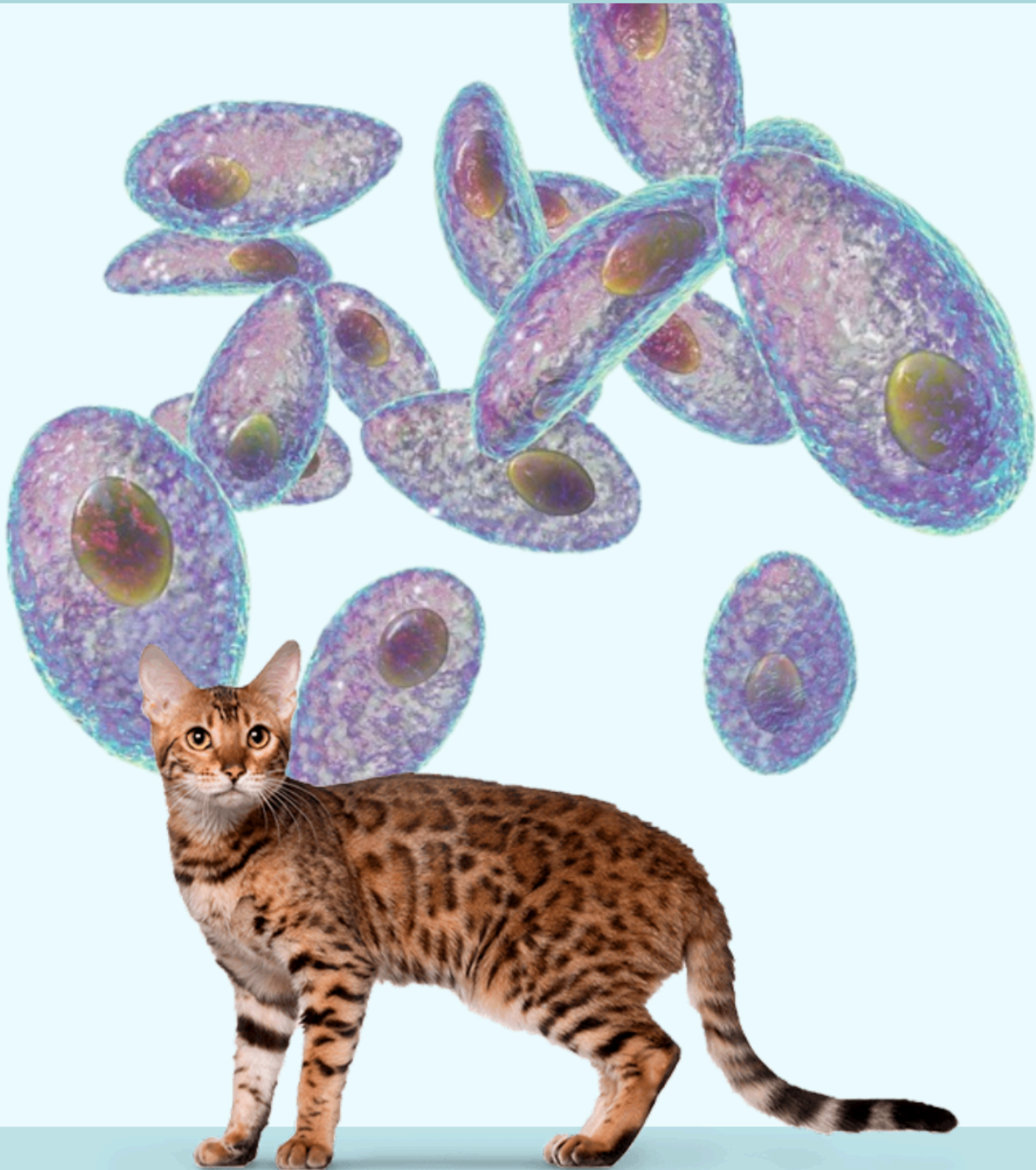


# Toxoplasma gondii



**Microbiología clínica**

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

Pablo Fernández Moret, Carlota Gómez Manzano, Celia Jaén Blázquez,  
Candela Rodríguez de León Pulgar, Aarón de la Cruz Marcos

## ÍNDICE

1. Introducción.....	3
2. Biología.....	5
2.1. Ciclo asexual.....	5
2.2. Ciclo sexual.....	9
2.3. Infección congénita.....	12
3. Factores que afectan la severidad de la enfermedad.....	13
4. Anclaje e invasión de la célula hospedadora.....	14
4.1. Movimiento por deslizamiento e invasión celular.....	16
5. Respuesta inmunológica frente a Toxoplasma y establecimiento de la infección crónica.....	21
5.1. La respuesta inmunitaria en el modelo ratón.....	25
6. Diagnóstico.....	30
7. Quimioterapia.....	32
7.2. Sulfadiacina.....	33
7.3. Clindamicina.....	33
7.4. Espiramicina.....	33
7.5. Atovacona (Atovaquone).....	33

## 1. Introducción.

*Toxoplasma gondii* fue descubierto en 1908 antes de saberse que causaba enfermedad en humanos. Fue encontrado en un roedor del desierto llamado gundis (*Ctenodactylus gondi*) y, según estudios recientes, se cree que pudo expandirse en parte gracias a las aves migratorias y al comercio transatlántico de esclavos, que favoreció la migración de gatos domésticos, ratas y ratones. Desde entonces el parásito se encontró en casi todas las partes del mundo en muchas especies de mamíferos y en aves.

El primer caso congénito de toxoplasmosis fue descrito en 1939 y el primer caso en adultos fue diagnosticado en 1940. Su ciclo de vida no fue establecido hasta 1969, cuando se demostró que su hospedador definitivo son los felinos (gatos), donde tiene lugar la reproducción sexual.

*T. gondii* es uno de los protozoos parásitos más exitosos, dado que se estima que está infectando de forma crónica del 10-90% de las personas (25-30% de promedio), dependiendo de la región geográfica (ver Tabla 1). Su prevalencia varía ampliamente de una región a otra debido a diferencias en la dieta, la higiene, los hábitos, la susceptibilidad del hospedador y el clima. Es mayor en zonas con climas cálidos y húmedos y a menores altitudes ya que mejora la supervivencia de los ooquistes. Sin embargo, a pesar de las mejoras en los métodos diagnósticos en los últimos años, muchos países siguen careciendo de sistemas de vigilancia adecuados, por lo que los datos de prevalencia suelen ser limitados o estar desactualizados.

Continentes y países	Año	Seropositividad (%)
<b>Europa Occidental</b>		
Austria	1998	43
Bélgica	1997	50
Francia	2001	Hasta 75
Alemania	2004	26-54
Italia	2001	18-60
Países Bajos	2004	40.5
España	2004	28.6
Suiza	1995	46
<b>Escandinavia</b>		
Dinamarca	1999	27.8
Finlandia	1995	20.3
Noruega	1998	10.9
Suecia	2001	14-29.4
<b>Europa del Este y Europa Central</b>		
Croacia	2000	38.1
Polonia	2001	46.4-58.5
Eslovenia	2002	34
Reino Unido	1998	57-93
Yugoslavia	1992	23-33
<b>América del Norte</b>		
Estados Unidos	2004	16-40
<b>América Central</b>		
Costa Rica	1996	76
Cuba	1993	60
México	2001	35
Panamá	1988	90 (a los 60 años de edad)
<b>América del Sur</b>		
Argentina	2001	72
Brasil	2001	59
Indias Occidentales	1991	29.7
<b>Sudeste Asiático</b>		
Indonesia	2000	58*
Malasia	2004	44.8
Tailandia	1992, 1997, 2000, 2001	2.3-21.9

\*Ratio hombre:mujer = 63:52

**Tabla 1. Tasas de seropositividad en Europa, América y el Sudeste Asiático (Sukthana, 2006).**

Además, la infección por *Toxoplasma* ha sido descrita en más de 350 especies de mamíferos y aves. También se ha probado su presencia en 31 de las 39 especies de felinos que existen en el mundo.

Un hecho destacable es que las infecciones por *Toxoplasma*, por lo general, no van a comprometer la salud del hospedador.

El gran éxito de *T. gondii* radica en su habilidad por invadir cualquier célula nucleada de humanos y de cualquier animal de sangre caliente (mamíferos y aves). *T. gondii* puede infectar cualquier mamífero y cualquier tipo de célula dentro de un individuo. Ningún otro parásito (virus, bacteria, hongo o helminto) iguala a *T. gondii* en su diversidad de rango de hospedador o su falta de especificidad de sitio dentro del hospedador.

Por eso, una de las principales estrategias para reducir el impacto de la toxoplasmosis en humanos sería intervenir sobre los reservorios animales, lo cual requiere la colaboración entre distintas disciplinas como la medicina, la salud pública, la veterinaria, las ciencias ambientales, etc.

La toxoplasmosis es normalmente una infección asintomática que persiste a lo largo de la vida. En la mayoría de las infecciones primarias, la toxoplasmosis es benigna, causa síntomas similares a resfriados moderados antes de pasar a un estado crónico de larga duración que típicamente permanece subclínico. Sin embargo, estudios recientes han mostrado la existencia de una cierta correlación entre las infecciones crónicas por *Toxoplasma* y la aparición de trastornos de comportamiento y desórdenes neurológicos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar ya que, este parásito con frecuencia se enquista en el interior de neuronas y células gliales (como astrocitos) del sistema nervioso central, lo cual induce neuroinflamación, disfunción de la barrera hematoencefálica, un aumento en la producción de ácido quinurénico y alteraciones en neurotransmisores como dopamina y glutamato, todos ellos implicados en la fisiopatología de la esquizofrenia y otros trastornos de comportamiento.

Sin embargo, la transmisión vertical de la madre al feto puede conllevar graves consecuencias, incluido el aborto. Asimismo, en pacientes con inmunodeficiencias, tales como aquellos que sufren de SIDA, o aquellos que reciben trasplantes de órganos o quimioterapia anticancerígena agresiva, las infecciones persistentes de *T. gondii* pueden reactivarse y eventualmente conducir a desenlaces fatales. En estos individuos, bien una infección primaria con *Toxoplasma* o la reactivación de quistes latentes, puede producir encefalitis y toxoplasmosis pulmonar. Siendo la encefalitis causa de elevada mortalidad.

La transición entre infección aguda y crónica es acompañada por una conversión de estado por la que el parásito cambia de la forma taquizoito de alta replicación que es lítica a la forma bradizoito de crecimiento lento que está contenida en quistes tisulares de larga duración. Los términos “taqui” y “bradi” derivan del griego y significan rápido y lento, respectivamente.

La toxoplasmosis es controlada por una respuesta inmunitaria vigorosa mediada por células capaces de matar a las células infectadas y parásitos. La presencia continuada de esta respuesta agresiva se piensa que impide la reactivación e impide el desarrollo de patología en el hospedador crónicamente infectado.

Así, en el hombre la parasitación se produce la mayor parte de las veces de forma asintomática; por tanto, la infección es la regla y la enfermedad la excepción.



## 2. Biología.

Este parásito pertenece, al igual que *Plasmodium*, al grupo de los Apicomplexa, que tienen como característica estructural la presencia de orgánulos secretores en el extremo apical. Los parásitos apicomplejos constituyen un amplio grupo de eucariotas unicelulares, conformado a su vez por cinco grupos filogenéticamente distintos: eugregarinas, criptosporidios, hemosporidios, piroplasmóridos y coccidios. Además de su conocido papel como patógenos de humanos y animales, los apicomplejos destacan por presentar modos de división celular extremadamente variables, como la endodiogénesis (endo = interno; dio = dos; génesis = producción).

Su ciclo de vida de *T. gondii* se reparte entre sus dos tipos de hospedadores, el intermediario, donde se desarrolla el ciclo asexual, y el definitivo, donde tiene lugar el ciclo sexual (Fig. 1).

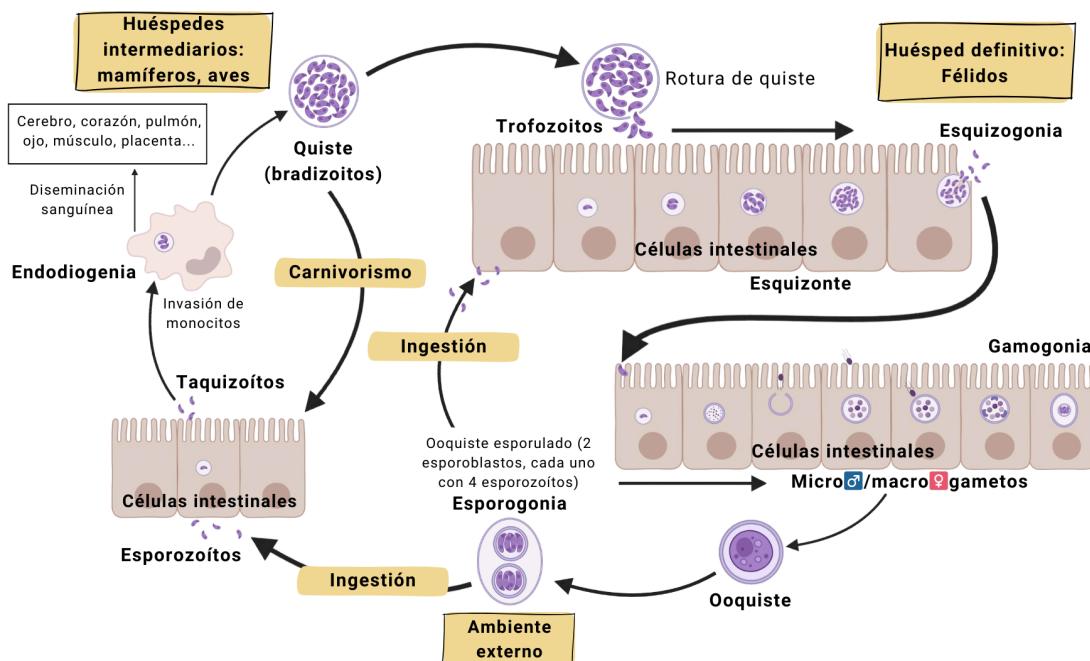


Figura 1. Ciclo de vida de *Toxoplasma gondii*.

### 2.1. Ciclo asexual.

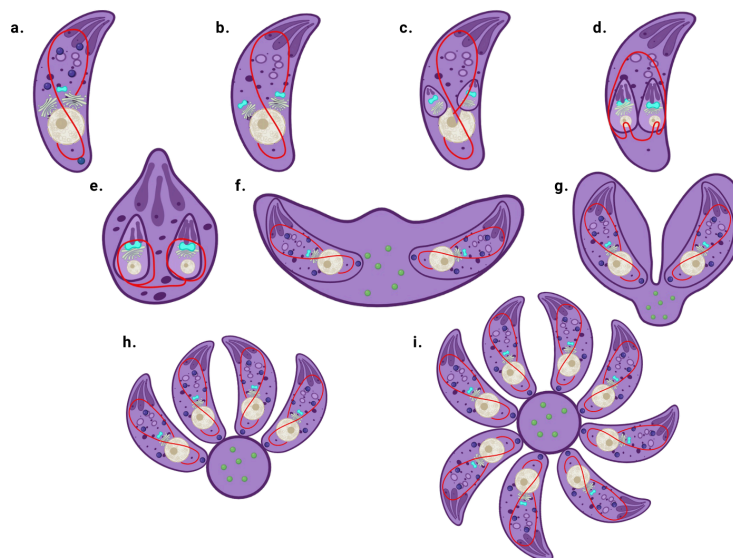
La infección frecuentemente se inicia con la ingestión de quistes contenidos en comidas crudas o poco cocinadas. Además, la infección puede ocurrir por la ingestión de comida o agua contaminada con oocistos procedentes de las heces de gatos que experimentan una infección activa. También se han dado casos de infección adquiridas tras el trasplante de órganos.

