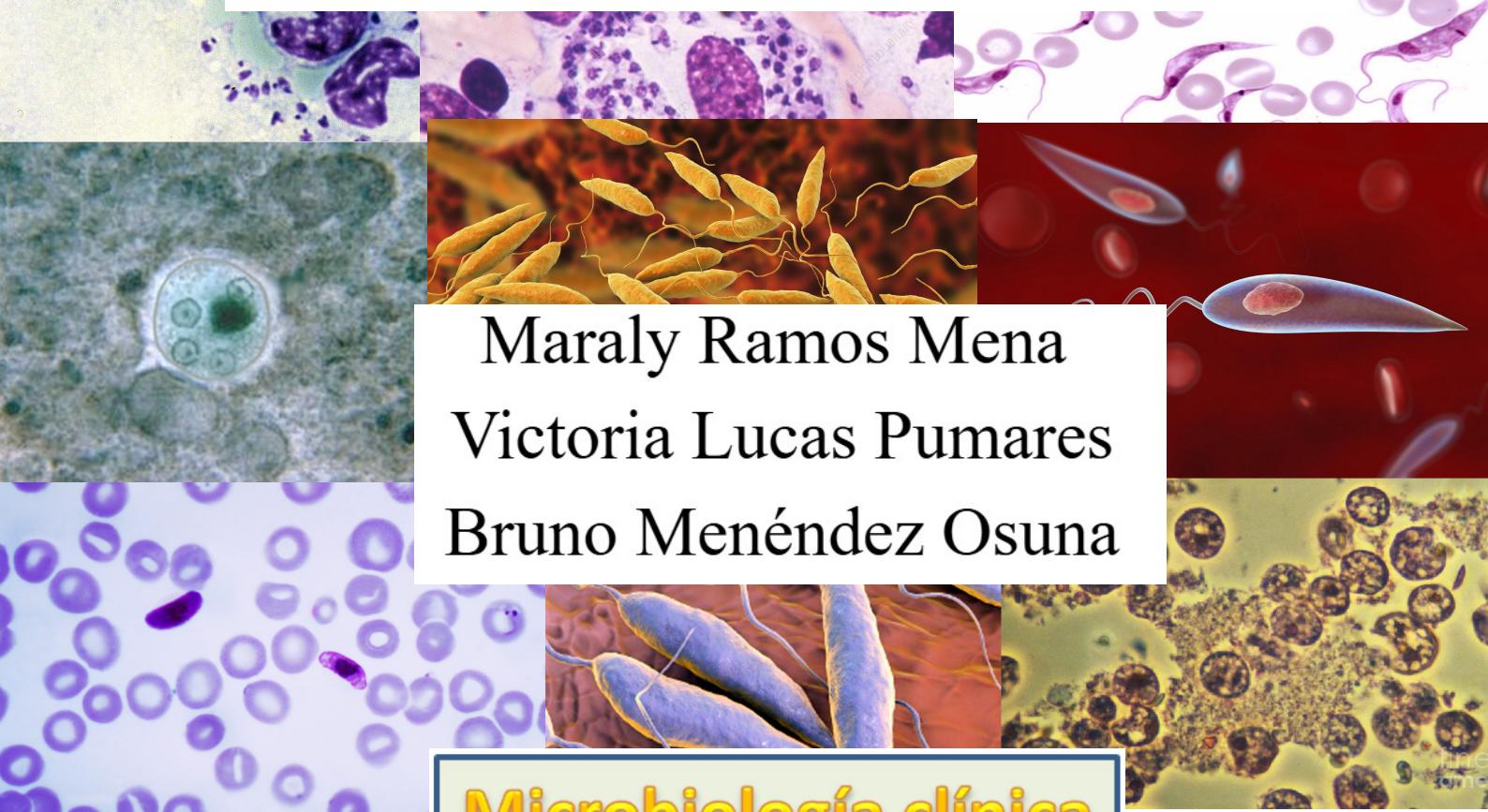


## Tema 24

# Introducción a la Parasitología



Maraly Ramos Mena

Victoria Lucas Pumares

Bruno Menéndez Osuna

**Microbiología clínica**

Grado en Bioquímica  
Departamento de Biología Molecular  
JMRR-UAM © 2025

# Índice

1. Introducción a la parasitología.	1
2. Quimioterapia y resistencia a fármacos en protozoos parásitos.	3
2.1. Aspectos de la resistencia a fármacos.	4
2.2. P-glicoproteínas.	5
Figura 3 ilustrando la estructura de una proteína transportadora ABC.	6
2.3. Resistencia a arsenicales y a antimoniales.	6
Figura 6 ilustrando la estructura del tripanonito.	8
2.4. Resistencia a antifolatos	8
2.5. Resistencia a inhibidores de ornitina descarboxilasa.	9
3. Formas de persistencia de los parásitos y su importancia en el fallo terapéutico.	10
4. Inhibición de la apoptosis por parásitos protozoos intracelulares.	18
5. La muerte celular programada en organismos parásitos unicelulares.	22
6. Los exosomas: vehículos de comunicación entre parásito y hospedador.	25

## 1. Introducción a la parasitología.

A pesar de su impacto sanitario, pocas personas son realmente conscientes de que, desde una perspectiva evolutiva, las formas de vida parásitarias superan en número a las formas de vida libres. Incluso si se excluyen virus, rickettsias y gran diversidad de bacterias y hongos parásitos. Estudios de macroecología, sugieren que más de la mitad de todos los organismos son parásitos, lo que refleja su éxito evolutivo y su presencia en prácticamente todos los ecosistemas.

En general, el modo de vida parásitaria es altamente exitoso, dado que evolucionó independientemente en casi todos los filum de animales, desde protozoos hasta artrópodos y cordados, al igual que en muchos grupos de plantas y algas.

Los organismos que no son parásitos normalmente son hospedadores. Los humanos, por ejemplo, son hospedadores de más de un centenar de tipos de parásitos, sin incluir virus, bacterias y hongos.

Entre estos parásitos destacan los protozoos, organismos unicelulares responsables de patologías que matan o debilitan más gente en el mundo que cualquier otro grupo de organismos. Se estima que más de 1 millón de muertes anuales son causadas a nivel mundial por parásitos protozoarios.

Los protozoos fueron considerados tradicionalmente como un único filo (*filum*) dentro del reino animal, sin embargo, desde hace décadas se reconoce que constituyen un ensamblaje heterogéneo y no monofilético. En la clasificación actual, los protozoos forman parte del reino Protista, que agrupa a la mayoría de los organismos unicelulares eucariotas. Dentro de este reino, se denomina protozoos a aquellos protistas heterótrofos que no pertenecen al linaje de los hongos.

Los protistas, si dejamos a un lado a las bacterias, suponen la mayor diversidad de organismos conocidos en la actualidad. Se han descrito aproximadamente 66 000 especies de protistas, de las cuales cerca de 10 000 corresponden a formas parásitas, aunque se estima que la diversidad real podría ser mucho mayor. En la (Figura 1) se muestran los seis supergrupos en los que actualmente se dividen los organismos eucariotas: Opistokonta, Amoebozoa, Excavata, Archaeplastida, SAR (Stramenopila–Alveolata–Rhizaria) y CCTH/Hacrobia.

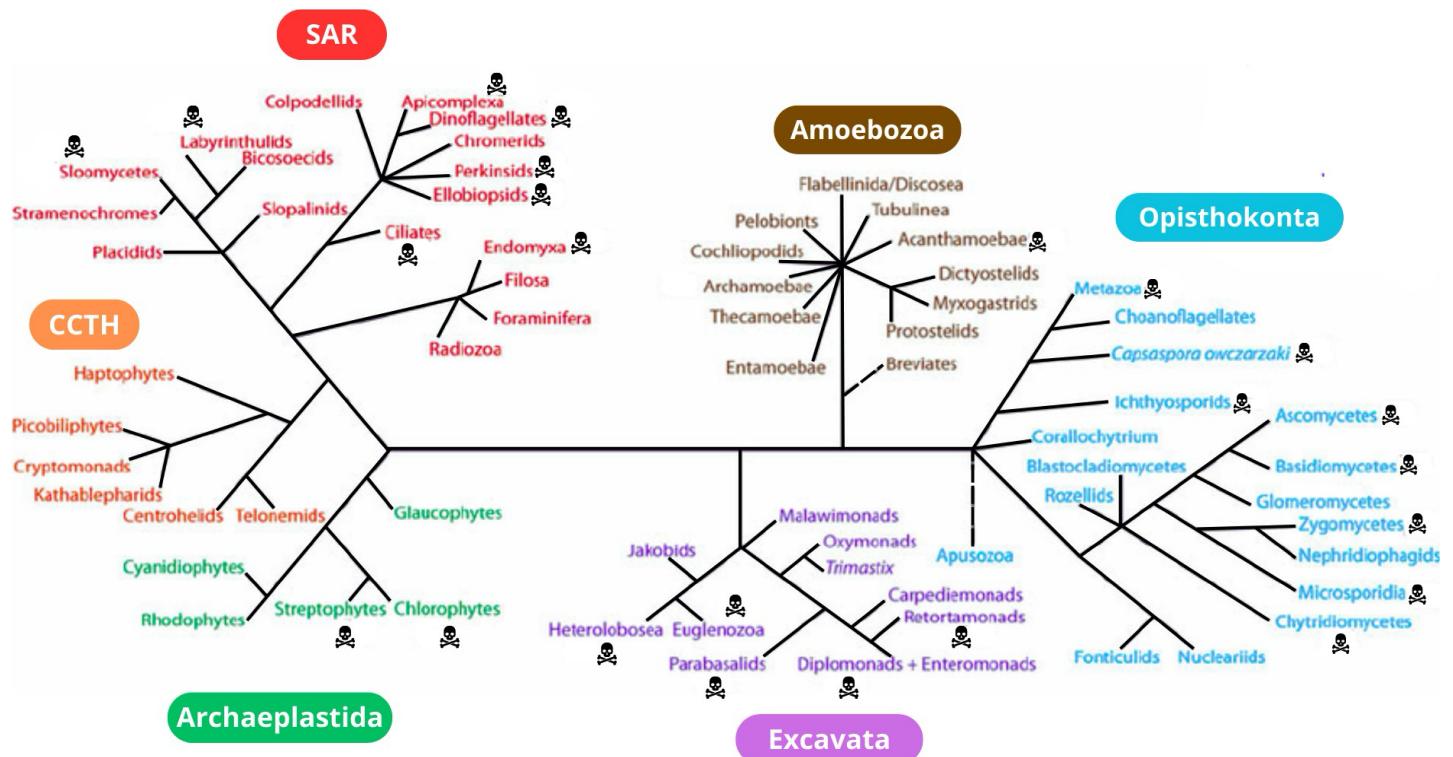


Figura 1. Árbol filogenético no enraizado de eucariotas. Modificado de Walker et al (2011)

Por otro lado, la (Figura 2) destaca los grupos de protozoos parásitos de relevancia clínica que se estudiarán en este bloque. Estos organismos representan sólo una fracción de la diversidad eucariota, pero son responsables de las más devastadoras enfermedades de humanos y animales domésticos.

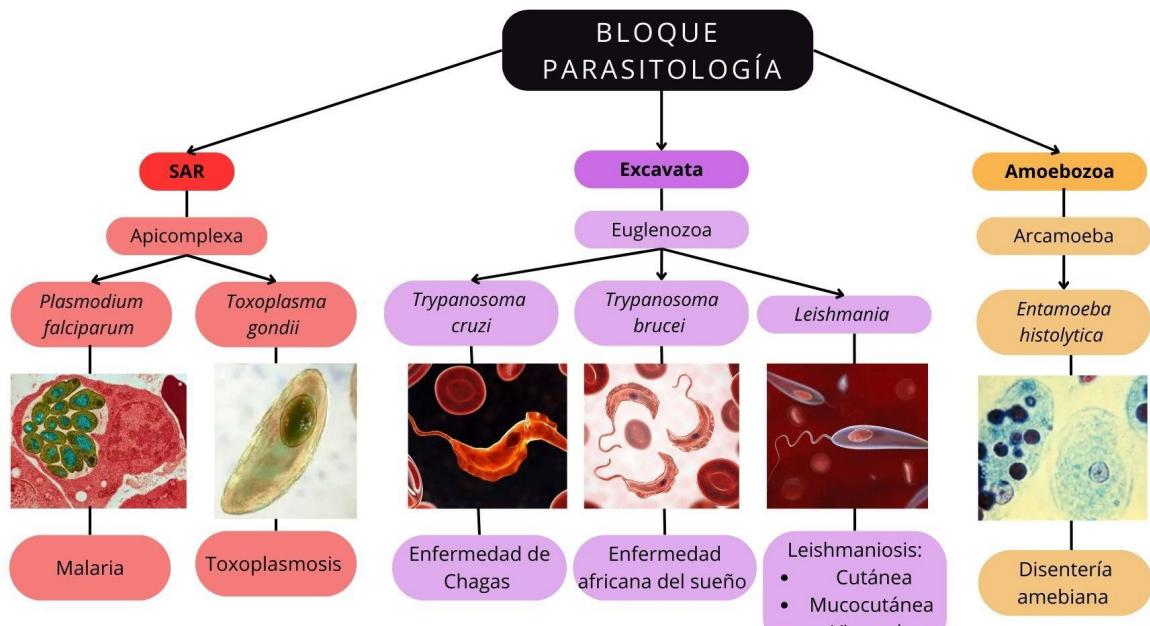


Figura 2. Protozoos parásitos y sus enfermedades asociadas (Creación Propia, 2025).

