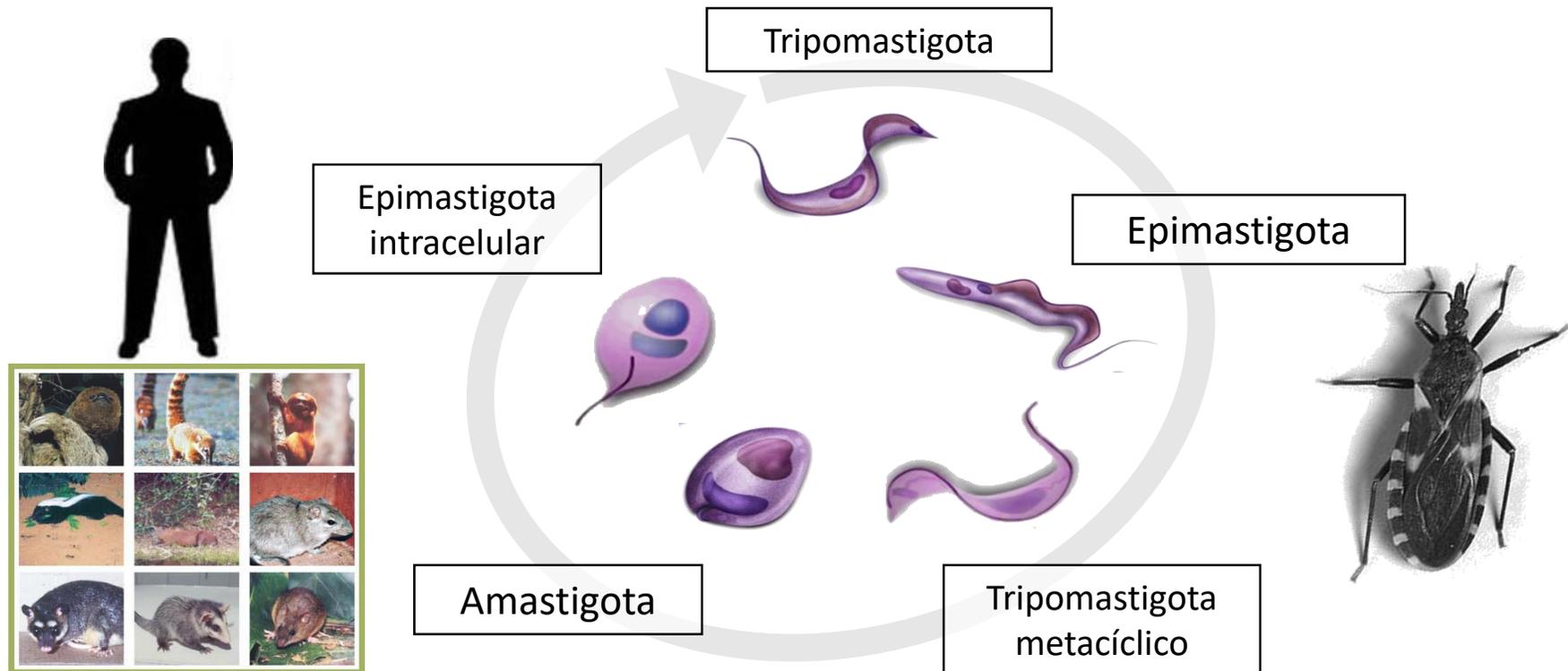
# A doença de Chagas em números: epidemiologia

- Continente americano
  - 6-80 milhões de casos
  - ~40 milhões de pessoas em áreas de risco
  - ~12 mil mortes/ano
  - Aprox. 600 mil DALYs (DALY: disability-adjusted life years)
- EUA: aumento gradativo de casos devido à...
  - imigração latina?
  - presença de reservatórios infectados?
  - aumento das rotinas de diagnóstico?