La pared del quiste o el oocisto es rota en el intestino delgado por acción de las enzimas digestivas del hospedador liberándose los bradizoitos o los esporozoitos, respectivamente. Estos infectan el epitelio intestinal diferenciándose en la etapa taquizoito. Los taquizoitos se replican rápidamente mediante endodiogénesis dentro de cualquier clase de célula y se diseminan por todo el organismo. Las células dendríticas y los macrófagos

subyacentes a la lámina basal del intestino son células que van a contribuir a la diseminación del parásito por el organismo.

El taquizoito es una forma de crecimiento rápido que define la fase aguda de la toxoplasmosis, durante la cual los taquizoitos se distribuyen a todos los tejidos y órganos. También pueden atravesar la placenta y son, por tanto, responsables de la toxoplasmosis congénita. El feto en desarrollo puede infectarse a través de la placenta si la madre experimenta una infección aguda durante el embarazo.

El ciclo de división produce rosetas de organismos llamados taquizoitos. Este parásito presenta un modo muy peculiar de realizar la división celular, conocido como endodiogénesis, una forma de división celular binaria por la cual, en el interior de la célula madre, se forman dos células hijas mediante gemación interna, que terminan consumiendo los contenidos de la célula madre (Fig. 2). La división comienza con la duplicación del aparato de Golgi, siguiendo por la duplicación de los centrómeros. A continuación, las células hijas emergen al tiempo que se forma el citoesqueleto cortical, que sirve de esqueleto donde los orgánulos formados o procedentes de la célula madre se van anclando. La segregación de los cromosomas duplicados durante la mitosis ocurre en el interior del núcleo, por lo que se denomina mitosis cerrada. Existe un periodo prolongado en el que los complejos de membrana interna (IMC) de la madre y de las hijas coexisten dentro de la misma célula.

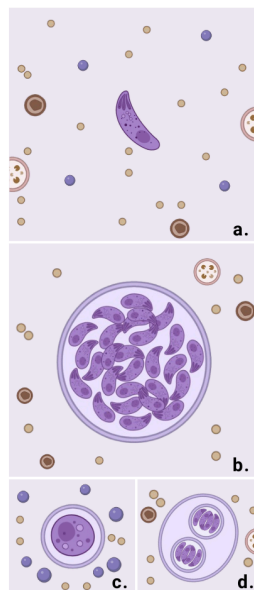


**Figura 2. Secuencia de eventos de la división por endodiogénesis.** a, b) El complejo de Golgi y el apicoplasto son los primeros orgánulos en dividirse. c) El núcleo adopta una forma de herradura. Comienzan a formarse dos nuevos complejos apicales. d) La película interna crece y rodea las estructuras de las células hijas, incluido el núcleo. e) La mitocondria es el último orgánulo en separarse entre las células hijas. En este punto, el complejo apical de la célula madre aún se mantiene. f) Las dos células hijas emergen y la membrana externa de la célula madre se incorpora. El complejo apical de la célula madre desaparece. g) Las dos células hijas permanecen unidas al cuerpo residual, donde comienzan a acumularse los acidocalcisomas (verde). h) El proceso se repite hasta que se forma una roseta de parásitos (i).

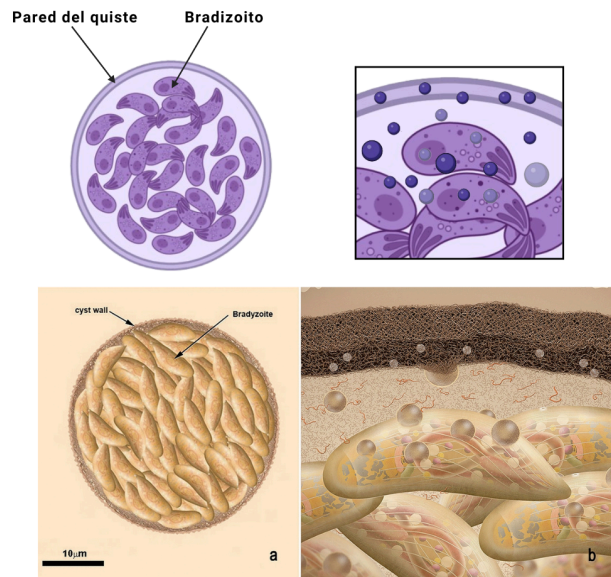
Aunque ahora se sabe que *T. gondii* posee un conjunto completo de las fases del ciclo celular, análisis recientes usando ubiquitinación fluorescente revelaron que estas fases están organizadas de manera inusual. Solo la fase G1 parece inalterada, mientras que las fases S, G2, M y la citocinesis muestran un solapamiento temporal significativo y, a menudo, pueden ocurrir simultáneamente.

Tras varios ciclos de división del parásito se produce la lisis de la célula hospedadora. Los taquizoitos liberados van a infectar a diversos tipos celulares, repitiéndose así el ciclo. Se trata de un parásito intracelular obligado.

Según se va desarrollando la resistencia del hospedador se va disminuyendo la tasa de reproducción de *T. gondii*, lo que conduce a la formación de quistes. Estos empiezan a formarse 7-10 días después de la infección. Estos se localizan fundamentalmente en el cerebro y en la musculatura estriada, donde pueden persistir durante décadas. La replicación ocurre lentamente dentro del quiste, produciendo cientos, o incluso miles, de bradizoitos que se encuentran densamente empaquetados dentro de los quistes (Figs. 3 y 4). Los bradizoitos tienen un metabolismo basal, bien adaptado para la supervivencia. Además, tienen una gran resistencia a la pepsina ácida lo que permite su transmisión por ingestión. También los bradizoitos son resistentes a los fármacos empleados para el tratamiento de la toxoplasmosis durante la fase aguda.



**Figura 3. Etapas biológicas de *Toxoplasma gondii*.** a) Taquizoito. b) Quiste con bradizoitos empaquetados en su interior. c) Ooquiste no esporulado (c) y esporulado (d).



**Figura 4. Esquema de un quiste tisular de *Toxoplasma gondii*.** a) La pared del quiste es gruesa y filamentososa. Cada quiste puede contener cientos de bradizoitos. b) Vista ampliada del quiste tisular. El quiste está rodeado por una membrana y, por debajo de esta, se deposita la pared del quiste. Tanto los componentes de la pared del quiste como la matriz quística, son secretados por los bradizoitos (Attias et al., 2020).

La formación de quistes define la fase crónica del ciclo asexual. Los quistes pueden permanecer durmientes dentro de los tejidos del hospedador durante toda la vida, y son infectivos si son consumidos. La formación del quiste coincide en el tiempo con el desarrollo de inmunidad frente a la infección. La pared del quiste supone una separación efectiva del parásito frente al hospedador, y no se observa la aparición de reacciones inflamatorias.

El exquistamiento ocurre en el hospedador si los mecanismos de defensa son reducidos o suprimidos. Los bradizoitos detectan cambios en la composición iónica extracelular y la ausencia de una presión inmunológica efectiva y, antes de la ruptura del quiste, inician el proceso de conversión a taquizoitos, lo que facilita la diseminación y la aparición de toxoplasmosis aguda en el hospedador inmunosuprimido.

## 2.2. Ciclo sexual.

El ciclo sexual de *T. gondii* ocurre sólo en felinos, y tiene lugar en el intestino. El gato, por ejemplo, puede resultar infectado cuando come alimentos infectados (como podría ser un ratón) que contienen quistes o también por ingestión de ooquistes. Tras la ingestión de los quistes presentes en los tejidos, la pared del quiste es destruida por las enzimas gástricas. Los bradizoitos o los esporozoitos colonizan los enterocitos donde se diferencian, primero en trofozoitos y después en esquizontes que se caracterizan por contener varios núcleos, y dos días después se generan los merozoitos, dentro de los esquizontes (Fig. 5). Siguiendo la replicación, los merozoitos rompen las células epiteliales infectadas e invaden a las adyacentes. Después de 2-4 ciclos de replicación, algunos merozoitos se diferencian en células pre-sexuales llamadas macrogametocitos (femenino) y microgametocitos (masculino).

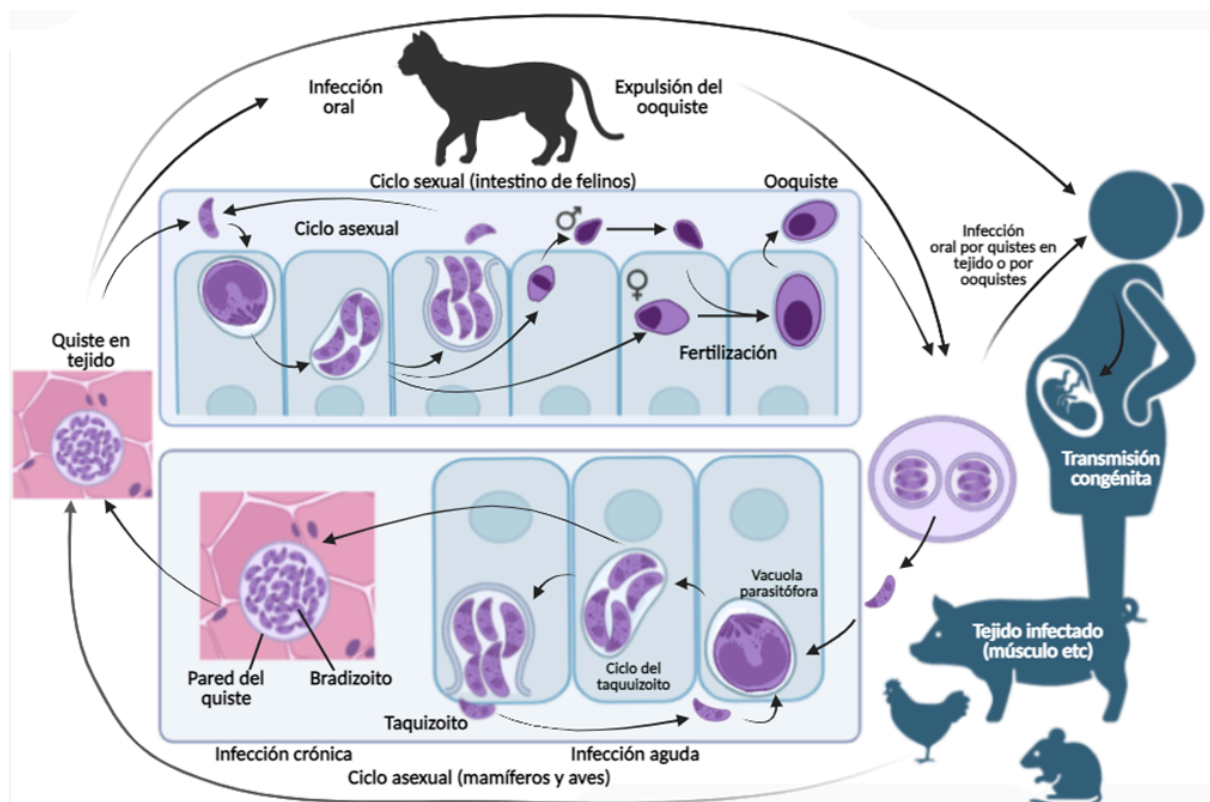
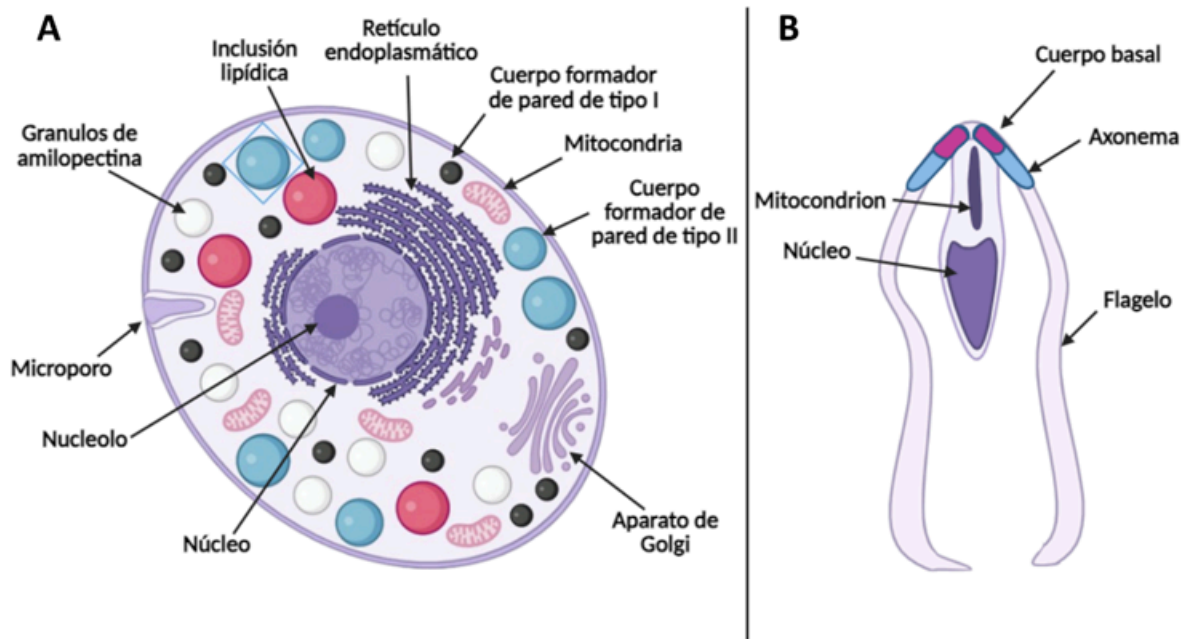


Figura 5. Ciclo de vida de *Toxoplasma gondii*.

Los macrogametos se forman por diferenciación de un merozoito (macrogametocito), y contienen estructuras de reserva como son cuerpos lipídicos e inclusiones de amilopectina (Fig. 6).

Cada microgametocito se va a dividir para producir un gran número de microgametos, que tienen forma alargada (6  $\mu\text{m}$  de longitud y 2  $\mu\text{m}$  de ancho), poseen un núcleo con cromatina muy condensada, dos cuerpos basales y sus respectivos flagelos situados en la parte anterior y una mitocondria (Fig. 6)



**Figura 6. A) Macrogameto de *Toxoplasma gondii* en sección transversal con sus respectivas estructuras. B) Microgameto de *Toxoplasma gondii* en sección longitudinal con sus respectivas estructuras.**

Después de la fusión del microgameto y el macrogameto se forma el ooquiste inmaduro, que es liberado de la célula hospedadora y excretado en las heces del gato. Una vez en el medio ambiente se induce la diferenciación (esporulación). La primera división implica una reducción meiótica y se van a formar dos esporoblastos, cada uno de ellos se divide a continuación hasta originar cuatro esporozoitos haploides. La liberación de ooquistes ocurre de 3 a 7 días después de la ingestión de los tejidos con quistes y puede continuar hasta 20 días después. Los gatos infectados pueden liberar hasta 20 millones de ooquistes en las heces cada día. Los ooquistes pueden infectar un amplio rango de hospedadores intermediarios, cualquier animal de sangre caliente (mamíferos o aves). Los ooquistes también son infectivos para los gatos, aunque menos eficientemente.