Como veremos, estos parásitos poseen ciclos de vida complejos, muy bien orquestados, que incluyen múltiples estados morfológicos y hospedadores, así como mecanismos avanzados de adaptación y evasión inmunitaria. Estas características favorecen relaciones parásito-hospedador altamente equilibradas que, en muchos casos, permiten el establecimiento de infecciones crónicas y persistentes.

## 2. **Quimioterapia y resistencia a fármacos en protozoos parásitos.**

Dada la capacidad de los protozoos parásitos para evadir una y otra vez la acción del sistema inmune, la mayor línea de defensa disponible frente a estos actualmente es el tratamiento de la enfermedad con agentes químicos externos (quimioterapia). Hay esperanzas de que vacunas efectivas pueden estar disponibles en un futuro, pero tales vacunas son lentas y difíciles de desarrollar debido a dicha habilidad de los protozoos para eludir al sistema inmunitario del hospedador. El hecho de que la mayoría de las enfermedades protozoarias sean crónicas y ocurran en pacientes plenamente inmunocompetentes nos habla de la dificultad de encontrar tales sistemas vacunales.

Aunque los protozoos son eucariotas que normalmente contienen muchos de los orgánulos y vías metabólicas similares a las de sus hospedadores, las diferencias bioquímicas entre el parásito y el hospedador son lo suficientemente grandes para dejar una amplia ventana para el desarrollo de fármacos específicos frente al parásito. Hay que tener en cuenta que los protozoos difieren mucho más de una célula humana que de células de hongos o plantas. Sobre una escala evolutiva deducida a partir de las diferencias en los rRNAs de la subunidad menor, los protozoos tales como *Giardia lamblia* y *Trypanosoma brucei* son casi tan similares a *E. coli* como a humanos. Por ello, no resulta sorprendente que existan fármacos bastante efectivos para el tratamiento de muchas de estas enfermedades protozoarias. Sin embargo, esta ventana de oportunidad para luchar contra el parásito se está viendo obstaculizada debido al desarrollo de la resistencia a fármacos.

Aunque los estudios de los mecanismos de resistencia a fármacos no pueden evitarla, si pueden ayudar a realizar un tratamiento más racional a tres niveles:

- 1) El desarrollo de herramientas para reconocer la resistencia de forma temprana en la infección e impedir la pérdida de tiempo con quimioterapia inútil y, a menudo, tóxica.
- 2) Indicar modos de uso más racional de fármacos y combinaciones de fármacos para minimizar el desarrollo de resistencia.
- 3) Encontrar blancos de fármacos para el desarrollo de nuevos compuestos que no sean afectados por los mecanismos de defensa o resistencia más comunes.

## **2.1. Aspectos de la resistencia a fármacos.**

Para que un fármaco sea efectivo, su acción debe provocar la muerte directa del parásito o volverlo vulnerable a la acción del sistema inmune de alguna forma. Para que esto pueda suceder, el fármaco debe primero encontrarle (a menudo dentro de una célula hospedadora) y alcanzar su molécula diana dentro del parásito, lo que suele llevar a la inactivación de una ruta metabólica importante y muerte consecuente del parásito. Normalmente, el fármaco debe atravesar la membrana celular del parásito, y a menudo también debe ser activado en el interior. Cada una de estas etapas le da al parásito oportunidades para interferir con la acción del fármaco, lo que resulta en la aparición de resistencia frente al mismo.

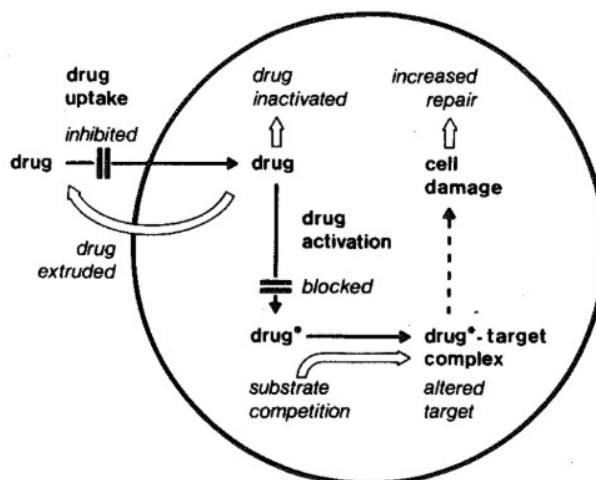
Los principales mecanismos bioquímicos responsables de la resistencia a drogas se ilustran en la (Figura 3). Los posibles mecanismos son:

- A) Los parásitos evaden la acción de los fármacos escondiéndose en zonas del cuerpo donde el fármaco no puede llegar (Santuarios), tales como el cerebro (ya que muchos fármacos no pueden atravesar la barrera hematoencefálica).
- B) La entrada del fármaco puede ser frustrada por la pérdida de los sistemas de entrada o alteración de la composición de la membrana.
- C) Una vez dentro, los fármacos pueden ser inactivados, expulsados, modificados y expulsados, etc.
- D) Los mecanismos de activación de los fármacos pueden perderse o ser suprimidos. E) La interacción del fármaco con el blanco puede hacerse menos

efectiva al aumentar la concentración de sustratos competidores o al alterar la diana haciéndola menos sensible al fármaco.

F) El parásito puede aprender a vivir con una ruta metabólica bloqueada por el fármaco, rodeando el bloqueo con rutas accesoriaas.

G) El parásito se puede hacer más eficiente en sistemas de reparación de los daños producidos por los fármacos. A continuación se refieren algunos ejemplos que ilustran estos mecanismos de resistencia.



**Figura 3.** Pequeño esquema ilustrando los principales mecanismos de resistencia de los parásitos a fármacos.

## 2.2. P-glicoproteínas.

La importancia de las fosfoglicoproteínas (P-Glicoproteínas o Pgps, para abreviar) y transportadores transmembrana relacionados para la resistencia a drogas en distintos organismos ha sido ampliamente demostrada desde que esta clase de proteínas fue descubierta en células tumorales de hámster con resistencia a múltiples drogas.

Las P-glicoproteínas, también conocidas como proteínas MDR (multidrug resistance), pertenecen a una familia de transportadores que contienen el casete de unión al nucleótido de adenina (ABC, Adenine nucleotide Binding Cassette) también conocidas como ATPasas de tráfico. Los transportadores ABC están presentes en todos los reinos de organismos y presentan una estructura general muy conservada (Figura 4). Por lo general contienen dos dominios transmembrana (TMDs, transmembrane domains) y dos dominios de unión a nucleótidos (NBDs, nucleotide

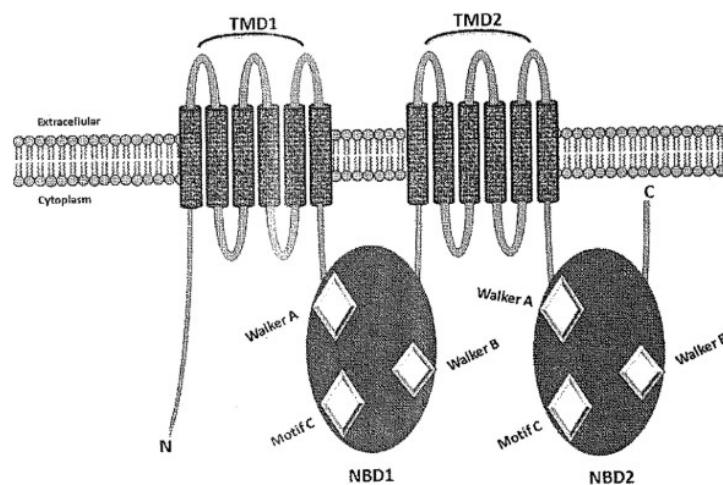
binding domains). Dentro de los dominios NBD, existen tres motivos de secuencia muy conservados, denominados Walker A, Walker B y motivo C.

La resistencia a fármacos es causada por la habilidad de las Pgps por expulsar sustancias en contra de gradiente de concentración, y cuando muta en una forma capaz de transportar fármacos el parásito gana la capacidad de reducir su concentración intracelular, reduciendo también la medida en la que afectan a la molécula diana.

Hasta ahora se han descrito P-glicoproteínas en *Entamoeba*, *Leishmania*, *Plasmodium*, *Schistosoma*, *Trichomonas* y *Trypanosoma*.

Un ejemplo del papel de las P-glicoproteínas se encuentra en la resistencia a cloroquina. La cloroquina era el fármaco de primera elección para el tratamiento de la malaria.

Sin embargo, la emergencia de resistencia a esta droga en *Plasmodium falciparum* ha conducido a abandonar su utilización para el tratamiento de esta parasitosis. Los primeros datos obtenidos al analizar a los parásitos resistentes indican que la resistencia a cloroquina se debía a una disminución en la cantidad de droga dentro del parásito. En 1987 se puso de manifiesto que este mecanismo estaba asociado a la expresión de ciertas P-glicoproteínas.



**Figura 4.** Ilustrando la estructura de una proteína transportadora ABC. (Obtenida de Pramanik et al, 2019)

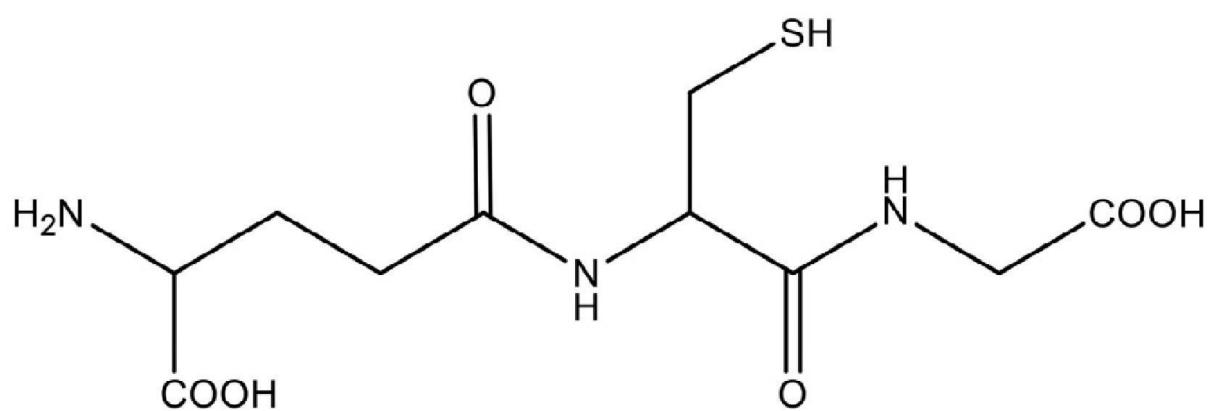
### 2.3. Resistencia a arsenicales y a antimoniales.

Los oxianiones en la forma de arsenicales aromáticos o drogas que contienen el metal relacionado antimonio son aún fármacos de primera línea en el tratamiento de tripanosomiosis y leishmaniosis.