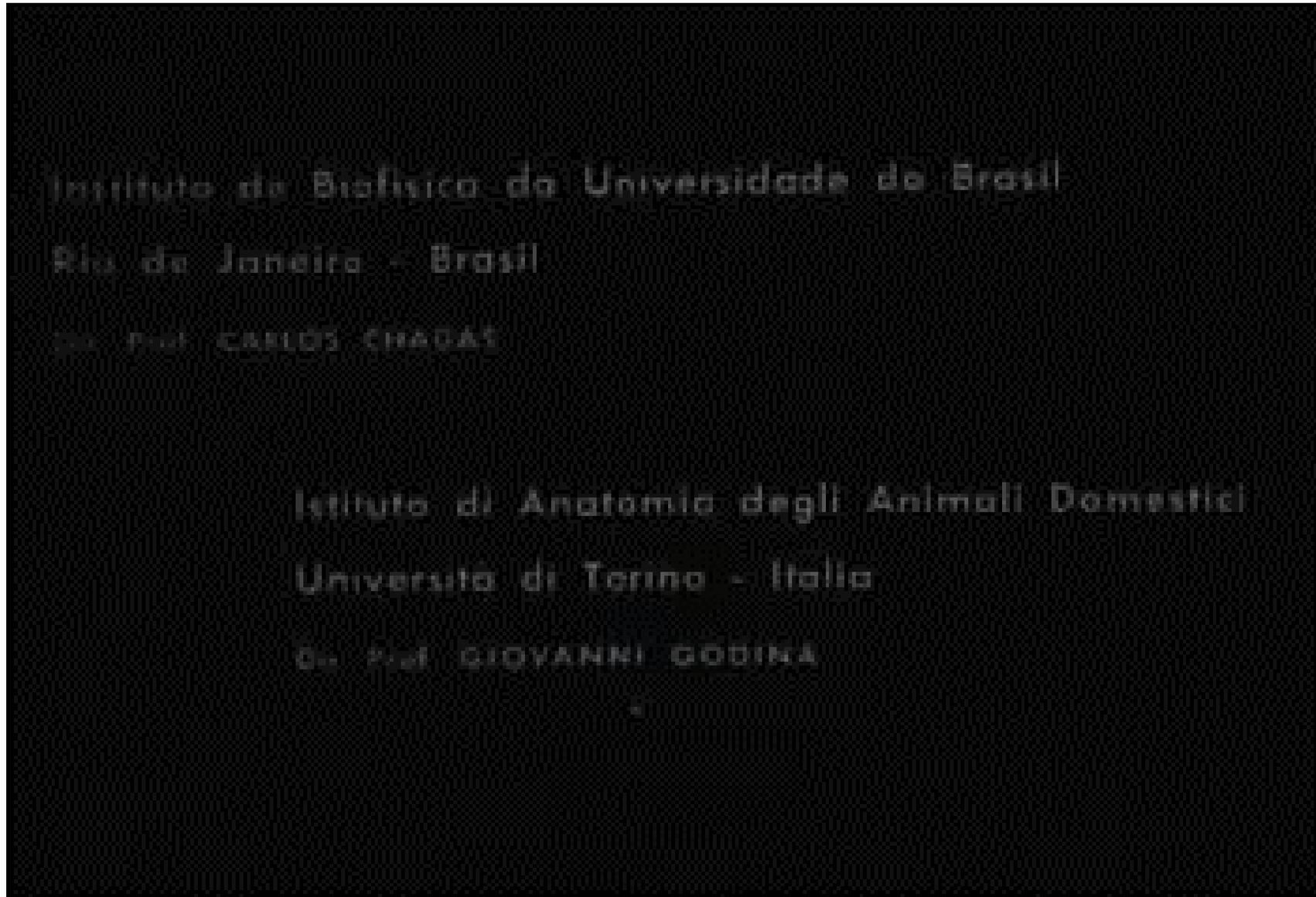
População infectada ~ 300K

# O *Trypanosoma cruzi*

Ciclo de vida



# Ciclo de infecção em células de mamíferos



# O *Trypanosoma cruzi*: diversidade biológica

O *T. cruzi* apresenta uma grande diversidade biológica, assim como bioquímica e molecular:

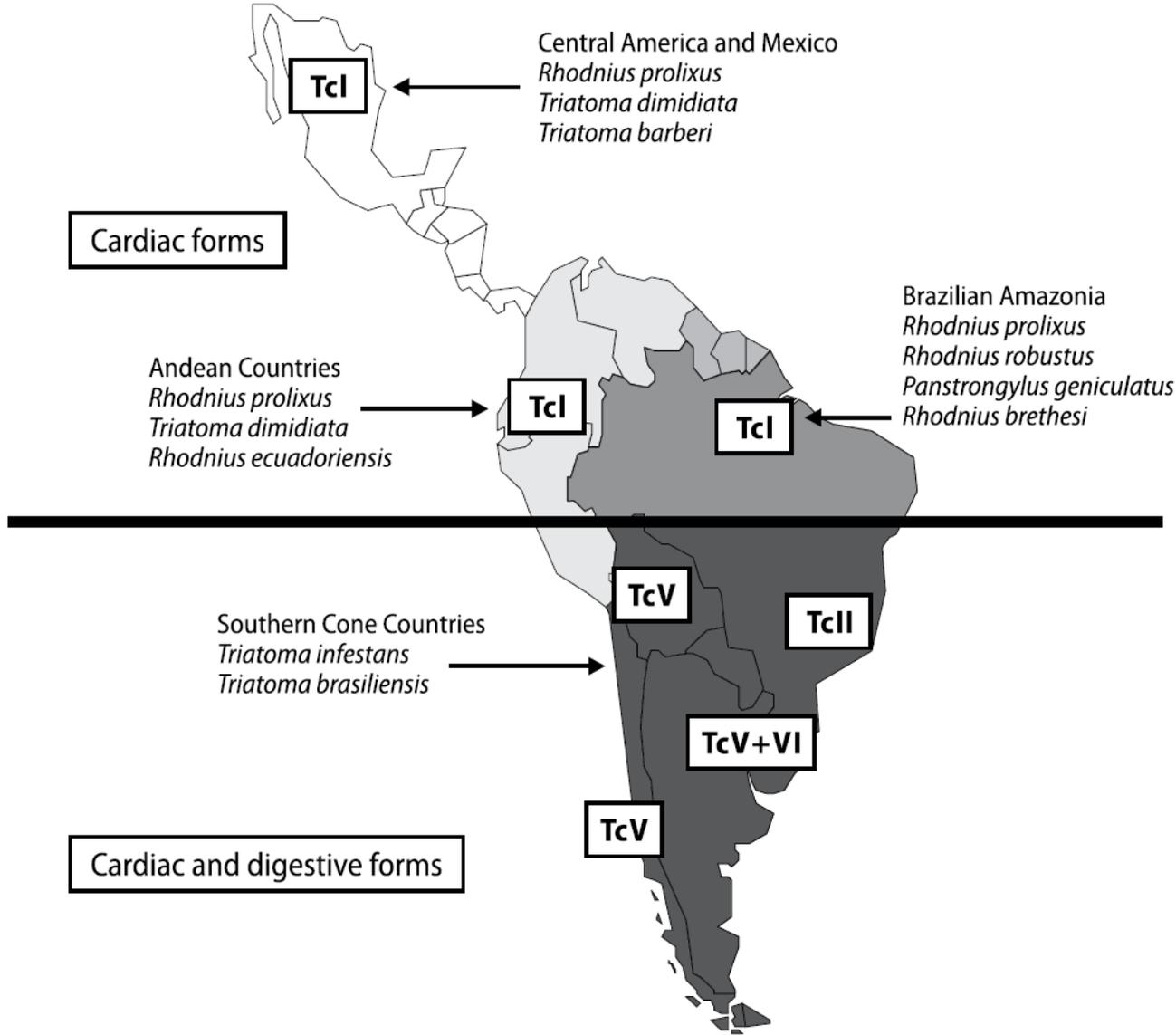
- \* Cepas polares
- \* Zimodemos
- \* Esquizodemos
- \* Tipos I e II
- \* Duas espécies diferentes!!!