En el suelo, medio ambiente, se produce la maduración del ooquiste (proceso que es activado después de ser excretado por el gato) transformándose en el ooquiste esporulado, que contiene los esporozoitos infecciosos. Estos ooquistes infecciosos pueden sobrevivir en un ambiente húmedo durante meses o incluso años, gracias a la existencia de una pared muy gruesa compuesta de varias capas que protege al parásito de daños mecánicos y químicos (Fig. 3). Los ooquistes resisten una congelación moderada y también temperaturas moderadamente altas (60°C). Resisten también a los tratamientos químicos y físicos que se emplean normalmente en las plantas de tratamiento de aguas, incluyendo la cloración y el tratamiento con ozono. También se ha visto que los ooquistes pueden mantenerse viables e infecciosos en ostras y mejillones.

El ciclo asexual también puede ocurrir en los hospedadores felinos.

Así, en resumen, *T. gondii* se propaga mitóticamente como una célula haploide durante la mayor parte de su ciclo de vida. La fase diploide sólo se observa en las células





por tanto, de transmisión del parásito al hospedador definitivo. Se ha documentado que estos cambios conductuales se asocian con la presencia de quistes en regiones cerebrales implicadas en la respuesta al miedo, como la amígdala basolateral, así como con modificaciones en la liberación de dopamina y en la regulación epigenética de genes neuronales. Aún está en debate si la manipulación comportamental es un efecto adaptativo del parásito o una consecuencia secundaria de la inflamación crónica cerebral.

### 2.3. Infección congénita.

La infección congénita supone el mayor número de casos de enfermedad debida a la infección por *Toxoplasma* en humanos. Cuando la infección primaria es adquirida por una mujer embarazada, los taquizoitos pueden colonizar los tejidos placentarios durante el proceso de diseminación, y desde allí pueden alcanzar al feto. Esto último ocurre en un 30% de los casos. Si bien, la madre es totalmente asintomática.

La disminución de la seroprevalencia de toxoplasmosis en los países industrializados es un hecho que podría tener consecuencias, no fáciles de predecir, en cuanto al riesgo de adquisición de la infección por *Toxoplasma* durante el embarazo. A primera vista, una menor seroprevalencia supone un aumento del porcentaje de mujeres embarazadas susceptibles de experimentar una infección primaria y, en consecuencia, de una transmisión congénita a sus fetos. Sin embargo, la menor presencia del parásito en el ambiente disminuye el riesgo global de adquisición de la infección durante el embarazo.

La frecuencia de la transmisión vertical y la severidad del daño fetal dependen del momento del embarazo en el que tenga lugar la infección de la madre. La placenta desempeña un papel clave en el proceso, dado que es, por un lado, la barrera destinada a proteger al feto y, por otro, un tejido blanco para la multiplicación del parásito. La barrera placentaria es más eficiente al comienzo del embarazo, de tal manera que son menos del 10% de los casos de toxoplasmosis congénita que ocurren durante el primer trimestre. Sin embargo, la barrera placentaria se va haciendo más permeable según avanza el embarazo, lo que permite la transmisión del parásito en el 30% de los casos durante el 2º trimestre y del 60-70% en el tercer trimestre. Sin embargo, la severidad de la infección del feto se correlaciona de forma inversa con el periodo de gestación; así, el 80% de los neonatos son asintomáticos si la infección ocurre durante el tercer trimestre de gestación. Sin embargo, cuando la transmisión transplacentaria ocurre durante el primer trimestre, las consecuencias en el desarrollo fetal son graves, a menudo conducen a anomalías en el desarrollo e incluso al aborto. Los órganos más afectados son el cerebro (hidrocefalia y retraso mental) y los ojos (ceguera).

### 3. Factores que afectan la severidad de la enfermedad.

En ratones, la inoculación de taquizoitos o bradizoitos conduce a una infección aguda que puede conducir a la muerte si se suministra un elevado inóculo. La causa de la muerte durante la infección aguda está relacionada con la alta parasitemia y subsiguiente inflamación y necrosis del pulmón, hígado y sistema nervioso central. Así, la parasitemia y la mortalidad son proporcionales al tamaño del inóculo.

Cuando se emplean dosis menores, se observan infecciones agudas que son eficientemente controladas por un sistema inmunitario vigoroso que conduce a las infecciones crónicas de larga duración.

La susceptibilidad a la toxoplasmosis varía de acuerdo con las diferentes especies de hospedadores. Ratones, conejos y hámsteres son bastante susceptibles.

Entre los animales domésticos, abortos debidos a toxoplasmosis ocurren en cerdos, ovejas y cabras, mientras que las vacas y caballos son más resistentes a la infección y tienen muy pequeñas tasas de prevalencia de la infección por *T. gondii*.

La susceptibilidad varía con el estado del sistema inmunitario, así los animales jóvenes son más susceptibles que los adultos de la misma especie. Esto tiende a ser particularmente agudo en neonatos y en parte explica la patología severa que con frecuencia acompaña a las infecciones congénitas.

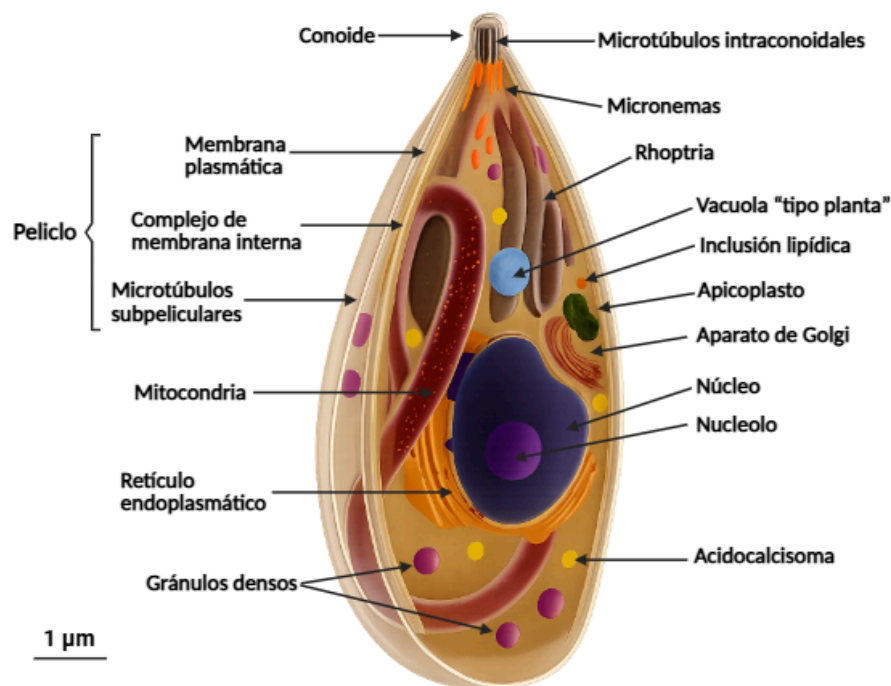
También se ha observado que existen grandes diferencias en virulencia entre las diversas cepas y aislados de *T. gondii*, aunque sólo existe una especie en el género *Toxoplasma*. Estas diferencias en virulencia van acompañadas por diferencias genotípicas. Actualmente, *T. gondii* se subdivide en tres linajes (I, II y III) aunque el hecho de que este parásito puede tener recombinación sexual justifica la existencia de una gran variabilidad dentro de la especie como consecuencia de cruces entre linajes diferentes.

El grado de virulencia se determina de forma experimental utilizando ratones que son inoculados con diferentes cantidades de taquizoitos por vía intraperitoneal. Así los aislados del tipo I de *T. gondii* son altamente virulentos, y producen la muerte de los ratones en menos de 10 días tras la inoculación de menos de 10 taquizoitos, las cepas tipo II tienen una virulencia intermedia, mientras que las tipo III son consideradas avirulentas, pues los ratones sobreviven a inóculos mayores de 1000 taquizoitos. Las cepas tipo II son las causantes de la mayoría de las infecciones producidas en Europa y América del norte, mientras que las cepas tipo III son raras en infecciones en humanos.

#### 4. Anclaje e invasión de la célula hospedadora.

Aunque *T. gondii* tiene la capacidad de promover su internalización por cualquier célula nucleada, las células más frecuentemente infectadas son los macrófagos, las células epiteliales, las células musculares y las neuronas.

*Toxoplasma* entra en las células hospedadoras por un proceso activo de invasión, en el que están implicados orgánulos secretores especiales (Fig. 8). En primer lugar, los micronemas (*micronemes*) son gránulos pequeños con forma de cigarrillo que se restringen a la zona apical de la célula. A continuación, los rhoptrios (*rhoptries*) son orgánulos largos (2-3  $\mu\text{m}$ ) con forma de “porra” que están conectados por finos conductos al polo apical del parásito, concretamente, cada taquizoito tiene unas 12 de estas estructuras. Por último, los gránulos densos son orgánulos esféricos que están distribuidos por toda la célula.



**Figura 8. Sección longitudinal de un taquizoito de *T. gondii*. Se señalan sus principales estructuras y orgánulos. Escala: 1  $\mu\text{m}$ .**

Cada compartimento tiene su propio complemento de proteínas cuya función es consistente con el momento de su liberación. Así, los micronemas son los primeros en liberar sus contenidos (proteínas MICs) durante el proceso de anclaje-invasión; después, según procede el proceso de invasión, los rhoptrios liberan sus contenidos (proteínas ROP y RON), y finalmente los gránulos densos descargan sus contenidos (proteínas GRAs) cuando la invasión está esencialmente completada (Fig. 9).

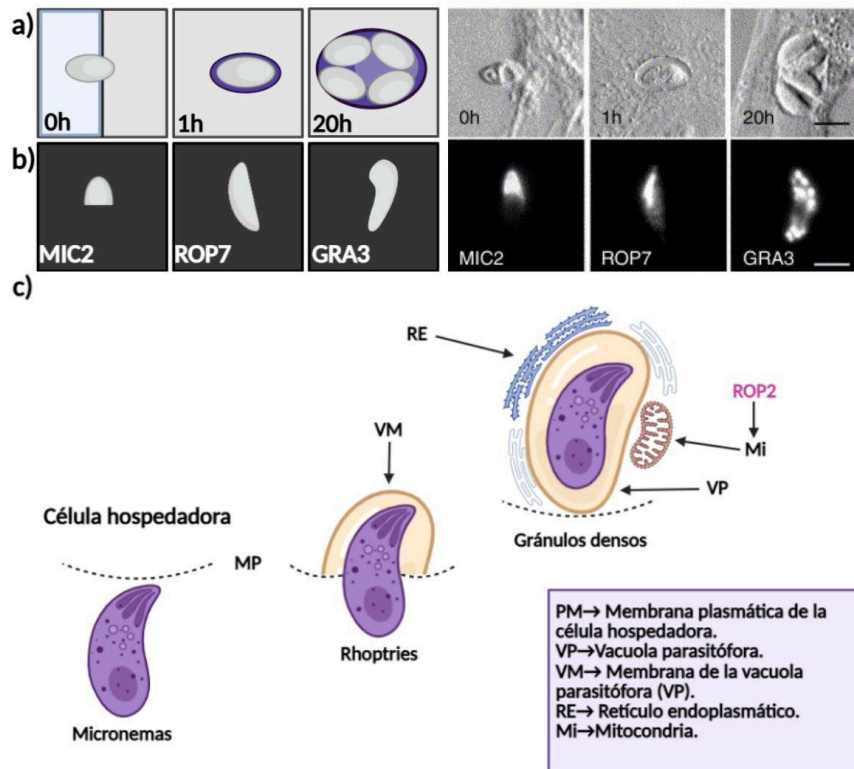


Figura 9. (a) Microscopía que muestra la adhesión del parásito (0 h) y el desarrollo en una vacuola de un parásito (1 h) y de cuatro parásitos (20 h) en fibroblastos de prepucio humano. (b) Microscopía de inmunofluorescencia que muestra la distribución de micronemas (MIC2), roptrias (ROP7) y gránulos densos (GRA3) en un parásito liberado. (c) Exocitosis secuencial de micronemas, roptrias y gránulos densos durante la invasión de la célula hospedadora.

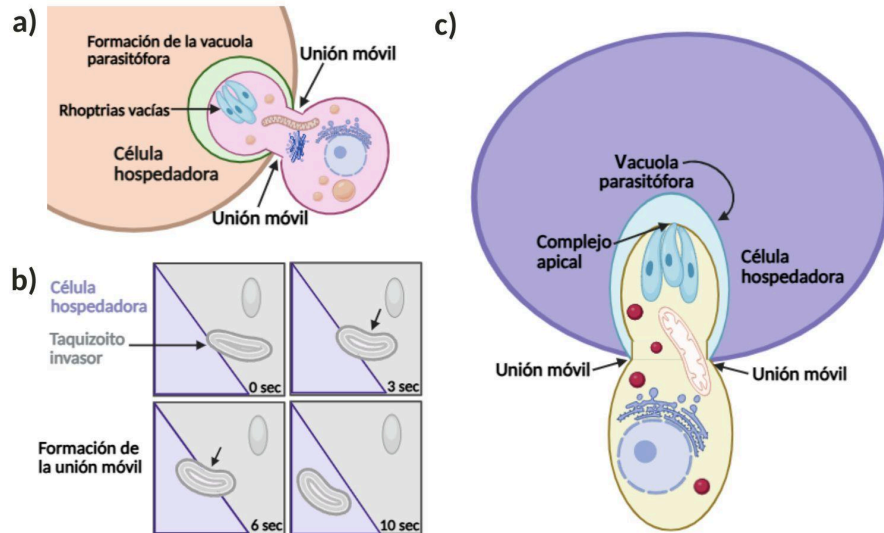
*T. gondii* forma parte de los Alveolados (*Alveolates*), un grupo de eucariotas que se caracteriza por la presencia de un complejo de membrana interna (*inner membrane complex*, IMC) que consiste en una capa continua de vesículas membranosas aplastadas que se localizan justamente debajo de la membrana plasmática. Concretamente, en los Apicomplexa esta estructura trimembranosa se denomina peliclo (*pellicle*) y está formada por dos membranas del IMC y la membrana plasmática del parásito (plasmalema). La única interrupción de este complejo se produce en el microporo (Fig. 8), que se considera un sitio activo de endocitosis.

Este parásito, además de mitocondria, presenta otro orgánulo de origen endosimbiótico denominado apicoplasto. Este orgánulo contiene una doble membrana, un genoma de 35-kb y la maquinaria para la traducción de algunas proteínas. Se piensa que el apicoplasto estaría relacionado evolutivamente con los cloroplastos de plantas. Por su parte, la mitocondria tiene una estructura filiforme de unas 10  $\mu\text{m}$  de diámetro que ocupa gran parte del citoplasma (Fig. 8).