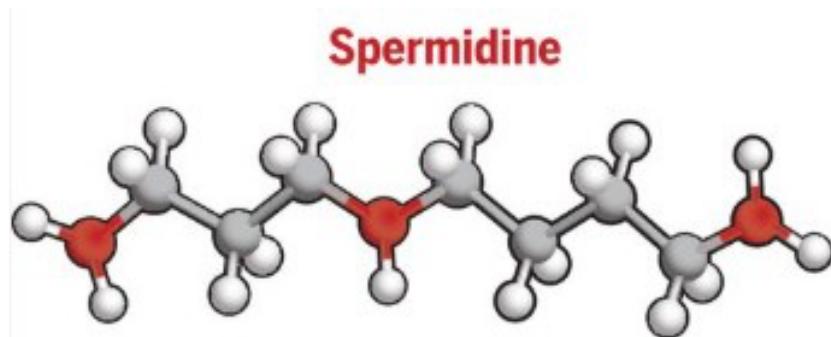
El mecanismo de acción de estas drogas no está muy claro, aunque parece afectarse la actividad de la enzima del parásito llamada tripanotion-reductasa. El tripanotion, formado por dos moléculas de glutation unidas por una de espermidina, es la principal molécula que contiene grupos tiólicos en el tripanosoma y es esencial para mantener una ambiente reductor intracelular, de forma similar al papel desempeñado por el glutation en otras células eucarióticas (Figuras 5, 6 y 7). En *T. brucei*, la resistencia a estas drogas parece estar asociada a la pérdida de un sistema de transporte de adenosina (TbAT1).

La falta de respuesta a antimoniales pentavalentes en *Leishmania* spp. se conoce desde hace tiempo, y se han aislado parásitos resistentes a antimoniales de pacientes que no respondían a la terapia. La resistencia en estos mutantes es estable en la ausencia de droga y se debe predominantemente a la acumulación disminuida de droga causada por un aumento en el flujo hacia el exterior.

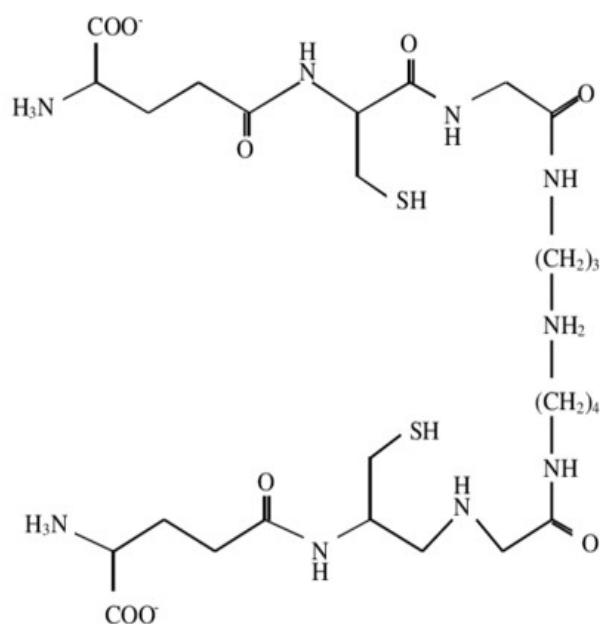
*Leishmania* spp. a menudo responden a la presión del fármaco mediante la amplificación de partes específicas de su genoma, y varios amplicones fueron observados en los parásitos seleccionados por su resistencia a estos oxianiones. El primer locus de amplificación caracterizado codifica para una P-glicoproteína llamada PgpA.



**Figura 5.** Ilustrando la estructura del glutation obtenida de Bonola *et al.* (2014)



**Figura 6.** Ilustrando la espermidina. Modificada de Madeo *et al* (2018)



**Figura 7.** Ilustrando la estructura del tripanotion. Vielma (2004)

## 2.4 Resistencia a antifolatos

La dihidrofolato reductasa (DHFR) y la timidilato sintasa (TS) catalizan reacciones consecutivas en la síntesis de novo de dTMP. En protozoos, a diferencia con lo que ocurre con la mayoría de otras células, las dos enzimas están fusionadas, lo que origina la proteína DHFR-TS.

Debido a esto, las identidades de secuencia entre las DHFRs de microbios y mamíferos son pequeñas, lo que permite la selectividad de los antifolatos, drogas anti-DhFR que bloquean su función y son muy empleadas en el tratamiento de infecciones parasitarias causadas por *P. falciparum* y *Toxoplasma gondii* en humanos.

Estos inhibidores de DHFR a menudo se emplean combinados con sulfonamidas, ya que las sulfonamidas son inhibidores de la enzima dihidropteroato sintasa (DHPS), y la inhibición de esta enzima bloquea la síntesis de novo de dihidrofolatos. Así, antifolatos y sulfonamidas actúan sinergísticamente para disminuir el "pool" de folatos reducidos y eventualmente paran la síntesis de DNA.

Debido a sus diversas aplicaciones clínicas y su extensivo empleo, los antifolatos y la resistencia a antifolatos han sido estudiados intensivamente. Los mecanismos de resistencia más comúnmente encontrados son la disminución en la entrada de la droga debido a mutaciones en las moléculas encargadas del transporte, la sobreexpresión de DHFR y la producción de una DHFR alterada con afinidad disminuida para los antifolatos. Algunos de estos mecanismos pueden coexistir en la misma célula.

Hasta ahora, se han descrito varias mutaciones puntuales en la proteína DHFR de *P. falciparum* asociadas a la resistencia a los fármacos piremetamina y cicloguanil. Un mecanismo común por el que *L. major* responde al antifolato metotrexato es mediante amplificación del gen dhfr-ts. Esta sobreproducción, a veces también va acompañada por mutaciones puntuales en la proteína que se han asociado con la resistencia a la droga metotrexato.

## **2.5. Resistencia a inhibidores de ornitina descarboxilasa.**

La ornitina descarboxilasa es una enzima que cataliza la conversión de ornitina en la 7 poliamina putrescina. La conversión siguiente de putrescina en espermidina requiere Sadenosilmetionina, y la conjugación de espermidina y glutation en tripanosomatidos conduce a la formación de tripanotion. (Ver estructura química de dichas moléculas en figuras 5,6 y 7)

Un inhibidor específico de la ornitina descarboxilasa, el DL- -difluorometilornitina (DFMO, eflornitina) se desarrolló como un agente antitumoral, pero también se ha encontrado que es altamente efectivo como agente antitrypanosomal.

La deficiencia de poliaminas que causa este medicamento afecta a la producción de

tripanotion en los parásitos, lo cual provoca que estos mueran a causa de la presencia de DFMO, un sustrato suicida que aparece cuando no hay suficiente tripanotion. La selectividad de este medicamento reside en la larga vida media de la ornitina descarboxilasa de los tripanosomas, que carece de la extensión C-terminal (una secuencia PEST), que confiere una corta vida media a las enzimas de mamíferos.

Las líneas de tripanosomas seleccionadas in vitro por su resistencia a DFMO presentan una entrada reducida de DFMO con un aumento en la concentración intracelular de ornitina. El transportador implicado no ha sido identificado, aunque datos recientes indican que el fármaco podría entrar utilizando un transportador de aminoácidos, cuya expresión resulta silenciada en las cepas resistentes. *L. donovani* seleccionada por su resistencia a DFMO presenta una amplificación del gen de la ornitina descarboxilasa, lo que se correlaciona con un aumento de la actividad enzimática

### **3. Formas de persistencia de los parásitos y su importancia en el fallo terapéutico.**

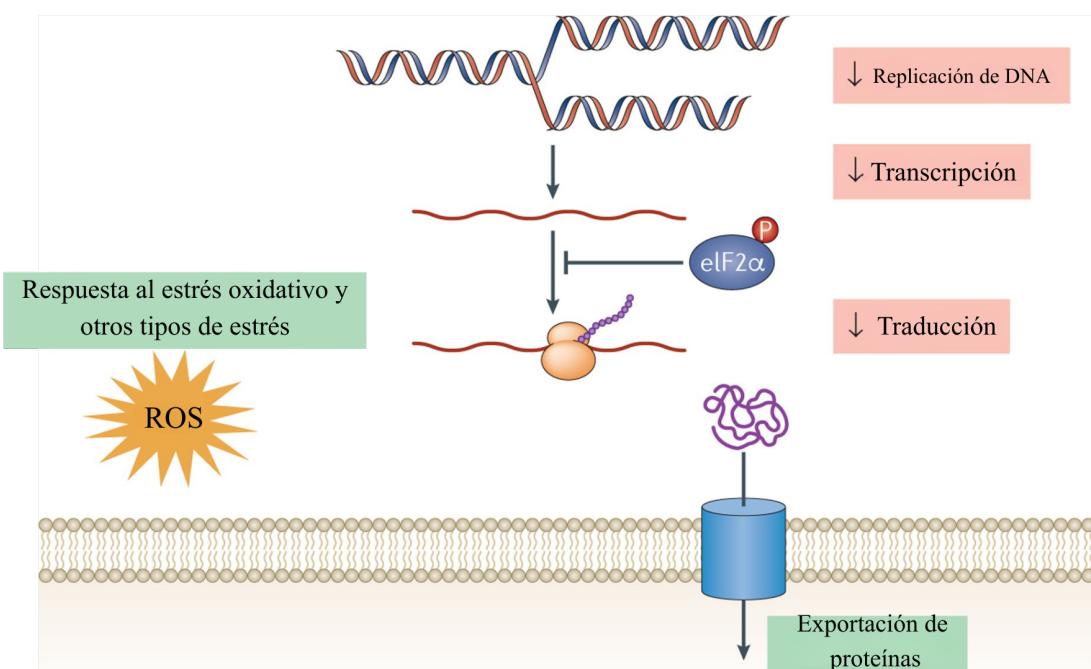
Los parásitos protozoarios son conocidos por su capacidad de persistir en el organismo del hospedador mediante el desarrollo de estrategias moleculares y fisiológicas que les permiten evadir la respuesta inmunitaria y tolerar condiciones adversas, lo que con frecuencia provoca infecciones prolongadas.

Las células persistentes (denominadas *Persisters* en inglés) son una subpoblación de células capaces de detener su crecimiento o hacerlo de una forma muy lenta. En este estado de quiescencia, las células persistentes no son afectadas por los agentes citotóxicos que van a destruir al resto de células de la población. Sin embargo, no existen cambios genéticos que permitan diferenciar ambas subpoblaciones, persistentes o susceptibles; y, de hecho, cuando las células persistentes reactivan su metabolismo, recuperan la susceptibilidad a los agentes citotóxicos. Las células persistentes pueden aparecer de una forma estocástica o en respuesta a cambios ambientales como es la falta de nutrientes. Actualmente se sabe que estímulos como

estrés oxidativo, privación de aminoácidos, acidosis e incluso señales inmunológicas pueden inducir este estado en parásitos eucariotas.

El término de células persistentes fue acuñado en 1944 por el médico irlandés Joseph Bigger, al observar que una pequeña proporción en cultivo de *Staphylococcus aureus* no resultaba afectada por la penicilina, a estas células las denominó persistentes.

Las células persistentes son más resistentes a estreses ambientales, entre los que se incluyen el ataque del sistema inmunitario y el tratamiento con fármacos. Una vez que el estrés ambiental desaparece, esta población vuelve a proliferar y colonizar el entorno medioambiental. En parásitos protozoarios, esta capacidad se ha relacionado con la activación de vías conservadas de respuesta al estrés, incluyendo la fosforilación de eIF2 $\alpha$ , modificaciones de histonas y la reorganización drástica del proteoma, especialmente en condiciones de presión farmacológica o inmunitaria como se observa en la (Figura 8).



**Figura 8.** Cambios característicos de células persistentes en protozoos, con reducción global de replicación, transcripción y traducción, activación de vías de estrés y papel regulador de la fosforilación de eIF2 $\alpha$ . Modificada de Barrett et al. (2019)

Aunque por un tiempo se pensó que esta característica era propia de las bacterias, ahora se sabe que las células eucarióticas también pueden establecer estados de quiescencia/durmiente, y células persistentes se han descrito en hongos, en células tumorales y en protozoos parásitos.