Proposta de classificação subespecífica baseada nas sequências dos rRNAs:

Unidades Taxonômica Discretas (DTUs):

Tc I a VI e Tcbat

# *Trypanosoma cruzi*: distribuição geográfica dos DTUs

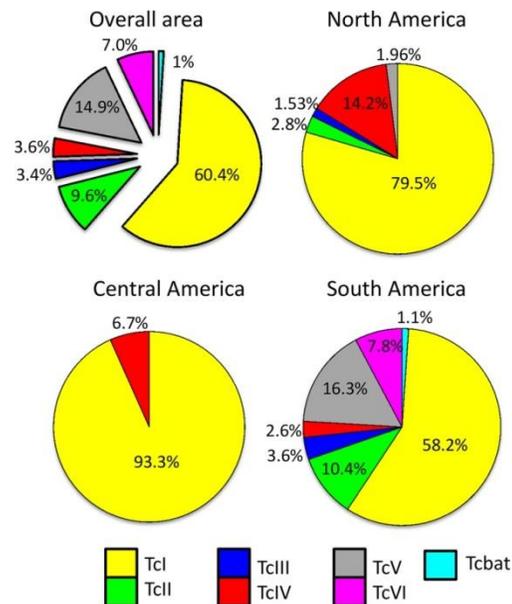


WHO report, 2012

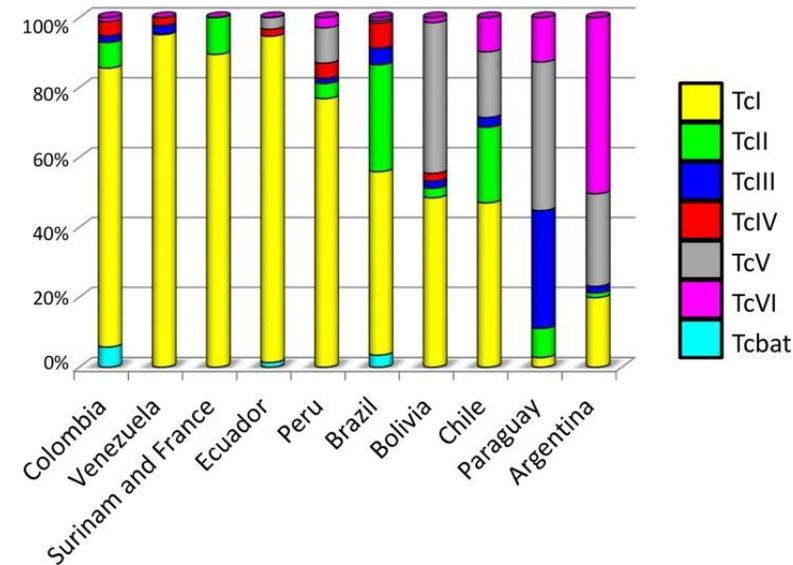
# *Trypanosoma cruzi*: diversidade biológica

## Distribuição dos DTUs (TcI-TcVI and Tcbat)

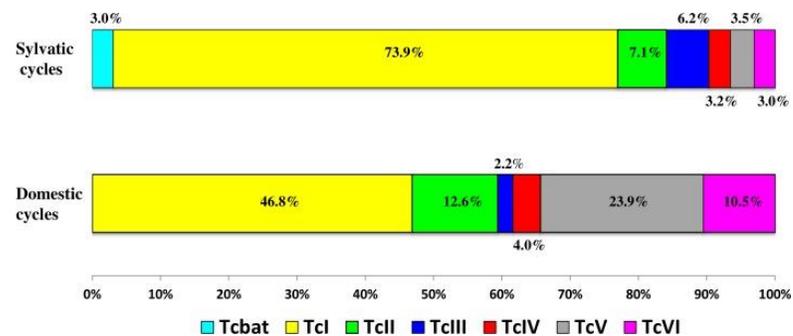
Mais de 6234 determinações feitas em vetor e hospedeiros mamíferos em 19 regiões endêmicas: USA (n = 459), América Central (n = 120) e Sulamérica (n = 5655).



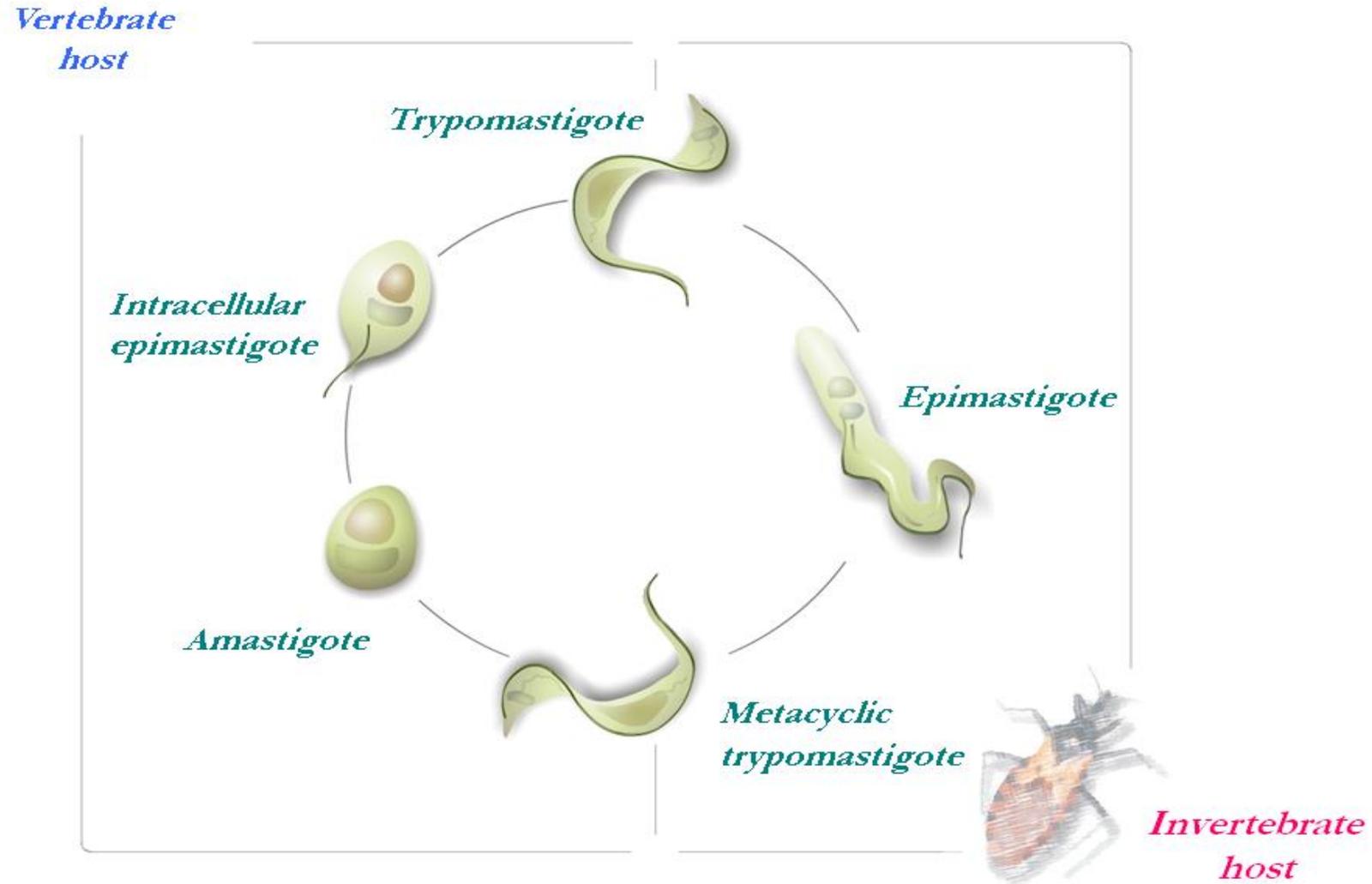
## Distribuição dos DTUs por país em Sulamérica



