

Doenças negligenciadas

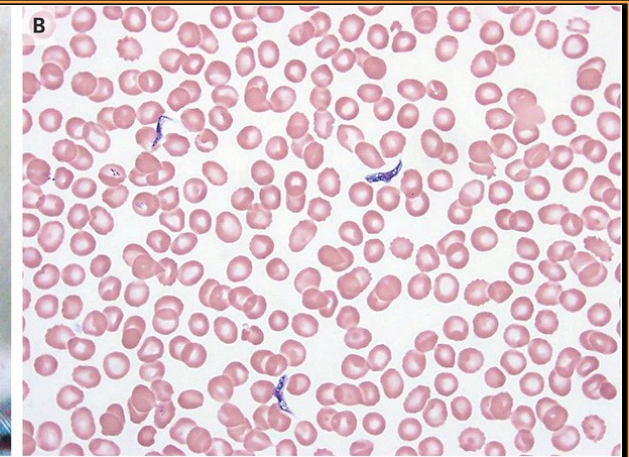
- A úlcera de Buruli
- Doença de Chagas
- Dengue e Chikungunya
- Dracunculose (doença do verme da Guiné)
- Equinococose
- Trematode de origem alimentar
- Tripanossomíase africana humana (doença do sono)
- Leishmaniose
- Lepra (doença de Hansen)
- filariose linfática
- Oncocercose (cegueira dos rios)
- Raiva
- Esquistossomose
- Helmintoses transmitidas pelo solo
- Teníase / cisticercose
- Tracoma
- Boubá (Treponematoses endêmica)



enberg, R & Franco, M.

Tripanossomiase

Trypanosoma spp.



Mauro Cortez

mcortez@usp.br

Introdução – Historia

- **Dr. Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas** (1909) identificou o agente, ciclo biológico de infecção, epidemiologia e a doença causada por *Trypanosoma*.



Introdução

Classificação taxonômica

Ordem Kinetoplastida

Família *Trypanosomatidae*

Gênero *Blastocrithidia*

Crithidia

Endotrypanum

Herpetomonas

Leishmania

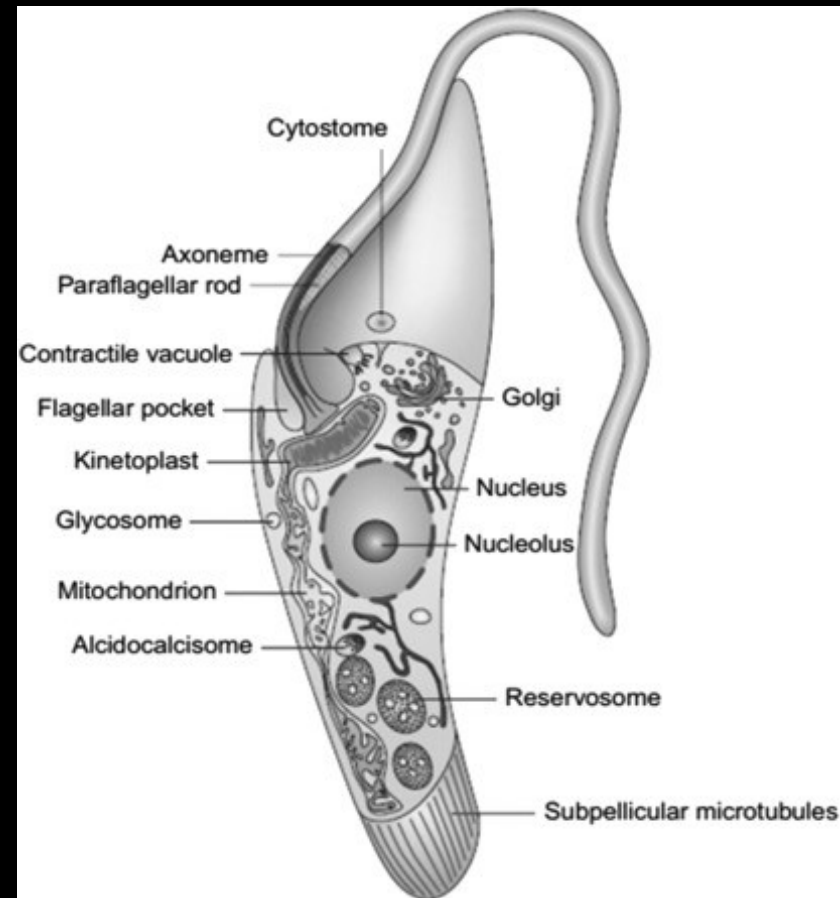
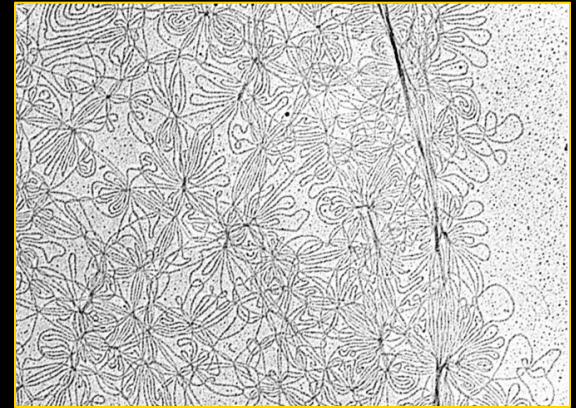
Leptomonas

Phytomonas

Sergeia

→ *Trypanosoma*

Wallaceina



Introdução – doença de Chagas

- 6 a 7 milhões de pessoas infectadas por *Trypanosoma cruzi* (parasita hemoflagelado), o agente da doença de Chagas, maior parte delas na América Latina.
- Doença com transmissão vetorial (inseto vetor): Os vetores são insetos da subfamília Triatominae, portadores do parasita.



Introdução – doença de Chagas

- 30% dos pacientes crônicos apresentam alterações cardíacas e até um 10% padecem alterações digestivas, neurológicas ou uma combinação delas. Todas estas manifestações podem precisar um tratamento específico.
- O controle do inseto vetor, triagem de sangue em transfusões e bancos de sangue, junto com teste de grávidas (e recém nascidos) são os métodos mais úteis para controlar e prevenir a doença de Chagas em América Latina (?).

Introdução – epidemiologia

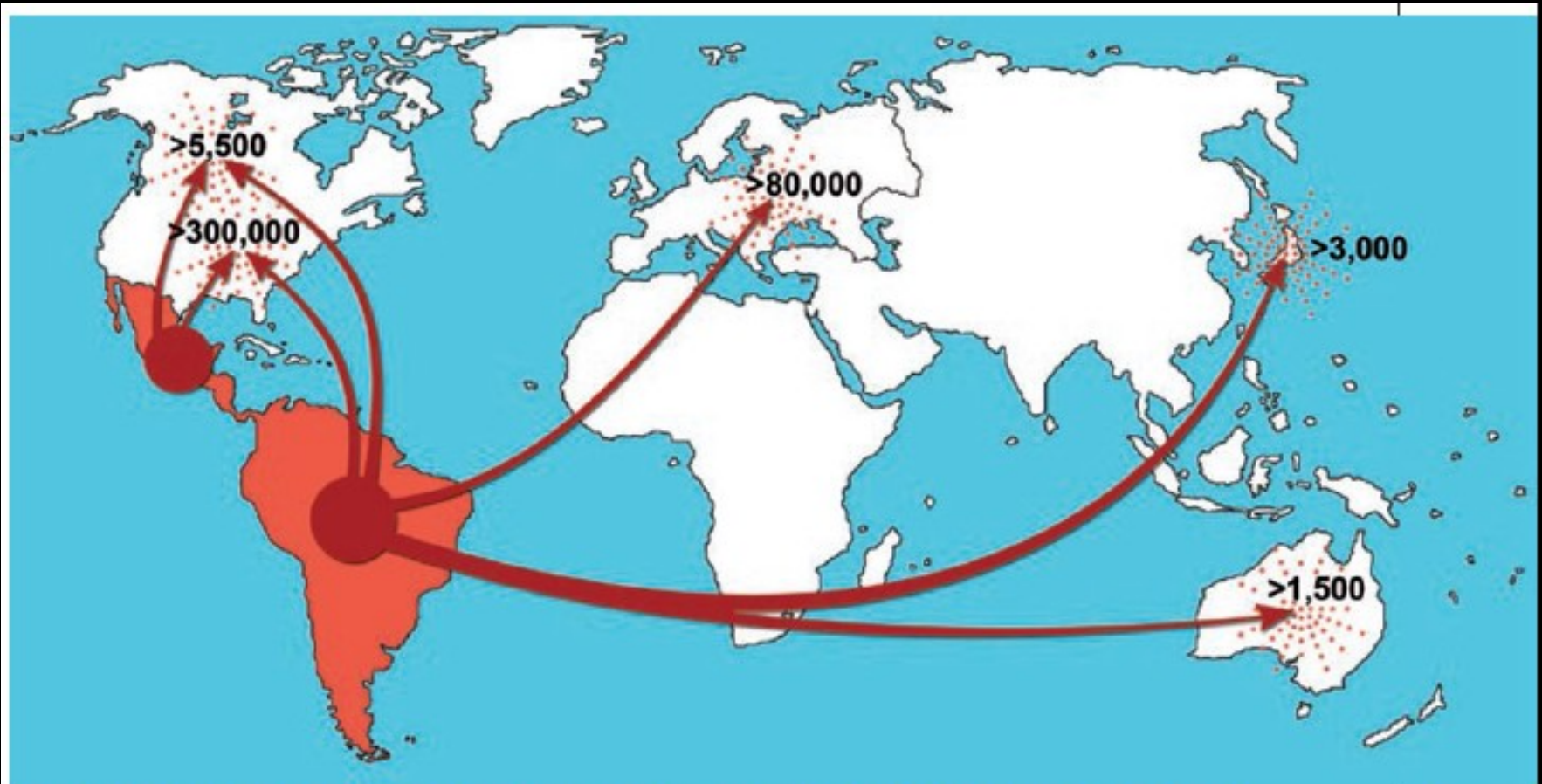


Fig. 2 | Migration routes from Latin America and estimation of the total number of infected individuals in non-endemic countries.

Introdução – epidemiologia

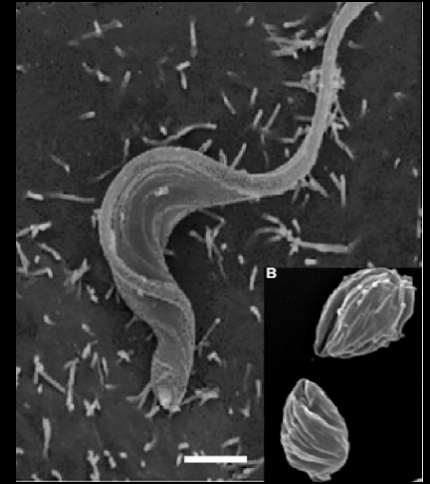


Figure 2: Estimated number of immigrants with *Trypanosoma cruzi* infection living in non-endemic countries

Data are supplied for Canada, Australia, and Japan in 2006;³⁶ the USA in 2005;³⁷ Spain in 2008;³⁸ and other European countries in 2004-06.³⁹ *Prevalence of *T cruzi* infection is shown in table 1.

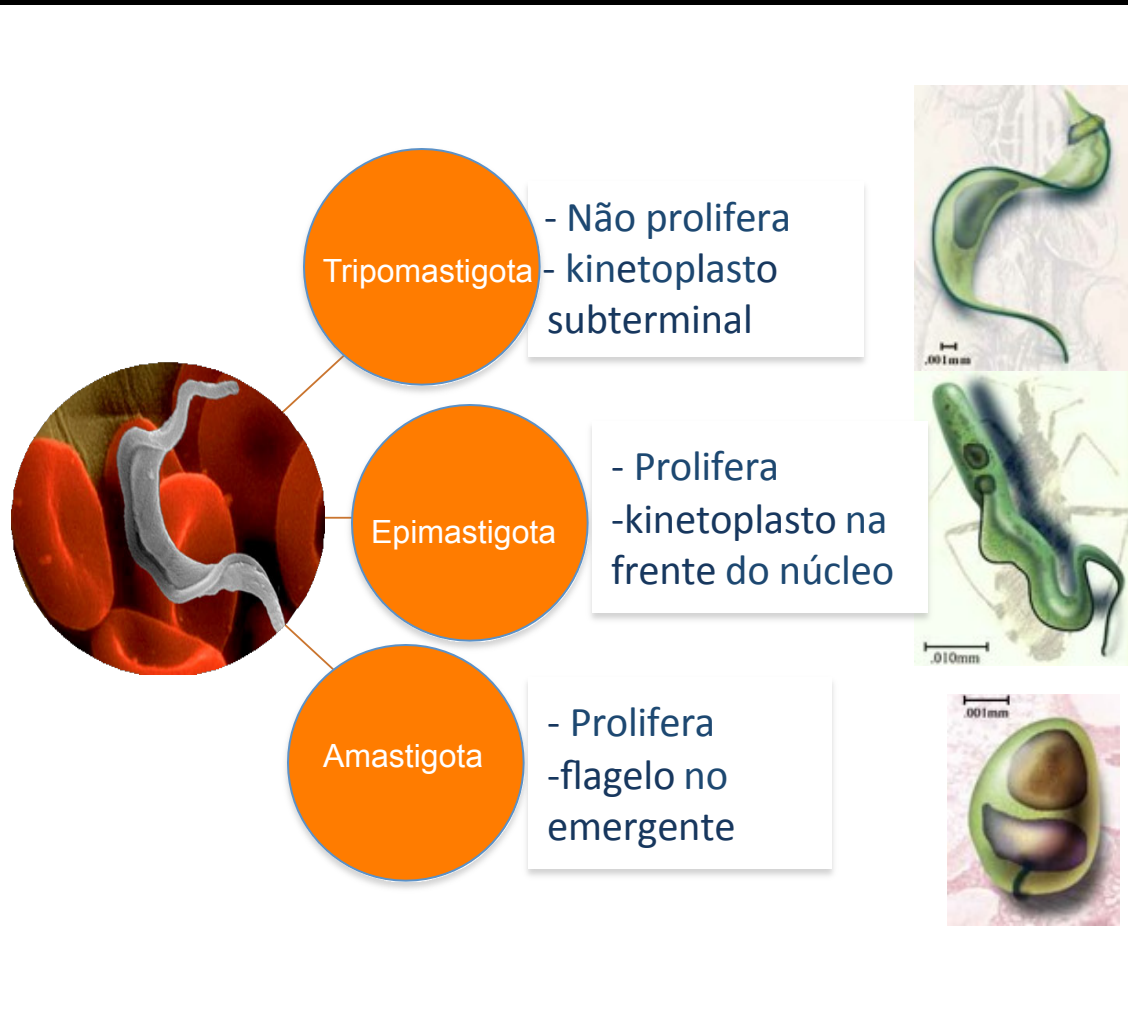
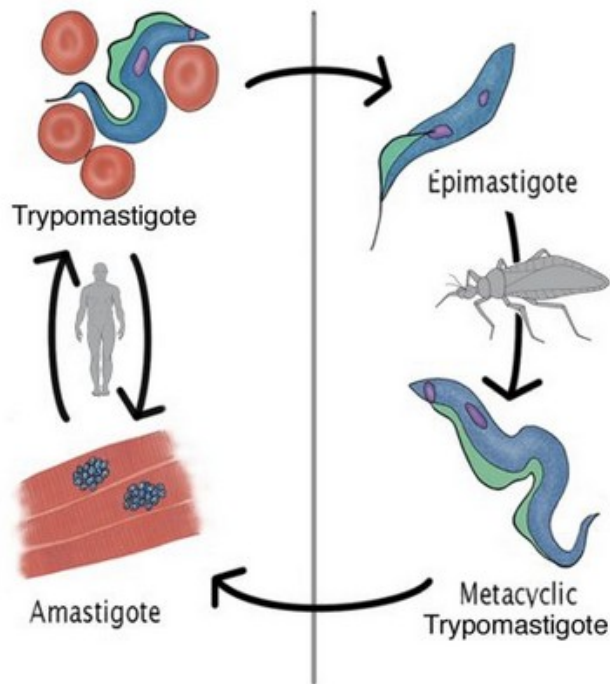
Introdução – Etiologia

Trypanosoma cruzi

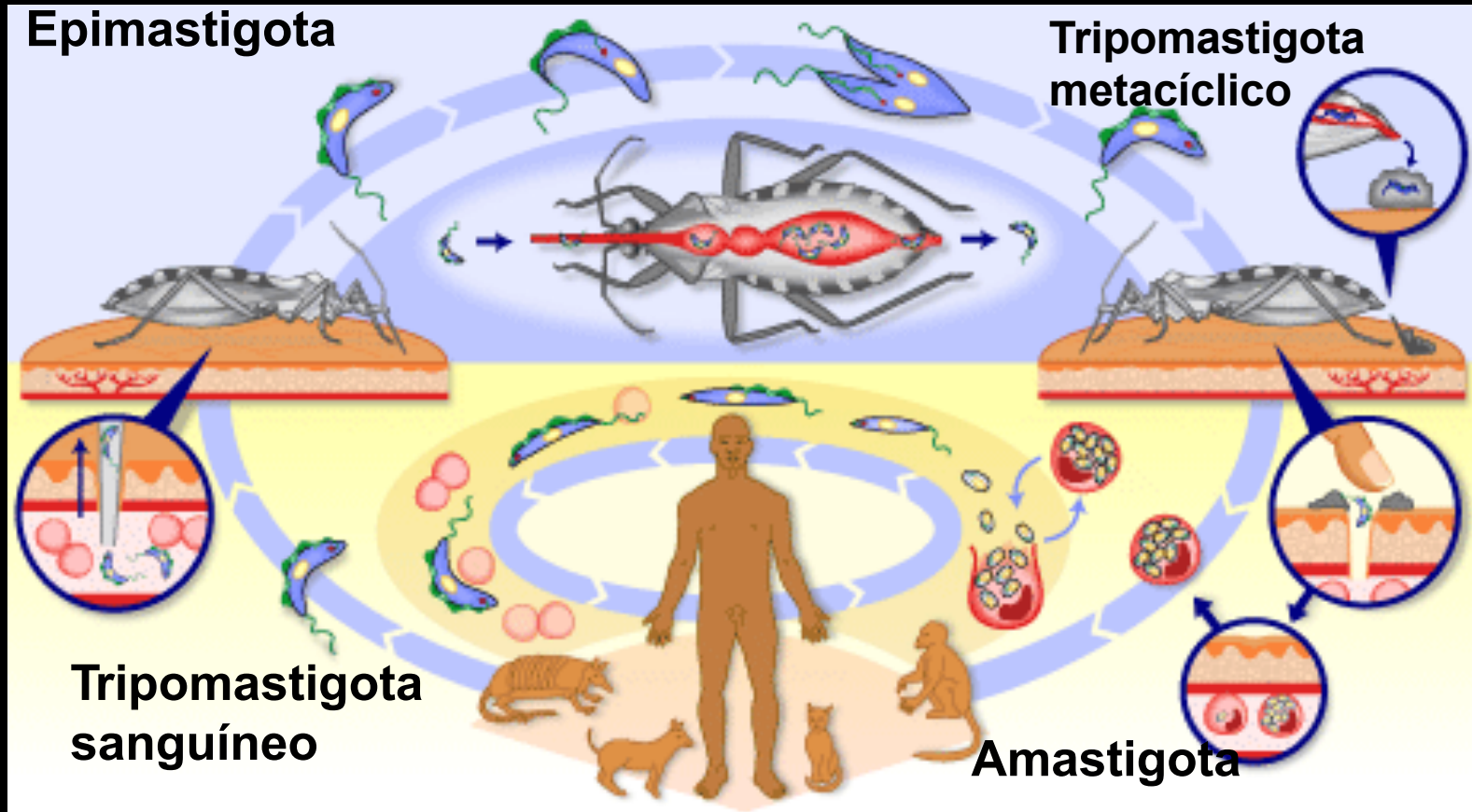


- Parasitas **intracelulares** que infectam diferentes células nucleadas, especialmente células epiteliais e musculares.
- Quadros variam de acordo com a **cepa de *Trypanosoma***, assim como a **susceptibilidade genética** do hospedeiro.
- Cepas de *Trypanosoma* são **morfologicamente semelhantes**.
- Cepas do género *Trypanosoma*: divididas filogeneticamente por DTUs (discrete typing units) em grupos do I ao VI.