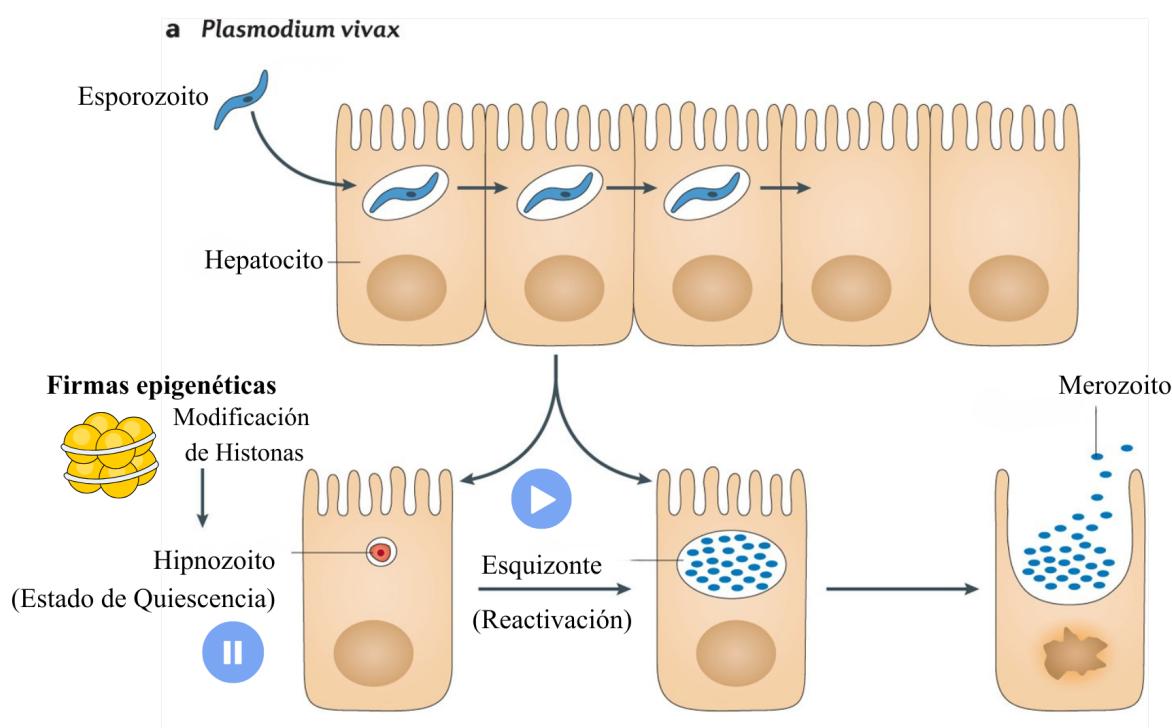
Dentro de estos últimos, posiblemente el ejemplo más conocido es en parásitos del género *Plasmodium*, que son capaces de establecer una fase de su desarrollo en el tejido hepático, denomina hipnozoito, que puede permanecer en un estado durmiente durante meses o años, antes de reactivar su proliferación y multiplicación. A continuación, se describen con mayor detalle este y otros ejemplos de estados de persistencia en algunos parásitos más conocidos.

En la infección por *Plasmodium*, tras la inoculación de las formas esporozoito por parte del insecto vector, estas llegan al hígado donde invaden hepatocitos y empiezan su multiplicación.

Pero en ciertas especies de *Plasmodium* (*P. vivax* y *P. ovale*), algunos esporozoitos, de forma aparentemente espontánea, detienen su crecimiento y se establecen como

hipnozoitos, un estado en el que el parásito persiste por meses o incluso años antes de reactivar su crecimiento véase la (Figura 9).

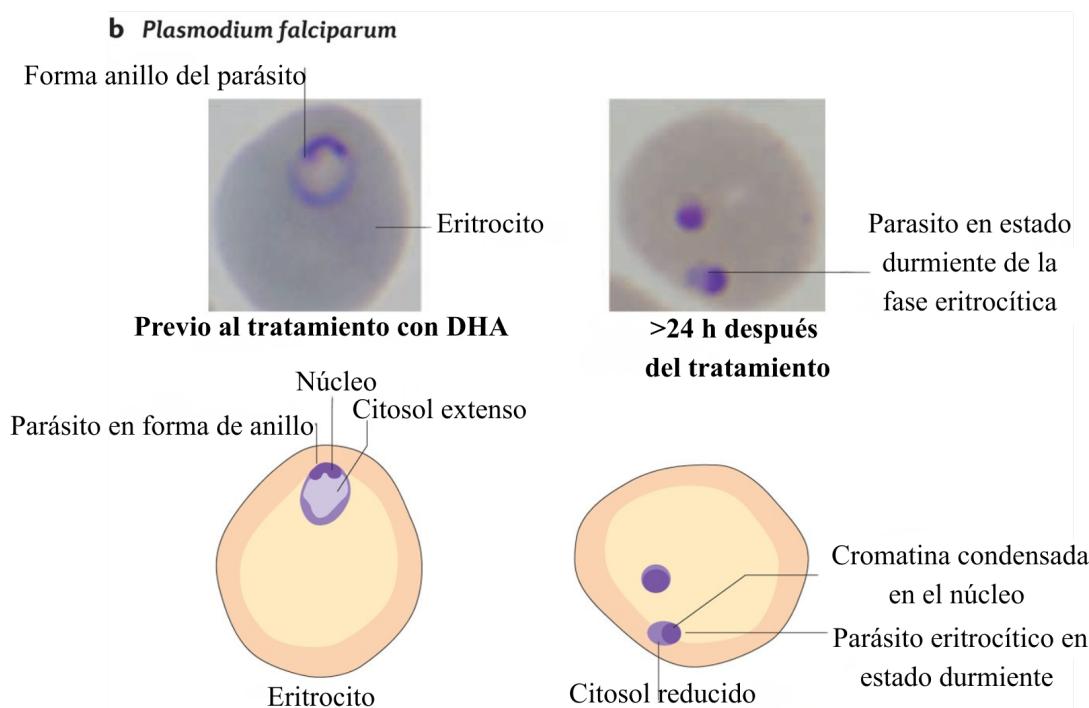
La reactivación de los hipnozoitos conduce a episodios de malaria en personas que estaban aparentemente curadas. Y, además es un obstáculo en el objetivo de erradicación de la malaria a nivel global. La biología de las formas hipnozoitos está poco estudiada, entre otras razones porque su número es muy pequeño y son difíciles de localizar en el tejido hepático. Se sabe que, en este estado de quiescencia, existe cierta actividad metabólica. Así se observa actividad de proteínas implicadas en la protección frente al estrés oxidativo, en la exportación de proteínas, en el mantenimiento de niveles de ATP y en la modificación postraduccional de proteínas. Estudios recientes han confirmado que los hipnozoítos presentan vías epigenéticas funcionales, evidenciadas por patrones distintivos como la modificación de histonas y cambios en la estructura de la cromatina que los diferencian de otras fases del parásito. Estas firmas epigenéticas sugieren que la latencia es un estado regulado activamente, más que un simple reposo pasivo, y abren una vía de investigación para el desarrollo de fármacos dirigidos a los mecanismos epigenéticos que mantienen el estado durmiente.



**Figura 9.** Esquema del ciclo hepático de *Plasmodium vivax*, mostrando la formación de hipnozoitos epigenéticamente regulados o la progresión a esquizontes que liberan merozoitos (Barrett et al., 2019)

Además de este estado de persistencia que *Plasmodium* establece en la fase hipnozoito, y que es conocido de hace mucho tiempo, se han descrito más recientemente nuevas formas de persistencia asociadas con el tratamiento farmacológico. Tras la infección de los glóbulos rojos por *Plasmodium*, el parásito adopta la forma ‘en anillo’, denominada así por su apariencia en las imágenes de microscopía óptica, previo al crecimiento y multiplicación. Se ha visto que la exposición de pacientes al fármaco artemisinina, ampliamente empleado para el tratamiento de la malaria, produce un bloqueo en el crecimiento de algunos de estos parásitos. Estas formas en anillo no-replicativas persisten en los eritrocitos por días o semanas.

Este estado durmiente, inducido por la artemisinina, se distingue fenotípicamente al microscopio al observarse parásitos pequeños con un núcleo condensado (Figura 10). Se desconoce si estas formas también pueden aparecer de manera espontánea.



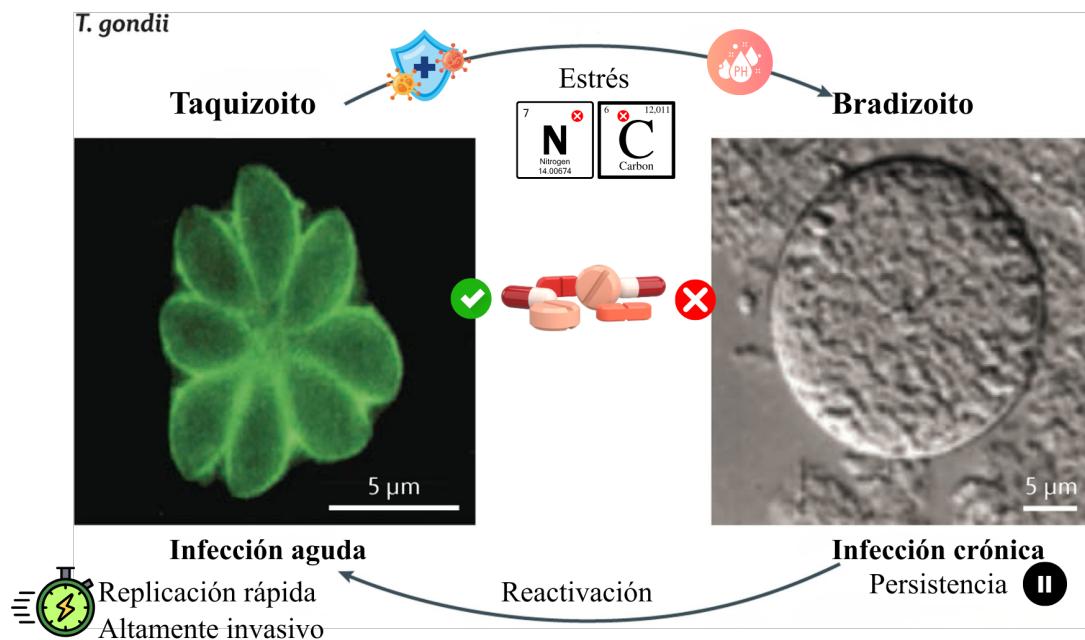
**Figura 10.** Formas en anillo de *P. falciparum* y su conversión, tras tratamiento con DHA (dihidroartemisinina), a formas durmientes con núcleo condensado y citoplasma reducido.

Modificada de Barrett et al. (2019).

Varios estudios han implicado la fosforilación del factor iniciador de la traducción eIF2 $\alpha$  en promover el estado durmiente en la fase en anillo y también en esporozoitos. Modelos murinos han demostrado que al inhibir esta fosforilación se bloquea la latencia, aumentando la sensibilidad del parásito a artemisinina.

Otro ejemplo de formas durmientes o semi-durmientes bien conocido es lo que ocurre durante la infección por *Toxoplasma gondii*. La infección se adquiere al consumir alimentos contaminados con quistes, donde se encuentran esporozoitos, si proceden de las heces de gato, o bradizoitos, si proceden de carnes de animales infectados con el parásito. En ambos casos, el parásito se diferencia a una forma de alta capacidad de multiplicación, denominada taquizoito. Cuando el parásito siente el estrés o presión generado por el sistema inmunitario, se diferencia a la forma denominada bradizoito, que va a formar quistes, donde el parásito establece un estado de persistencia véase (Figura 11). Estudios recientes han demostrado que esta diferenciación está controlada por factores AP2, remodelación epigenética, privación de nutrientes y señales inmunológicas como IFN- $\gamma$ .

En los individuos inmunocompetentes, la presencia de las formas bradizoito es totalmente asintomática, pero el parásito se reactivará y causará patología en caso de que las personas desarrollen inmunosupresión. Hay estudios que implican la falta de nutrientes, el alto pH y la exposición a óxido nítrico como factores desencadenantes de la diferenciación a la forma bradizoito.



**Figura 11.** Diferenciación estrés-dependiente de taquizoitos a bradizoitos quiescentes de *T. gondii*, con sus morfologías características Modificada de Barrett et al. (2019).