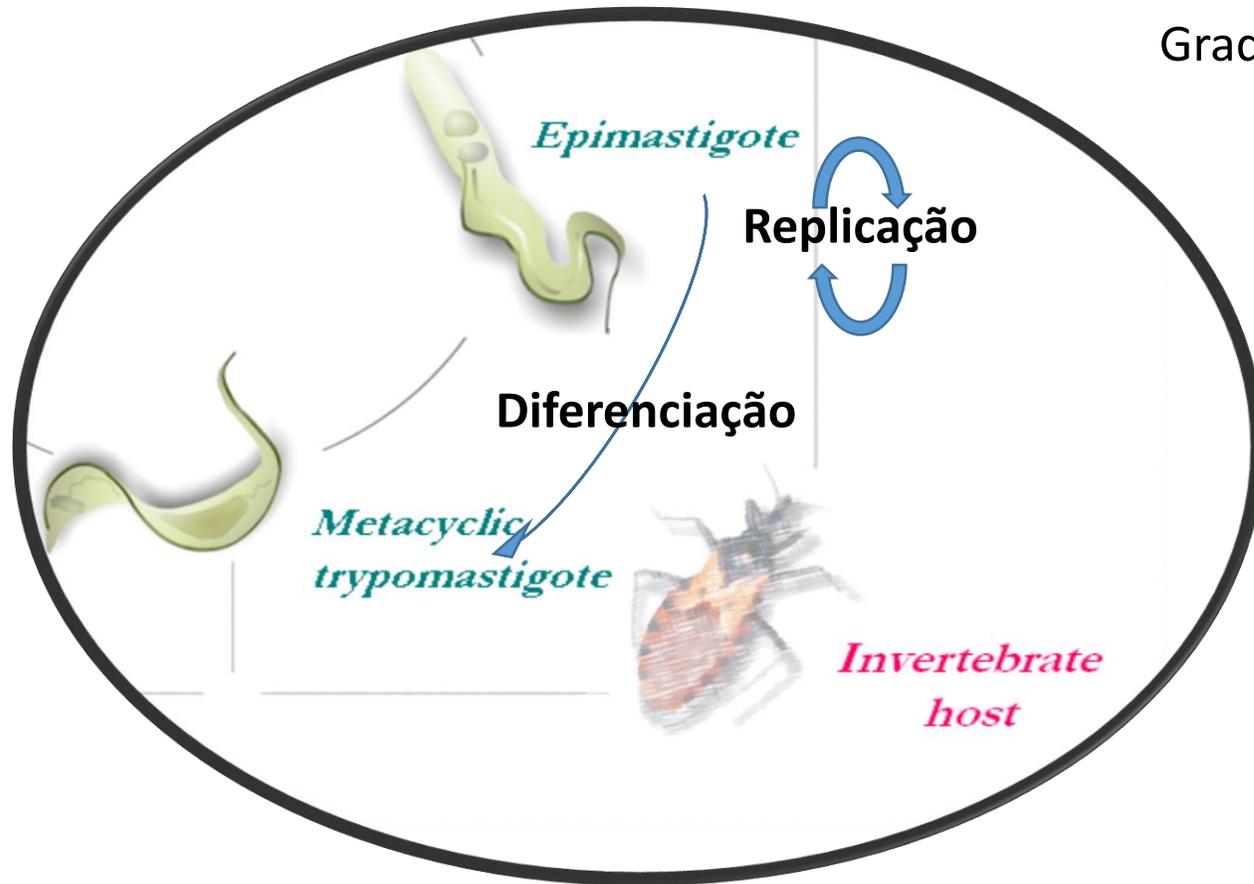
## Distribuição diferencial dos DTUs nos ciclos doméstico e selvagem