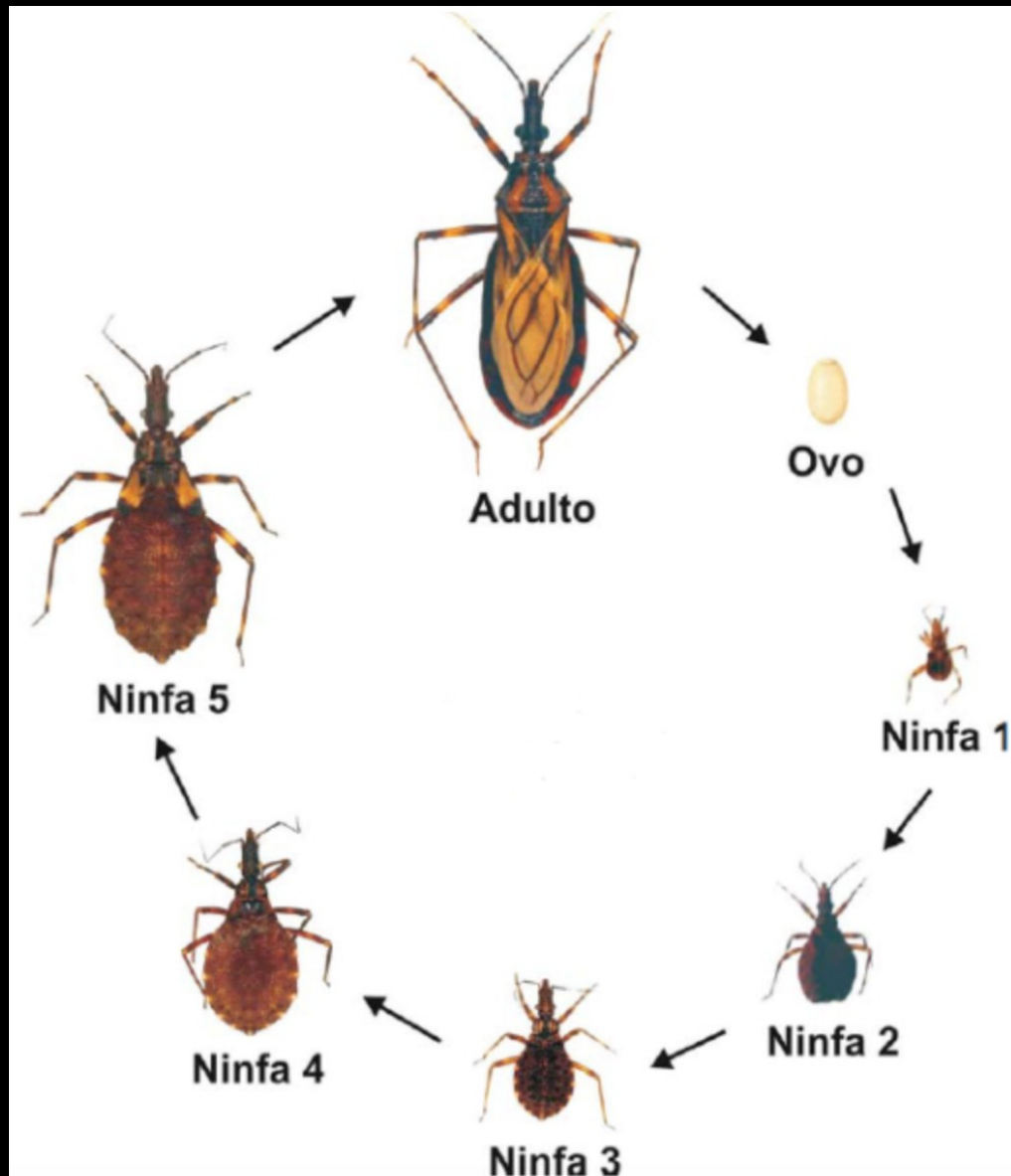
Introdução – *Trypanosoma cruzi*



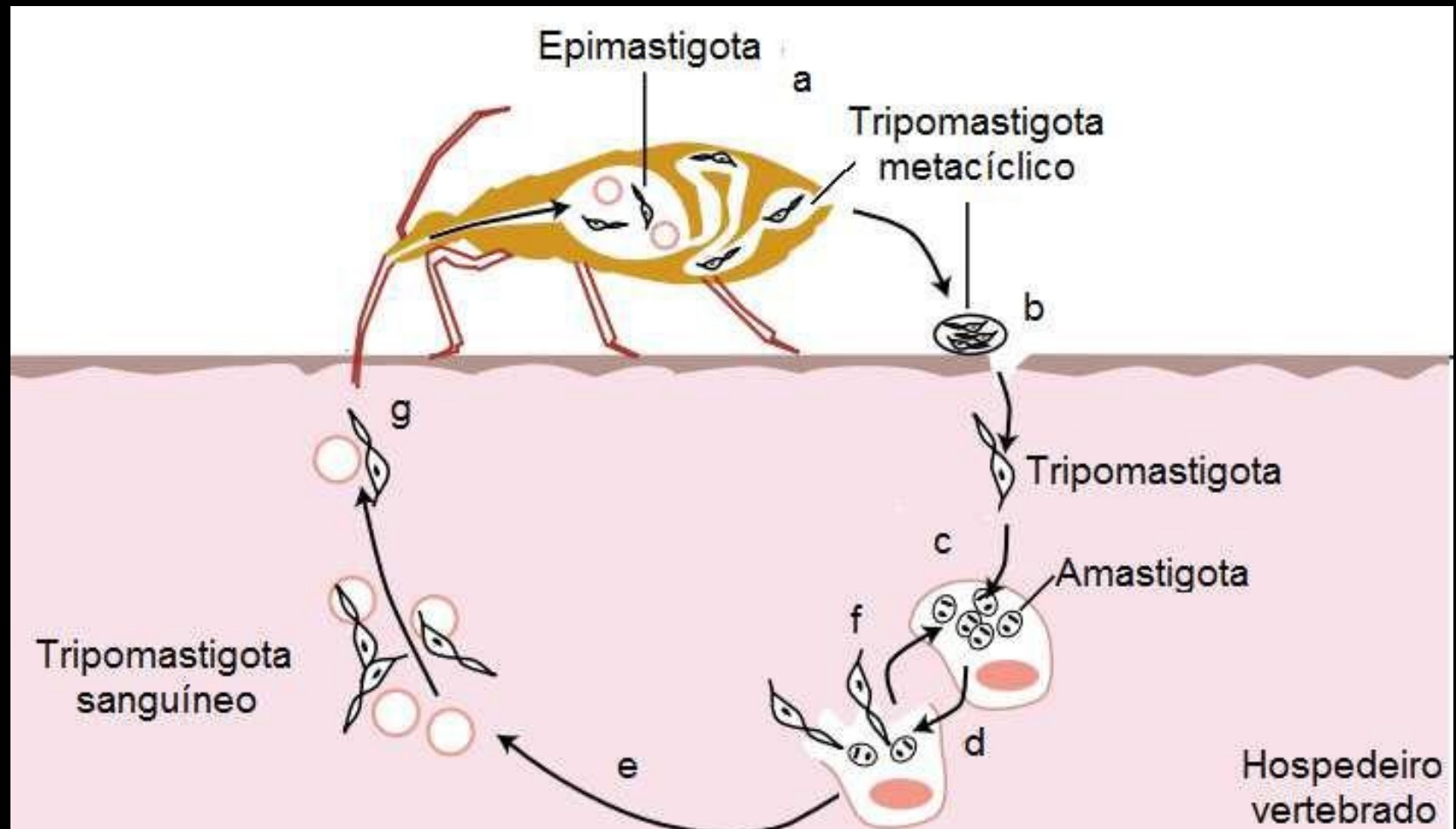
Ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi*