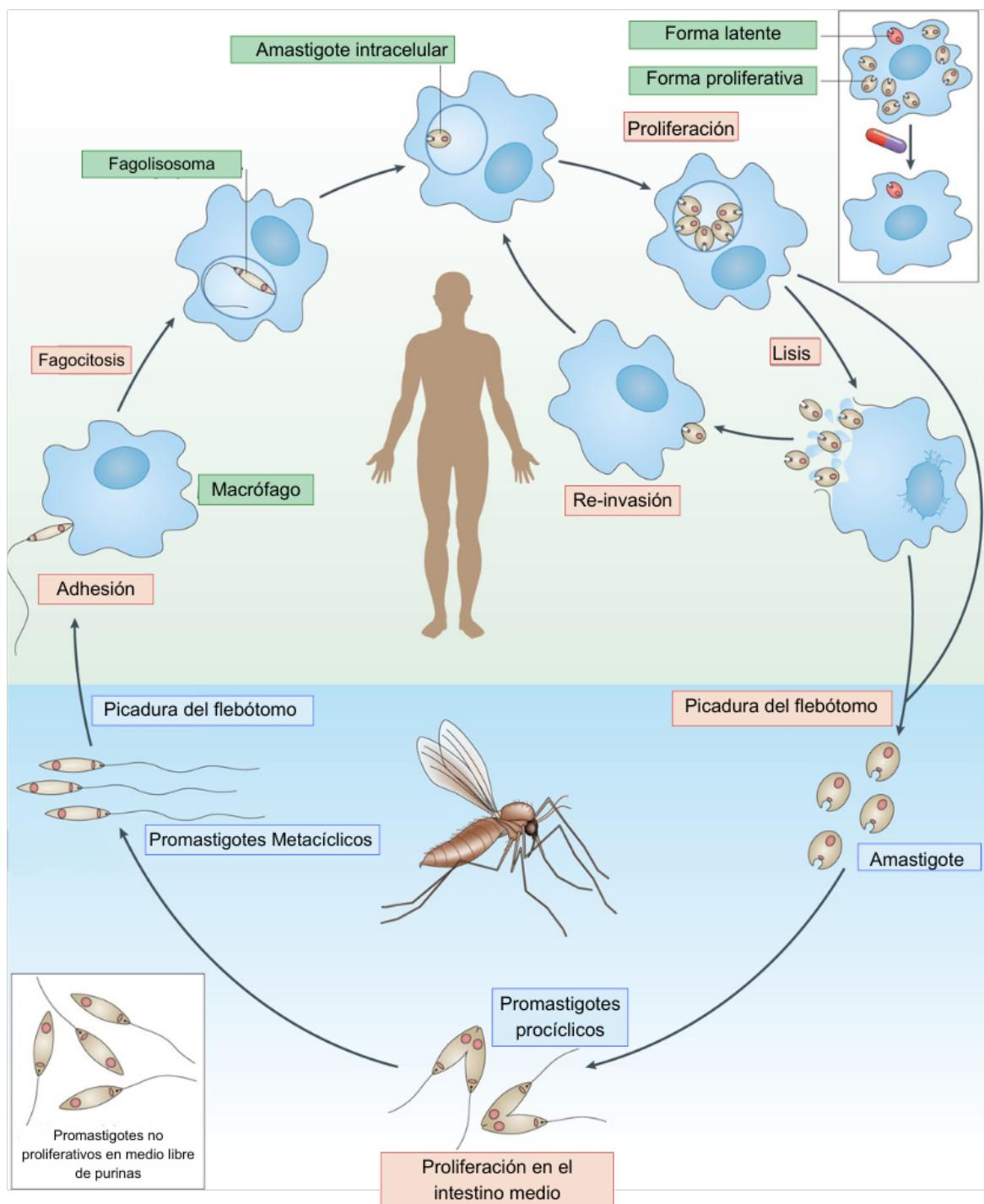
Esta característica de *Toxoplasma* impide que los tratamientos farmacológicos sean efectivos para eliminar las infecciones crónicas. Pues mientras que los taquizoitos son sensibles, los bradizoitos, por su baja o nula actividad metabólica, no son afectados por los fármacos.

Otro parásito donde los estados de persistencia son bien conocidos es *Trypanosoma cruzi*, agente causante de la enfermedad de Chagas. El parásito tras una infección aguda, muchas veces asintomática, establece una infección crónica, donde resulta extremadamente difícil detectarlo. El parásito dentro de células musculares del corazón y otros tejidos musculares establece un estado de persistencia que puede durar toda la vida de la persona infectada, sin mostrar síntomas. Estudios de transcriptómica unicelular (single-cell RNA-seq) han revelado que estos amastigotes persistentes muestran una fuerte reducción en la expresión de genes de replicación y un aumento de la expresión de proteínas implicadas en vías antioxidantes y de reparación. Sin embargo, en un 15-30% de las personas infectadas de forma crónica, muchos años después de la infección primaria, se

desarrollan procesos autoinmunes que pueden ser causa de fallos cardíacos o alteraciones graves de la musculatura del tubo digestivo.

Finalmente, un cuarto parásito donde la persistencia también es una característica en su ciclo de vida es *Leishmania*. Este parásito es causante de una grave enfermedad denominada leishmaniasis, que afecta cada año a un millón de personas, pero se estima que al menos son 10 veces más el número de personas que tienen infecciones subclínicas. Por otro lado, algunas personas tras una aparente cura experimentan nuevas reactivaciones de la infección. Ambos hechos sugieren que *Leishmania* es capaz de establecer estados de persistencia, en los que el parásito no resulta afectado por los fármacos administrados al paciente (Figura 12).

Estudios recientes han documentado que *Leishmania* en condiciones de cultivo en ausencia de purinas (bases nitrogenadas que el parásito no puede sintetizar) establece un estado quiescente no-proliferativo. Sin embargo, tras 48 horas en este estadio, se observa una profunda remodelación del proteoma en el que las que se observa una disminución en proteínas implicadas en la replicación del DNA y en la síntesis de proteínas, al tiempo que se observa un aumento en proteínas implicadas en vías de respuesta al estrés oxidativo.



**Figura 12.** Impacto de las células persistentes en el ciclo de vida de *Leishmania*, mostrando promastigotes y amastigotes proliferativos y no proliferativos asociados a persistencia.

Obtenida de Barrett et al. (2019).

En conclusión, al igual que ocurre en bacterias y células tumorales, los parásitos han desarrollado mecanismos para generar estados de persistencia regulados mediante programas epigenéticos y metabólicos. Estos estados confieren tolerancia a los fármacos sin necesidad de resistencia genética y actúan como una estrategia de defensa frente a los distintos estreses que enfrentan a lo largo de su ciclo de vida. Por ello, comprender en detalle los procesos que conducen a esta quiescencia, que suponen cambios metabólicos reversibles, puede ayudar al desarrollo de estrategias de tratamiento que permitan la erradicación completa del parásito en las personas infectadas.

#### **4. Inhibición de la apoptosis por parásitos protozoos intracelulares.**

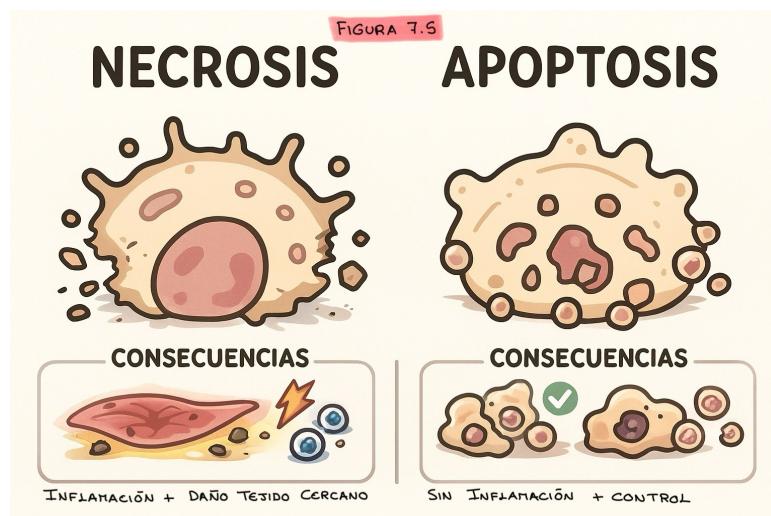
Los parásitos que residen en el interior de células del hospedador evitan la acción directa del sistema inmunitario. Sin embargo, la célula infectada tiene la capacidad de combatir al patógeno invasor iniciando su propia muerte, un proceso que es conocido como muerte celular programada o apoptosis.

Las células apoptóticas son reconocidas y fagocitadas por macrófagos, eliminando así al parásito junto con la célula infectada. Este mecanismo de defensa de la célula hospedadora impuso una presión selectiva sobre los parásitos que, como consecuencia, han adquirido estrategias para modular el programa apoptótico de la célula hospedadora.

Entre los protozoos parásitos intracelulares que se ha visto que inhiben el programa apoptótico de la célula hospedadora están *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* sp., *Theileria* sp., *Cryptosporidium parvum* y el microsporidio (conjunto de hongos parásitos intracelulares) *Nosema algerae*.

Aunque estos parásitos difieren en sus mecanismos de entrada en la célula hospedadora y en su localización intracelular, parece que activan las mismas vías para inhibir la apoptosis de sus células hospedadoras.

La muerte celular apoptótica se debe distinguir de la muerte celular necrótica (Figura 13):



**Figura 13.** Consecuencias de la necrosis y consecuencias de la apoptosis (Creación propia, 2025)

- **La muerte celular necrótica** es una forma patológica de muerte celular que se produce tras daño celular grave, y se caracteriza por una hinchazón rápida de la célula y lisis.

En estos casos el contenido celular y las enzimas quedan libres sin ningún tipo de control provocando daño a los tejidos circundantes dando lugar a reacciones inflamatorias, infecciones, y en casos graves, la necesidad de amputación.

- **La apoptosis** se caracteriza por una autodigestión celular controlada a través de la activación de proteasas endógenas. El núcleo experimenta condensación y las endonucleasas son activadas y comienzan a fragmentar la cromatina nuclear en oligonucleosomas.

Este proceso no va a dar lugar a reacciones inflamatorias y no provoca ningún tipo de infección. A pesar de esto, si esta se activa de manera excesiva puede tener consecuencias perjudiciales, como el cáncer o la muerte de células importantes en enfermedades neurodegenerativas.

Contrario a las células necróticas, las células apoptóticas mantienen la integridad de su

membrana plasmática. Aunque sí se pierde la simetría de la membrana, lo que supone un aumento de fosfatidilserina (PS) en la cara externa de la membrana. Finalmente, la célula se fragmenta en vesículas conocidas como cuerpos

apoptóticos, que van a ser tomados por los fagocitos debido a la presencia de PS sobre su superficie celular, lo que además va a evitar la activación de una respuesta inflamatoria.

Se considera que las principales funciones de la apoptosis son:

- **La eliminación de las células** durante el desarrollo de los organismos multicelulares.
- **El mantenimiento de la homeostasis** de las células del sistema inmunitario para evitar enfermedades, trastornos e incluso muertes por el mal mantenimiento de esta.
- **La retirada de células** tumorales y células dañadas.
- **La eliminación de neuronas** en exceso, o mal conectadas, durante el desarrollo del sistema nervioso para que este fortalezca las conexiones más necesarias y utilizadas.

Últimamente, se está poniendo de manifiesto que la apoptosis actúa como mecanismo de defensa frente a la infección de virus, bacterias y parásitos intracelulares.

#### **4.1. Vías que conducen a la apoptosis.**

La maquinaria molecular responsable de la apoptosis ha sido desentrañada en gran medida, revelando el importante papel de una familia de cisteína-proteasas intracelulares, las caspasas. Las caspasas se sintetizan como pro-formas (zimógenos) inactivas enzimáticamente y están organizadas en cascadas, donde una caspasa iniciadora es rota en subunidades activas que, a su vez, rompen y activan caspasas efectoras.

Hasta ahora, se han descrito tres mecanismos que conducen a la activación de las caspasas y, finalmente, a la muerte celular (Figura 14):

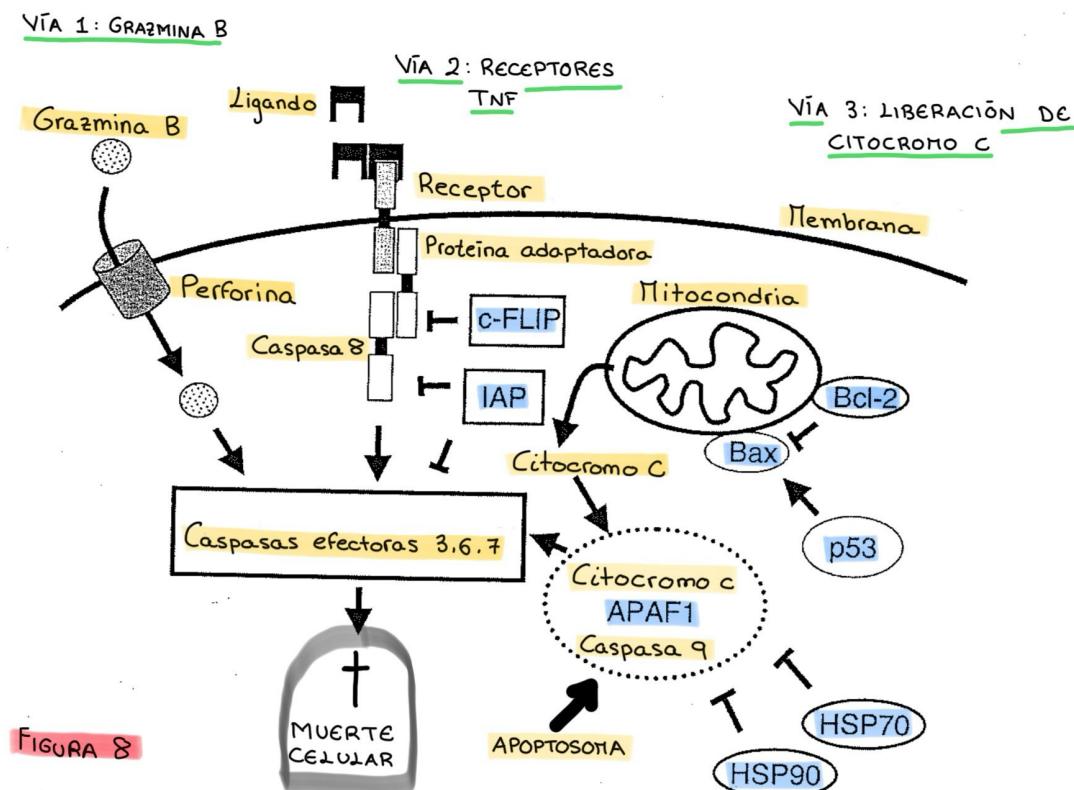


Figura 14. Vías que conducen a la apoptosis (traducción de Victoria, 2025)

#### A) La vía mediada por granzima B/perforina:

Esta muerte es inducida por células T citotóxicas que van a actuar sobre las células diana.