# O *Trypanosoma cruzi*: ciclo de vida



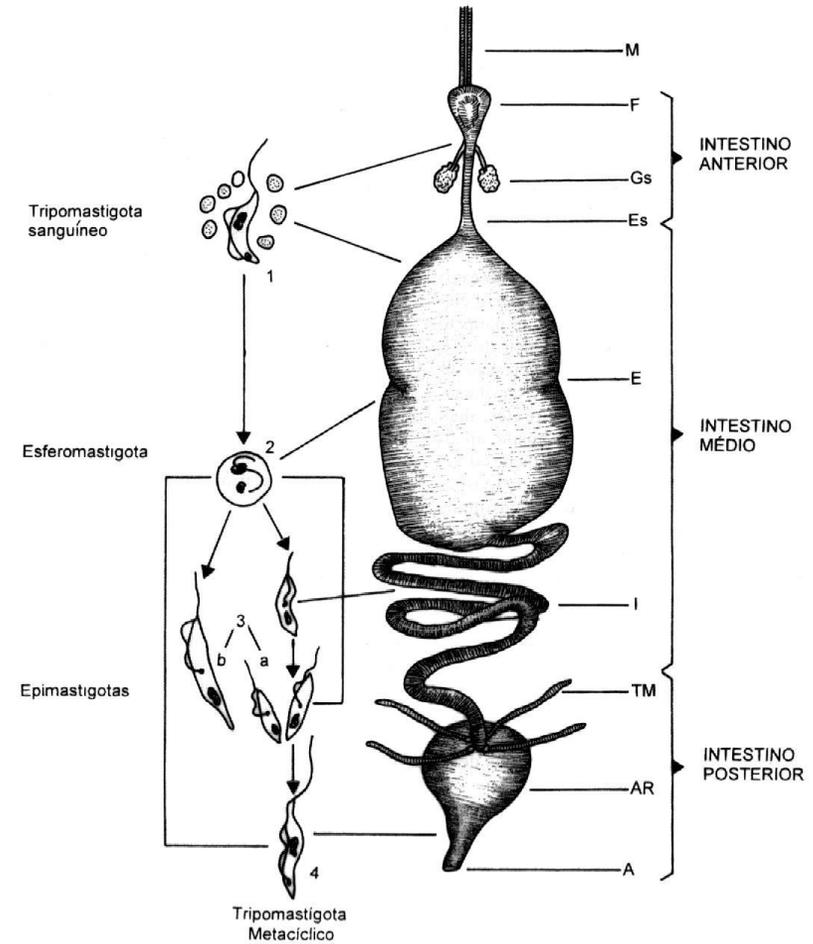
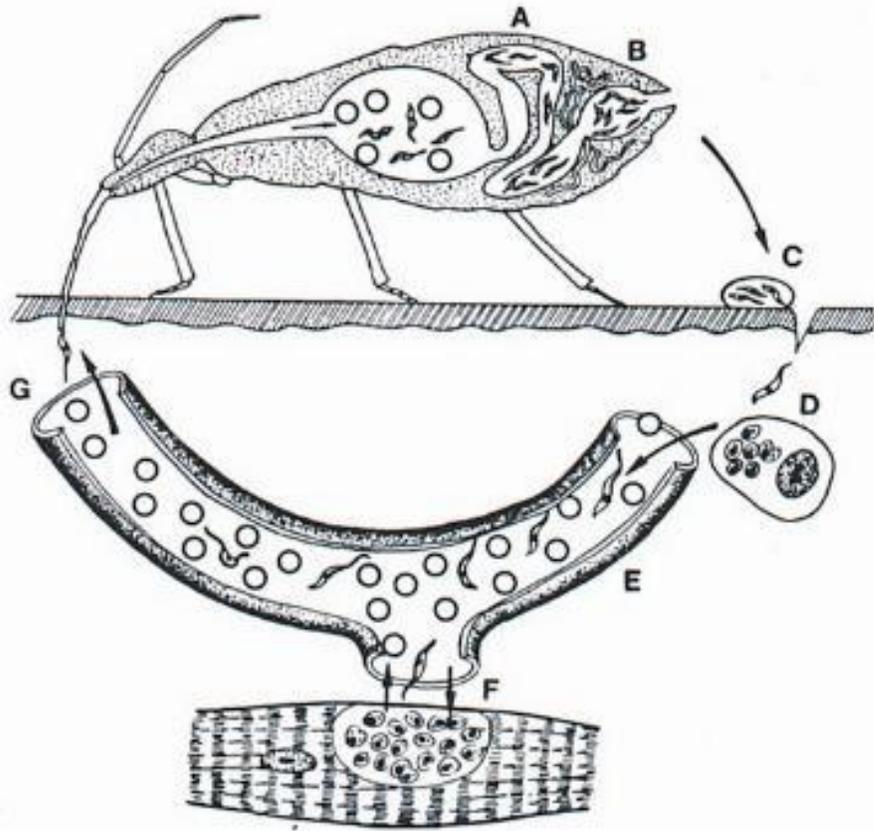
# *Trypanosoma cruzi*: o perigo dos ambientes onde circula



Tubo digestório dos triatomíneos:  
Gradiente de estresse espaço-temporal:

Nutritional  
Oxidativo  
Térmico  
Osmótico

# Ciclo evolutivo do *Trypanosoma cruzi* no barbeiro



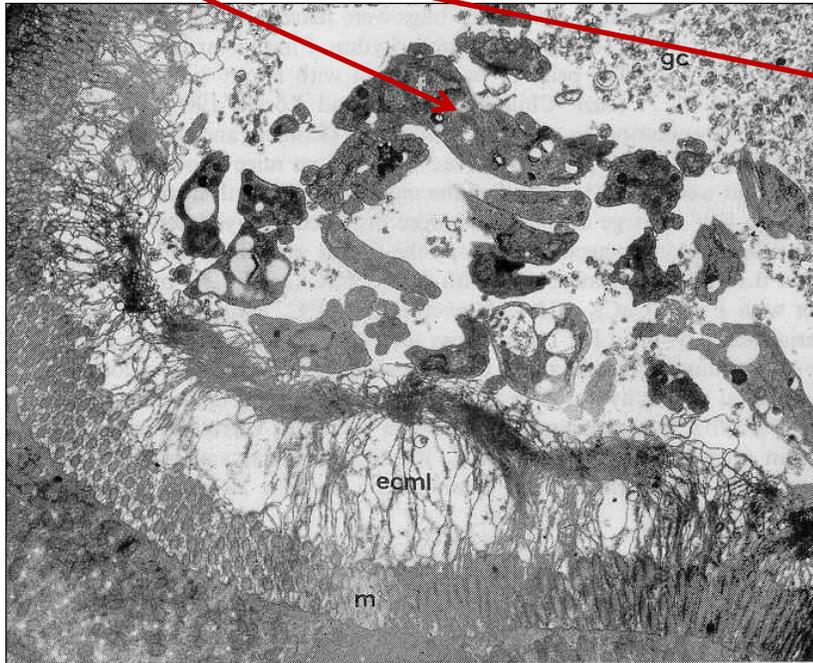
# Adesão à cutícula retal de *Triatoma infestans*

- \* Adesão dos epimastigotas: fundamental para a metaciclogênese
- \* Substrato natural: quitina da cutícula
- \* Receptores putativos: Tecidos intestinais de triatomíneos – lectina galactose ligante



Epimastigotas

**Hipótese:** moléculas de galactoses no flagelo do tripanosoma participam do processo de adesão no reto



# Processos críticos na biologia de *Trypanosoma cruzi*

## Diferenciação

### Metaciclogênese: fatores de diferenciação:

- Stress nutricional
- pH
- cAMP ou ativadores de adenilato ciclase
- Metabólitos que sustentem energeticamente o processo tais como prolina, glutamato e aspartato.