Debido a la rápida propagación *in vitro* e *in vivo* de la etapa taquizoito, la mayor parte de los estudios han sido realizados sobre esta fase.

#### 4.1. Movimiento por deslizamiento e invasión celular.

Mediante microscopía electrónica se ha demostrado que la invasión se produce de una forma polarizada, siempre comenzando por el extremo apical. La entrada es rápida (15-30 segundos) y se observa una constricción en el cuerpo del parásito mientras atraviesa la membrana de la célula hospedadora (Fig. 10), lo que sugiere que el proceso debe ser diferente a los procesos endocíticos normales de la célula hospedadora.



**Figura 10. (a)** Invasión de la célula hospedadora por *Toxoplasma gondii* mostrando la secreción de roptries, la formación de la vacuola parasitófora y la unión móvil (MJ) durante la entrada del parásito. **(b)** Imágenes de un vídeo de *T. gondii* invadiendo un fibroblasto humano. Los tiempos se indican en la esquina inferior derecha y la constricción del parásito al atravesar el citoesqueleto del hospedador se señala con flechas. **(c)** Invasión de un taquizoito de *T. gondii* en una célula HeLa.

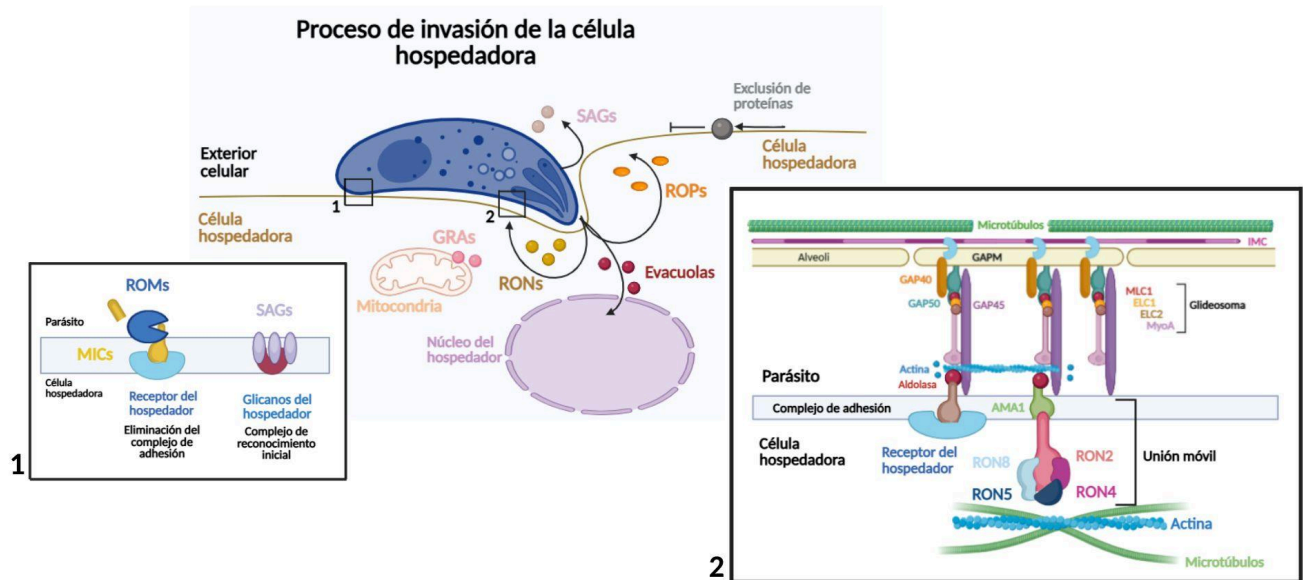
Estos parásitos intracelulares obligados, al igual que otros miembros del filo Apicomplexa, poseen un mecanismo muy peculiar de invasión basado en deslizamiento dependiente de un motor de actina y miosina. Además, este mecanismo hace que estos parásitos, carentes de estructuras especializadas en la locomoción (cilios, flagelos o pseudópodos) se desplacen muy rápido sobre estructuras sólidas (1-10  $\mu\text{m}/\text{seg}$ ).

Una observación que resultó fundamental para vislumbrar el mecanismo de motilidad fue la de que partículas depositadas sobre la superficie de formas invasivas se movían rápidamente hacia la parte posterior del parásito.

Las adhesinas son proteínas del parásito que se almacenan en los micronemas, situados en la parte apical, y que se liberan cuando el parásito detecta señales para invadir. Gracias al motor de actina-miosina, las adhesinas se desplazan hacia la parte posterior del parásito. Por ejemplo, después de la secreción de las adhesinas MIC2 de *Toxoplasma* se observa que estas son translocadas al polo posterior. Ambos procesos son inhibidos por la citocalasina D, lo cual demuestra una implicación del citoesqueleto de actina para el proceso de translocación.



En las figuras 11 y 12 se muestra la estructura que presenta el glideosoma, el complejo multiproteico responsable del movimiento de estos parásitos, y que desempeña un papel fundamental en la invasión. Este motor está compuesto por una miosina particular, MyoA (perteneciente a la clase XIV de miosinas, propia de parásitos del filum Apicomplexa), que forma un complejo con las proteínas GAPs (*glideosome-associated proteins*) como GAP40, GAP45 y GAP50.



**Figura 11. Motilidad de invasión y composición del glideosoma.** (1) Liberación inicial de adhesión y adherencia. (2) Composición del glideosoma y la unión móvil y mecanismo de adhesión y motilidad deslizante. Abreviaturas: AMA1, antígeno de membrana apical 1; ELC, cadena ligera esencial; GAP, proteína asociada al glideosoma; IMC, complejo de membrana interna; MIC, proteína de micronema; MLC, cadena ligera de miosina; MyoA, miosina A; RON, proteína del cuello del roptrio; ROM, proteína del bulbo del roptrio; SAG, antígeno de superficie anclado a glicosilfosfatidilinositol (GPI).

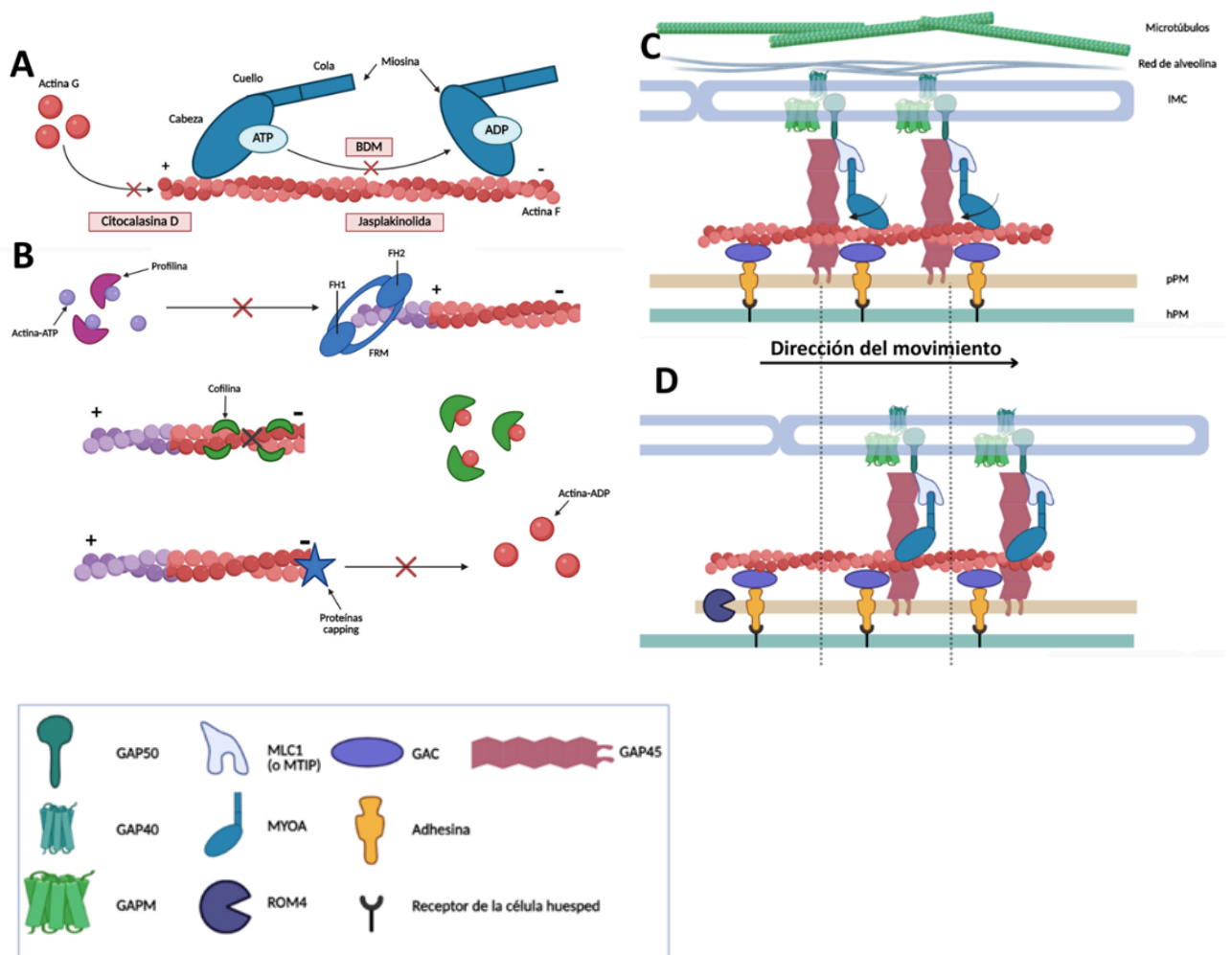
Por un lado, GAP40 y GAP50 actúan de anclaje de MyoA al complejo de membrana interna (IMC) que está compuesto de cisternas membranosas aplanadas y una red filamentosa de proteínas. Mientras que GAP45 interacciona simultáneamente con la membrana plasmática y la membrana externa del IMC a través de modificaciones lipídicas (acilaciones) que le permiten anclarse a las membranas. Posiblemente su función sea la de mantener constante la distancia entre ambas membranas y así el complejo motor pueda establecer una asociación efectiva con los filamentos de actina.

Además, el glideosoma contiene una cadena ligera de miosina MLC1 (*myosin light chain 1*) y dos cadenas ligeras esenciales ELC1 and ELC2 (*essential light chains*) que regulan la actividad del motor.

Asimismo, para la movilidad se requiere de un proceso dinámico de polimerización de actina. Esto es facilitado por proteínas denominadas forminas (FRMs) (Fig. 12). El dominio cabeza de MyoA convierte la energía química liberada por la hidrólisis de ATP en movimiento direccional sobre la fibra de actina (Fig. 13).

Para la movilidad por deslizamiento del parásito, los micronemas secretan porciones membranas que contienen proteínas transmembrana. Estas proteínas quedan insertadas en la membrana del parásito e interaccionan con receptores extracelulares sobre células o componentes de la matriz extracelular. Entre los complejos adhesina que son liberados se encuentra TgMIC1 (*Toxoplasma gondii* Microneme Protein 1), que une un ácido siálico sobre las células del hospedador.

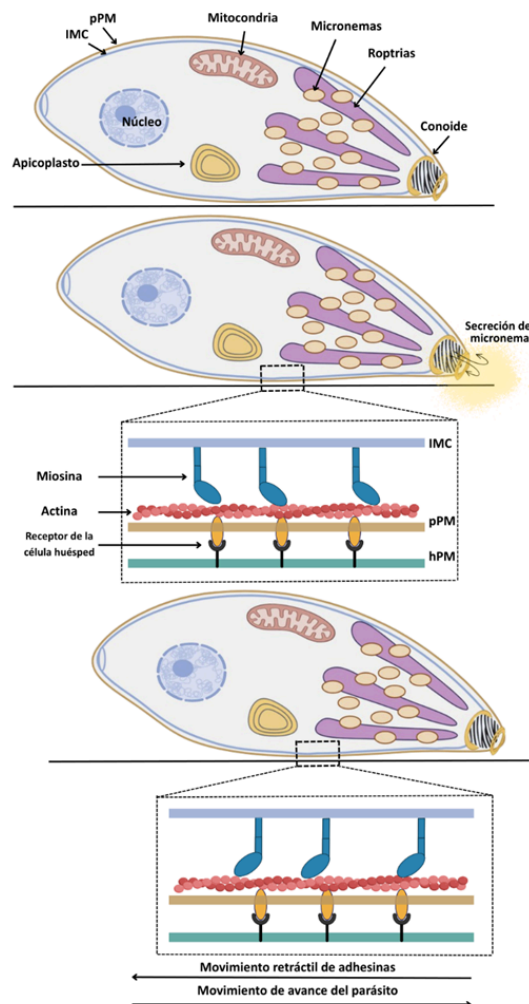
Por otro lado, para que el movimiento de MyoA sea efectivo, la proteína debe estar anclada a una estructura con cierta rigidez. Esto parece ocurrir a través de la interacción de GAP50 con unas proteínas transmembrana denominadas GAPM, que interaccionan a su vez con el citoesqueleto subyacente al complejo IMC (Fig. 12). De esta forma se consigue la rigidez necesaria para que MyoA funcione correctamente.



**Figura 12. A)** Fármacos utilizados para identificar la participación de la actina y la miosina en la motilidad y la invasión de taquizoítos de *Toxoplasma gondii*. (BDM: butanodiona monoxima). **B)** Dinámica de filamentos de actina en *Toxoplasma gondii*. (FRM: forminas) **C)** Complejo de motilidad (MLC1: cadena ligera de la miosina; IMC: complejo de membrana interna; pPM: membrana plasmática del parásito; hPM: membrana plasmática del huésped). **D)** Avance del parásito por el cambio conformacional del dominio de la cabeza de miosina.

Durante mucho tiempo se pensó que el complejo adhesina, a través del extremo C-terminal de MIC, interaccionaba con la fructosa 1,6-fosfato aldolasa, que a su vez estaría interaccionando con el citoesqueleto de actina. Sin embargo, estudios recientes han descartado que la aldolasa esté realizando este papel estructural de unión al citoesqueleto, pues la delección del gen no produce un bloqueo de la invasión. En estudios posteriores se encontró que el papel postulado para la aldolasa lo desempeña una proteína grande con repeticiones tipo armadillo, a la que se le ha denominado GAC (*glideosome-associated connector*). GAC se une a la F-actina y también se une a la adhesina TgMIC2. Esta proteína es secretada en la zona apical, lugar donde también está ocurriendo la polimerización de actina por parte de la formina FRM1 (Fig. 12).

Tras la adhesión inicial del parásito a la célula hospedadora mediado por adhesinas, el complejo adhesina AMA1/ROM es liberado por exocitosis mediada por calcio en el extremo apical del parásito como un complejo que queda insertado en la membrana del parásito. La secreción de AMA1 promueve la reorientación del parásito que conduce a que la parte apical del parásito quede perpendicular a la superficie de la célula.



**Figura 13. Modelo general de la motilidad de desplazamiento en Apicomplexa.** pPM: membrana plasmática del parásito; hPM: membrana plasmática de la célula huésped; IMC: complejo de membrana interna.

Por un lado, las moléculas del complejo ROM (RON 2, RON 4, RON 5 y RON 8) se insertan en la membrana plasmática de la célula que va a ser invadida. Mientras que AMA1 está anclada a la membrana plasmática del parásito, generando lo que se denomina el complejo de unión móvil (*moving junction*, MJ).