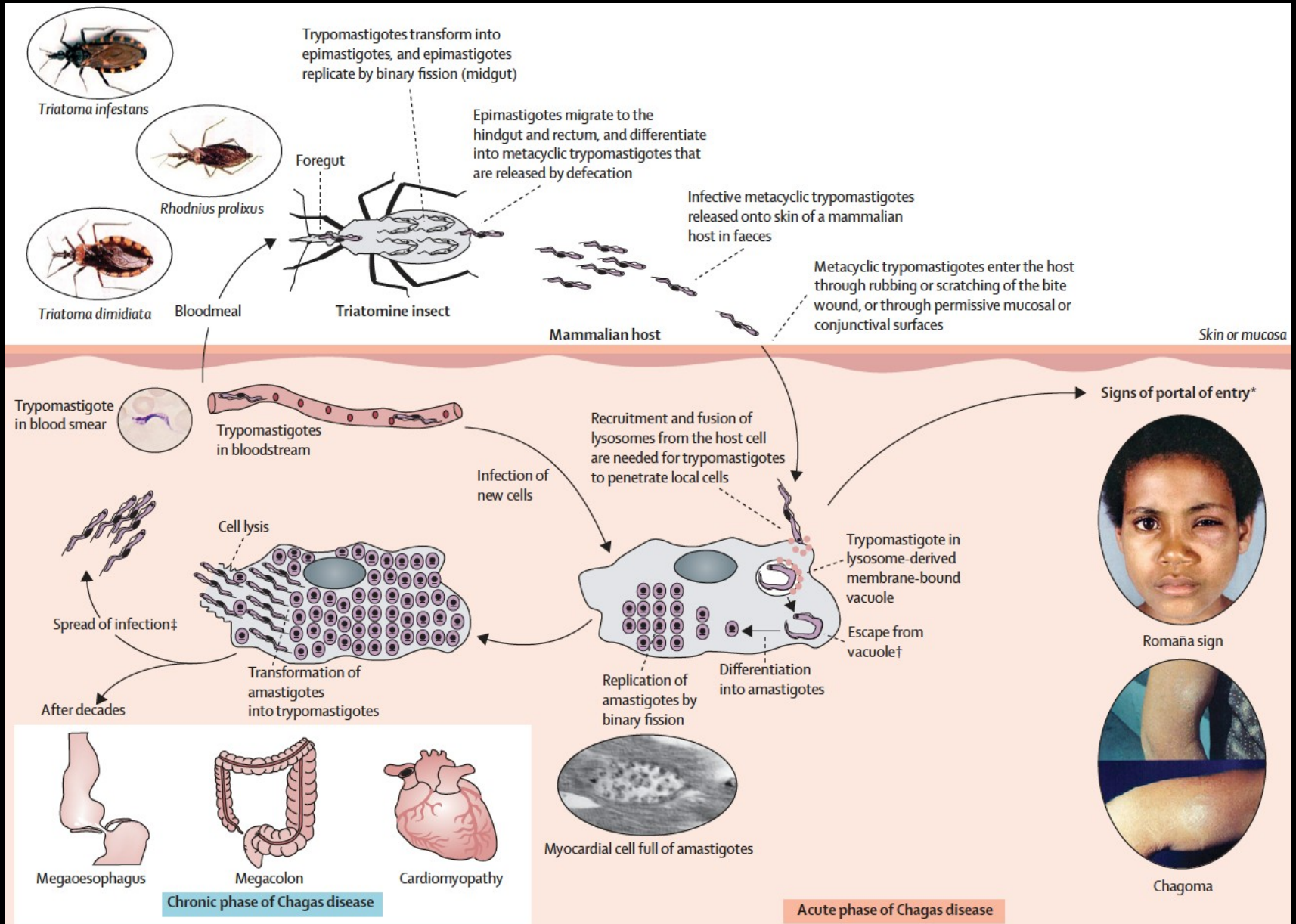
Ciclo biológico do **triatomíneo**



Ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi*



Ciclo biológico de *Trypanosoma*

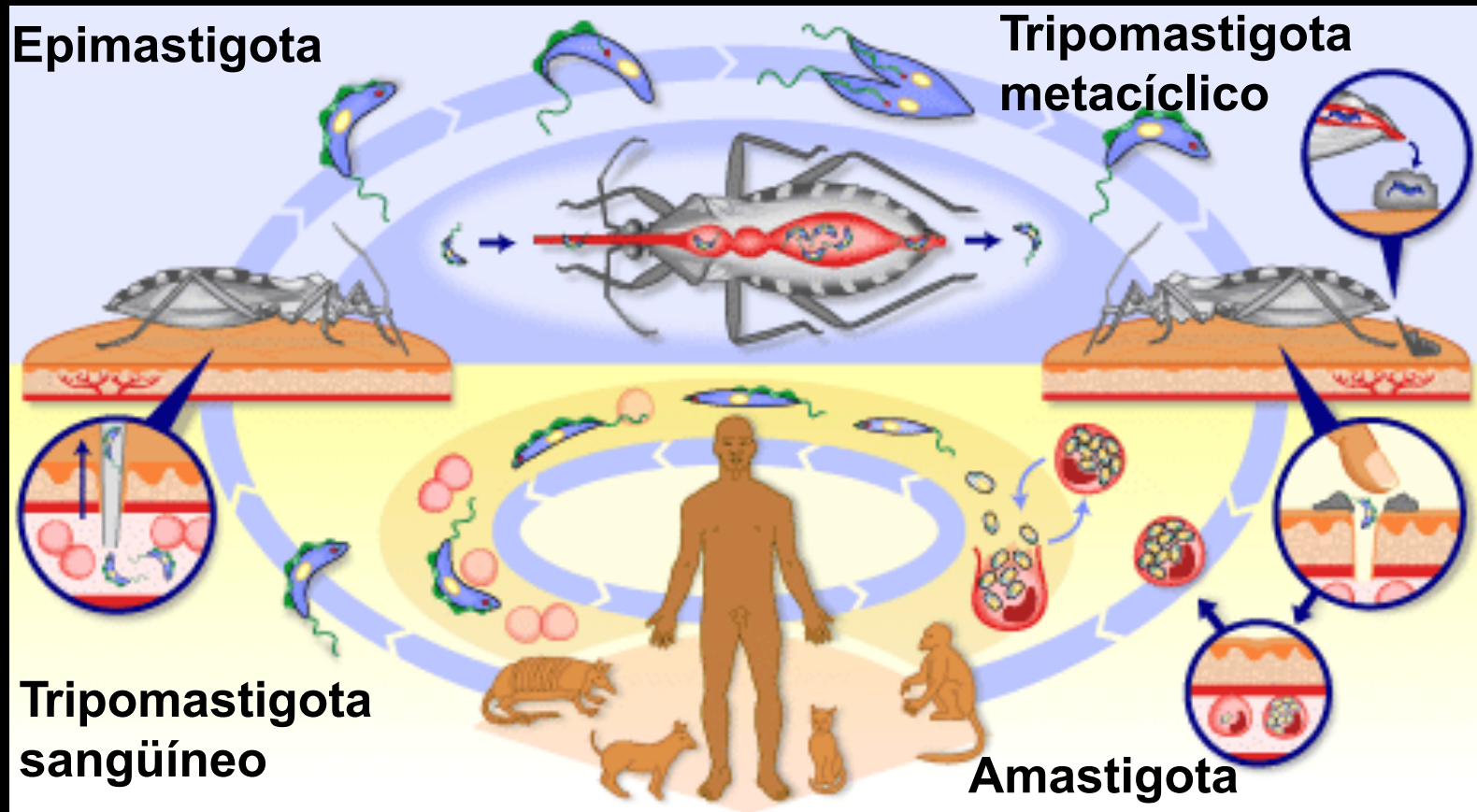


Ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi*

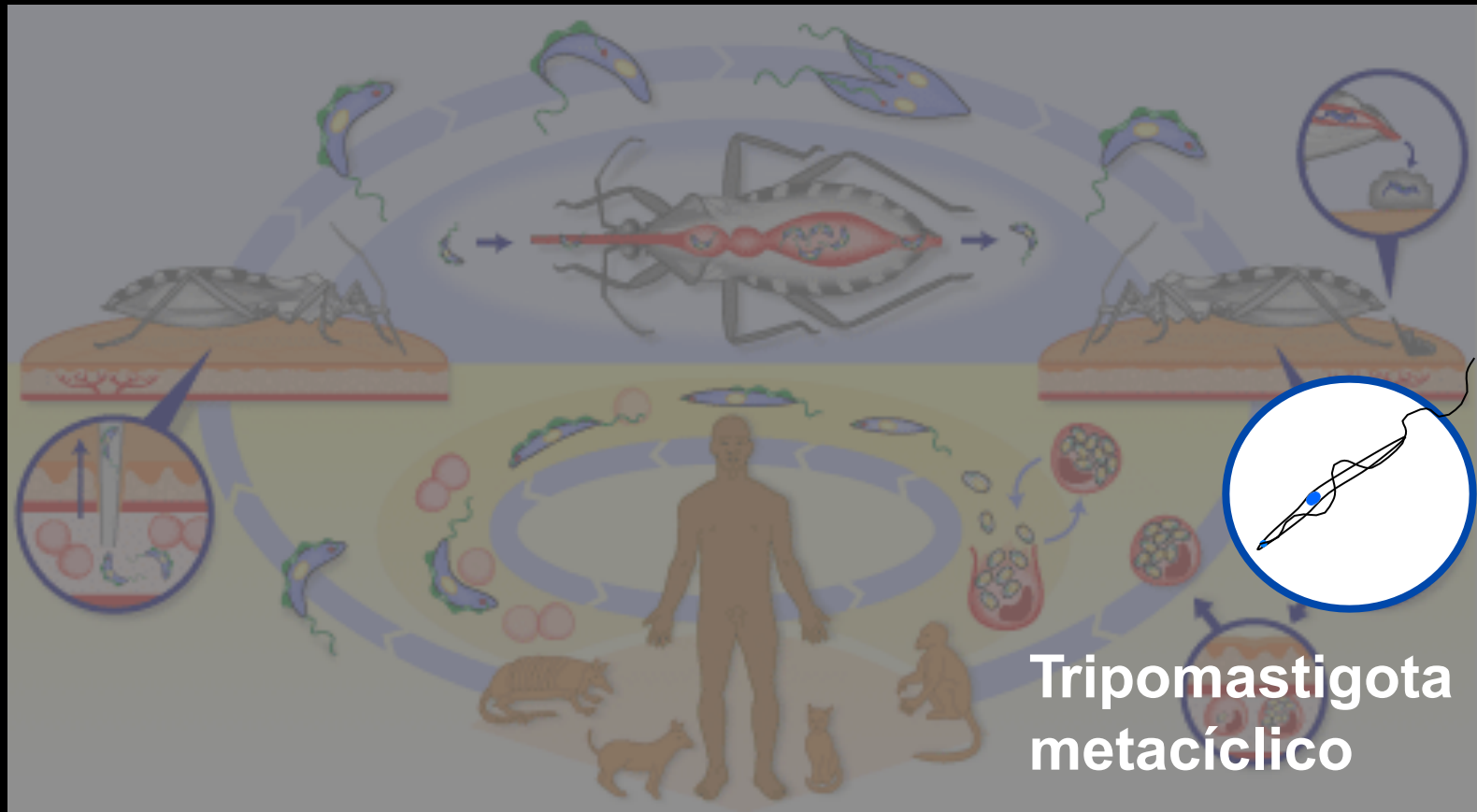


<https://www.youtube.com/watch?v=1ais69H0li8&t=8s>

Ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi*



Ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi*



Transmissão de *Trypanosoma cruzi*

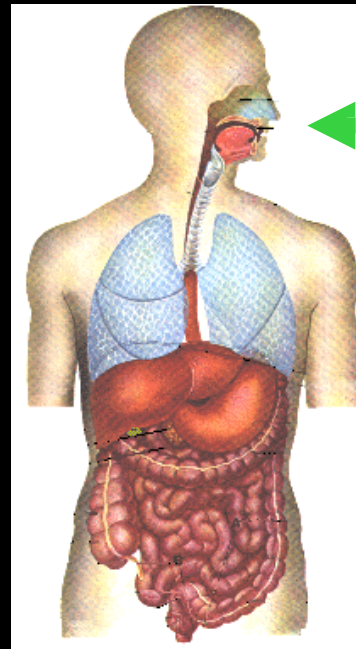
Vetorial



Transfusão sanguínea



Congênita



Infecção oral

Coura et al., (1997) →

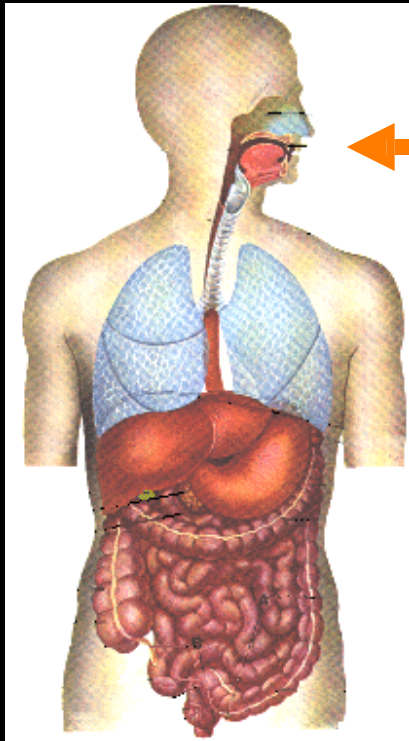
Infeccção oral por *Trypanosoma cruzi*

- Coura et al., 2002: >50% dos casos agudos (1968-2000) na Amazônia brasileira.

MICROEPIDEMIAS DA INFECÇÃO

Alimentos contaminados:

- Inseto triatomíneo inteiro
- Fezes contaminadas
- Secreção anal de gambás



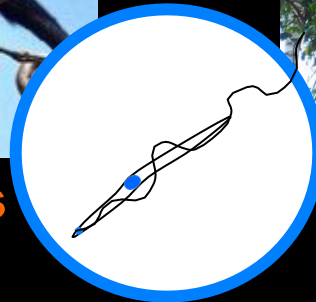
Formas metacíclicas

Infecção oral por *Trypanosoma cruzi*

- Deane et al., 1984: Marsupiais (gambá): Ciclo extracelular
Secreção de glândula anal



→ Formas metacíclicas



→ Fonte potencial de contaminação

- Shikanai-Yasuda, 1991: Transmissão por infecção oral

alimento contaminado



regiões com alta taxa de gambás infectados com *T. cruzi*

Epidemiologia da Infecção oral (*Trypanosoma cruzi*)

TABLE

Episodes of family micro-epidemics of Chagas disease in the Brazilian Amazon, in the years 1968-1997

Episode	Origin	Year of occurrence	Number of cases	Author(s)
1	Belém - PA	1968	4	Shaw et al. 1969
2	Belém - PA	1983	3	Souza et al. ^a
3	Macapá - AP	1984	6	Rodrigues et al. 1988
4	Macapá - AP	1984	2	Rodrigues et al. 1988
5	Belém - PA	1988	3	Souza et al. 1989
6	Cametá - PA	1988	5	Souza et al. ^a
7	Icoaraci - PA	1991	4	Crescente et al. 1992
8	Afuá - PA	1992	5	Valente et al. 1993
9	Rio Branco - AC	1993	3	Viana et al. 1994
10	Viseu - PA	1996	3	Valente et al. 1997
11	Belém - PA	1996	4	Valente et al. 1997
12	Mazagão - AP	1996	17	Valente et al. 1997
13	Belém - PA	1997	4	Valente et al. ^a
14	Santana - AP	1997	4	Valente et al. 1998 ^b
Total number of cases in all episodes			67	

^a: unpublished cases; ^b: in press.

Valente et al., 1999 → Infecção oral por *T. cruzi*

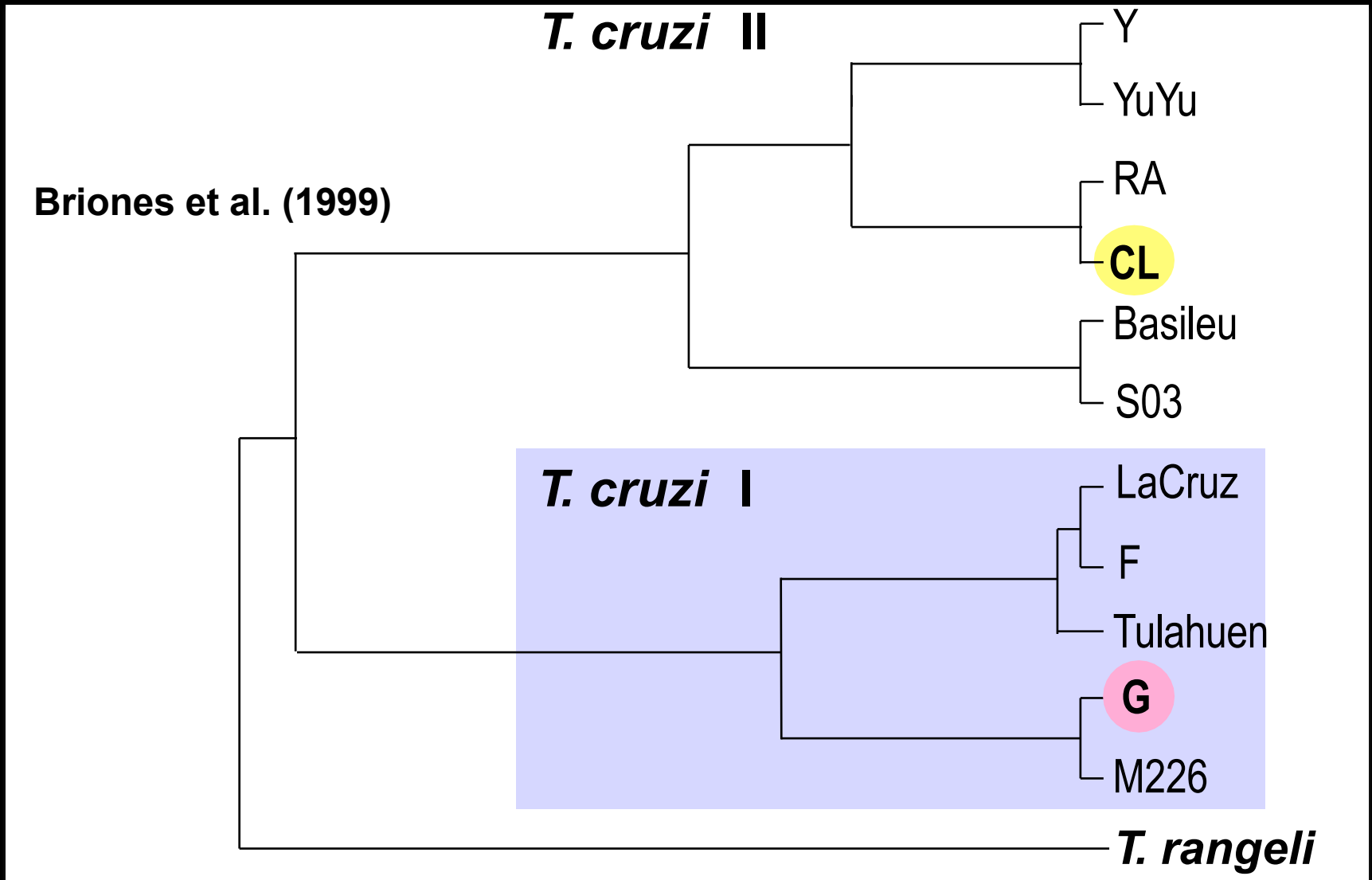
Ausência do inseto vetor colonizando o domicílio

Transmissão oral por *T. cruzi* (experimentalmente)

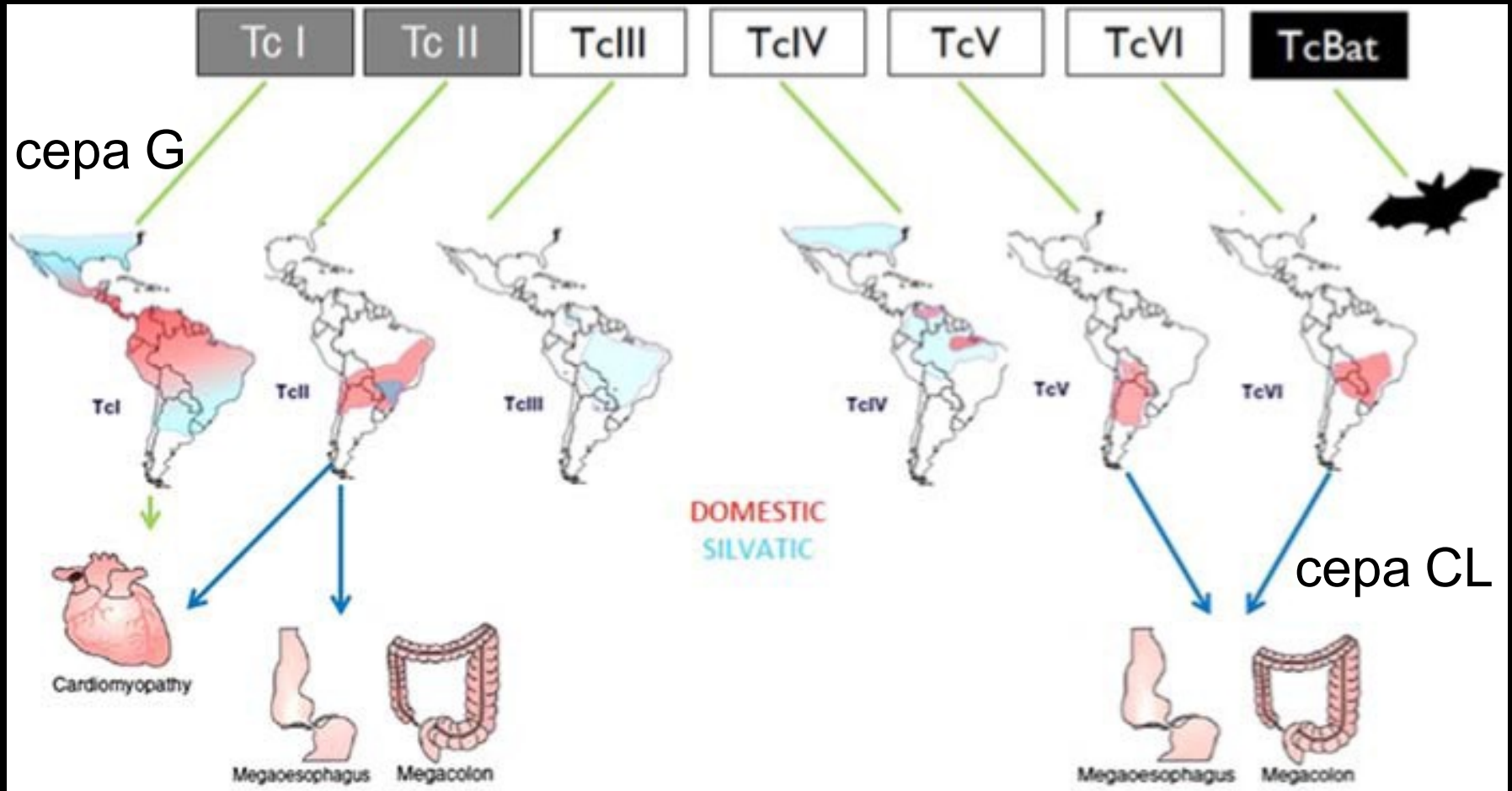
- Hoft et al., 1996: Formas metacíclicas invadem e replicam nas células da mucosa epitelial gástrica
- Hoft, 1996 : Formas metacíclicas → 100% infecção
Formas sangüíneas → raras vezes