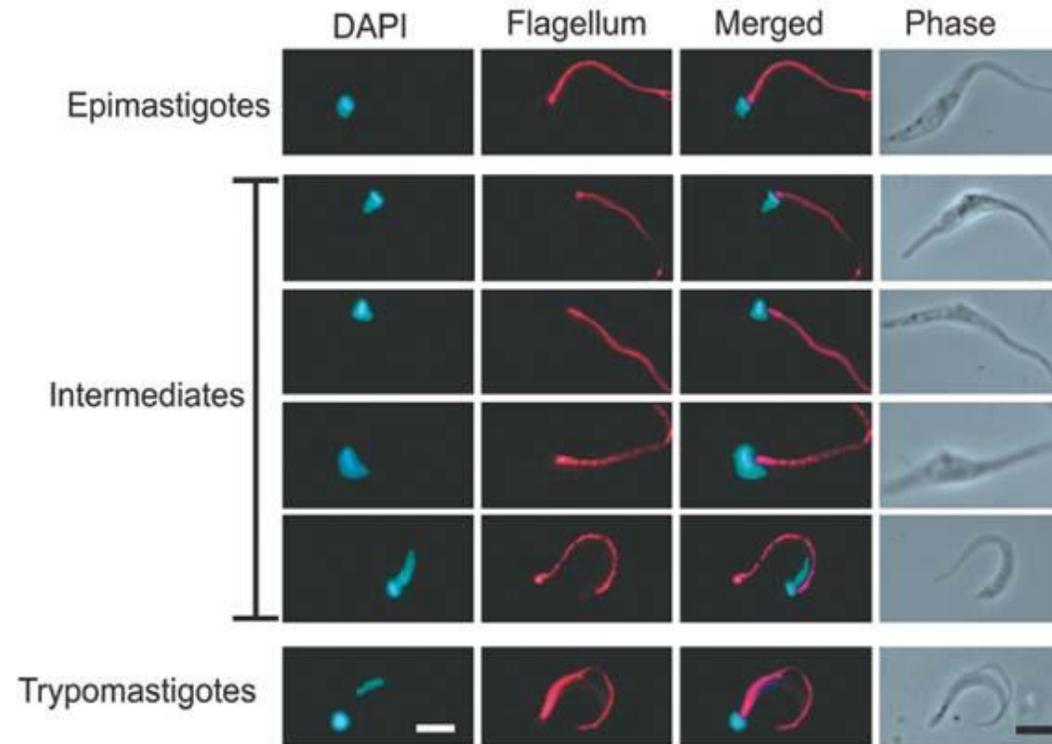
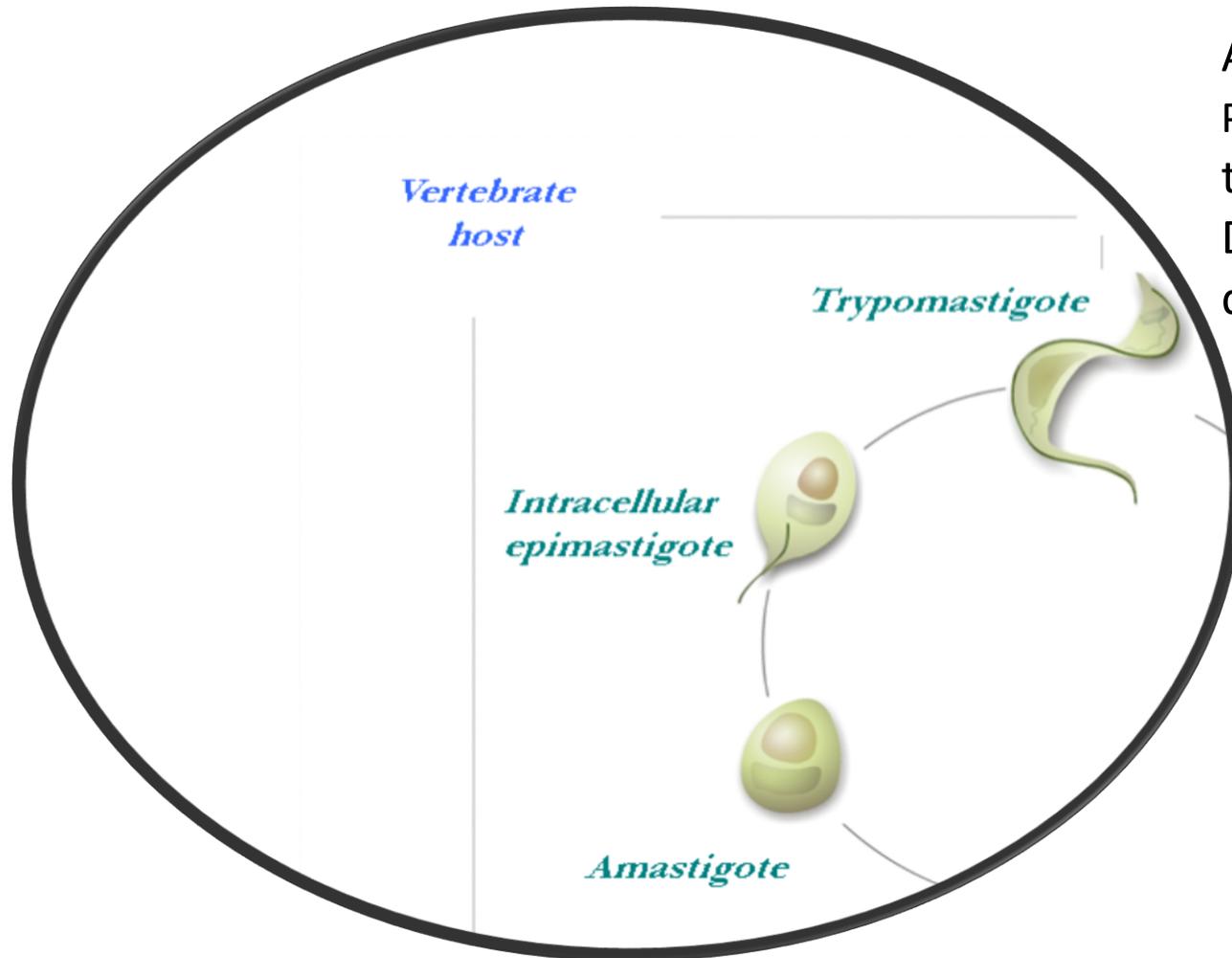


Fig. 1 - Visualization of the metacyclogenesis process. Stationary growing *T. cruzi* (DM28c strain) epimastigotes were incubated in TAU medium at 28°C at the concentration of  $5 \times 10^8$  parasites per mL. After 2 hours, the cells were diluted in TAU3AAG medium to a concentration of  $5 \times 10^6$  parasites per mL and plated on tissue culture flasks. Parasites were harvest at different time points during the metacyclogenesis process and attached to glass slides pretreated with 0.01% poly-L-lysine. Attached parasites were fixed with 4% paraformaldehyde in PBS and permeabilized with 0.1% Triton X100 before DAPI (left column) and indirect immunofluorescence reactions using mAb 25 (anti-flagellum, middle column). The figure also shows the merged fluorescent images, and the phase contrast of the same field (right column). Bars = 3  $\mu$ m.