El complejo de unión móvil se trata de una estructura multiproteica que conecta la membrana del parásito y la membrana plasmática del huésped. De manera que, durante la invasión, el MJ migra a lo largo del parásito. La proteína RON8 parece mediar el contacto entre el complejo MJ y el citoesqueleto de la célula hospedadora (Fig. 11).

El anclaje del dominio extracelular del complejo MJ a la membrana celular, combinado con la acción concertada del complejo motor, impulsa al parásito hacia adelante. Los filamentos de actina se polimerizan debajo de la membrana plasmática y proveen de un punto de apoyo para la translocación de MyoA. Este motor de actina-miosina sería el que provee de la fuerza mecánica al proceso de invasión. Por tanto, la polimerización de la actina y el “gatear” de la miosina A sobre el esqueleto de actina (F-actina) serían los responsables del movimiento.

Estos complejos MJ se mueven hacia el polo posterior de los parásitos, lo que conduce a que el parásito quede dentro de una vacuola en el interior de la célula hospedadora. Al final del proceso de invasión, varias proteasas cortan las proteínas MIC, rompiendo la interacción fuerte entre las membranas del parásito y la célula hospedadora. Además de la invasión, el glideosoma interviene en la salida desde las células infectadas y en la migración en el espacio extracelular.

Durante la invasión, que se produce dentro de un periodo de 20-30 s, la membrana plasmática del hospedador se invagina formando una vacuola que rodea al parásito. En el proceso, como consecuencia de la distorsión que produce el complejo MJ sobre la membrana de la célula, la mayoría de las proteínas de membrana son excluidas según se forma la vacuola. Como resultado, la vacuola carece de proteínas necesarias para el reconocimiento por parte de la maquinaria de fusión de membranas de la célula. El resultado es que la vacuola parasitófora mantiene un pH neutro y permanece separada de las vías de tráfico endocítico y exocítico de la célula.

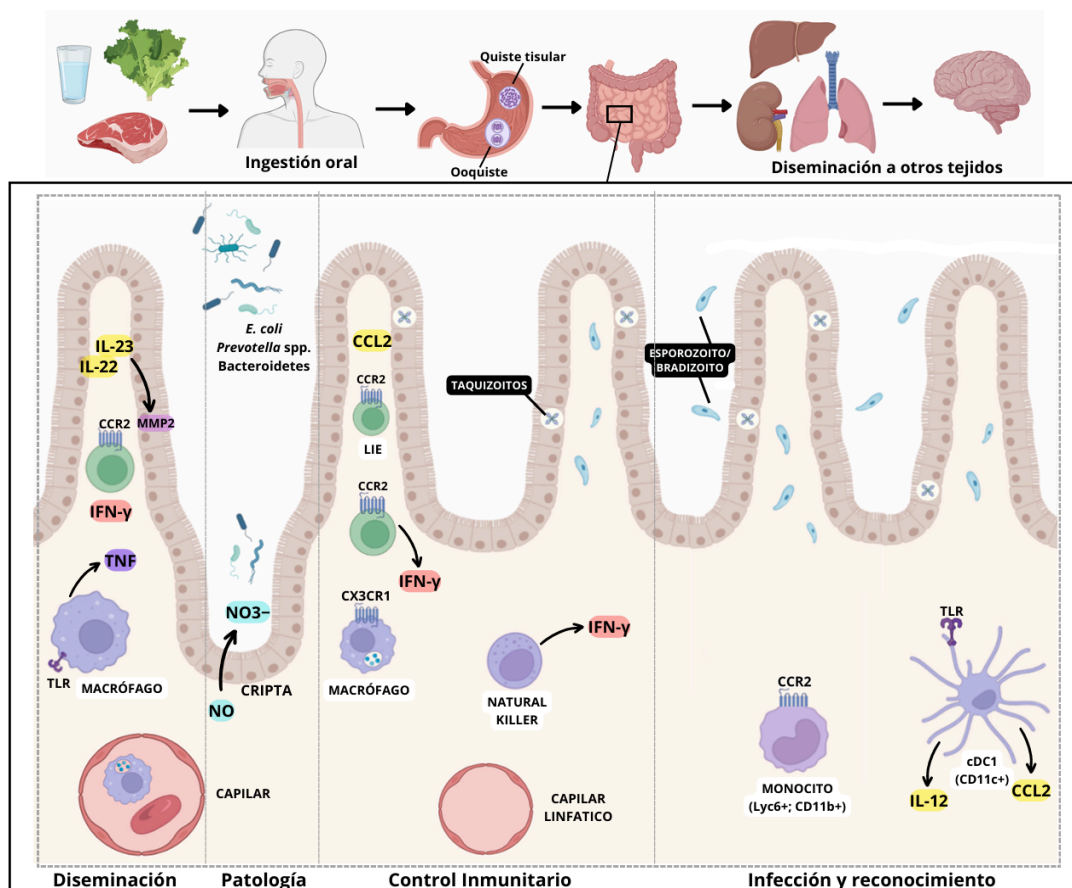
La formación de la vacuola, dirigida por el parásito, es probablemente regulada por la descarga secuencial de los orgánulos secretorios. En particular, se piensa que el contenido de los rhoptrios y su liberación van a ser importantes para la biogénesis de la vacuola parasitófora. Finalmente, la descarga del contenido de los gránulos densos va a ser importante para generar en la membrana de la vacuola parasitófora una serie de sistemas destinados a la adquisición de nutrientes desde la célula hospedadora. En resumen, *T. gondii* ha desarrollado todo un sistema complejo para evitar que la vacuola parasitófora entre en el compartimento fagolisosomal, generando en cambio un refugio intracelular adecuado.

Asimismo, durante la invasión, *T.gondii* libera proteínas ROP desde los rhoptries hacia el citoplasma de la célula huésped, estas proteínas ROP se organizan en evacuolas. Las evacuolas son vacuolas de secreción derivadas del parásito que se fusionan con la membrana de la vacuola parasitófora, así facilitan la entrega de las proteínas ROP a la membrana de la vacuola y contribuyen a su protección frente a los lisosomas del huésped.

Por último, se observa un reclutamiento de las mitocondrias y del retículo endoplasmático del huésped alrededor de la vacuola, lo cual podría facilitar el suministro de lípidos al parásito dentro de la vacuola. Concretamente, una proteína liberada por los rhoptris, ROP2, se ha implicado en el reclutamiento de la mitocondria a las proximidades de la vacuola parasitófora. Se piensa que las mitocondrias interpretan el extremo N-terminal de ROP2 como una señal de importación hacia la mitocondria e intentan introducirla en su interior; pero la proteína ROP2 se encuentra firmemente anclada a la membrana de la vacuola parasitófora. Por lo cual, el proceso conduce a una aproximación de ambas estructuras.

## 5. Respuesta inmunológica frente a *Toxoplasma* y establecimiento de la infección crónica.

Como se ha indicado arriba, la infección se va a adquirir a través del consumo de carne cruda o poco cocinada, donde se encuentran los quistes, o comida o agua contaminada con ooquistes procedentes de gatos infectados. La infección va a ocurrir a nivel del intestino delgado, donde los bradizoitos (presentes en los quistes) o los esporozoitos (ooquistes) van a infectar a enterocitos o cruzar la capa epitelial hasta alcanzar la lámina propia (Fig. 14). En la lámina propia el parásito puede infectar diversas células de la línea hematopoyética como son los macrófagos, células dendríticas y neutrófilos.



**Figura 14: Resumen del proceso de infección y diseminación de *Toxoplasma gondii*.** Tras la ingestión de ooquistes o quistes tisulares, los esporozoítos o bradizoítos liberados invaden los enterocitos del intestino delgado. Desde allí, el parásito atraviesa la membrana basal hacia la lámina propia, donde interactúa con células dendríticas cDC1 (CD11c<sup>+</sup>, TLR11/12<sup>+</sup>) y macrófagos residentes (CD11b<sup>+</sup>, CX3CR1<sup>+</sup>). La respuesta innata, mediada por IL-12 e IFN- $\gamma$ , y el reclutamiento de monocitos inflamatorios Ly6C<sup>hi</sup> (CCR2<sup>+</sup>) controlan la infección, pero la sobreproducción de citocinas Th1 (IL-23, IL-22) y la activación de MMP2 dañan la barrera epitelial, favoreciendo la translocación bacteriana y una inflamación intestinal dependiente de TLR2/4/5. El daño a las células de Paneth y la producción de NO inducen disbiosis con expansión de Enterobacteriaceae. Finalmente, los taquizoítos se diseminan por vía linfática y sanguínea dentro de monocitos CD11b<sup>+</sup>, alcanzando órganos distantes y estableciendo la infección crónica.

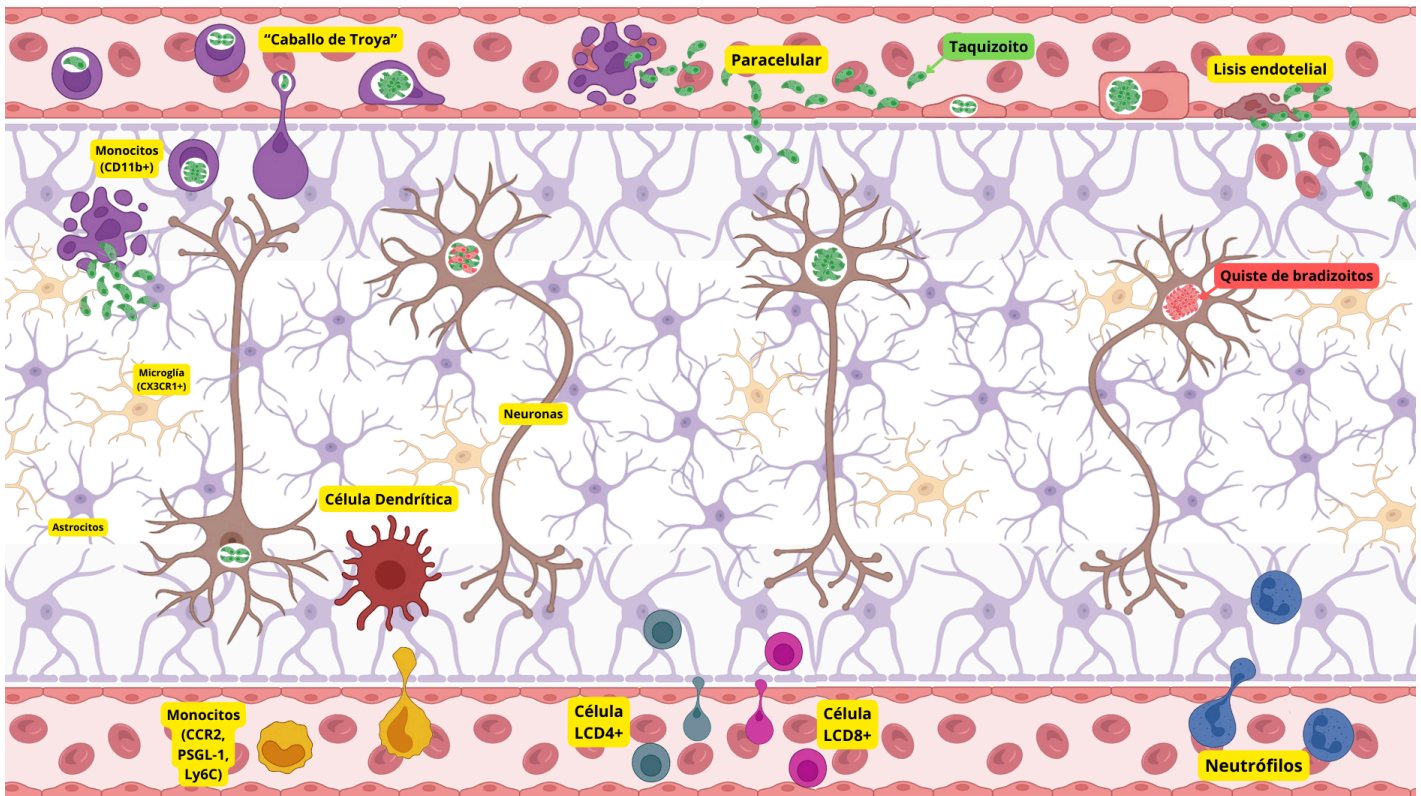
La respuesta inmunitaria innata va a ejercer un control sobre la multiplicación del parásito mediado por IL-12, producida por células dendríticas convencionales (cDC1, conventional dendritic cells), e IFN $\gamma$ , producidos por células T CD4<sup>+</sup> y células NK. Se va a producir un reclutamiento de monocitos Ly6C<sup>+</sup>, que presentan el receptor CCR2 (CC-chemokine receptor 2) que interacciona con la quimioquina CCL2.

Si bien, estas mismas células (monocitos, macrófagos y células dendríticas) van a actuar como vehículos para la expansión de los taquizoítos a diversos órganos (bazo, hígado, pulmones y sistema nervioso central (SNC)) a través de la sangre y la linfa.

Así, la infección con *T. gondii* se caracteriza por una fase temprana, durante la que los taquizoítos, la etapa de rápida multiplicación, se distribuyen por diferentes tejidos en los que se inducen reacciones inflamatorias.

Cuando se desarrolla la inmunidad, los taquizoítos son retirados de los tejidos del hospedador, se regeneran los focos necróticos y los bradizoítos se forman dentro de los quistes principalmente en el sistema nervioso central sin causar reacciones inflamatorias y necrosis. El SNC, para *T. gondii* resulta un lugar de inmunoprivilegio y de ahí que este parásito haya desarrollado mecanismos para atravesar la barrera hematoencefálica (Fig. 15).





**Figura 15: Diferenciación y migración de *Toxoplasma gondii* hacia el sistema nervioso central.** La diseminación sistémica ocurre mediante monocitos  $CD11b^+$  infectados que transportan al parásito por la sangre. Las células endoteliales de la barrera hematoencefálica representan un punto crítico de defensa, pero los taquizoítos (verde) pueden atravesarla mediante tres mecanismos: (1) paso de monocitos infectados ("Caballo de Troya"); (2) tránsito paracelular entre células endoteliales; o (3) replicación dentro del endotelio y liberación hacia el parénquima cerebral tras la lisis celular. En el cerebro, *T. gondii* invade astrocitos, microglía y neuronas, donde se diferencia en bradizoítos (rojo) de crecimiento lento dentro de quistes intracelulares. La respuesta inmune involucra el reclutamiento de monocitos  $Ly6C^{hi} CCR2^+$  dependiente de PSGL-1 y de células dendríticas  $cDC1$  ( $CD11c^+$ ,  $MHC\ II/III^+$ ) productoras de IL-12 que activan linfocitos T. Las microglías  $CX3CR1^+$  residentes fagocitan, secretan citocinas y presentan antígenos, mientras las células endoteliales y las neuronas contribuyen con factores proinflamatorios y quimiotácticos que facilitan el ingreso de células inmunes al SNC. La conversión de taquizoítos a bradizoítos se induce por estrés, presión inmune y limitación de nutrientes.