Formas metacíclicas: -Funções especializadas únicas para invasão da mucosa

Filogenia das cepas/isolados de *T. cruzi*

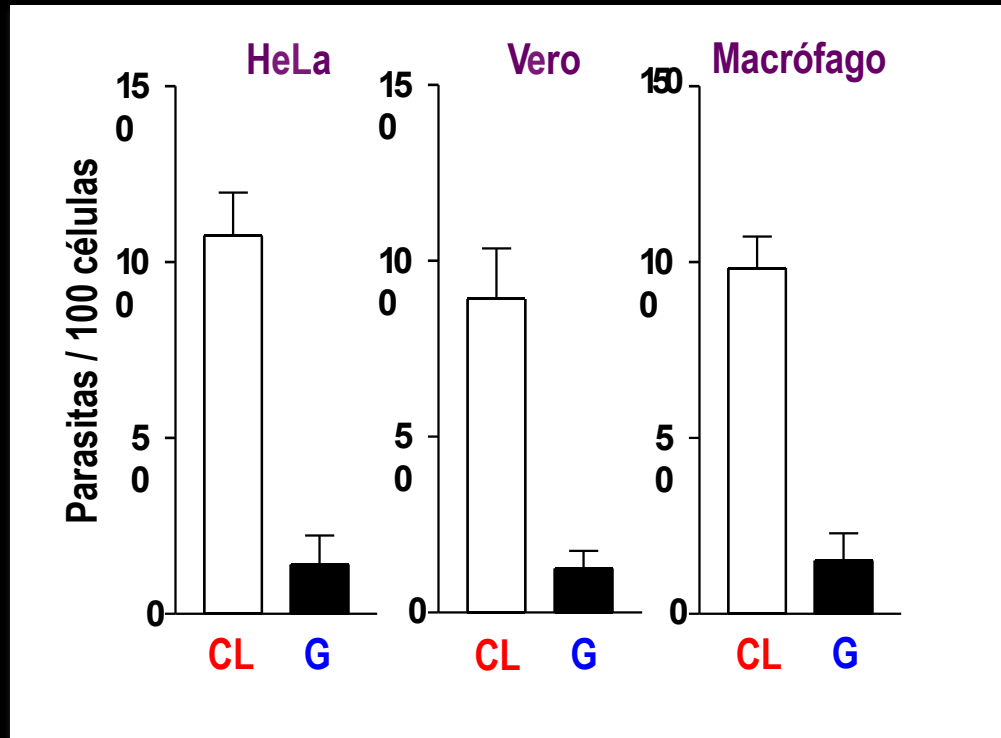


Filogenia das cepas/isolados de *T. cruzi*



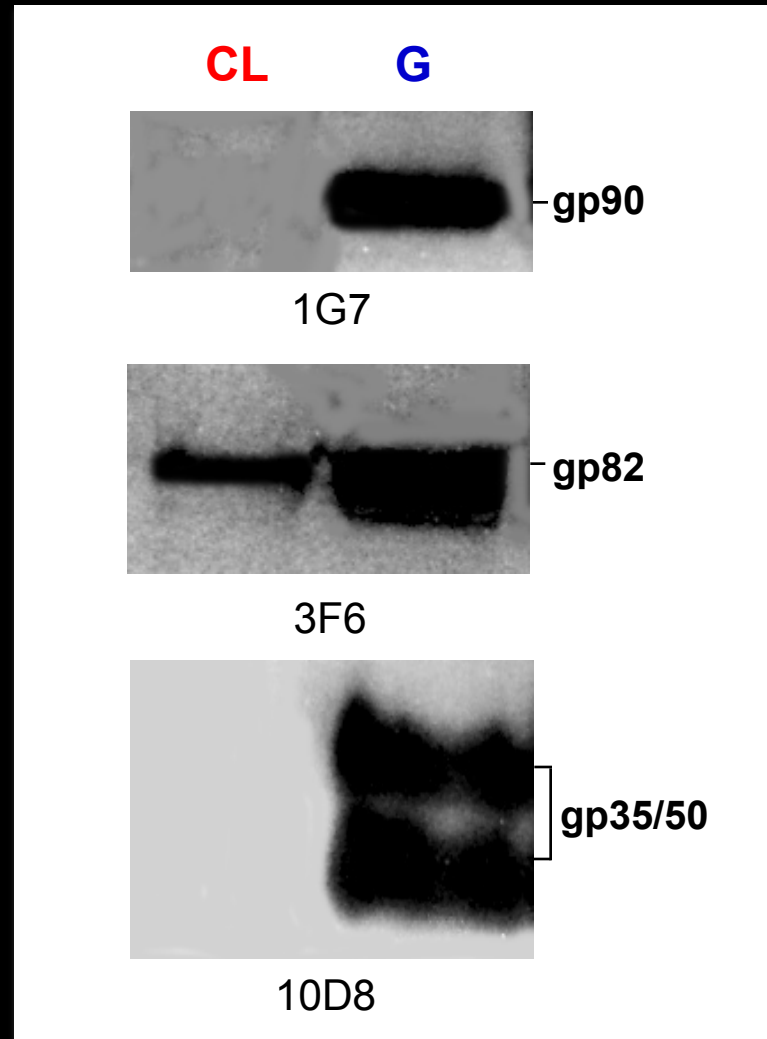
Infectividade das cepas

Diferente infectividade dos isolados de *T. cruzi*, CL e G



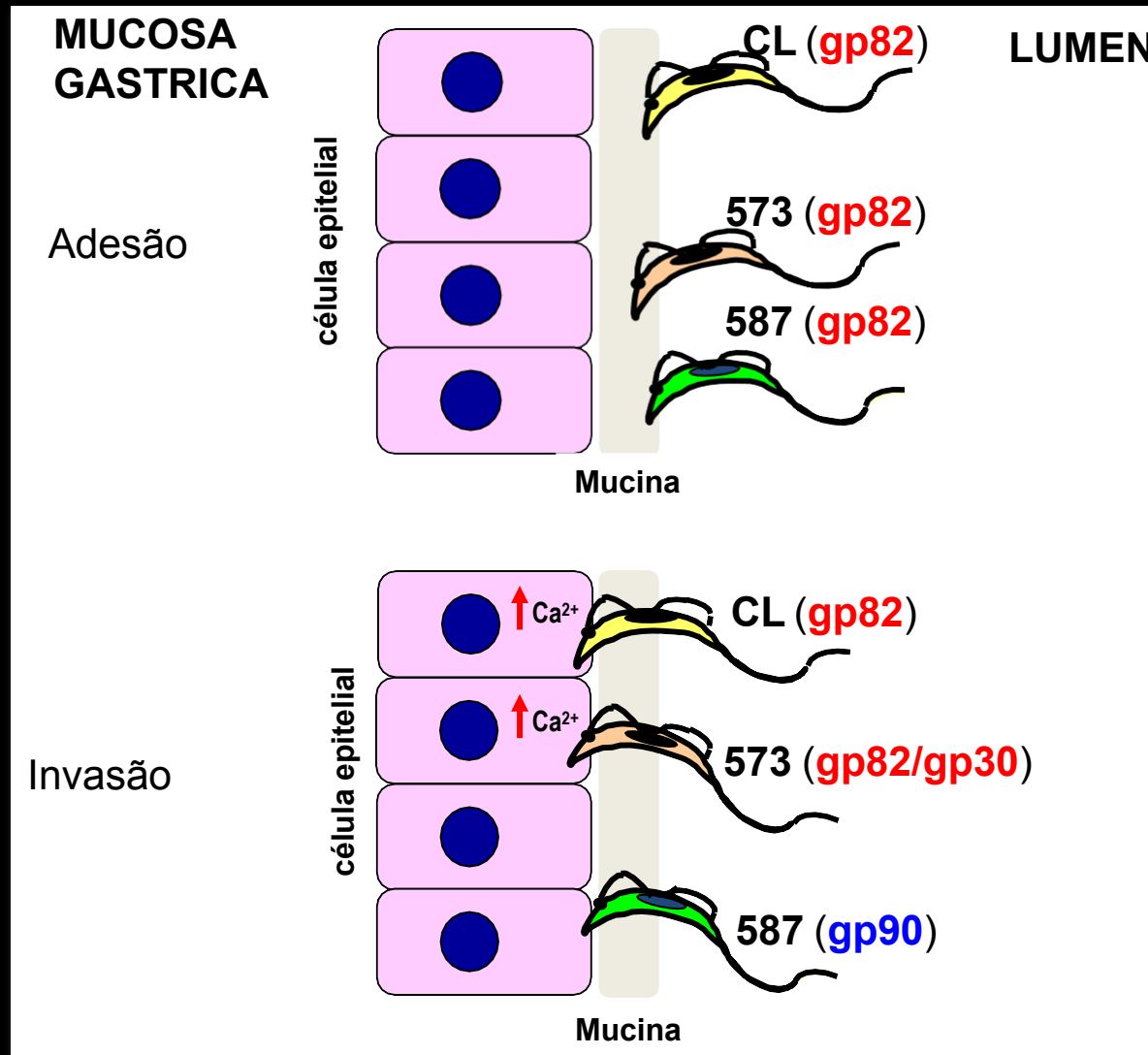
Moléculas de superfície

Diferente expressão de moléculas de superfície em cepas CL e G de *T. cruzi*



Modelo de interação com a mucosa

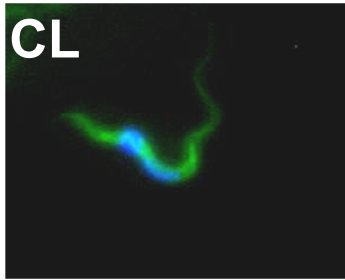
Infecção do epitélio gástrico por diferentes cepas de *T. cruzi*



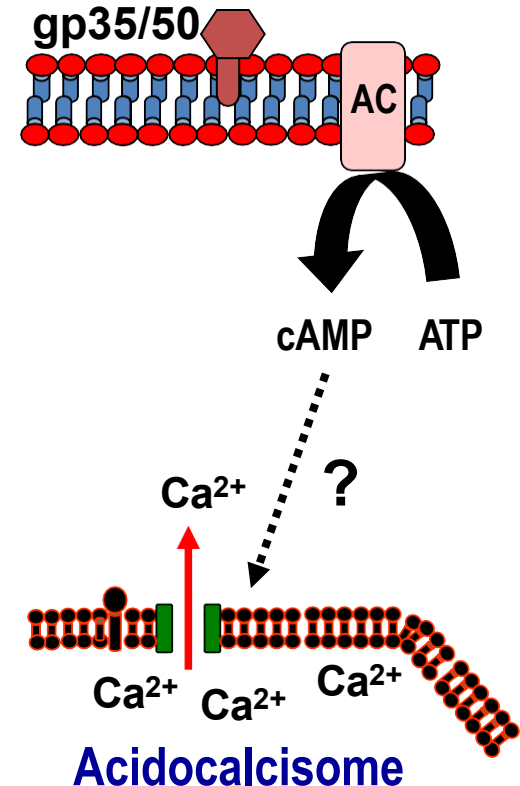
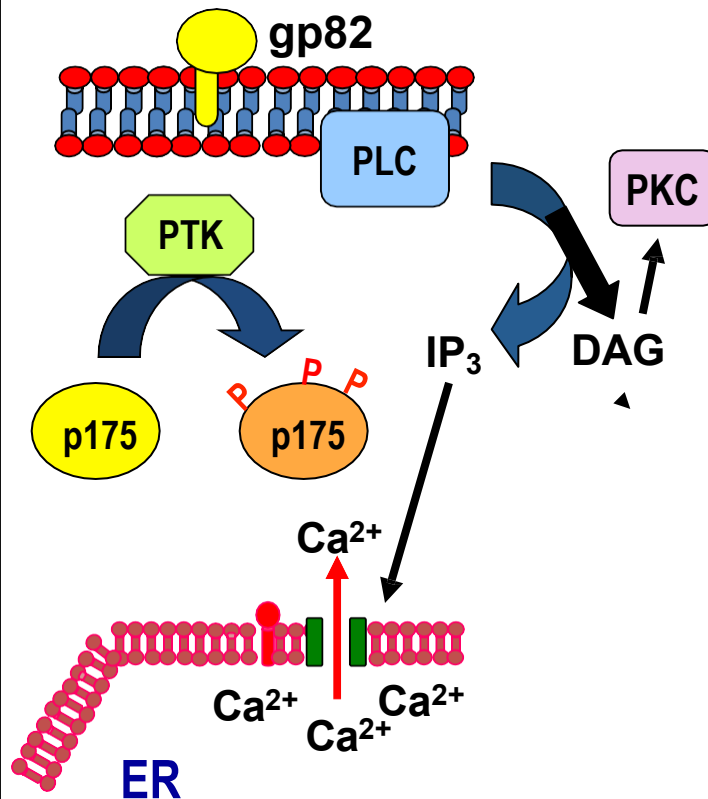
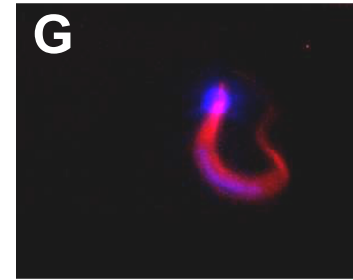
Vias de sinalização ativadas

Transdução de sinal em formas metacíclicas do *T. cruzi*

CL

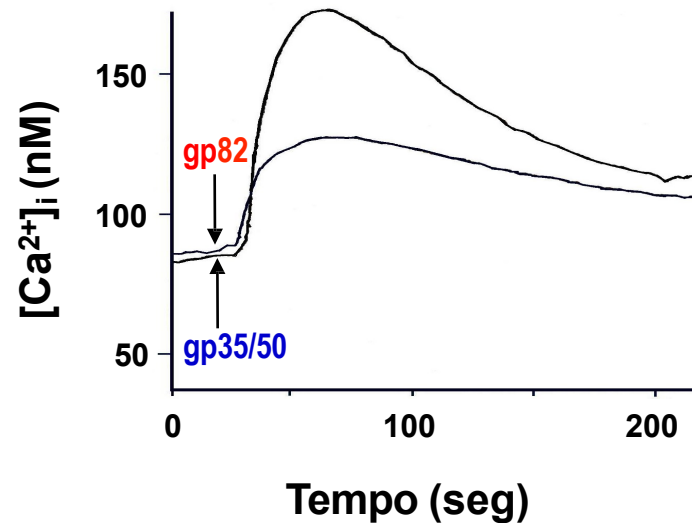
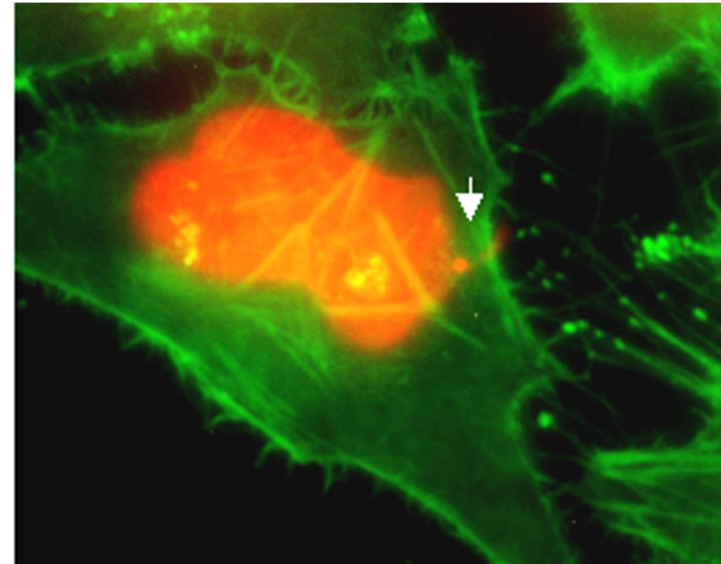
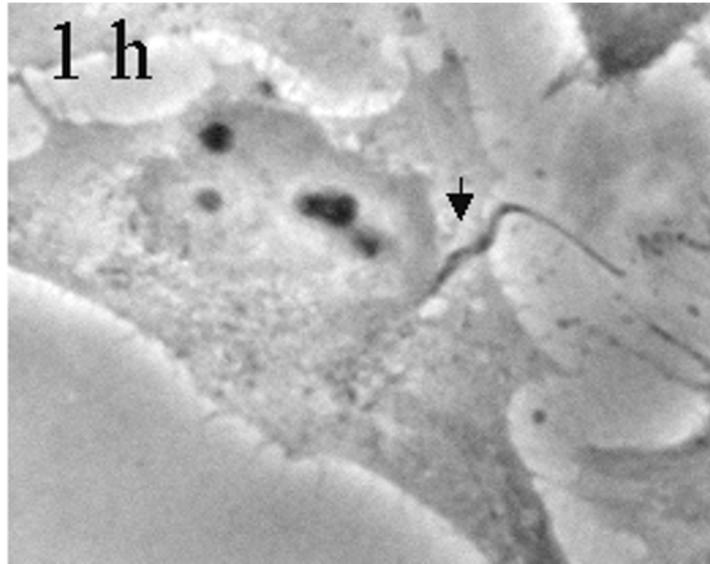


G

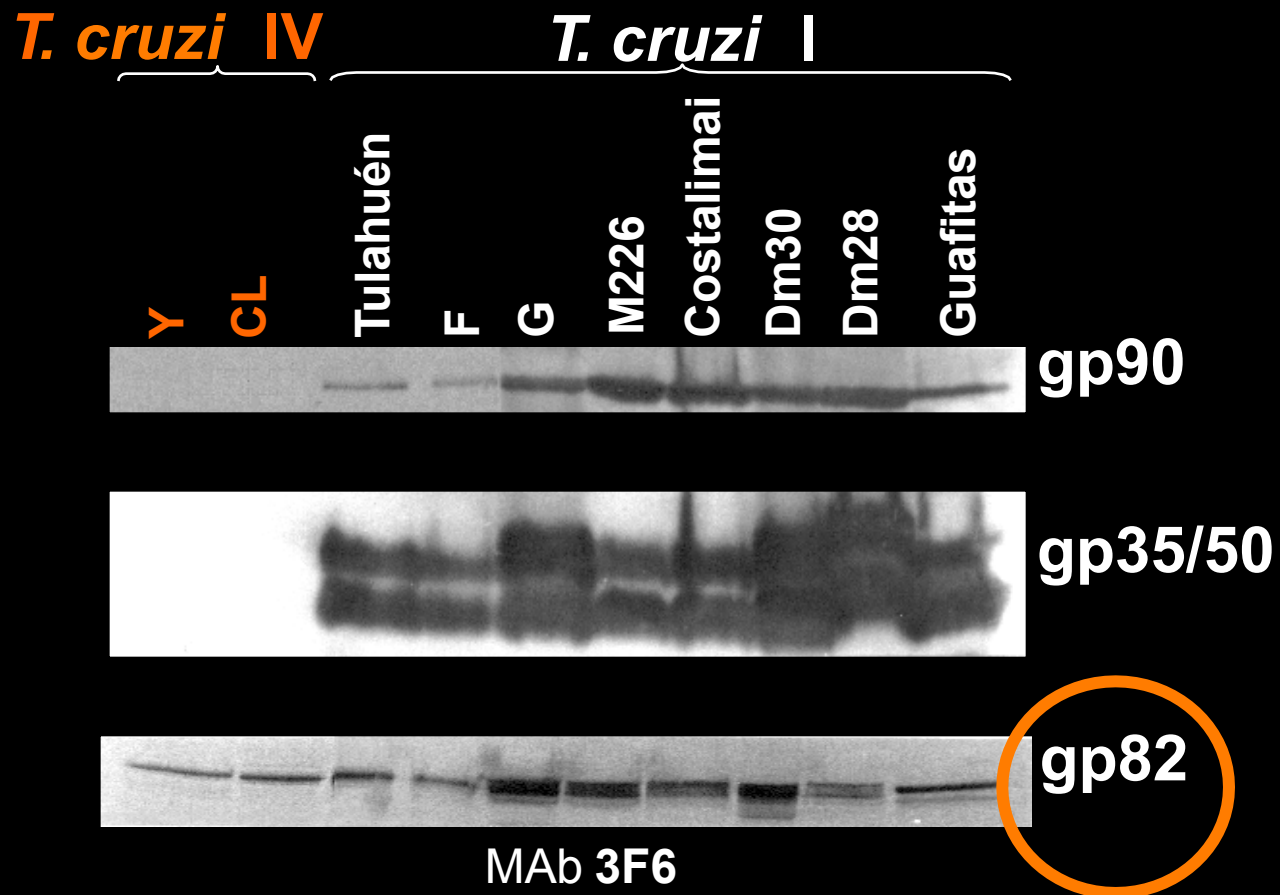


Vias de sinalização ativadas

Transdução de sinal na célula hospedeira infectada com *T. cruzi*



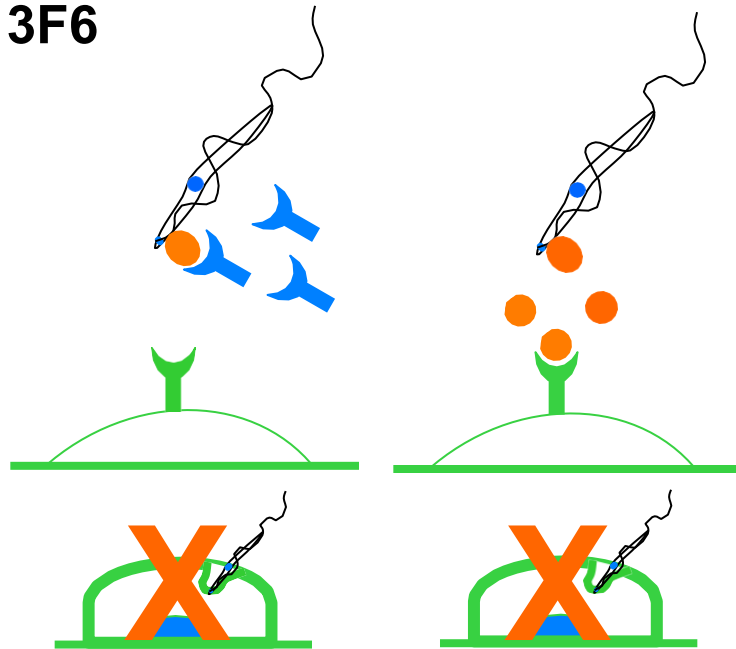
Moléculas de superficie de formas metacíclicas de *T. cruzi*