# *Trypanosoma cruzi*: o perigo dos ambientes onde circula

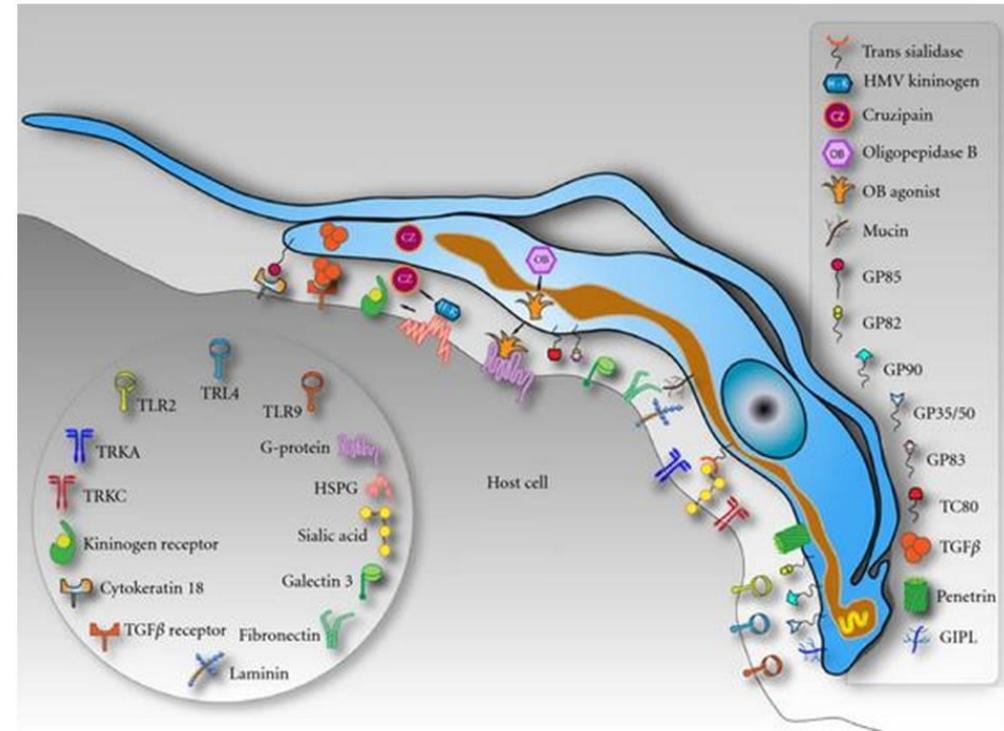
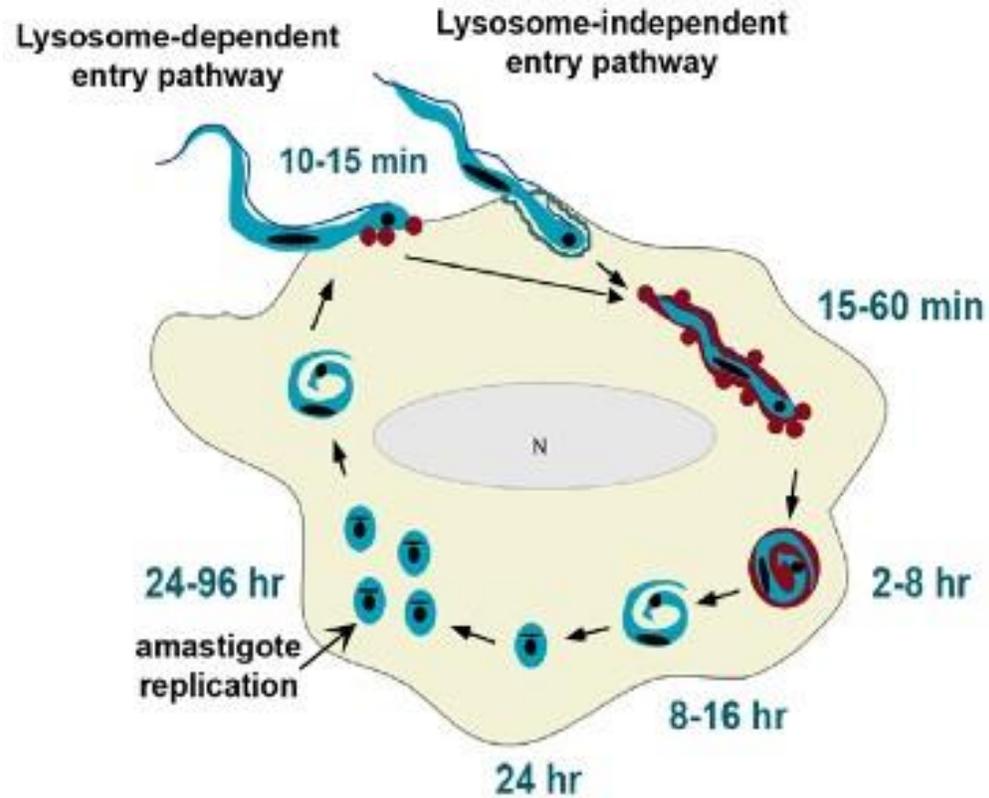


A maior parte do tempo intracelular  
Potencialmente distribuido em todos os tecidos  
Diferentes tipos de estresse dependendo do tecido infectado?