Tras una señalización que requiere el reconocimiento de un antígeno y la coestimulación, las células T citotóxicas van a liberar granzima B (localizada en los gránulos de las células T y las células NK) y perforina que va a formar poros en la membrana de la célula diana para que la granzima B pueda entrar.

La granzima B va a romper y activar de manera directa a la caspasa 3.

#### B) Vía a través de la familia de receptores del TNF (“tumor necrosis factor”):

Estos son conocidos como receptores de la muerte. Los más destacados son TNF-R1 y Fas (CD95).

Mientras TNF-R1 media la muerte celular en respuestas inflamatorias, Fas está implicado en la muerte de células diana por células T citotóxicas y en la activación de la muerte celular de células T.

La unión de Fas al Fas-ligando sobre la célula diana produce el reclutamiento de la caspasa 8 a través de una proteína adaptadora (FADD, “Fas-associated death domain protein”) y la formación del complejo DISC (“Death-inducing signalling complex”).

La formación de DISC resulta en la activación proteolítica de la Caspasa 3 dando lugar a la muerte celular.

### **C) La liberación al citoplasma de citocromo C desde la mitocondria:**

Las principales señales que activan la vía apoptótica mediada por la mitocondria son el daño del DNA y el estrés. Ambos eventos estimulan a la proteína supresora de tumores p53 para reclutar Bax (un miembro pro-apoptótico de la familia Bcl-2) hacia la membrana mitocondrial externa. Bax facilita la liberación mitocondrial del citocromo C al citoplasma donde se une a APAF-1 (“Apoptosis protease activating factor 1”) formando un complejo llamado apoptosoma.

El apoptosoma se va a unir a la procaspasa 9 y la transforma a caspasa 9 activa, que a su vez, va a activar a otras caspasas ejecutoras para llevar a cabo la muerte celular.

## **4.2. Inhibición de la apoptosis.**

### **- Medida por NF-κB:**

Para prevenir la activación inapropiada de la apoptosis, las vías apoptóticas están reguladas por múltiples mecanismos inhibidores o pro-supervivencia. Muchos genes que codifican para proteínas inhibidoras de la apoptosis son regulados transcripcionalmente por el factor de transcripción kappa B (NF-κB, “nuclear factor kappa B). Se ha visto que muchos patógenos intracelulares como los virus, bacterias y parásitos emplean la vía de activación NF-κB para prolongar la vida de sus células hospedadoras.

NF-κB es inducido por una gran variedad de estímulos extracelulares (proteínas inflamatorias) e intracelulares (patógenos). En las células no estimuladas, NF-κB es

secuestrado en el citoplasma por la unión a su inhibidor I<sub>k</sub>B, quien enmascara la señal de localización nuclear de NF- $\kappa$ B. Tras un estímulo extracelular como la ligación del TNFR-1 (*TNF receptor-1*) o un estímulo intracelular como una infección con un patógeno, un complejo quinasa multi subunidad I<sub>k</sub>B, también conocido como señalosoma IKK, es activado.

Subsiguentemente, I<sub>k</sub>B será rápidamente fosforilado, ubiquitinado y degradado proteolíticamente, lo que permite que el NF- $\kappa$ B liberado se transloque al núcleo para regular la transcripción. NF- $\kappa$ B induce la expresión de genes cuyos productos (Bcl-2, x-IAP, c-IAP, c-FLIP) interfieren con las vías apoptóticas.

#### - Proteínas de choque térmico (HSP):

Esta familia de proteínas ha sido descrita recientemente.

Estas proteínas van a ser capaces de inhibir el proceso de apoptosis de manera muy eficaz. Las más comunes son la HSP70 y la HSP90 y su función principal es actuar como chaperonas moleculares para ayudar a plegar, remodelar y mantener la homeostasis de las proteínas de las células.

Al prevenir el daño proteico también están evitando la activación de las vías de señalización de la apoptosis.

La HSP70 afecta a la vía apoptótica a los niveles tanto de la liberación de citocromo C como de la activación de las caspasas.

Los efectos anti-apoptóticos de la HSP70 y HSP90 son mediados a través de su asociación directa con APAF-1.

#### - Activación de PI3K:

La activación de la PI3K (*Phosphoinositide 3'-kinase*) también promueve la inhibición de la apoptosis. La PI3K activada va a fosforilar a fosfatidil-inositol bifosfato (PIP2) para forma PIP3, que actúa reclutando a la proteína kinasa B (PKB, también conocida como Akt) y a la quinasa 1 dependiente de fosfoinosítido (PDK1, *phosphoinositide-dependent kinase 1*) a la membrana celular.

PDK1 activa a PKB/Akt, y una vez activada, PKB/Akt fosforila e inhibe a Bad, un miembro pro-apoptótico de la familia Bcl-2, y se activan factores transcripcionales de la familia forkhead, que reprimen la transcripción de genes codificantes para proteínas pro-apoptóticas como son Bim y FasL.

#### 4.3. Parásitos que interfieren con las vías apoptóticas.

La presencia de *Toxoplasma gondii* en el interior de las células inhibe la apoptosis. En concreto, se ha visto que se inhibe la apoptosis mediada por células T citotóxicas. Esto lo consiguen a través de la activación de NF- $\kappa$ B conduciendo a una producción mayor de inhibidores de la apoptosis como IAP-1 e IAP-2.

Se ha encontrado también que *Leishmania donovani* inhibe la apoptosis de la célula hospedadora. El tratamiento de los macrófagos con lipofosfoglicano (LPG) del parásito también induce este efecto. Se ha descrito la activación de la vía PI3K por promastigotes de *Leishmania*.

En infecciones con *Trypanosoma cruzi* y *L. major*, se inhibe la apoptosis induciendo la expresión de HSP65 de la célula hospedadora.

La cruzipain, un factor soluble producido por *T. cruzi* induce un aumento de Bcl-2, una proteína antiapoptótica.

#### 5. La muerte celular programada en organismos parásitos unicelulares.

Como se ha mencionado la PCD (*Programmed cell death*) es esencial para el desarrollo, la

homeostasis y la defensa de organismos multicelulares. Sin embargo, su función en organismos unicelulares es cuestionable, pues va a conducir a la muerte del organismo completo, y resulta un contrasentido pensar que el “suicidio” puede tener una ventaja para un organismo.

La PCD en **organismos unicelulares** va a ser esencial para la supervivencia de las colonias o poblaciones. Además, en estos organismos va a presentar funciones adaptativas como el control de recursos (muerte de algunas células para liberar recursos al medio), el mantenimiento de la homeostasis poblacional y la eliminación de células dañadas o infectadas en la colonia.

También se cree que la PCD puede presentar un papel importante en procesos de diferenciación celular.

Para los **organismos parásitos**, la PCD puede verse como un mecanismo de autorregulación de la virulencia. La muerte rápida del hospedador puede resultar desastrosa para el propio parásito pues puede limitar su capacidad de propagación. Así, la muerte activada por la densidad del parásito puede resultar beneficiosa para la supervivencia de la población de parásitos. Sin embargo, estos argumentos no sirven para explicar por qué los parásitos mueren por PCD y no por necrosis.

La razón parece estar en que la fagocitosis de parásitos necróticos por macrófagos, contrario a lo que ocurre tras la fagocitosis de parásitos apoptóticos, provoca una respuesta inflamatoria en los fagocitos. Éstos producen citoquinas pro-inflamatorias como el TNF- $\alpha$  y el IFN- $\gamma$ . En cambio, los macrófagos que han fagocitado células que mueren por apoptosis secretan citoquinas anti-inflamatorias, tales como la IL-10 y TGF- $\beta$ , que van a atenuar las respuestas inmunitarias frente al parásito. Así, se ha visto que promastigotes moribundos de *Leishmania*, que exponen fosfatidilserina (PS) en la cara externa de la membrana (hecho característico de un proceso apoptótico), inducen la liberación de TGF- $\beta$  por parte de los fagocitos. Esto parece ser esencial para que el resto de la población establezca la infección, dado que la inoculación de promastigotes, seleccionados por tener un bajo contenido de PS en la membrana externa, en ratones produce una respuesta inflamatoria que conduce a la muerte de toda la población de parásitos. Datos recientes indican que PS está ausente (o presente en cantidades indetectables) en los promastigotes de *Leishmania*. Todo indicaría que la unión de anexina V, que se emplea para detectar PS en membrana, sería con fosfolípido de *Leishmania*.

Una cuestión que queda por resolver es si la muerte de los parásitos es por un proceso de apoptosis o de autofagia. La autofagia fue descrita inicialmente en células eucariotas como un mecanismo de salvamento que se induce por falta de nutrientes o estrés oxidativo. La autodigestión controlada de material celular, incluidos orgánulos, puede proveer de energía a las células para su supervivencia durante varios días. Sin embargo, si las condiciones no mejoran, la autodigestión continúa y, eventualmente, puede conducir a una muerte celular autofágica (Figura 15) que tiene muchas similitudes con la muerte apoptótica.

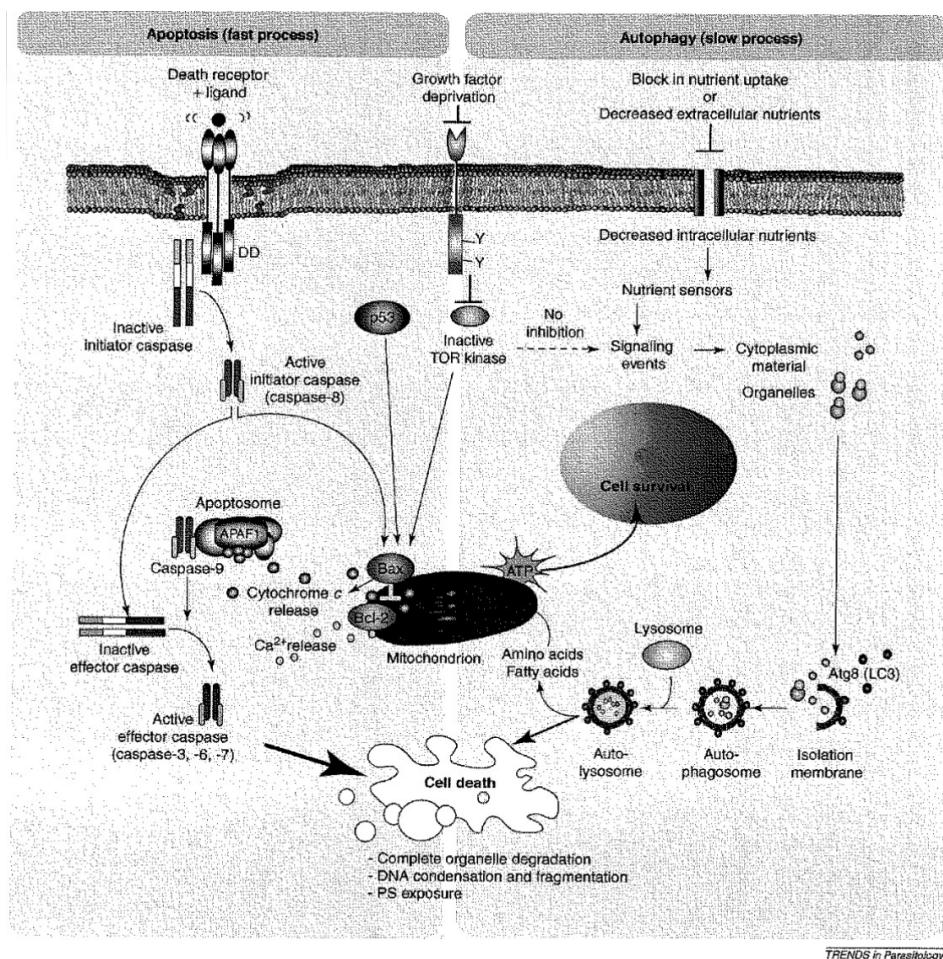


Figura 15. Comparación de apoptosis y autofagia. Bruchhaus et al. (2007)

La cuestión se plantea porque los factores típicos de los procesos apoptóticos (receptores, caspasas, miembros de la familia Bcl-2, p53, etc.) no se encuentran en los protozoos parásitos analizados. Por otro lado, se ha visto que factores autofágicos (Factores que inducen la muerte celular por autofagia) tales como la presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS, Reactive oxygen species) o la falta de nutrientes, son buenos inductores de muerte celular en protozoos parásitos. Además, reguladores específicos de la autofagia, como son TOR-kinasa (TOR, Target of rapamycin) y Atg8 (Autophagy-specific gene 8) se encuentran codificados en los genomas de estos parásitos.