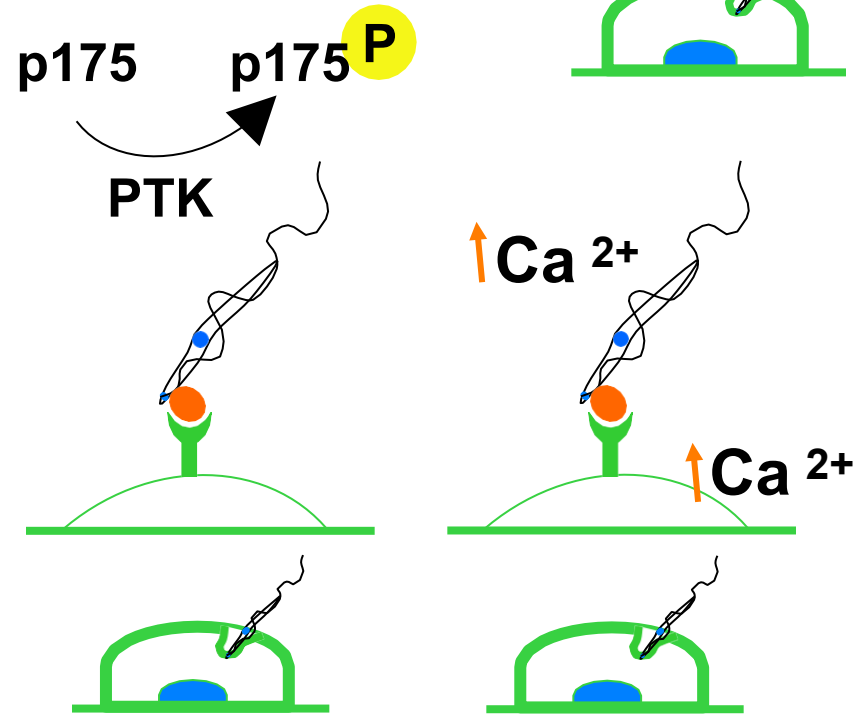
Papel de gp82 de formas metacíclicas de *T. cruzi*

gp82: Envolvimento na invasão celular:

● gp82
Y 3F6



Ramirez et al., 1993
Santori et al., 1996



Favoreto et al., 1998
Dorta et al., 1995
Yoshida et al., 2000

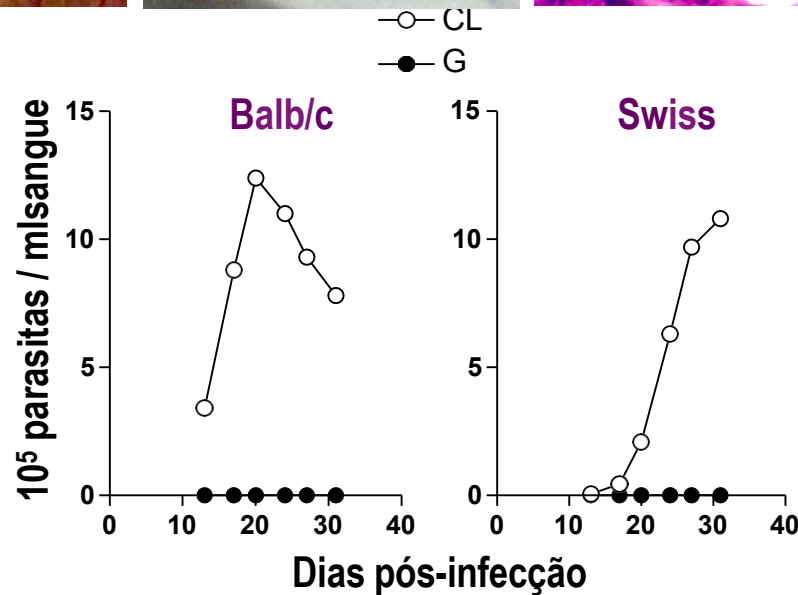
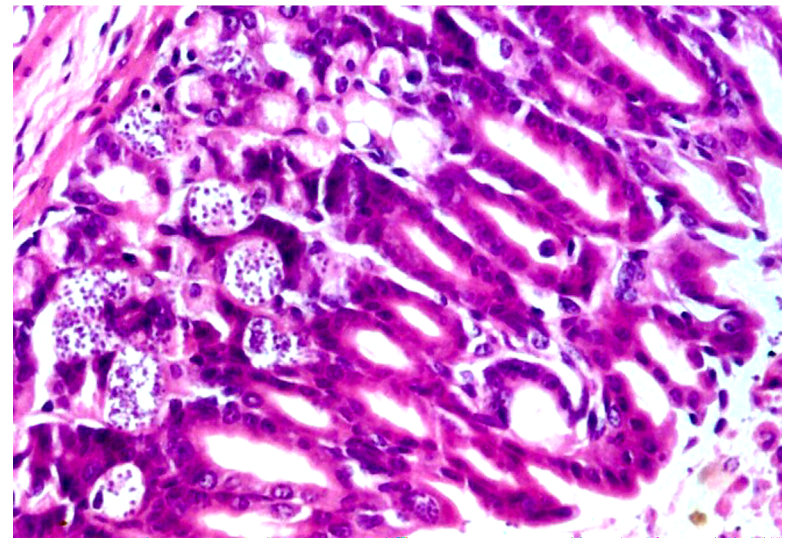
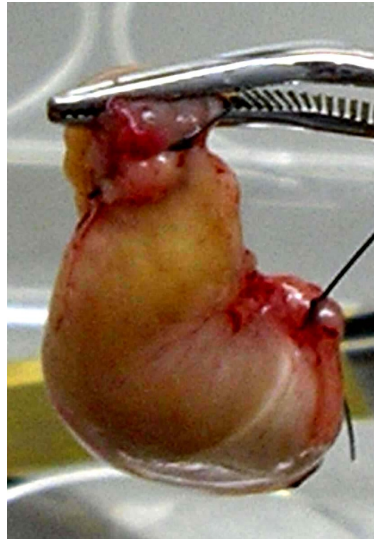
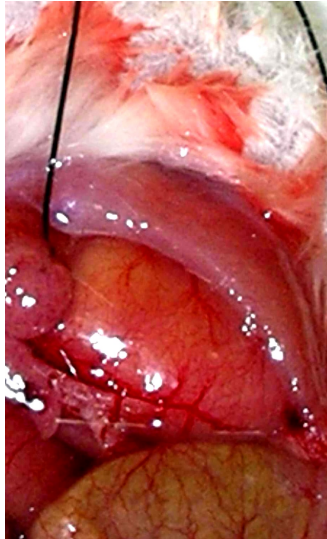
Involvement of *Trypanosoma cruzi* Metacyclic Trypomastigote Surface Molecule gp82 in Adhesion to Gastric Mucin and Invasion of Epithelial Cells