Las células endoteliales de la barrera son eficaces en la contención de muchos parásitos y otros agentes infecciosos e impedir su acceso al cerebro. Sin embargo, durante la infección aguda por *T.gondii*, las células endoteliales del cerebro experimentan una intensa activación inflamatoria que altera la integridad de la barrera hematoencefálica. Este proceso se caracteriza por la sobreexpresión de las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1 y por una morfología vascular más tortuosa, lo que favorece la adhesión celular y la disfunción endotelial. Estudios recientes han demostrado la formación de microtrombos compuestos por plaquetas y fibrina en la microvasculatura cerebral, junto con una

disminución significativa del flujo sanguíneo cerebral durante la fase aguda de la infección. Aunque este flujo se restablece parcialmente durante la infección crónica estable, vuelve a reducirse en casos de reactivación inducida por la depleción de IFN- $\gamma$ . El tratamiento con heparina de bajo peso molecular logró mejorar parcialmente el flujo cerebral sin modificar la carga parasitaria, lo que sugiere que la coagulación y la activación endotelial forman parte de un mecanismo inflamatorio sistémico que contribuye a la fisiopatología cerebral de la toxoplasmosis.

Además, *T. gondii* ha desarrollado al menos tres mecanismos para acceder al SNC. Por un lado, el parásito puede acceder aprovechando la capacidad de los monocitos para atravesar el epitelio de la barrera hematoencefálica. En segundo lugar, el parásito es capaz de penetrar a través de la barrera. Y, en tercer lugar, el parásito puede invadir y multiplicarse en las células epiteliales y acceder al SNC en el momento de la lisis celular (Fig. 15). Una vez dentro del cerebro, el parásito puede invadir varios tipos celulares, incluyendo astrocitos, microglía y neuronas, donde se diferencia a la forma bradizoito, de crecimiento lento, que va a formar quistes intracelulares.

Aunque tradicionalmente se ha considerado que la fase crónica de la infección por *T. gondii*, corresponde a un estado de latencia metabólica, estudios recientes indican que esta etapa no es completamente inactiva. Se ha observado que los quistes de bradizoitos pueden liberar pequeñas cantidades de parásitos de forma intermitente, lo que mantiene una estimulación constante del sistema inmunitario. En esta fase, la inmunidad mediada por IFN- $\gamma$  sigue siendo esencial tanto para preservar la latencia como para prevenir la reactivación del parásito. Mientras que los linfocitos CD4<sup>+</sup> y las células NK predominan durante la infección aguda, los linfocitos CD8<sup>+</sup> asumen el papel principal durante la fase crónica, actuando como principales productores de IFN- $\gamma$  y ejerciendo una función citotóxica directa mediante la liberación de perforina, capaz de destruir quistes presentes en neuronas y astrocitos.

Diversas citoquinas producidas por las células endoteliales en respuesta a la infección van a activar el reclutamiento de diversas células del sistema inmunitario, y algunas de ellas acceden al SNC para restringir la multiplicación del parásito. Sin embargo, en el SNC, la respuesta inmunitaria resulta contenida, pues una respuesta inflamatoria excesiva conduciría a un mal funcionamiento del cerebro y a la aparición de problemas cognitivos.

La inmunidad mediada por células específicas frente a *T. gondii* es mantenida por linfocitos T tipo 1 CD4<sup>+</sup> CD8<sup>-</sup> (Th1) y CD4<sup>-</sup> CD8<sup>+</sup>, y también por células NK. Cada uno de esos tres tipos de células es capaz de producir IFN- $\gamma$ , el mediador imprescindible de una inmunidad protectora frente a *T. gondii*. IFN- $\gamma$  dirige la actividad antiparasitaria en macrófagos y otras células. Esta respuesta inmunitaria protege al hospedador frente a un crecimiento rápido del parásito y de la consiguiente patología; esto explica que en las personas inmunocompetentes la infección por *Toxoplasma* resulte totalmente asintomática.

Sin embargo, la inmunidad no es capaz de eliminar la infección dado que los bradizoitos dentro de los quistes pueden resistir la respuesta protectora mediada por células.

En cambio, contrario a lo que ocurre en los individuos inmunocompetentes, la toxoplasmosis es siempre una infección amenazante para los individuos

inmunocomprometidos, ya que su respuesta inmunitaria puede ser insuficiente para contener la infección. Así, en los hospedadores inmunocomprometidos, los bradizoitos son liberados de los quistes y se transforman en taquizoitos, lo que conlleva una rápida proliferación del parásito, un daño severo del tejido, y una enfermedad, la encefalitis toxoplásmica que, si no es tratada, normalmente es fatal. De hecho, *T. gondii* se ha erigido como la principal infección oportunista de origen parasitario en los enfermos de SIDA.

La encefalitis toxoplásmica (TE) es una de las principales infecciones oportunistas del sistema nervioso central (CNS) y la causa más frecuente de lesiones de cerebro en pacientes con SIDA. Los síntomas asociados pueden ser variados, desde dolores de cabeza, letargia, ataxia, hemiparálisis, pérdida de memoria y demencia.

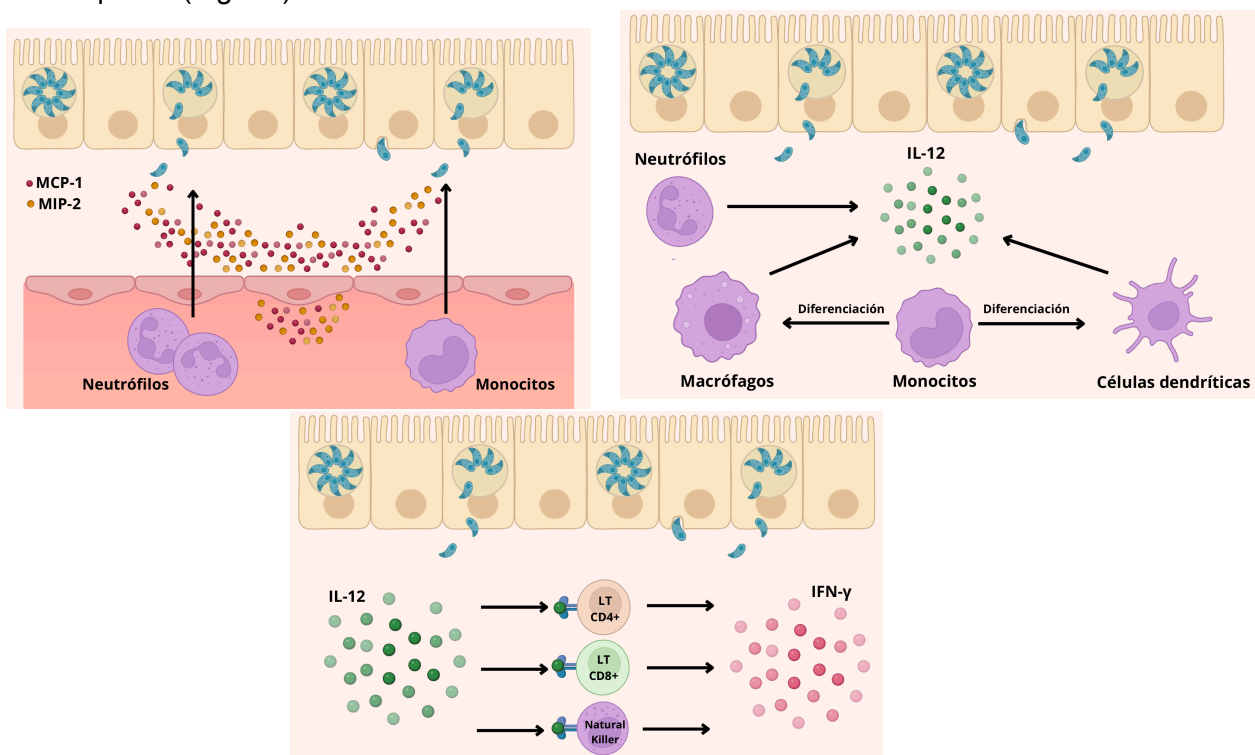
La toxoplasmosis del CNS es muy progresiva y fatal si no es tratada y se ha encontrado en 22-51% de los pacientes infectados con HIV que desarrollan SIDA. El desarrollo de TE en pacientes con HIV se correlaciona con la prevalencia de anticuerpos anti-Toxoplasma entre la población general, que varía de acuerdo a localizaciones geográficas y grupos étnicos (p. ej., 10-32% en los EEUU, y 46-73% en los países europeos).

La incidencia de TE ha disminuido desde la utilización de la terapia HAART (highly active antiretroviral therapy). Después del cerebro, otros órganos que resultan afectados por la toxoplasmosis son los pulmones y los ojos.

### 5.1. La respuesta inmunitaria en el modelo ratón.

*T. gondii* se viene utilizando desde hace mucho tiempo como sistema modelo para conocer cómo el sistema inmunitario del ratón responde frente a los patógenos intracelulares, por lo que existe un detallado conocimiento de la respuesta inmunitaria inducida por la infección de este parásito. Si bien, existen algunas diferencias con la respuesta inmunitaria que los humanos generamos frente a la infección por este parásito.

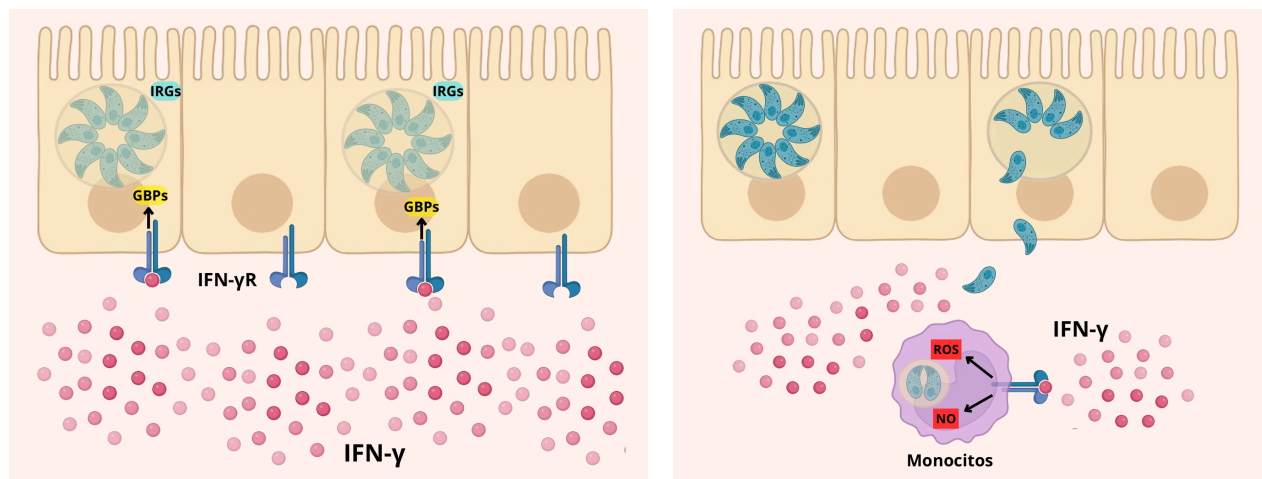
La respuesta inmunitaria frente a *T. gondii* comienza tras la invasión de los enterocitos por los bradizoitos. Los enterocitos infectados comienzan a secretar varias quimioquinas que van a reclutar a diversos leucocitos al sitio de infección. Así, una vez que el parásito alcanza la lámina propia, los parásitos se encuentran con las células inmunitarias destinadas a la destrucción del parásito, presentación de antígenos y producción de citoquinas (Fig. 16).



**Figura 16: Respuesta inmune innata frente a *Toxoplasma gondii*.** (Izquierda) Las células infectadas en el sitio de entrada secretan quimiocinas como MCP-1 y MIP-2, que atraen neutrófilos y monocitos inflamatorios circulantes hacia el foco de infección. (Derecha) Los monocitos reclutados se diferencian en macrófagos y células dendríticas, las cuales, junto con los neutrófilos, producen IL-12 como respuesta inicial al parásito. (Debajo) La IL-12 estimula a las células NK y a los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, promoviendo la secreción de IFN- $\gamma$ , citocina esencial para el control de la replicación de *T. gondii* y la activación de mecanismos antimicrobianos en las células hospedadoras.

Los monocitos inflamatorios reclutados al punto de infección se van a diferenciar en células dendríticas y macrófagos, los que, junto a los neutrófilos, van a generar niveles elevados de IL-12. Esta citoquina, IL-12, va a estimular la producción de IFN- $\gamma$  por parte de las células NK, y los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>.

IL-12 e IFN- $\gamma$  son las citoquinas que definen la respuesta inmunitaria celular Th1. Y ratones carentes de los genes de estas citoquinas son extremadamente susceptibles a la infección por *T. gondii*. En respuesta a la presencia de IFN- $\gamma$ , las células infectadas van a aumentar la producción de dos tipos de GTPasas: GBPs (guanylate-binding proteins) e IRGs (immunity-related GTPases). Estas proteínas contribuyen a controlar la replicación del parásito al localizarse en la vacuola parasitófora (Fig. 17).

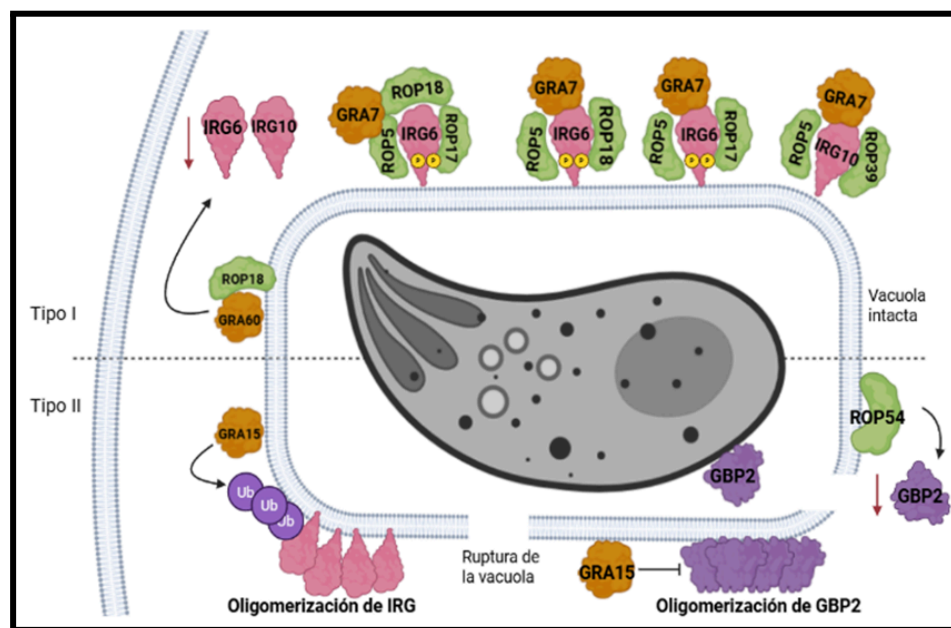


**Figura 17: Respuesta celular al IFN- $\gamma$  frente a *Toxoplasma gondii*.** (Izquierda) Las células del hospedador estimuladas por IFN- $\gamma$  activan la expresión de genes con funciones antimicrobianas. Entre los efectores más relevantes se encuentran las proteínas de unión a guanilato (GBPs) y las GTPasas relacionadas con la inmunidad (IRGs), que se reclutan a la vacuola parasitófora y contribuyen a su disrupción y a la restricción del crecimiento del parásito. (Derecha) En células inmunitarias, el IFN- $\gamma$  también estimula la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (RNS), como el óxido nítrico (NO), que generan un ambiente citotóxico e inadecuado para la supervivencia de *T. gondii* y otros patógenos intracelulares. Figura propia realizada con BioRender basada en Pittman, et al (2015).