Además, por su importancia como mecanismo de resistencia frente a la falta de nutrientes, la autofagia se considera un proceso que debió aparecer ya en el ancestro común a todos los eucariotas: LECA (Last Eukaryotic Common Ancestor).

Además, existe una conservación muy significativa de las proteínas implicadas en el proceso entre todos los eucariotas.

Por otro lado, como se ilustra en varios capítulos de la asignatura, la autofagia es utilizada por diversos tipos celulares del hospedador como mecanismo de defensa frente a infecciones intracelulares; y, en consecuencia, los patógenos han debido evolucionar estrategias para interferir sobre este mecanismo celular

## **6. Los exosomas: vehículos de comunicación entre parásito y hospedador.**

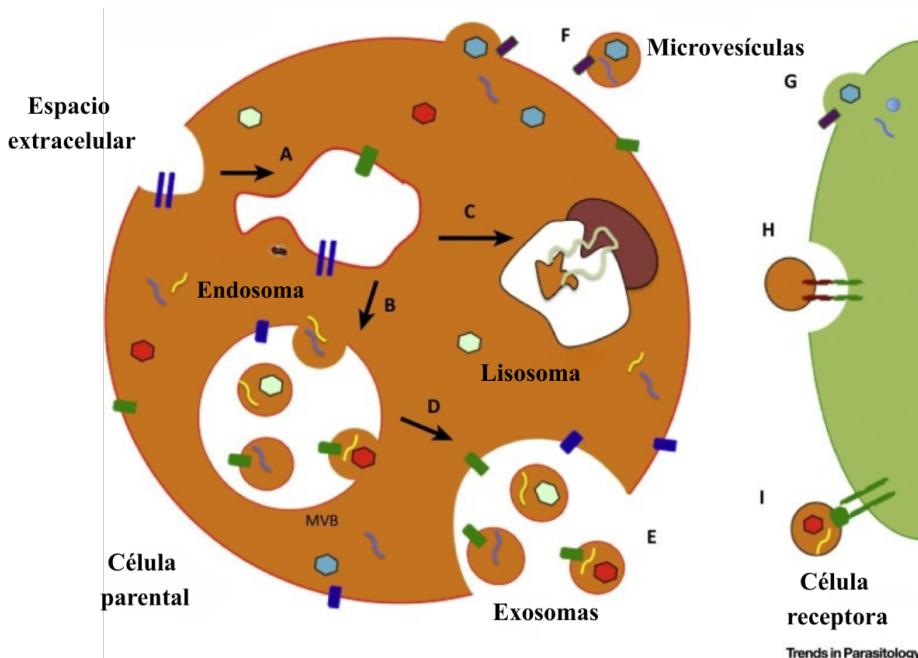
Las vesículas extracelulares (VEs) han emergido como un mecanismo ubicuo para la transferencia de información entre células y organismos.

En los mamíferos, las EVs son un mecanismo para la comunicación célula-a-célula que ocurre bien a través de la estimulación directa de receptores sobre la superficie celular y/o mediante la transferencia de material genético, proteínas y lípidos. Según las guías MISEV2018 de la International Society for Extracellular Vesicles, actualmente se recomienda utilizar el término general “EVs” o “VEs”, ya que en la mayoría de los casos no es posible demostrar con certeza su origen exacto como exosomas o microvesículas.

Los exosomas son vesículas de un tamaño de 40-100 nm derivados de la vía endocítica, y que son liberados por la mayoría de los tipos celulares. Su biogénesis se ilustra en la (Figura 16).

A nivel de los endosomas tardíos, los exosomas se generan mediante un proceso de gemación hacia el interior, que arrastra o captura contenidos citoplasmáticos que acaban en el interior de vesículas intraluminales. Cuando estos endosomas (denominados cuerpos multivesiculares o MVB (*multivesicular body*)) se fusionan con la membrana plasmática, las vesículas intraluminales son liberadas al espacio extracelular, y éstas constituyen los exosomas.

Las microvesículas son unas estructuras que se producen como gemación desde la membrana plasmática, que incorporan lípidos y proteínas de superficie y con un tamaño que puede alcanzar 1 µm. Aunque su biogénesis es diferente, pueden confundirse con exosomas.



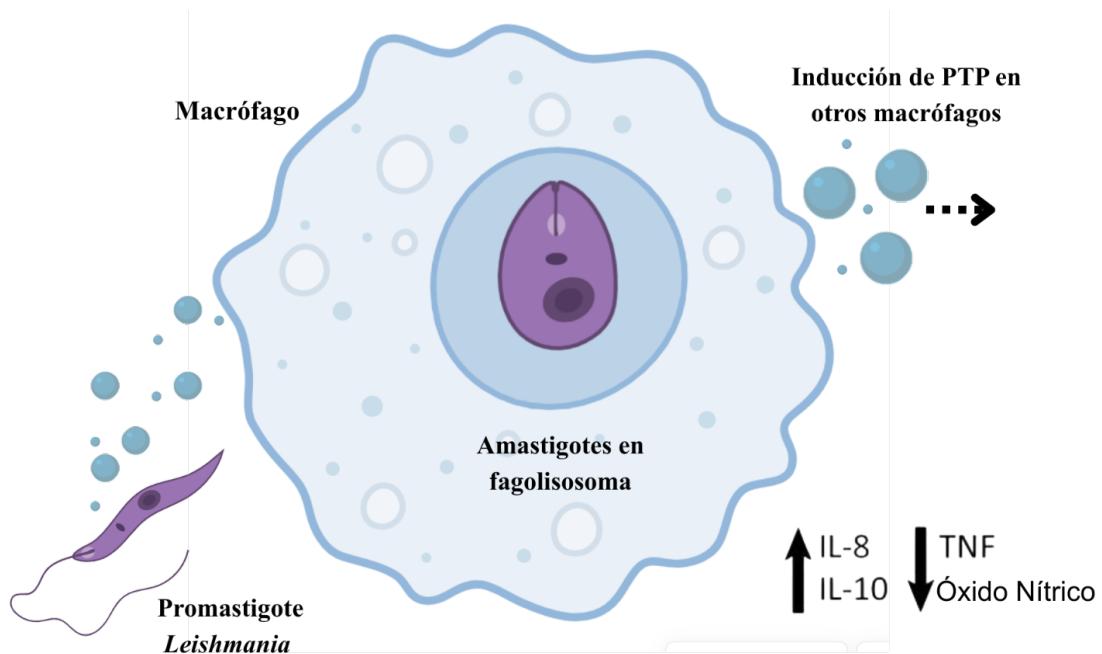
**Figura 16.** Formación de exosomas y microvesículas y sus rutas de interacción. **A.**

Formación del endosoma temprano, incorporando moléculas citosólicas.**B.** Maduración a endosoma tardío con gemación interna y generación de(cuerpos multivesiculares (MVB).**C.** Fusión del MVB con el lisosoma y degradación del contenido.**D.** Fusión del MVB con la membrana plasmática y liberación de los exosomas.**E.** Exosomas liberados al espacio extracelular.**F.** Formación de microvesículas por gemación directa de la membrana plasmática. **G.** Fusión directa de EVs con la membrana de la célula receptora.**H.** Endocitosis mediada por receptor tras interacción EV–receptor.**I.** Señalización por interacción ligando–receptor sin internalización de la vesícula.

Los exosomas fueron primeramente descritos en 1983 en reticulocitos como un mecanismo para la liberación de receptores de transferrina durante la maduración de estas células. En 1996 se encontró que los linfocitos B secretaban este tipo de vesículas, conteniendo moléculas MHC y antígenos, por lo que empezaron a considerarse como estructuras implicadas en la comunicación entre células del sistema inmunitario. Con el tiempo, se ha comprobado que las EVs pueden transportar ARNs no codificantes (miARN, IncARN, fragmentos de tRNA) y, en algunos casos, ADN, lo que amplía su impacto regulador.

Desde entonces, su presencia se ha demostrado en muchos casos y se han implicado también en procesos patológicos, tales como el cáncer, ya que se ha visto que algunas células tumorales secretan exosomas que transportan oncogenes. Actualmente, los exosomas y otras VEs han pasado a formar parte y ser estudiados en análisis clínicos como biomarcadores de diagnóstico, así como de su posible utilidad para el desarrollo de métodos terapéuticos tales como la liberación de

fármacos o el desarrollo de vacunas. Pero también se ha encontrado que muchos parásitos, entre ellos los protistas, liberan exosomas (Fig. M). Así, por ejemplo, se ha visto que el parásito *Leishmania* libera exosomas que, al fusionarse con las células del hospedador, y liberar sus contenidos, van a inducir la secreción de IL-8 y otras citoquinas en macrófagos (Figura 17). Esta citoquina actúa reclutando a los neutrófilos, que al fagocitar al parásito servirían para que el parásito accediera a los macrófagos que fagocitarían a los neutrófilos infectados. Por otro lado, se ha encontrado que la inoculación en ratones con exosomas obtenidos en cultivos de *Leishmania* van a promover que una infección subsiguiente con el parásito resulte más patogénica, al aumentar la producción de IL-10 y dirigir la respuesta hacia el tipo Th2. Otros estudios han mostrado que las EVs de *Leishmania* transportan factores de virulencia y, en algunos casos, genes asociados a resistencia a fármacos, actuando como vehículos de transferencia entre parásitos y contribuyendo a su adaptación.

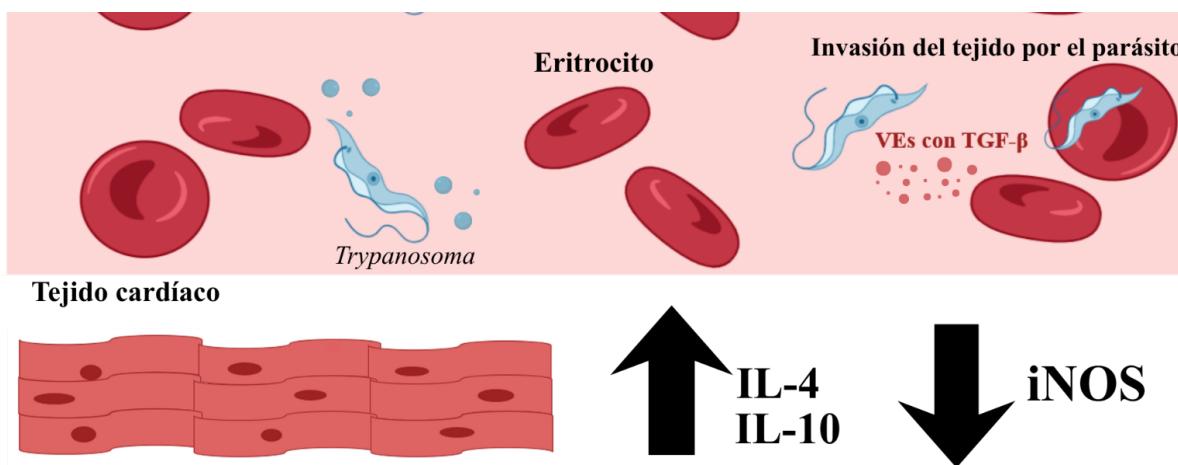


**Figura 17.** Exosomas de *Leishmania* y monocitos infectados aumentan la expresión de IL-8 e IL-10 y disminuyen la del TNF en células huésped. Modificada de Coakley et al., (2015).