Ivan Neira, Fernando A. Silva,[†] Mauro Cortez, and Nobuko Yoshida*

Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

Infecção oral e modelos de estudo

Diferente infectividade dos isolados de *T. cruzi*, CL e G

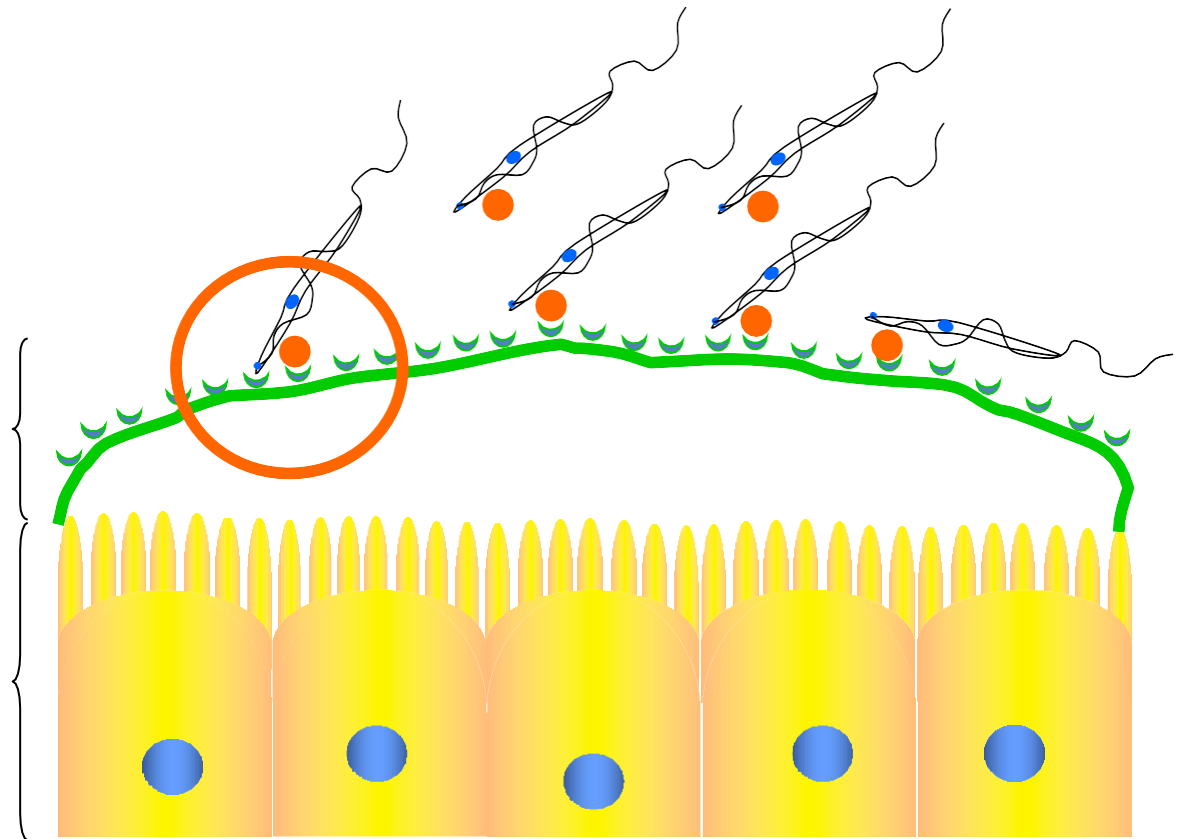


Infecção oral por isolado CL de *T. cruzi* que expressa gp82

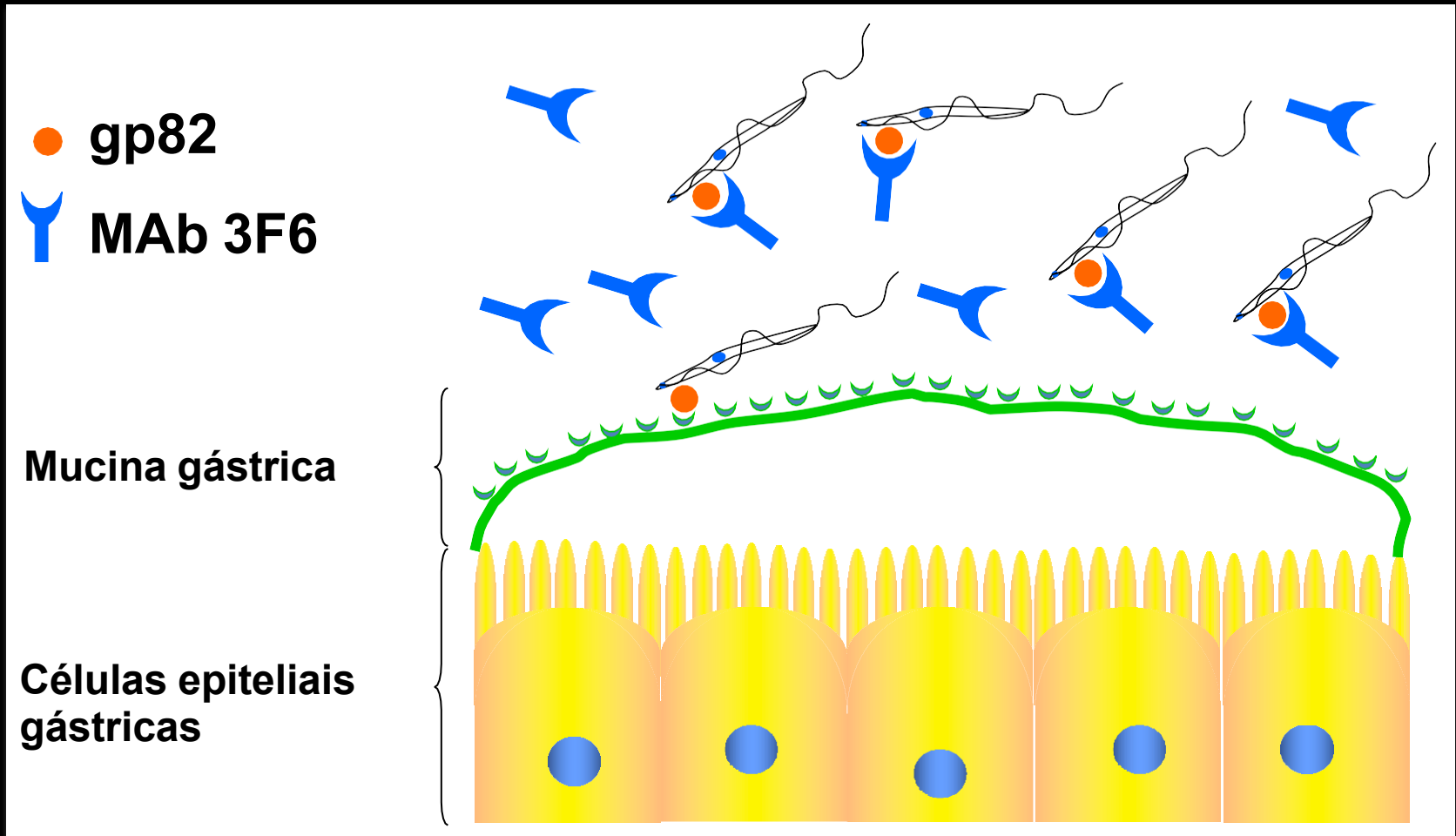
● gp82

Mucina gástrica

Células epiteliais gástricas

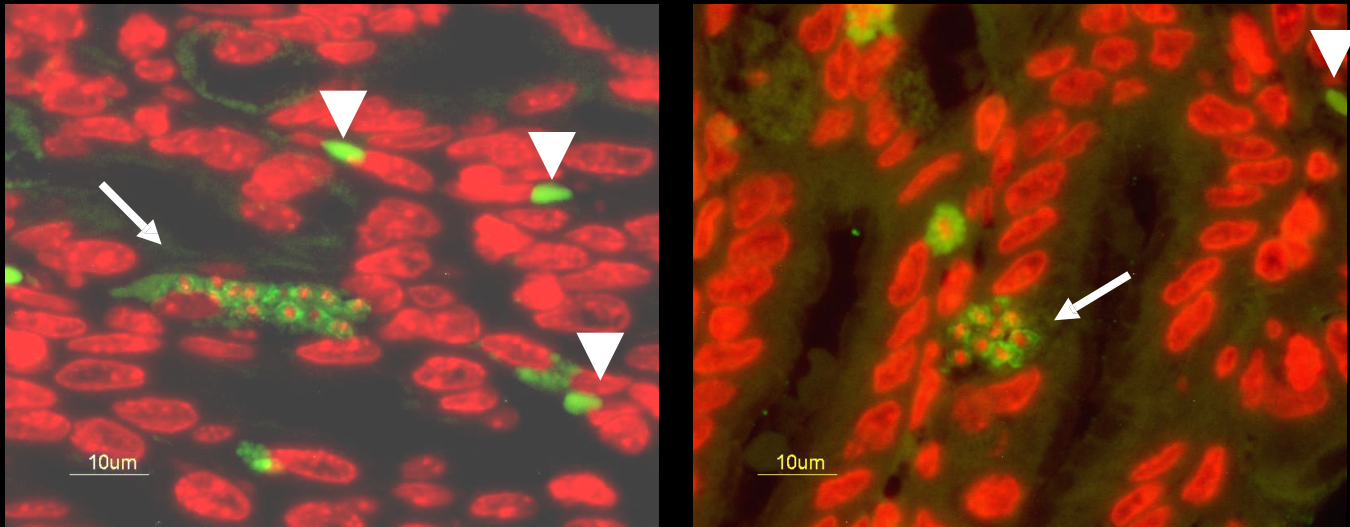


Inibição da infecção oral por *T. cruzi* com anticorpo anti-gp82



Infecção oral por *T. cruzi* com formação de ninhos de amastigotas

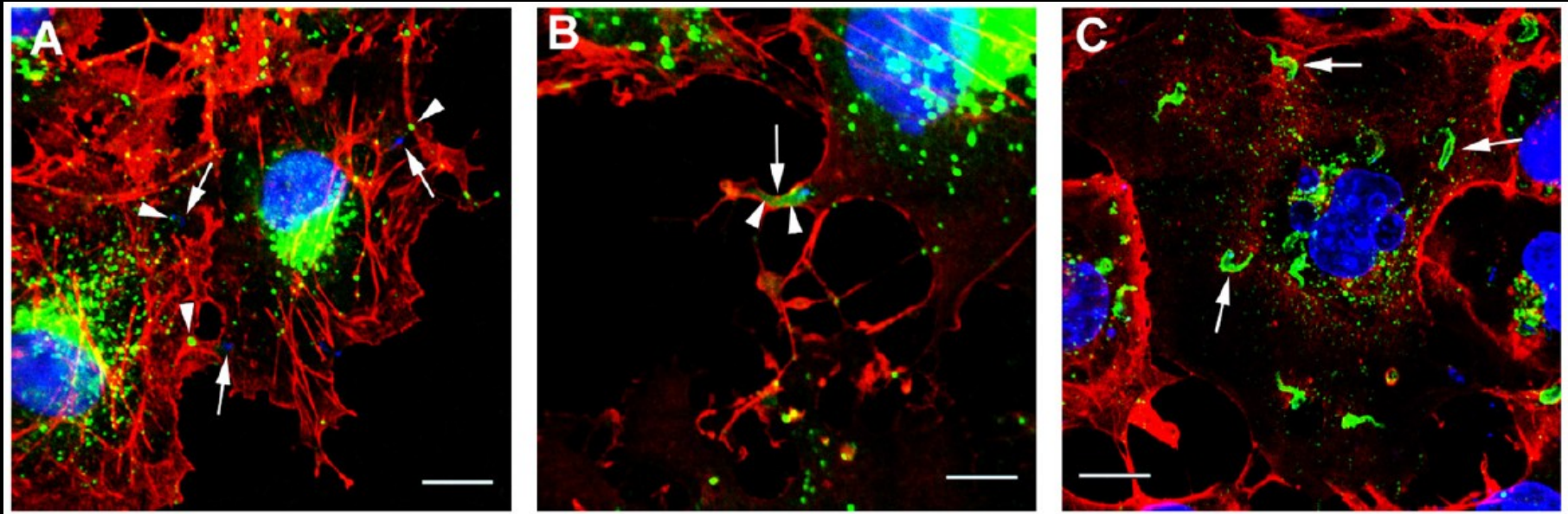
Imunofluorescência de amastigotas em tecido (estômago)



Anticorpo anti-1D9 (amastigota) + anti-IgG conjugado -Alexa 488
Marcação nuclear com DAPI (digitalmente marcado de vermelho).

Infecção celular por *T. cruzi* em células epiteliais

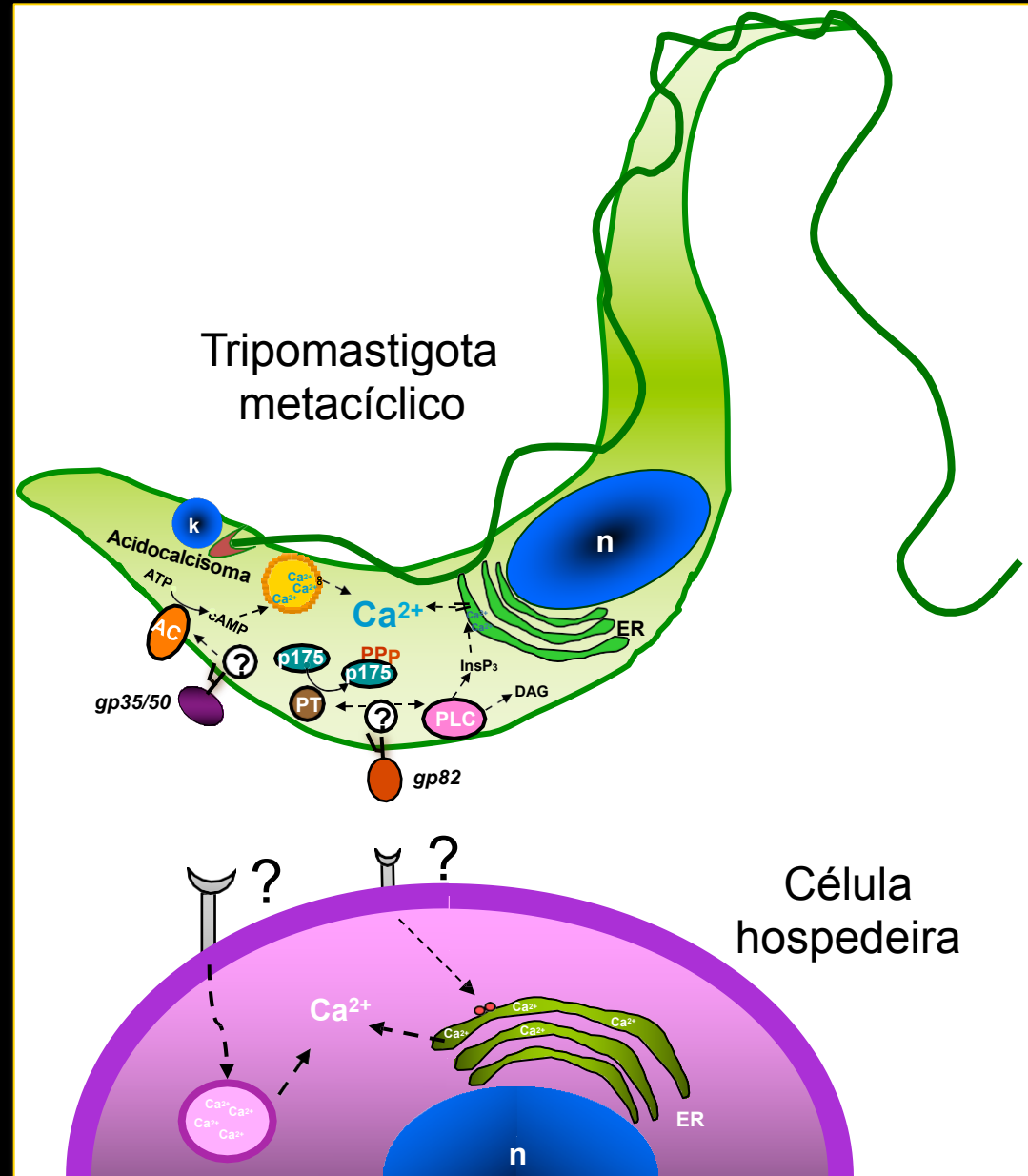
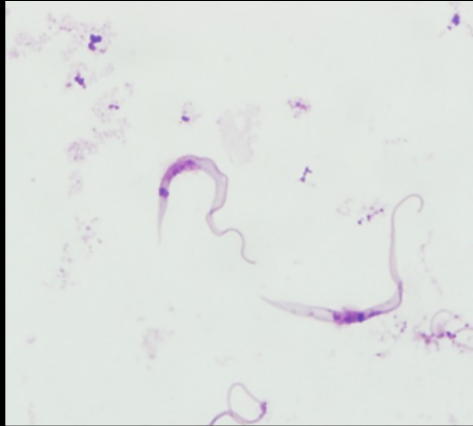
Imunofluorescência de *Trypanosoma* infectando células



Anticorpo anti-LAMP1 (Lisossomo) + anti-IgG conjugado -**Alexa 488**
Marcação citoesqueleto de actina (faloidina – **Texas red**)
Marcação núcleo (**DAPI**).

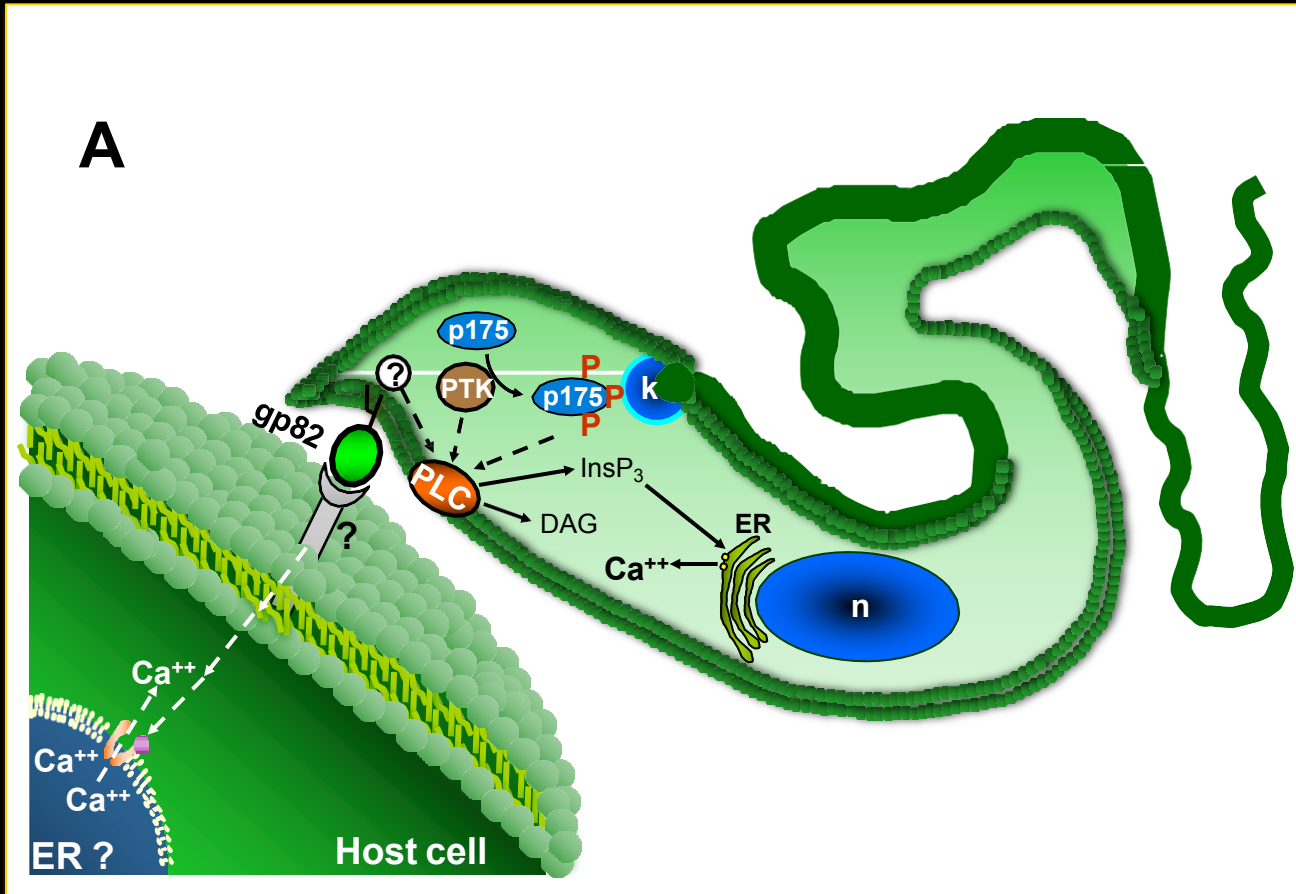
Tripomastigota metacíclico

- Vias de sinalização:



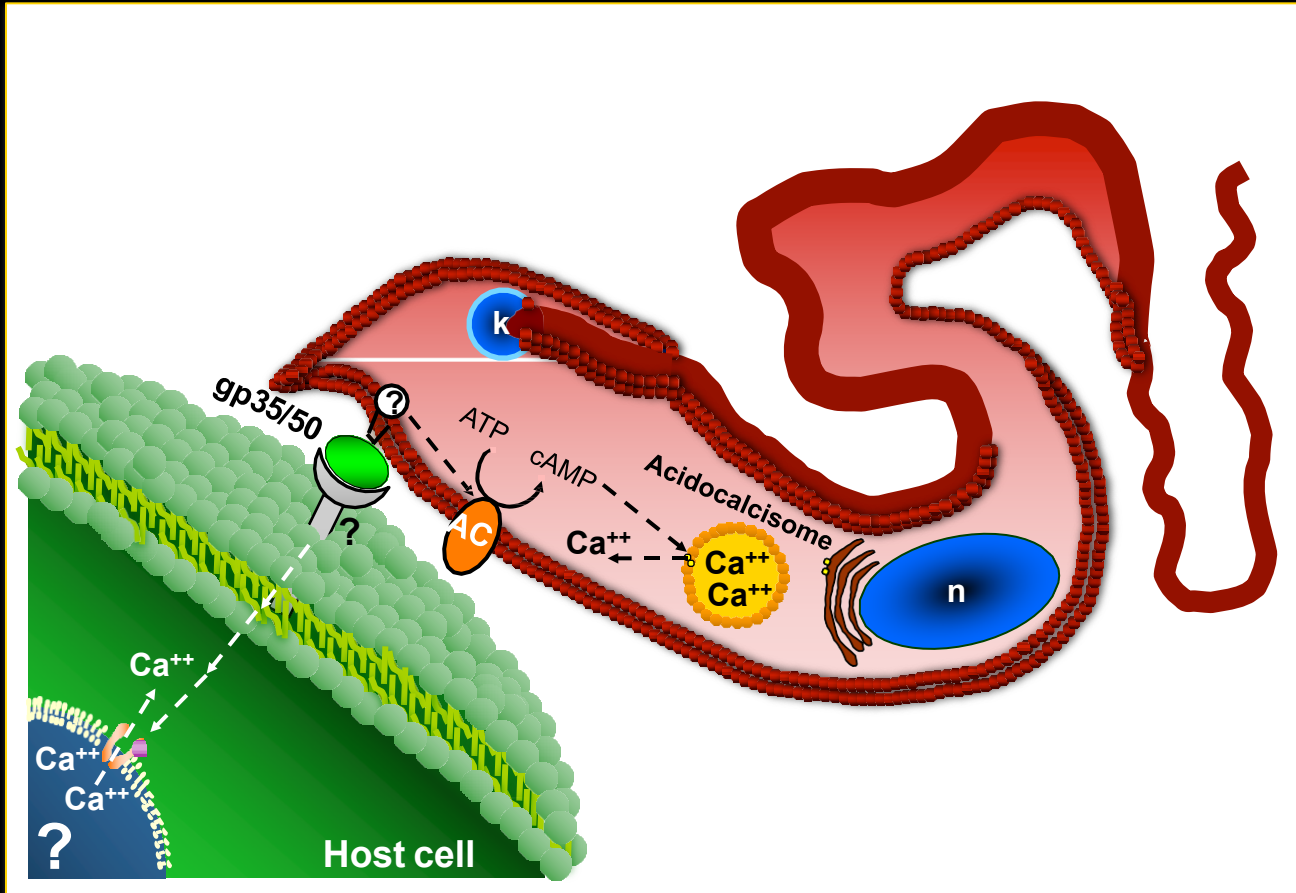
Tripomastigota metacíclico

- Vias de sinalização:



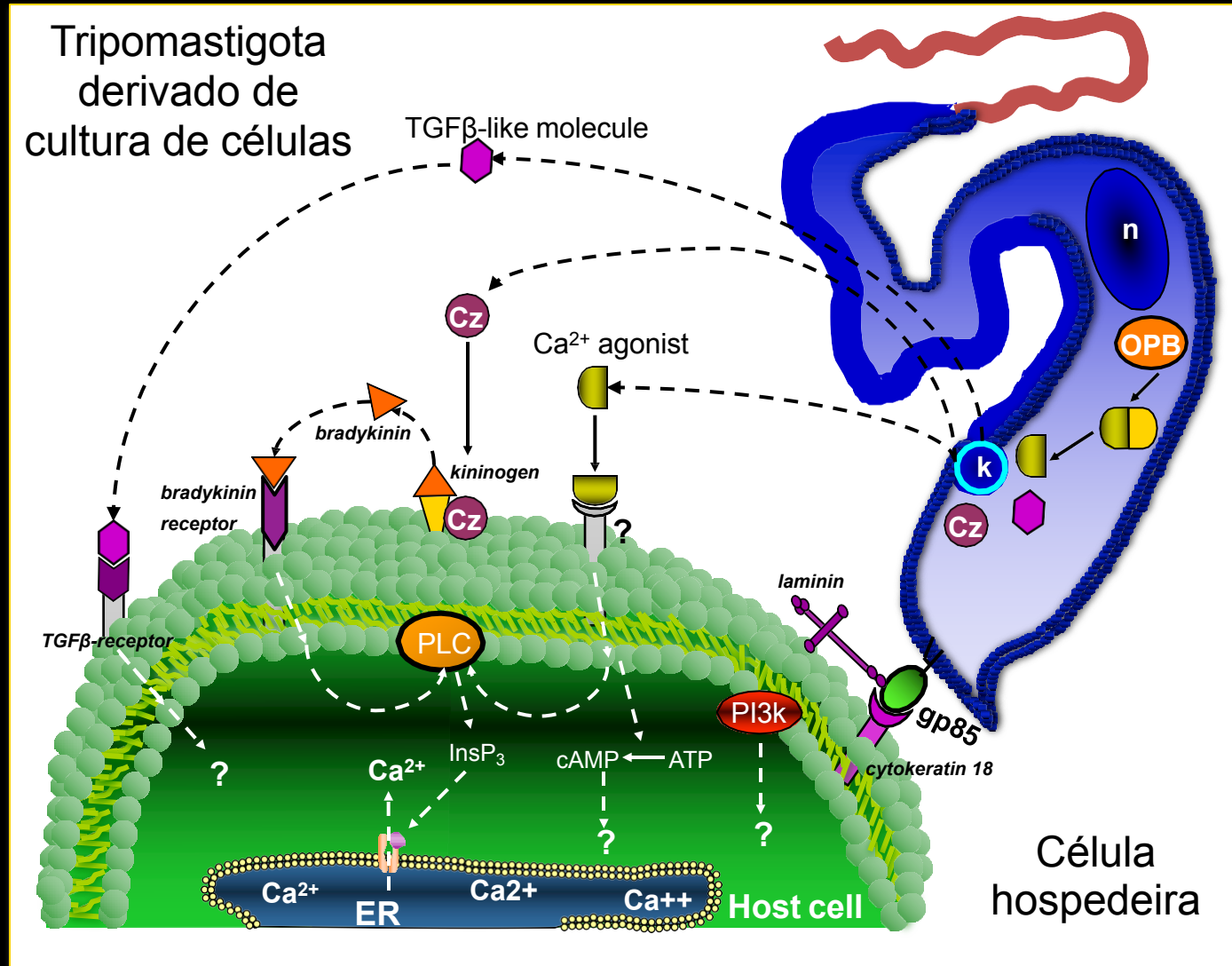
Tripomastigota metacíclico

- Vias de sinalização:

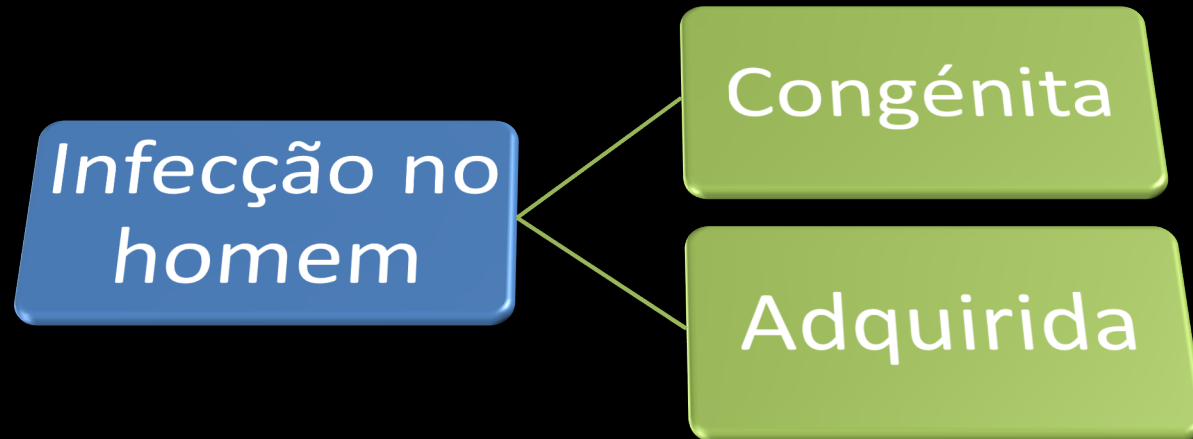


Tripomastigota sanguineo

- Vias de sinalização:



Infecção e posterior doença



Tripanosomiase americana



Sinal de Romaña-
Mazza

Chagoma de
inoculação

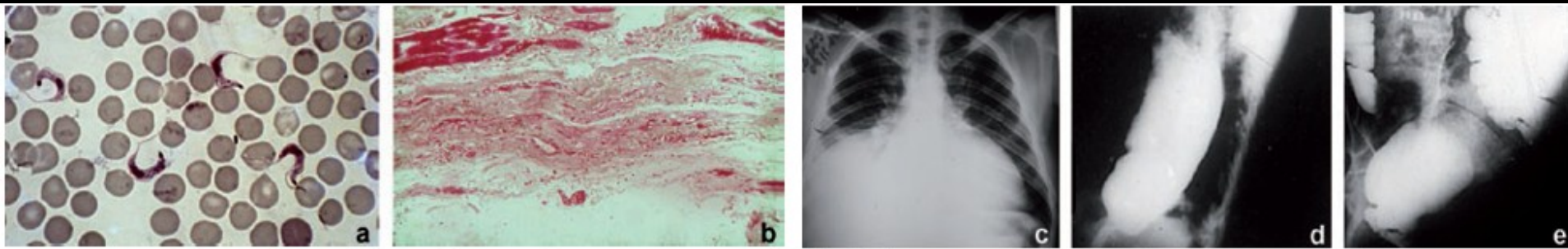


Fig. 1 | Acute and chronic phases of Chagas disease. a, *Trypanosoma cruzi* in the blood of an acute case. b, Scar in the cardiac tissue of a chronic case. c–e, Dilatation of the heart (c), oesophagus (d) and colon (e) in chronic cases of Chagas disease.

Rodrigues Coura e Albajar Vinas. 2010

Trypanosoma cruzi

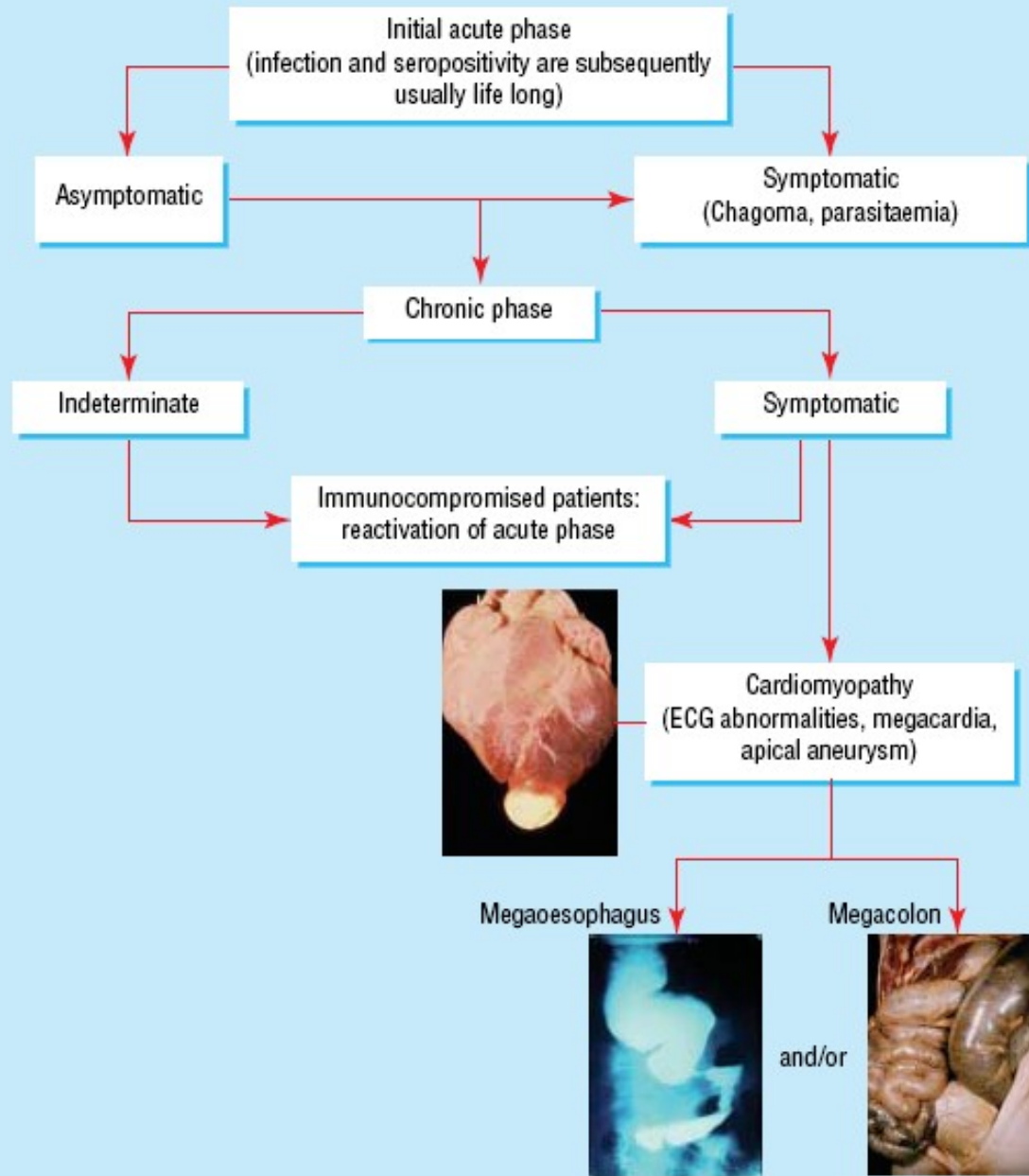
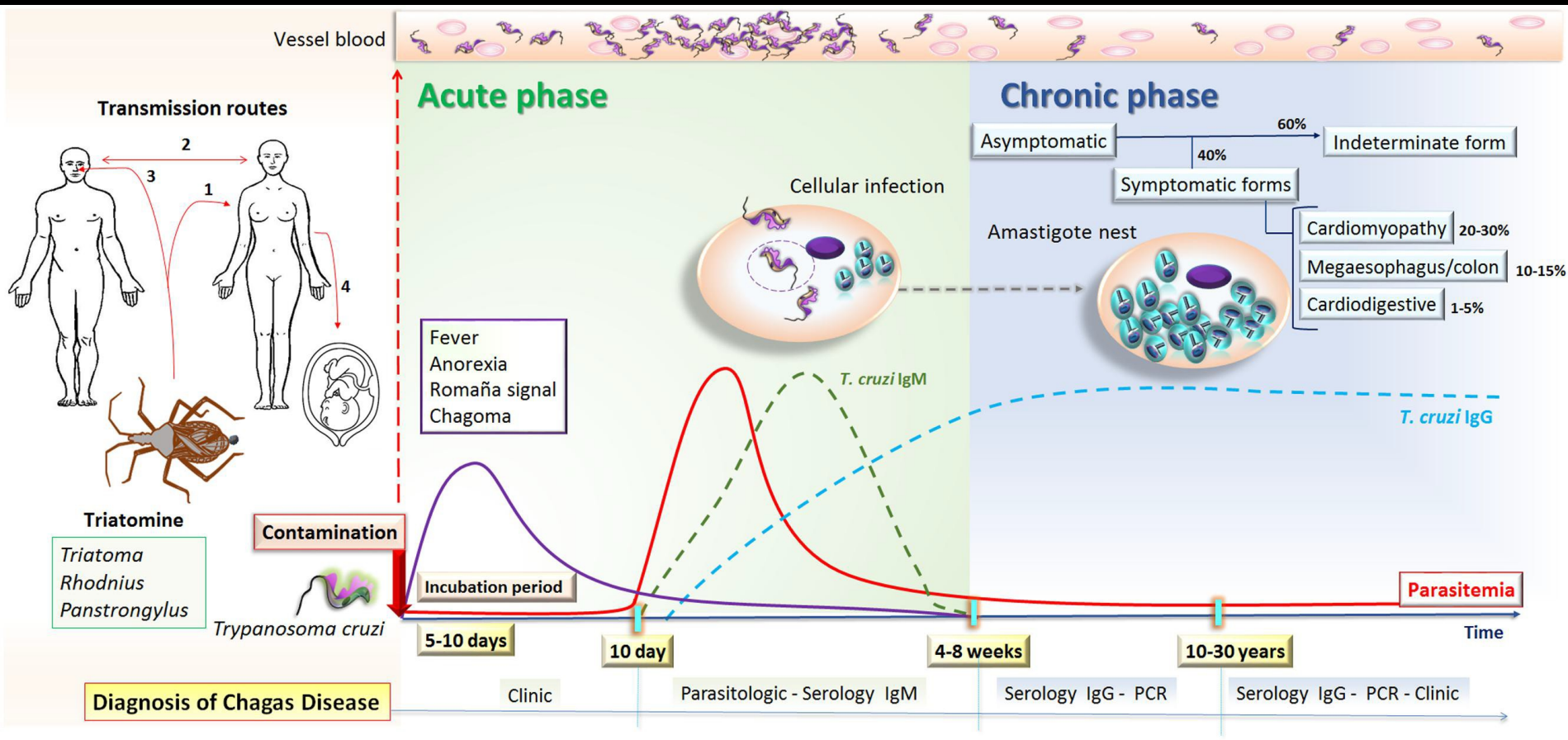
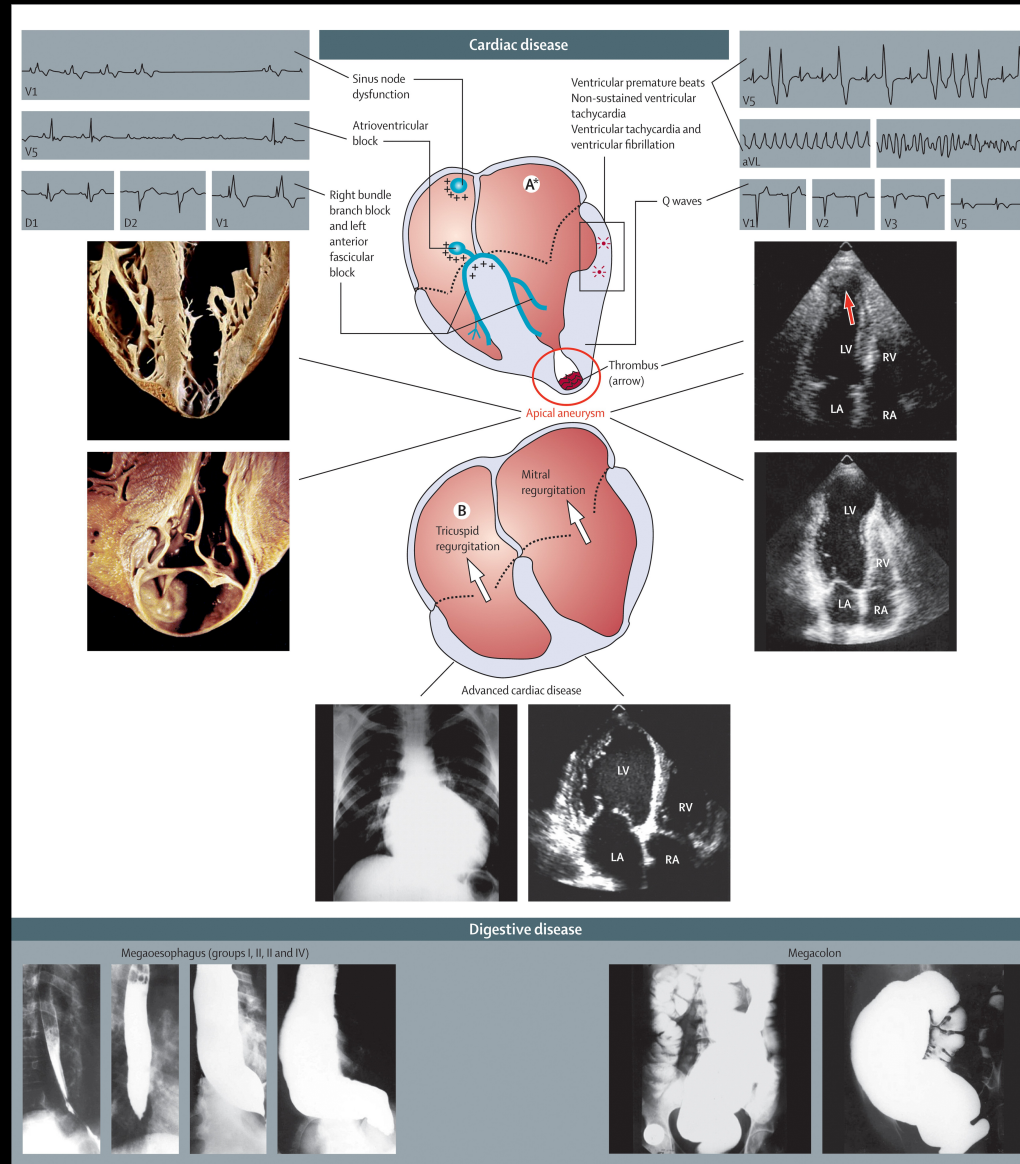


Fig 2 Chagas' disease: clinical phases (reproduced with permission from James Patterson)