Nutritional  
Oxidative  
Thermal ~~X~~  
Osmotic ~~X~~

# Processos críticos na biologia de *Trypanosoma cruzi*

## Adesão e invasão celular

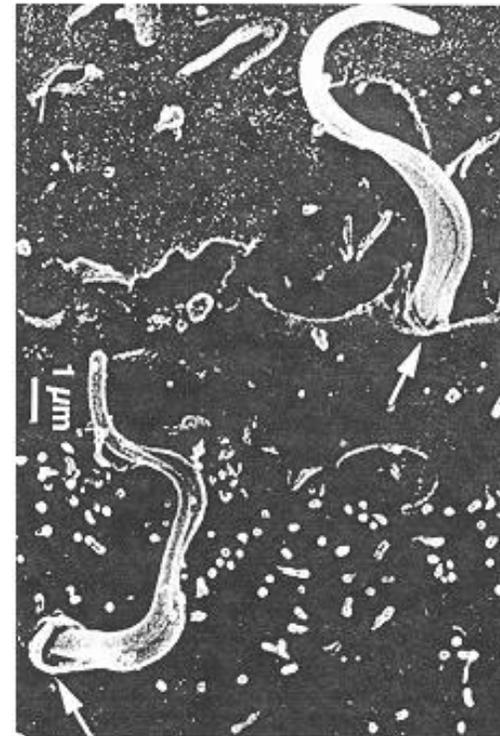


# Processos críticos na biologia de *Trypanosoma cruzi*

## Adesão e invassão celular



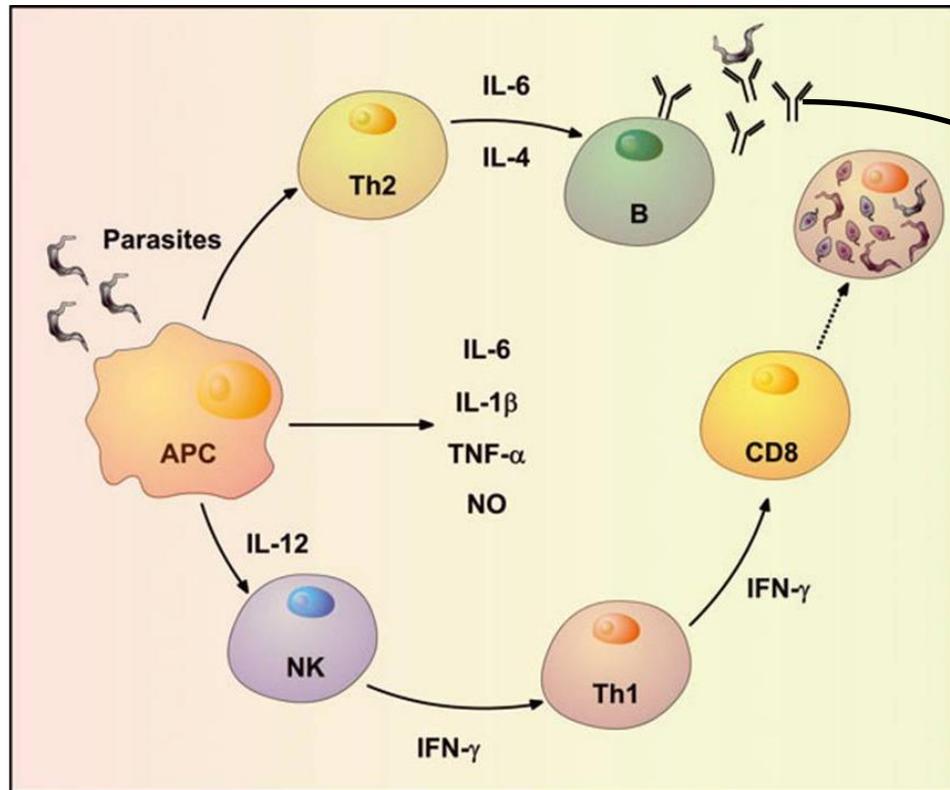
Tripomastigotas aderidos à superfície de uma célula de mamífero em cultura



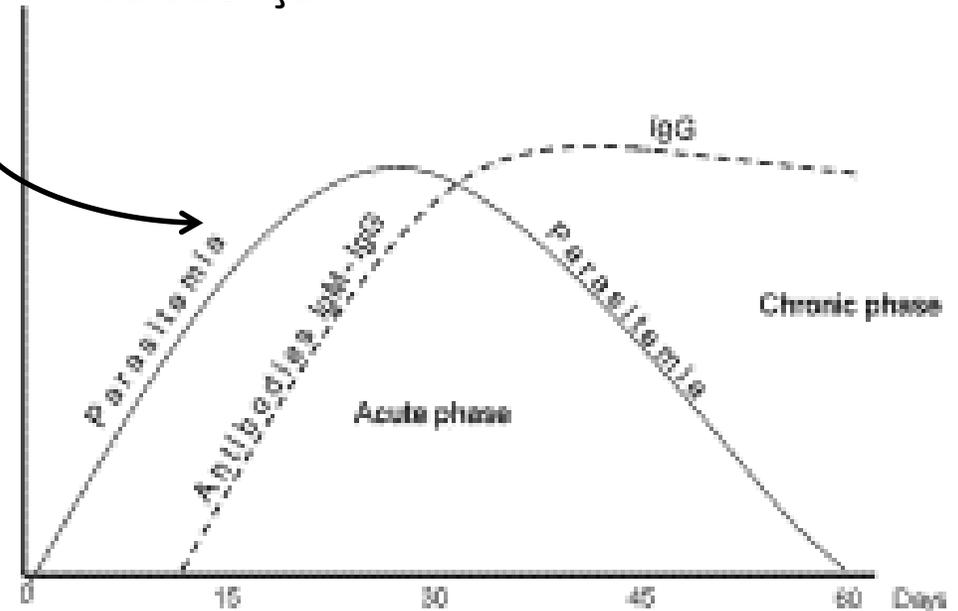
Tripomastigotas invadindo uma célula de mamífero em cultura (extraído de [http://dna.kdna.ucla.edu/parasite\\_course-old/cruzi\\_files/subchapters/attachment.htm](http://dna.kdna.ucla.edu/parasite_course-old/cruzi_files/subchapters/attachment.htm))

# *Trypanosoma cruzi*: resposta imune

Robusta resposta humoral e celular



A resposta humoral e a parasitemia definem a fase clínica da doença



# A doença de Chagas: fases clínicas

Divide-se em duas fases:

AGUDA

- ✓ Alta parasitemia
- ✓ Sintomas (quando houver) são inespecíficos
- ✓ Ausência de anticorpos específicos

CRÔNICA

Assintomática (indeterminada): (70%)  
✓ Ausência de sinais/sintomas

- ✓ Altas taxas de anticorpos
- ✓ Parasitemia inaparente

Sintomática:(30%)  
✓ Sintomas persistentes  
✓ Alterações fisiológicas importantes (cardíacas e digestivas)

# Terapia contra a doença de Chagas

- **Únicas drogas disponíveis para a doença de Chagas:**

- **Nifurtimox**

- **Benzonidazol (em uso no Brasil)**

- Pro-drogas descobertas como tripanocidas aprox. 40 anos atrás.

- Modo de ação ainda não bem conhecido.

- Fase aguda (aprox. 80% cura)

- Fase crônica (aprox. 35% cura)

- Sérios efeitos colaterais

Obrigado!