En *Trypanosoma cruzi* también se ha descrito la liberación de VEs y exosomas, que contienen moléculas asociadas con virulencia e inmunomodulación. Así, por ejemplo, se ha visto que la inoculación con estas microvesículas, y tras la

subsiguiente infección con el parásito, los ratones presentan infecciones mayores del tejido cardíaco y una polarización de la respuesta inmunitaria hacia el tipo Th2, con la presencia de altos niveles de IL-4 e IL-10 y una disminución en los niveles de iNOS (*inducible nitric oxide synthase*) (Figura 18). Estos datos sugieren un papel de estas microvesículas en facilitar la multiplicación y diseminación del parásito.

En estudios más recientes, se ha demostrado que las EVs de tripmastigotes alteran vías de ubiquitinación y apoptosis en cardiomocitos, contribuyendo al daño cardíaco crónico característico de la enfermedad de Chagas.

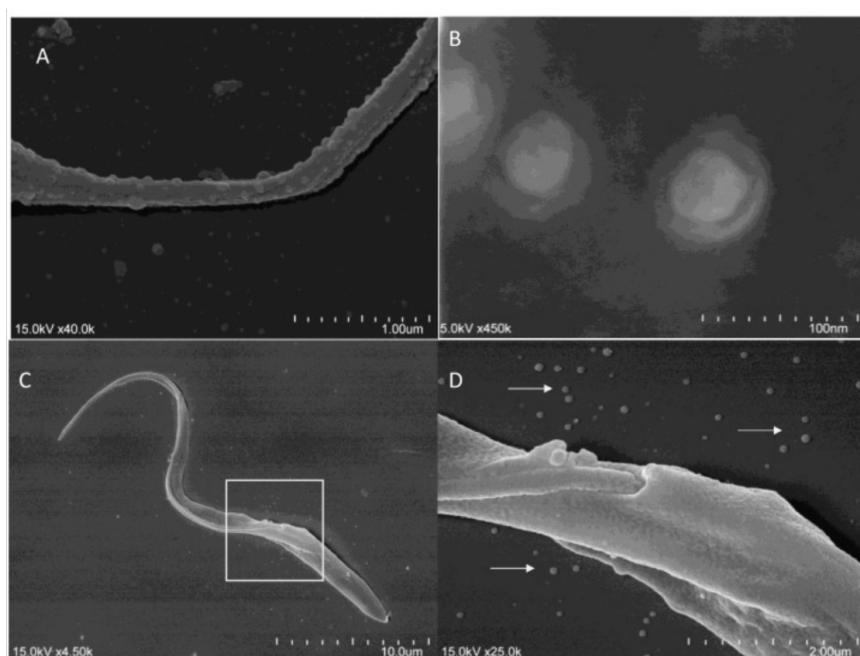


**Figura 18.** Microvesículas liberadas por tripmastigotes de *Trypanosoma cruzi* promoviendo polarización Th2 ( $\uparrow$ IL-4/IL-10,  $\downarrow$ iNOS) y facilitando la invasión del tejido cardíaco; eritrocitos y linfocitos infectados liberan VEs con TGF- $\beta$ . Modificada de Coakley et al., (2015).

Además de directamente secretar exosomas y microvesículas, algunos parásitos intracelulares también inducen la liberación de exosomas por parte de las células que infectan. Posiblemente el caso más documentado es el que tiene lugar en eritrocitos infectados con el parásito de la malaria *Plasmodium falciparum*, que producen microvesículas que una vez fagocitadas por monocitos van a inducir la secreción de citoquinas inflamatorias tales como IL-1b, IL-6 e IL-12. Se postula que estas citoquinas podrían promover una activación de las células endoteliales para la expresión de moléculas de adhesión en su superficie y favorecer la interacción con los eritrocitos infectados, lo que aumentaría el secuestro de eritrocitos en la microvasculatura.

Además de la manipulación de la respuesta inmunitaria del hospedador, las VEs también parecer servir como mecanismo de comunicación entre parásitos. Por ejemplo, se ha documentado que el tráfico de microvesículas entre eritrocitos infectados por *P. falciparum* va a inducir el paso de diferenciación hacia la formación de los estadios sexuales (gametocitos), fundamentales para la transmisión al insecto vector. Asimismo, otros estudios han documentado que VEs, secretadas por eritrocitos infectados por parásitos transgénicos de *P. falciparum* son capaces de transferir, bajo condiciones de presión de fármacos, DNA codificante para un marcador de resistencia a fármaco a células infectadas por parásitos sensibles a la droga.

La producción de vesículas extracelulares en otros tripanosomátidos, como *Leishmania* y *Trypanosoma cruzi*, ha sido confirmada mediante microscopía electrónica (Figura 19)



**Figura 19.** Microscopía electrónica de barrido mostrando vesículas extracelulares (EVs) en tripanosomátidos. **(A)** Gemación de EVs en el flagelo de *Leishmania infantum*. **(B)** EVs purificadas de promastigotes de *L. infantum*. **(C)** Epimastigote de *Trypanosoma cruzi*. **(D)** Ampliación del recuadro en C con EVs derivadas del epimastigote (Rodrigues et al., 2025).

Al igual que los parásitos han adquirido la capacidad de secretar exosomas para interferir con el hospedador, no es extraño que el hospedador utilice también estas

estructuras como un mecanismo de defensa frente a los agentes infecciosos. Así, por ejemplo, se ha visto que exosomas producidos por macrófagos infectados por *Mycobacterium bovis* son capaces de promover la activación de células dendríticas y generar una respuesta de linfocitos T específicos frente a la bacteria. Resultados similares se han encontrado con una vacuna basada en exosomas procedentes de células dendríticas que habían sido incubadas con *L. major*, que genera una inmunidad protectora Th1.

Según aumentemos nuestro conocimiento sobre las propiedades bioquímicas de los exosomas y sobre cómo sus cargas operan, seguramente se puedan emplear para el tratamiento de las enfermedades infecciosas, a modo de vacunas, dado que los exosomas contienen proteínas de los parásitos que pueden servir como inmunógenos. Por otro lado, la obtención de exosomas presentes en el suero de los pacientes y la identificación de las moléculas transportadas en ellos podrían ser un método muy específico de diagnóstico.

## REFERENCIAS

- Barrett, M.P., Kyle, D.E., Sibley, L.D., Radke, J.B. and Tarleton, R.L.** (2019). Protozoan persister-like cells and drug treatment failure. *Nat. Rev. Microbiol.* 17: 607–620.
- Bonola, I. F., Irigoyen, M. E., Vera, L. I., Campero, A., Hamdan, A.** (2014) Estrés oxidante: el sistema enzimático glutatión y la salud bucal. *Ciencias Clínicas* 15(1): 2-8.
- Borst, P. y Ouellette, M.** (1995) New mechanisms of drug resistance in parasitic protozoa. *Annu. Rev. Microbiol.* 49: 427-460.
- Bhattacharya, A., Fernandez-Prada, C., Alonso, G. D., & Biswas, A.** (2022). Signaling in stress sensing and resistance in parasitic protozoa. *Frontiers In Cellular And Infection Microbiology*, 12, 962047.
- Bruchhaus, I., Roeder, T., Rennenberg, A. and Heussler, V.T.** (2007) Protozoan parasites: programmed cell death as a mechanism of parasitism. *Trends Parasitol.* 23:376-383.

- Carmen, J.C., and Sinai, A.P.** (2007) Suicide prevention: disruption of apoptotic pathways by protozoan parasites. *Mol. Microbiol.* 64: 904-916.
- Cerutti, A., Blanchard, N., & Besteiro, S.** (2020). The Bradyzoite: A Key Developmental Stage for the Persistence and Pathogenesis of Toxoplasmosis. *Pathogens*, 9(3), 234.
- Coakley, G., Maizels, R.M. and Buck, A.H.** (2015). Exosomes and Other Extracellular Vesicles: The New Communicators in Parasite Infections. *Trends Parasitol.* 31: 477-489.
- Desale, H., Herrera, C., & Dumonteil, E.** (2024). El análisis del transcriptoma de amastigotos de *Trypanosoma cruzi* revela poblaciones heterogéneas con parásitos replicantes y latentes. *Microbios e infección*, 26(1-2), 105240.
- Douianne, N., Dong, G., Douanne, M., Olivier, M., & Fernandez-Prada, C.** (2020). Unravelling the proteomic signature of extracellular vesicles released by drug-resistant *Leishmania infantum* parasites. *PLoS neglected tropical diseases*, 14(7), e0008439.
- Gomez, A., Retana Moreira, L., Kronenberger, T. et al.** (2023) Extracellular vesicles of trypomastigotes of *Trypanosoma cruzi* induce changes in ubiquitin-related processes, cell-signaling pathways and apoptosis. *Sci Rep* 13, 7618.
- Heussler, V.T., Küenzi, P. and Rottenberg, S.** (2001) Inhibition of apoptosis by intracellular protozoan parasites. *Int. J. Parasitol.* 31: 1166-1176.
- Madeo, F., Eisemberg, T., Pietrocola, F., Kroemer, G.** (2018) Spermidine in health and disease. *Science* 359, eaan2788 .
- Maher, S. P., Bakowski, M. A., Vantaux, A., Flannery, E. L., Andolina, C., Gupta, M.** (2025). A drug repurposing approach reveals targetable epigenetic pathways in *Plasmodium vivax* hypnozoites. *eLife*, 13.
- Morand S. (2015).** Ecología evolutiva de la diversidad parásica: Desde determinantes de la riqueza de especies parásitas hasta la diversificación de hospedadores. *Revista internacional de parasitología*. 4(1), 80–87.
- Payandeh, Z., Tangruksa, B., Synnergren, J., Heydarkhan-Hagvall, S., Nordin, J. Z., Andaloussi, S. E., Borén, J., Wiseman, J., Bohlooly-Y, M., Lindfors, L., & Valadi, H.** (2024). Extracellular vesicles transport RNA between cells: Unraveling their dual role in diagnostics and therapeutics. *Molecular Aspects Of Medicine*, 99, 101302.

- Pramanik, P.K., Alam, M.N., Roy Chowdhury, D., and Chakraborti, T.** (2019). Drug Resistance in Protozoan Parasites: An Incessant Wrestle for Survival. *J Glob Antimicrob Resist* 18, 1–11.
- Rao, S. J., Meleppattu, S., & Pal, J. K.** (2016). A GCN2-Like eIF2 $\alpha$  Kinase (LdeK1) of Leishmania donovani and Its Possible Role in Stress Response.
- Rodrigues, A., Weber, J. I., Durães-Oliveira, J., Moreno, C., Ferla, M., Aires Pereira, M. de, Valério-Bolas, A., Freitas, B. E. de, Nunes, T., Antunes, W. T., Alexandre-Pires, G., Pereira da Fonseca, I. and Santos-Gomes, G. M.** (2025). Extracellular Vesicles Derived from Trypanosomatids: The Key to Decoding Host-Parasite Communication. *International journal of molecular sciences* 26, 4302.
- Romano, P. S., Akematsu, T., Besteiro, S., Bindschedler, A., Carruthers, V. B., Chahine, Z., Coppens, I., Descoteaux, A., Lopes Alberto Duque, T., He, C. Y., Heussler, V., Le Roch, K. G., Li, F.-J., Perrone Bezerra de Menezes, J., Menna-Barreto, R. F. S., Mottram, J. C., Schmuckli-Maurer, J., Turk, B., Tavares Veras, P. S., Salassa, B. N. and Vanrell, M. C.** (2023). Autophagy in protists and their hosts: When, how and why? *Autophagy reports* 2, 2149211.
- Tarannum, A., Rodríguez-Almonacid, C. C., Salazar-Bravo, J., & Karamysheva, Z. N.** (2023). Mecanismos moleculares de persistencia en parásitos protozoos. *Microorganismos*, 11(9), 2248.
- Vielma, J. R.** (2004). Diagnóstico y quimioterapia de la enfermedad de chagas
- Walker, G., Dorrell, R.G., Schlacht, A. and Dacks, J.B.** (2011) Eukaryotic systematics: a user's guide for cell biologists and parasitologists. *Parasitology* 138: 1638-1663.
- Zhang, M., Gallego-Delgado, J., Fernandez-Arias, C., Waters, N. C., Rodriguez, A., Tsuji, M., Wek, R. C., Nussenzweig, V., & Sullivan, W. J., Jr** (2017). Inhibiting the Plasmodium eIF2 $\alpha$  Kinase PK4 Prevents Artemisinin-Induced Latency. *Cell host & microbe*, 22(6)