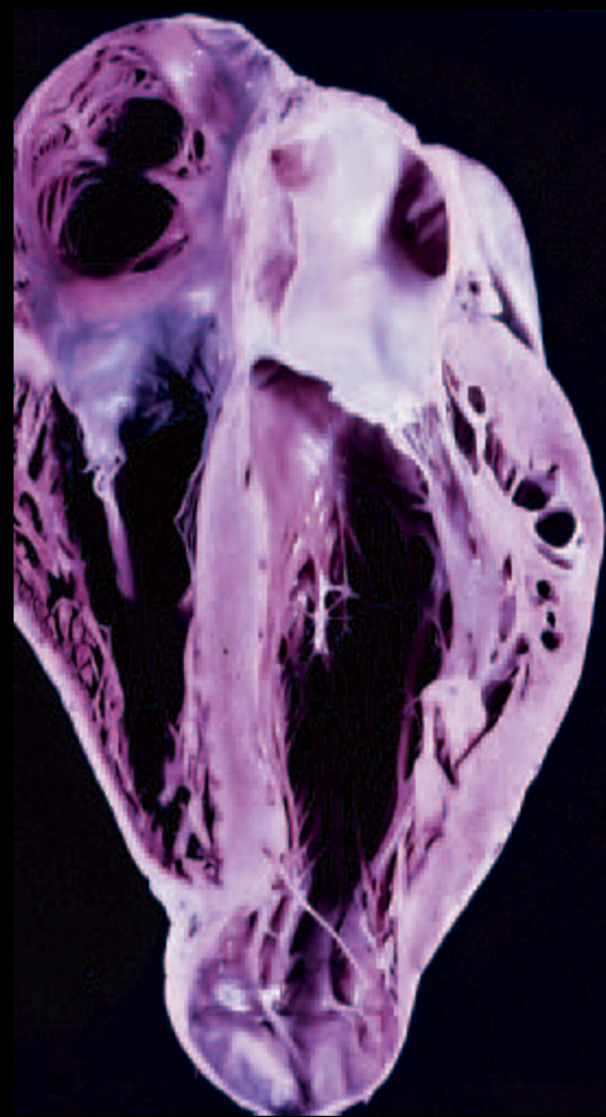
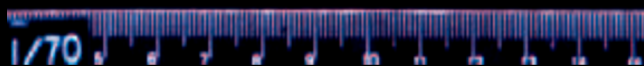
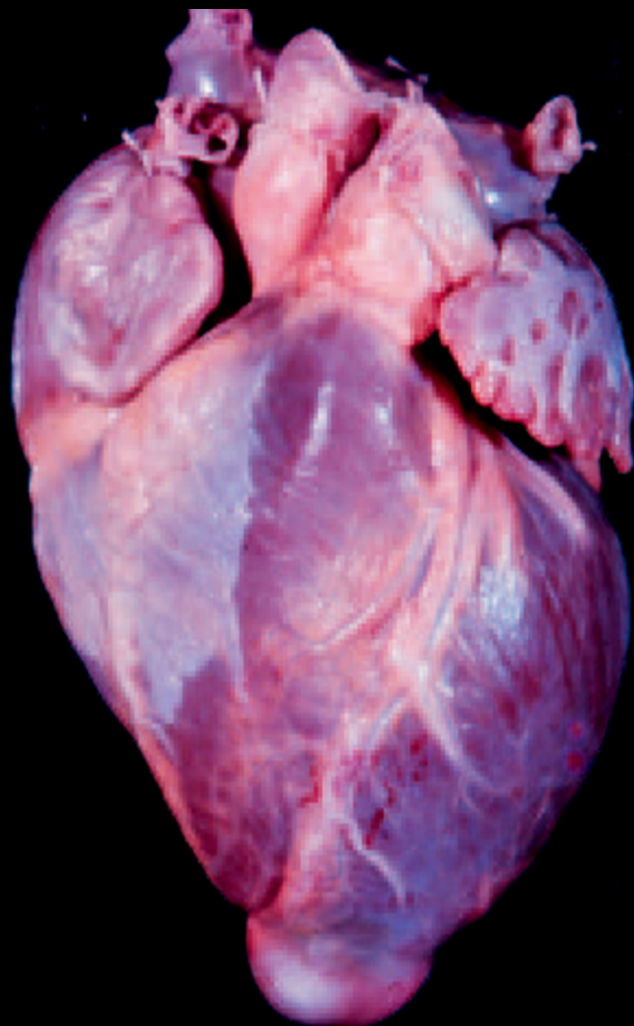
Curso natural da infecção por *T. cruzi* em humanos



Curso da infecção por *T. cruzi*



Curso da infecção por *T. cruzi*



Curso da infecção por *T. cruzi*

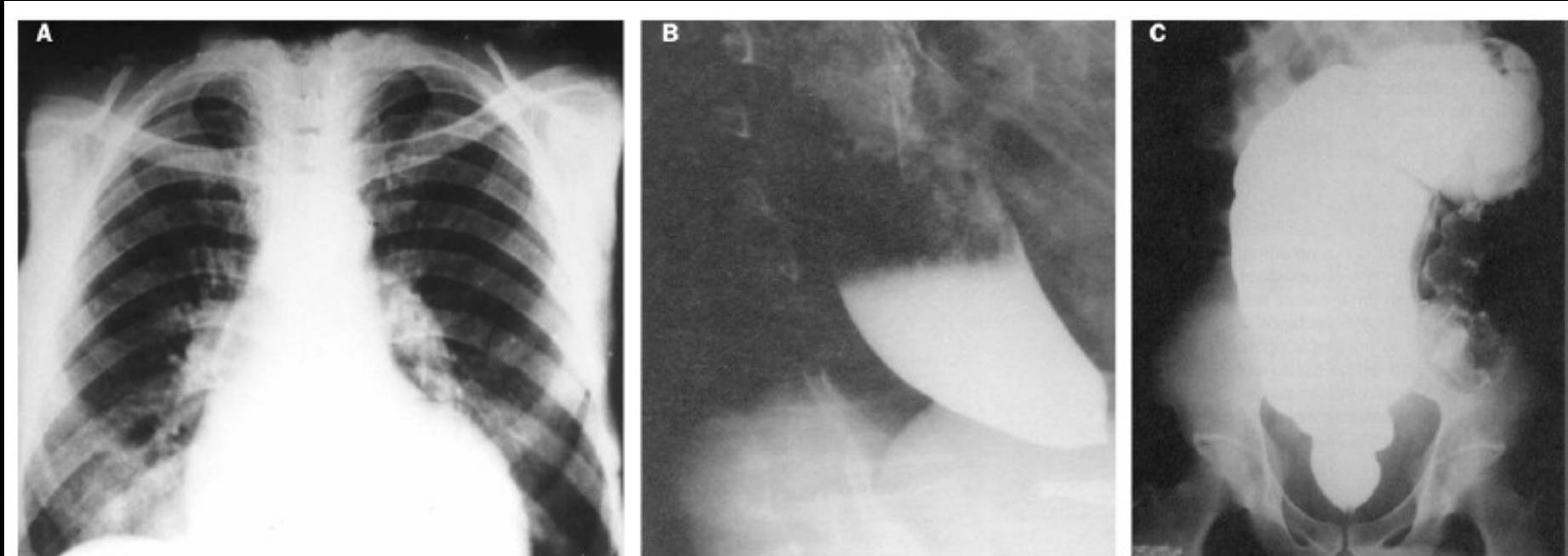
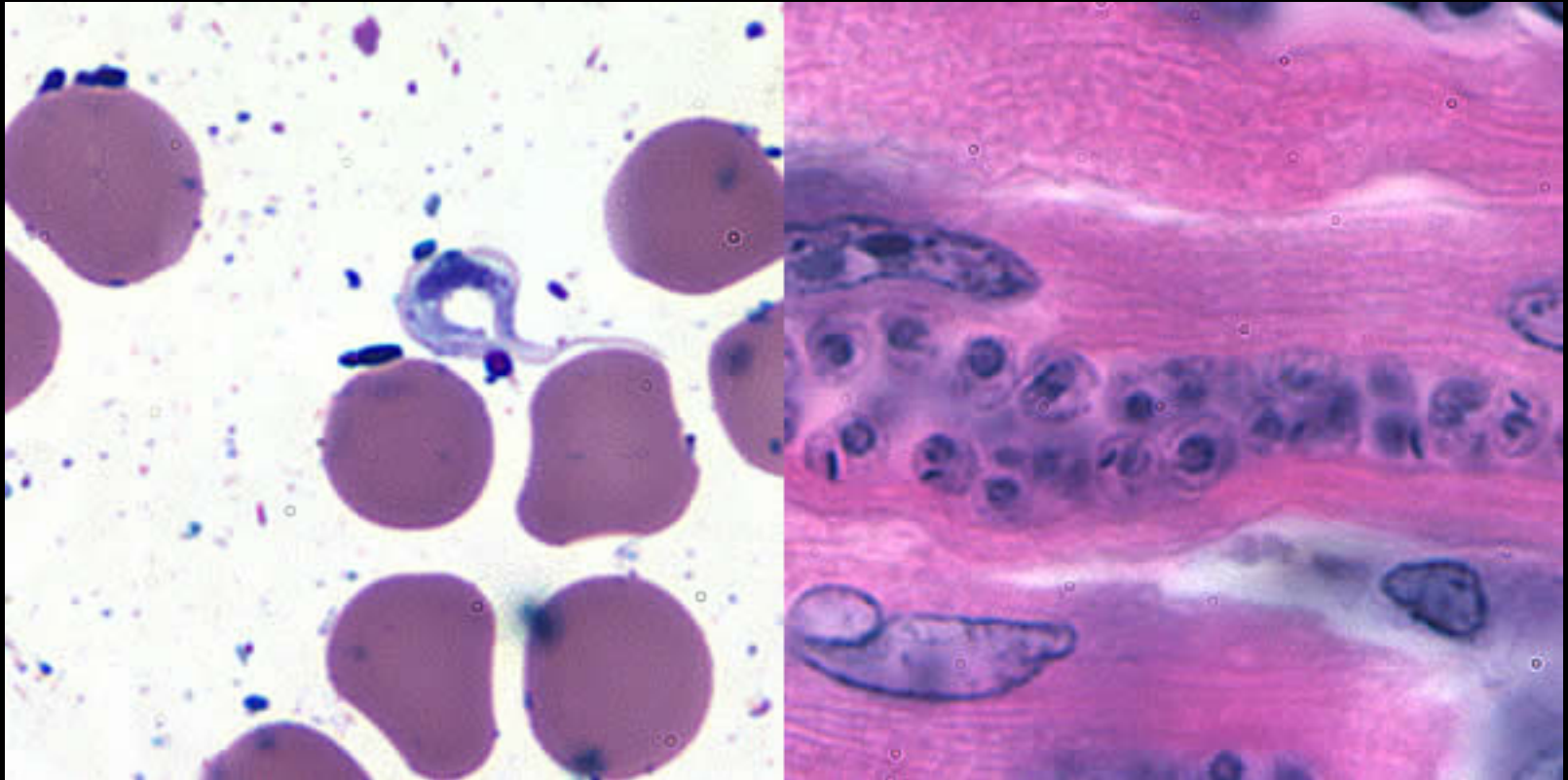


Figure 7: Radiographs of pathological findings of Chagas' disease

(A) Enlarged heart, (B) megaesophagous, and (C) megacolon.

Curso da infecção por *T. cruzi*



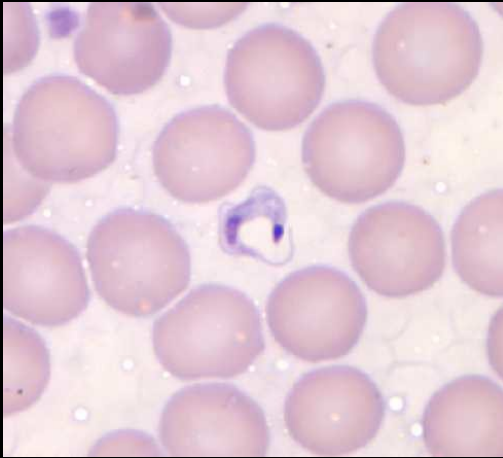
***T. cruzi* trypomastigote in cerebrospinal fluid (CSF) stained with Giemsa.**

***T. cruzi* amastigotes in heart tissue. The section is stained with hematoxylin and eosin (H & E).**

Sintomas

- FASE aguda:
 - Parasitemia patente; baixo títulos de anticorpos específicos de classe IgG (podem ser encontrados IgM). Sinais inespecíficos como sinal de Romaña-Mazza (ou chagoma), febre, entre outros..
- FASE crônica:
 - Ausência de parasitemia patente; intensa resposta imune humoral (Altos títulos de IgG) e aparecimento das "megalias", afetando as funções dos órgãos afetados (cardiomegalia, megaesofago e megacólon).

Diagnóstico



Análise microscópico do sangue

<http://www.wadsworth.org/testing/parasitologyD/Tcruzi.shtml>



Xenodiagnóstico

Diagnóstico

- Pesquisa do “material” do agente:

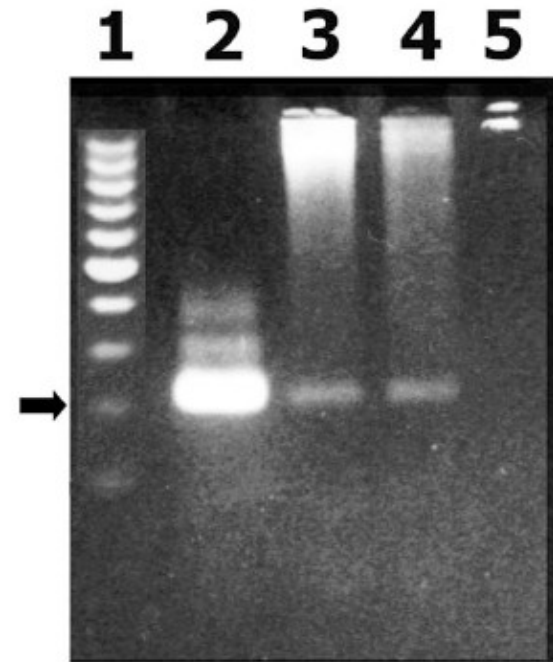
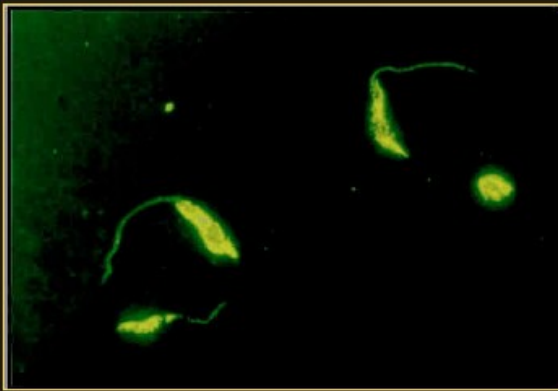


Figure. Gel electrophoresis analysis of a polymerase chain reaction (PCR) product corresponding to a highly repetitive 220-bp *Trypanosoma cruzi* nuclear fragment. 1: molecular weight standards, 2: *T. cruzi* nuclear 220-bp PCR product, 3 and 4: PCR product from patients blood, 5: PCR negative control (arrows correspond to 220 bp).

Diagnóstico

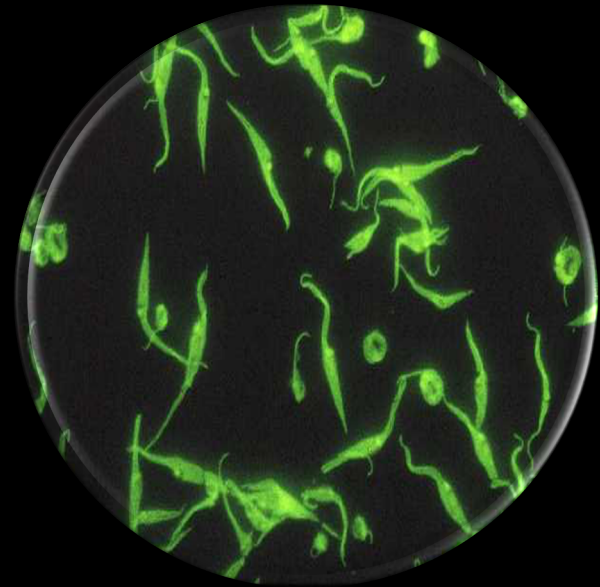
- Exames sorológicos para pesquisa de anticorpos
 - Imunofluorescência indireta (teste padrão) – conhecido como RIFI



RIFI

- ELISA
- hemaglutinação

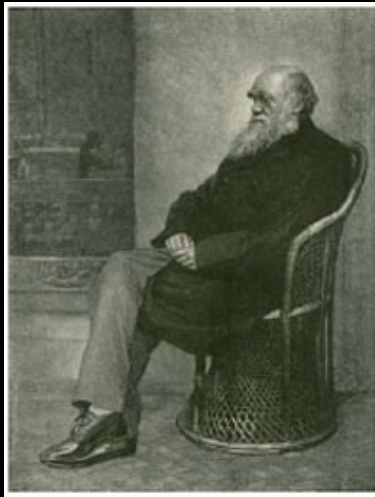
RIFI



Controle – tratamento (humanos)

- Tratamentos:
 - Nifurtimox
 - Benznidazol
 - Alopurinol.
- Profilaxia:
 - Eliminação do vetor
 - Melhoramento das vivendas
 - Inspeção dos lugares de preparação de sucos artesanais em regiões endêmicas.
 - Controle e teste nos centros de transfusão e Bancos de sangue.

A misteriosa doença de Charles Darwin



- Do livro "Viagem de um naturalista arredor do mundo". Cap – Nuvens de lagostas" "*La benchuca, enorme chinche negra de las pampas*" 25 marco 1835.
- ..Durante a noite houve que lidar uma luta, e não é exagero, contra uma "benchuca", espécie de Reduvius, o grande "percevejo" preto das pampas. Que nojo não experimentará um, quando sente que recorre o corpo inteiro um inseto brando, que tem pelo menos 1 polegada de comprimento?.. Sua picadura não produz dor e é curioso ver como vai se enchendo seu corpo. Em menos de 10 minutos se converte numa bola..."

Bibliografia

- REY, L. (2008). Parasitologia. Quarta edição. Editora Guanabara Koogan, Brasil.
- ROBERTS, L.S; JANOVY Jr, J and SCHMIDT, P. (2004). Foundations of Parasitology. Seventh edition. McGraw-Hill Science?Engineering/Math, USA.
- FERREIRA Marcelo.U. (2020). Pararsitologia Contemporânea. Editora Guanabara Koogan, Brasil.

-Álvarez-Hernández DA, García-Rodríguez-Arana R, Ortiz-Hernández A, Álvarez-Sánchez M, Wu M, Mejia R, Martínez-Juárez LA, Montoya A, Gallardo-Rincon H, Vázquez-López R, Fernández-Presas AM. A systematic review of historical and current trends in Chagas disease. Ther Adv Infect Dis. 2021 Aug 4;8:20499361211033715. doi: 10.1177/20499361211033715. PMID: 34408874; PMCID: PMC8365018.

-Coura JR, Viñas PA. Chagas disease: a new worldwide challenge. Nature. 2010 Jun 24;465(7301):S6-7. doi: 10.1038/nature09221. PMID: 20571554.

-Oliveira MP, Cortez M, Maeda FY, Fernandes MC, Haapalainen EF, Yoshida N, Mortara RA. Unique behavior of Trypanosoma dionisii interacting with mammalian cells: invasion, intracellular growth, and nuclear localization. Acta Trop. 2009 Apr;110(1):65-74. doi: 10.1016/j.actatropica.2009.01.008. PMID: 19283898.