Las proteínas IRG y GBP oligomerizan sobre la membrana de la vacuola parasitófora, procediendo a continuación a desintegrar la membrana, lo que va a conducir a la muerte del parásito tras la unión y ataque a su membrana de la proteína GBP2. En las

cepas de tipo II de *T. gondii* el control de la oligomerización de IRG y GBP y ataque de GBP2 es clave para sobrevivir. Para ello, expresa diversas proteínas efectoras. Mientras que la proteína ROP54 inhibe la acumulación de GBP2, GRA15 recluta diferentes ubiquitina ligasas lo que conduce a una mayor ubiquitinación de proteínas GBP e IRG.

En el caso de las cepas canónicas tipo I de *T. gondii*, la función de las proteínas IRG es inhibida por efectores del parásito. ROP5 probablemente actúa como un elemento de andamiaje para el ensamblaje de complejos relacionados con Irga6 e Irg10. Además, inhibe directamente la oligomerización de Irg6 y activa alostéricamente la fosforilación de Irg6 mediada por ROP18 y ROP17. GRA7 interactúa directamente con ROP5 y ROP18, y es necesario para la actividad quinasa completa de ROP18 sobre Irg6, aunque el mecanismo de activación aún no está claro. Además, GRA7 estimula la oligomerización de Irg6 y su disociación en monómeros y/o dímeros. Es posible que se forme un complejo tetramérico ROP5/ROP17/ROP18/GRA7, pero las interacciones moleculares aún no se han determinado. El mecanismo molecular por el cual ROP16 media la inactivación de GBP1, GBP2 y GBP5, así como la inactivación mediada por GRA60 de Irg6 e Irg10, se desconoce actualmente (Fig. 18).



**Figura 18. Mecanismos de defensa de *T. gondii* frente a la acción de GBPs e IRGs.**

En el genoma del ratón C57BL/6 se han identificado 21 genes para proteínas IRG; sin embargo, en humanos y aves el número de genes es mucho menor. Para las proteínas GBP se han identificado 11 genes en ratón y 7 en humanos. En la oligomerización de las proteínas IRG y GBP intervienen sistemas de conjugación de ubiquitina.

Con el tiempo, al establecerse una fuerte respuesta inmunitaria frente a *T. gondii*, la replicación intracelular del parásito disminuye y comienza a diferenciarse a la forma bradizoito, comenzando la fase crónica.

El IFN- $\gamma$  no sólo es importante para disminuir la replicación del parásito, sino que también es clave para impedir la reactivación de los bradizoitos en la fase crónica. Así,



ratones en fase crónica tratados con anticuerpos frente a IFN- $\gamma$  experimentan una reactivación y el desarrollo de encefalitis toxoplásmica.

Si bien, la respuesta inmunitaria Th1 es esencial para controlar la replicación del parásito, esta debe ser balanceada, pues una respuesta excesiva puede ser muy perjudicial para los tejidos del hospedador. Así, la infección de ratones con una dosis alta de parásitos resulta letal no por la parasitemia que se produce sino por la destrucción de tejidos que la respuesta inmunitaria produce. La citoquina IL-10 resulta crítica para prevenir una respuesta antimicrobiana excesiva, actúa inhibiendo la producción de IL-12, lo que conduce a una disminución en la cantidad de IFN- $\gamma$  que es producido.

En monocitos y macrófagos, tras la interacción con su receptor (IFN- $\gamma$ R) sobre la superficie celular se va a activar una cascada de señalización del factor transcripcional STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1) que controla la expresión de muchos genes. Entre otros, la activación de STAT1 aumenta la producción de óxido nítrico (NO) y especies reactivas de oxígenos (ROS, reactive oxygen species), lo que va a destruir a los parásitos intracelulares (Fig. 17). *T. gondii* es capaz de evitar su destrucción, en parte a través de suprimir la producción de NO limitando la disponibilidad de arginina (precursor del NO). Así, las cepas tipo I secretan la proteína ROP16, una quinasa que activa al factor transcripcional STAT6, lo que estimula la producción de la arginasa-1 de la célula hospedadora, que va a degradar a la arginina. Si bien, *T. gondii* es auxótrofo para arginina y esto va a tener un efecto en el crecimiento del parásito, aunque no en su objetivo de establecer un estado de larga supervivencia en el hospedador.

En la figura 19, se muestran otras proteínas del parásito que interfieren con vías de señalización implicadas en la activación de las funciones microbicidas de células hospedadoras. Así, con este objetivo, *Toxoplasma* secreta proteínas en el interior del citoplasma de la célula hospedadora que van a inactivar algunas proteínas efectoras de la respuesta microbicida, modulando asimismo la respuesta inmunitaria. Así, la proteína ROP16 (*rhopty protein 16*) actúa fosforilando a STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) y STAT6, lo que conduce a su activación que está ligada a la producción de IL-4, una citoquina con un efecto antagónico sobre IL-12. Además, la activación de STAT6 por ROP16 induce la síntesis de arginasa-1, limitando la disponibilidad de arginina para la síntesis de óxido nítrico, un mediador clave en la eliminación de *T. gondii*.

ROP18, una proteína que se localiza en la cara citoplasmática de la PV, se ha visto que fosforila a las IRGs, lo que impide su localización en la PV y, en consecuencia, protege al parásito de su destrucción. ROP18 también fosforila a ATF6 $\beta$  (*activating transcription factor 6 $\beta$* ), lo que conduce a su degradación en el proteasoma. ATF6 $\beta$  parece ser importante para que las células dendríticas presenten antígenos de forma eficiente.

ROP54 inhibe la unión de GBP2 a la membrana del parásito. ROP5 inhibe la oligomerización de Irga6.

La virulencia de los diferentes linajes de *T. gondii* se encuentra relacionada con la expresión de estas proteínas. Así, las cepas tipo I, muy virulentas, tienen niveles elevados de ROP18, que van a interferir con las IRGs en su función de destrucción del parásito. Las cepas tipo I también expresan variantes de ROP16 que promueven una activación mantenida en el tiempo de STAT3 y STA6, lo que conduce a una activación de la respuesta Th2 y, en consecuencia, un bloqueo de la respuesta Th1. En cambio, presentan una



variante GRA15 incapaz de inducir la producción de IL-12 a través de la activación del factor NF- $\kappa$ B (Fig.19).

Cabe remarcar que las cepas de *T. gondii* tipo I, que son letales para los ratones de laboratorio, en cambio son contenidas por los ratones silvestres, por la unión de la isoforma B de ROP5 (ROP5B) del parásito a Irgb2-b1 del hospedador. Esto se debe a que, en los ratones silvestres, Irgb2-b1 presenta variantes polimórficas que permiten su unión específica a ROP5B, lo cual impide que ROP5B y sus complejos asociados (ROP18 y ROP17) inhiban el ensamblaje y la acción de las IRG sobre la membrana de la vacuola parasitaria, permitiendo la destrucción eficiente del parásito y la contención de la infección aguda. En cambio, ratones de laboratorio carecen de esas variantes de Irgb2-b1, lo que permite que ROP5B ejerza su inhibición sobre las IRG, facilitando la replicación de las cepas de *T. gondii* tipo I.

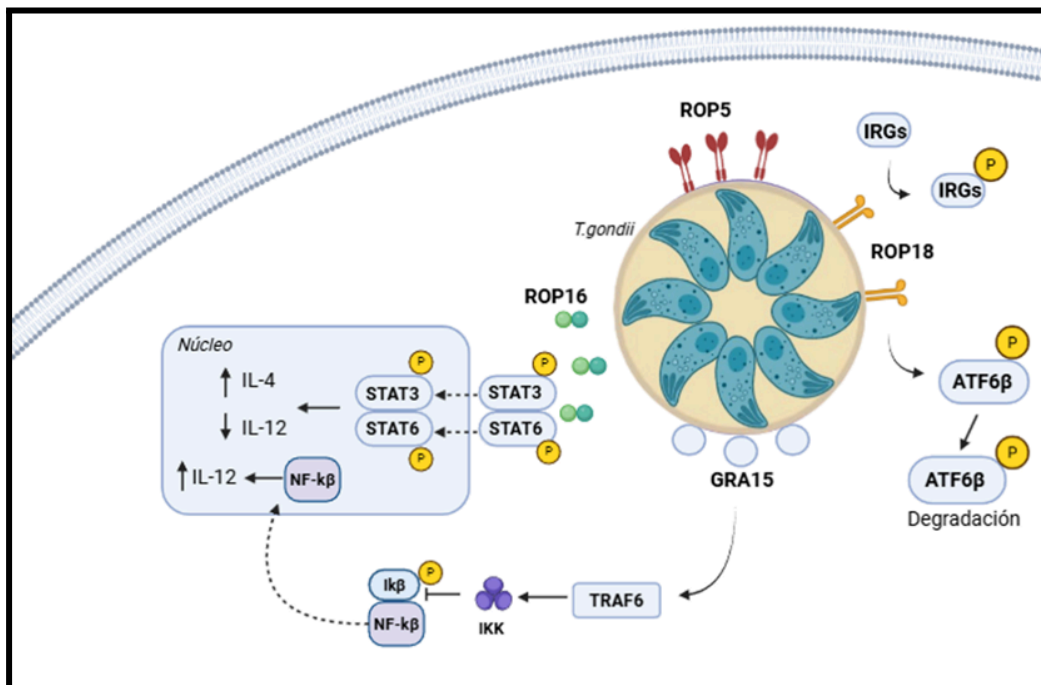


Figura 19. Factores de virulencia contra la respuesta inmune en *T. gondii*

## 6. Diagnóstico.

La toxoplasmosis, aunque generalmente benigna para la gente sana, puede ser un problema serio en el contexto de la inmunodeficiencia o en niños infectados en el útero. Así, la toxoplasmosis congénita puede ser severa y ser la causa de ceguera o retraso mental en recién nacidos.

El diagnóstico de la infección por *Toxoplasma* en los individuos inmunocompetentes se hace con técnicas serológicas.

El diagnóstico temprano de la infección aguda de *T. gondii* en mujeres embarazadas es de gran importancia para un mejor manejo de una terapia anti-toxoplásmica eficiente. De hecho, el cuidado del embarazo y del feto son muy diferentes dependiendo de si la fase aguda ocurre después de la fecha de la concepción (cuando el riesgo de infección fetal existe) o antes de la fecha de concepción. En el segundo caso, no hay riesgo de infección congénita, excepto en casos excepcionales o cuando la mujer es inmunodeprimida.

El serodiagnóstico de toxoplasmosis también se realiza a personas con uveítis o coriorretinitis. También se suele hacer serodiagnóstico en los procesos de trasplantes, tanto de los receptores como de los donantes.

El diagnóstico de infección adquirida se basa en pruebas serológicas que detectan anticuerpos IgM e IgG para poder distinguir entre toxoplasmosis aguda reciente o crónica. En la figura 19 se muestra la cinética de aparición de las distintas subclases de anticuerpos. Anticuerpos de las inmunoglobulinas A e IgM se producen durante la primera semana tras la infección y alcanzan su máximo en un mes. En cambio, la aparición de las IgG se retrasa en el tiempo, alcanza un máximo dentro de los 2-3 meses tras la infección, pero persiste a lo largo de la vida de las personas, aunque con títulos variables entre individuos. (Fig. 20)

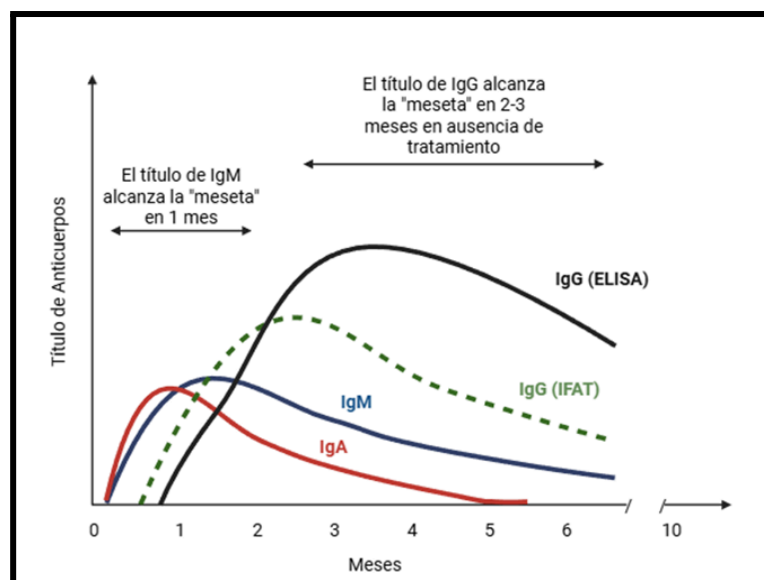


Figura 20. **Cinética de la respuesta por anticuerpos frente a *T. gondii***

Así, la detección de los tres isotipos, IgG, IgM e IgA es de gran valor en la determinación de la fase de infección, especialmente durante el embarazo. Sin embargo, los métodos de detección de los serotipos IgM e IgA suelen tener asociados algunos problemas de sensibilidad y especificidad. Este es un campo de intensa investigación, dada la relevancia que tiene el poder detectar con precisión si una persona ha sido infectada recientemente.

El diagnóstico de la infección durante el embarazo es de especial importancia. Una vez que se establece (o se sospecha con alta probabilidad) la infección durante el embarazo, la práctica habitual es tratar a la madre con espiramicina hasta el parto al tiempo que se procede a un diagnóstico prenatal. Una punción del líquido amniótico se realiza tras 16 semanas de gestación y al menos 4 semanas después de la infección de la madre. El diagnóstico prenatal se basa en la utilización de técnicas de PCR, pero, además, en muchos centros de referencia, este líquido amniótico es inoculado en ratones. Por otro lado, mensualmente se monitoriza el desarrollo del feto mediante técnicas de ultrasonidos.

Las pruebas convencionales para detectar anticuerpos frente a *T. gondii* no son de ayuda inmediata, porque los anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma* del niño no pueden distinguirse de los anticuerpos IgG maternos adquiridos a través de la placenta durante el embarazo. Los anticuerpos IgG transmitidos desde la madre pueden persistir durante meses en el niño.

Una respuesta inmunitaria específica del niño, lo que indica infección, se determina por la presencia de anticuerpos que no cruzan la placenta, tales como anticuerpos IgM o IgA.

En relación con la toxoplasmosis, la detección del parásito en carnes destinadas al consumo humano se realiza mediante bioensayos, en los que se utilizan ratones o gatos. Los tejidos son digeridos in vitro con ácido, pepsina o tripsina y a continuación inoculados en ratones que son monitorizados para el desarrollo de enfermedad o seroconversión. Los bioensayos que utilizan gatos son más sensibles, aunque más caros. En este caso, los gatos son alimentados con muestras del tejido y a continuación se van examinando las heces buscando oocistos desde el día 3 hasta el 14 pos-inoculación. Claro, estos bioensayos son laboriosos y requieren de mucho tiempo, por lo que no son adecuados para el análisis de grandes números de muestras. Por esta razón, métodos basados en la PCR se están desarrollando para detectar el parásito en muestras de carne, aunque la sensibilidad de los mismos es inferior a la de los bioensayos. La razón de esto último se encuentra en el hecho de que la distribución de los quistes en los tejidos no es homogénea y para la PCR se utilizan muestras pequeñas. Para aumentar la sensibilidad se están siguiendo estrategias dirigidas a una captura de DNA del parásito, previa a la amplificación por PCR, mediante bolitas magnéticas asociadas a secuencias específicas del parásito.

## 7. Quimioterapia.

Hasta ahora, sólo un pequeño número de fármacos están disponibles y son utilizadas frecuentemente para el tratamiento de la toxoplasmosis humana. En la figura 21, se muestran los fármacos empleados en clínica y las fechas de su desarrollo. La pirimetamina y la sulfadiacina son regularmente empleadas en combinación y son la primera elección en la mayoría de los casos clínicos.

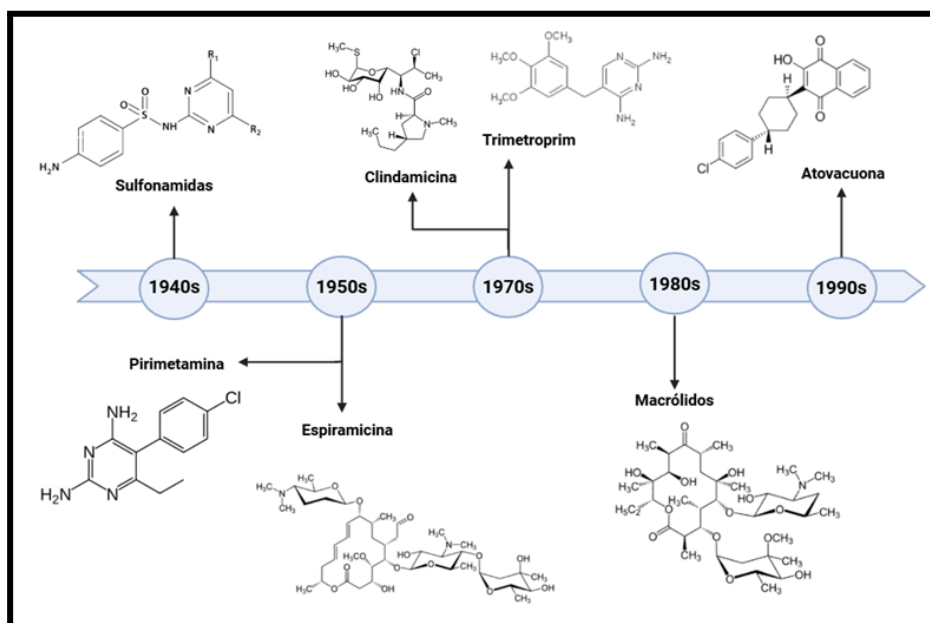


Figura 21. **Evolución del desarrollo de fármacos frente a *T. gondii***

Sin embargo, debido a los efectos secundarios que se han observado especialmente con sulfadiacina, otros fármacos, tales como clindamicina, han sido empleadas con éxito como tratamiento alternativo.

Dado que la pirimetamina puede ser teratogénica cuando se emplea en las primeras semanas del embarazo, la espiramicina ha sido introducida como el tratamiento de primera elección durante las 16-20 primeras semanas del embarazo. Así, el tratamiento actual de la toxoplasmosis en las mujeres embarazadas se basa en la administración inicial de espiramicina con la intención de reducir el riesgo de transmisión al feto. Si el subsiguiente diagnóstico prenatal indica que hay infección en el feto, la combinación de drogas pirimetamina-sulfadiacina es administrada a través de un tratamiento *in utero*. Esta combinación de drogas sólo puede ser administrada después del primer trimestre de embarazo, debido al potencial efecto teratogénico de la pirimetamina.

Ninguna de estas drogas se ha encontrado que eliminen completamente el parásito del hospedador humano, dado que las formas enquistadas (bradizoitos) no son afectados por estos fármacos.

A continuación, se indica el modo de acción de alguno de los agentes utilizados en el tratamiento de la toxoplasmosis.

### 7.1. Pirimetamina.

La pirimetamina inhibe la enzima dihidrofolato reductasa, que es un enzima clave en el metabolismo del ácido fólico, y actúa convirtiendo el dihidrofolato a tetrahidrofolato. Este último es un cofactor de la timidilato-sintasa en la síntesis de dTMP.

Esta reacción ocurre tanto en las células del mamífero como en las del protozoo. Sin embargo, la dihidrofolato reductasa del parásito posee una afinidad significativamente mayor por la pirimetamina que la enzima de las células hospedadoras, lo que resulta en una toxicidad por el parásito que es más de 1000 veces más grande que por la célula humana.

La combinación de pirimetamina con sulfadiacina, que actúa sinérgicamente, es actualmente la terapia más efectiva frente a la etapa taquizoito de *T. gondii*.

### 7.2. Sulfadiacina.

La sulfadiacina, que es un análogo químicamente sintetizado del ácido para-aminobenzoico, inhibe completamente la síntesis *de novo* del ácido fólico. La sulfadiacina y otras sulfonamidas (sulfametoxazol y sulfadoxina) inhiben a la enzima dihidropteroato sintetasa. Así, al igual que la pirimetamina, la sulfadiacina inhibe la síntesis de ácidos nucleicos en *T. gondii*.

Se ha encontrado que este compuesto induce más efectos secundarios adversos que cualquiera de los otros fármacos empleadas para la toxoplasmosis

### 7.3. Clindamicina.

Esta droga inhibe la síntesis de proteínas mediante su unión a los ribosomas. Parece ser que su efecto es a través de inhibir la síntesis de proteínas en el apicoplasto, este orgánulo peculiar de *Toxoplasma* y otros parásitos del filo de los Apicomplexa.

### 7.4. Espiramicina.

La espiramicina, un antibiótico macrólido, también actúa inhibiendo la síntesis de proteínas de *T. gondii*. Aunque su actividad antiparasitaria parece ser bastante baja, el efecto in vivo de la espiramicina se explica por su excepcional persistencia en los tejidos, especialmente la placenta. Por tanto, espiramicina es utilizada principalmente en el tratamiento de mujeres en los primeros meses de embarazo.

Se piensa que la espiramicina impide la extensión de la infección al feto inhibiendo la proliferación de parásitos liberados de los quistes presentes en la placenta.

### 7.5. Atovacona (Atovaquone)

Es el fármaco introducido más recientemente (años 90) y su efecto antiparasitario parece radicar en su capacidad de interferir con el transporte electrónico mitocondrial.

## Referencias

- Ammassari, A., Murri, R., Cingolani, A., de Luca, A. y Antinori, A. (1996) AIDS-associated cerebral toxoplasmosis: an update on diagnosis and treatment. *Cur. Top. Microbiol. Immunol.* 219: 209-222.
- Attias, M., Teixeira, D.E., Benchimol, M., Vommaro, R.C., Crepaldi, P.H. and De Souza, W. (2020). The life cycle of *Toxoplasma gondii* reviewed using animations. *Parasites and Vectors* 13: 588. Black, M.W. and Boothroyd, J.C. (2000) Lytic cycle of *Toxoplasma gondii*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 64: 607-623.
- Batra, M., & Suvorova, E. S. (2025). A guide to the apicomplexan cell cycle: endodyogeny and schizogony. *Trends in parasitology*, 41(12), 1128–1139.
- Blader, I.J., Coleman, B.I., Chen, C.T. and Gubbels, M.J. (2015). Lytic Cycle of *Toxoplasma gondii*: 15 Years Later. *Annu Rev Microbiol* 69: 463-485.
- Boillat, M., Hammoudi, P. M., Dogga, S. K., Pagès, S., Goubran, M., Rodriguez, I., & Soldati-Favre, D. (2020). Neuroinflammation-Associated Aspecific Manipulation of Mouse Predator Fear by *Toxoplasma gondii*. *Cell reports*, 30(2), 320–334.
- Boothroyd, J.C. and Dubremetz, J.F. (2008) Kiss and spit: the dual roles of *Toxoplasma* rhoptries. *Nat. Rev. Microbiol.* 6: 79-88.
- Butcher, B. A., Fox, B. A., Rommereim, L. M., Kim, S. G., Maurer, K. J., Yarovsky, F., Herbert, D. R., Bzik, D. J., & Denkers, E. Y. (2011). *Toxoplasma gondii* rhoptry kinase ROP16 activates STAT3 and STAT6 resulting in cytokine inhibition and arginase-1-dependent growth control. *PLoS pathogens*, 7(9), e1002236.
- de Barros, R. A. M., Torrecilhas, A. C., Marciano, M. A. M., Mazuz, M. L., Pereira Chioccola, V. L., & Fux, B. (2022). Toxoplasmosis in Human and Animals Around the World. Diagnosis and Perspectives in the One Health Approach. *Acta tropica*, 231, 106432.
- Decoster, A. (1996) Detection of IgA anti-P30 (SAG1) antibodies in acquired and congenital toxoplasmosis. *Cur. Top. Microbiol. Immunol.* 219: 199-207.
- Denkers, E.Y. and Butcher, B.A. (2005). Sabotage and exploitation in macrophages parasitized by intracellular protozoans. *Trends Parasitol* 21: 35-41.
- Despommier, D.D. y Karapelou, J.W. (1987) *Parasite Life Cycles*. Springer-Verlag, New York.
- Dubey, J.P. (2009). History of the discovery of the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Int. J. Parasitol.* 39: 877-882.
- Dunay, I.R., Gajurel, K., Dhakal, R., Liesenfeld, O. and Montoya, J.G. (2018). Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice. *Clin Microbiol Rev* 31: e00057-17.
- Everett, A., & Elsheikha, H. M. (2025). Neuroinflammation and schizophrenia: The role of *Toxoplasma gondii* infection and astrocytic dysfunction. *Journal of neuroimmunology*, 403, 578588.
- Frenal, K., Dubremetz, J.F., Lebrun, M. and Soldati-Favre, D. (2017). Gliding motility powers invasion and egress in Apicomplexa. *Nat Rev Microbiol* 15: 645–660.
- Gross, U. y Pohl, F. (1996) Influence of antimicrobial agents on replication and stage conversion of *Toxoplasma gondii*. *Cur. Top. Microbiol. Immunol.* 219: 235-245.
- Hoover, E. M., Schneider, C. A., Crouzet, C., Lima, T. S., Velez, D. X. F., Tran, C. J., Agalliu, D., Gandhi, S. P., Choi, B., & Lodoen, M. B. (2025). Infection with



*Toxoplasma gondii* triggers coagulation at the blood-brain barrier and a reduction in cerebral blood flow. *Journal of neuroinflammation*, 22(1), 3.

- Hunter, C.A. and Sibley, L.D. (2012). Modulation of innate immunity by *Toxoplasma gondii* virulence effectors. *Nat. Rev. Microbiol.* 10: 766-778.
- Ihara, F., & Yamamoto, M. (2024). The role of IFN- $\gamma$ -mediated host immune responses in monitoring and the elimination of *Toxoplasma gondii* infection. *International immunology*, 36(5), 199–210.
- Kappe, S. H., Buscaglia, C. A., Bergman, L. W., Coppens, I. and Nussenzweig, V. (2004). Apicomplexan gliding motility and host cell invasion: overhauling the motor model. *Trends Parasitol.* 20: 13-16.
- Lourido, S. (2019). *Toxoplasma gondii*. *Trends Parasitol.* 35: 944–945.
- Matta, S.K., Rinkenberger, N., Dunay, I.R. and Sibley, L.D. (2021). *Toxoplasma gondii* infection and its implications within the central nervous system. *Nat. Rev. Microbiol.* 19: 467–480.
- Murillo-Léon, M., Bastidas-Quintero, A. M. and Steinfeldt, T. (2024). Decoding *Toxoplasma gondii* virulence: the mechanisms of IRG protein inactivation. *Trends in parasitology* 40, 805–819.
- Murillo-León, M., Müller, U. B., Zimmermann, I., Singh, S., Widdershooven, P., Campos, C., Alvarez, C., Könen-Waisman, S., Lukes, N., Ruzsics, Z., Howard, J. C., Schwemmler, M., & Steinfeldt, T. (2019). Molecular mechanism for the control of virulent *Toxoplasma gondii* infections in wild-derived mice. *Nature communications*, 10(1), 1233.
- Ngô, H.M., Hoppe, H.C. and Joiner, K.A. (2000) Differential sorting and post-secretory targeting of proteins in parasitic invasion. *Trends Cell Biol.* 10: 67-72.
- Ngô, H. M., Yang, M. and Joiner, K. A. (2004). Are rhoptries in Apicomplexan parasites secretory granules or secretory lysosomal granules? *Mol. Microbiol.* 52: 1531-1541.
- Opitz, C. and Soldati, D. (2002) 'The glideosome': a dynamic complex powering gliding motion and host cell invasion by *Toxoplasma gondii*. *Mol. Microbiol.* 45: 597-604.
- Pittman, K.J. and Knoll, L.J. (2015). Long-Term Relationships: the Complicated Interplay between the Host and the Developmental Stages of *Toxoplasma gondii* during Acute and Chronic Infections. *Microbiol Mol Biol Rev* 79: 387-401.
- Robert-Gangneux, F. and Darde, M.L. (2012). Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 25: 264-296.
- Saito, T., Masatani, T., Kitoh, K., & Takashima, Y. (2021). Releasing latent *Toxoplasma gondii* cysts from host cells to the extracellular environment induces excystation. *International journal for parasitology*, 51(12), 999–1006.
- Sengupta, P. P., Jacob, S. S., Suresh, K. P., Rajamani, S., & Maharana, S. M. (2025). Exploring global trends in human toxoplasmosis seroprevalence by meta-analysis. *Experimental parasitology*, 275, 108971.
- Sibley, L. D. (2004). Intracellular parasite invasion strategies. *Science* 304: 248-253.
- Sibley, L.D. y Howe, D.K. (1996) Genetic basis of pathogenicity in toxoplasmosis. *Cur. Top. Microbiol. Immunol.* 219: 3-15.
- Soldati, D., Dubremetz, J.F. and Lebrun, M. (2001) Microneme proteins: structural and functional requirements to promote adhesion and invasion by the apicomplexan parasite *Toxoplasma gondii*. *Int. J. Parasitol.* 31: 1293-1302.

- Soldati, D., Foth, B.J., and Cowman, A.F. (2004). Molecular and functional aspects of parasite invasion. Trends 21 - Parasitol 20, 567-574.
- Sukthana, Y. (2006) Toxoplasmosis: beyond animals to humans. Trends Parasitol. 22: 137-142.

**En la red:**

- Una animación sobre las etapas de invasión de Toxoplasma se encuentra en: <http://archive.bmn.com/supp/part/swf009.html>
- Videos mostrando el movimiento de Toxoplasma y otros Apicomplexa se encuentran en la dirección: <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/304/5668/248/DC1>
- En el doi: 10.1016/j.pt.2004.09.009 hay unas animaciones muy interesantes sobre los mecanismos de invasión y deslizamiento de T. gondii.