

Investigación sobre Vesículas Extracelulares de *Trypanosoma cruzi*: Influencia en la Respuesta Inflamatoria e Infección.

Galante, María Agustina¹; Vanrell, María Cristina²

¹ Universidad Nacional de Cuyo, Facultad de Ciencias Médicas.

² Universidad Nacional de Cuyo, Facultad de Ciencias Médicas, Instituto de Histología y Embriología "Dr. Mario H. Burgos" - CONICET.

Correo electrónico de contacto: vanrellcristina@gmail.com

Recibido: 8 de setiembre de 2025 – Aceptado: 8 de octubre de 2025

Palabras claves: Trypanosoma cruzi, Enfermedad de Chagas, Vesículas extracelulares, Inflamasoma, Caspasa 1.

Keywords: Trypanosoma cruzi, Chagas disease, Extracellular vesicles, Inflammasome, Caspase 1.

Introducción: La enfermedad de Chagas, causada por el protozoo parásito *Trypanosoma cruzi*, es una patología desatendida que afecta entre 6 y 7 millones de personas en todo el mundo, principalmente en América Latina, pero también en regiones no endémicas donde se ha convertido en un problema emergente de salud pública. Su transmisión puede producirse por vía vectorial, transfusional, trasplantes, accidentes de laboratorio, vía oral y, cada vez con mayor relevancia, por transmisión congénita(1,2).

El curso clínico de la enfermedad presenta una fase aguda, generalmente asintomática o con síntomas inespecíficos, y una fase crónica, que puede permanecer silenciosa o evolucionar hacia manifestaciones severas, entre ellas, la cardiopatía chagásica crónica es la más frecuente en Argentina. Esta última se caracteriza por la persistencia de parásitos en el miocardio, daño tisular, fibrosis y una intensa respuesta inflamatoria, en la que el inflamasoma, complejo multiproteico desempeña un papel clave, activando la caspasa-1 y la secreción de citocinas proinflamatorias como IL-1 β e IL-18 (3).

En este contexto, las vesículas extracelulares (VE) han surgido como mediadores importantes en la interacción hospedador-parásito. Estas nanoestructuras lipídicas, liberadas por diversos tipos celulares en condiciones fisiológicas y patológicas, transportan proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, actuando como vehículos de comunicación intercelular (4,5).

La hipótesis central de este trabajo propone que las VE aisladas de pacientes con enfermedad de Chagas crónica activan el inflamasoma en macrófagos, potenciando la infección celular, contribuyendo así a la patogénesis y a la persistencia del parásito. Estudios previos han demostrado que las VE liberadas por *T. cruzi* pueden favorecer la evasión inmune, aumentar la infectividad y desencadenar respuestas inflamatorias exacerbadas (6,7).

Objetivos

Objetivo general: Estudiar el efecto de las vesículas extracelulares presentes en el suero de pacientes con enfermedad de Chagas crónica sobre la activación del inflamasoma en macrófagos y su influencia en la carga parasitaria.

Objetivos específicos:

- Aislar y caracterizar vesículas extracelulares a partir del suero de pacientes con enfermedad de Chagas crónica.
- Evaluar la capacidad de estas vesículas para activar el inflamasoma en macrófagos.
- Analizar el efecto de las VE sobre la infección y replicación de *T. cruzi* en células hospedadoras.

Metodología: El estudio plantea un enfoque experimental in vitro utilizando sueros de pacientes con diagnóstico confirmado de Chagas crónico y sueros de individuos sanos como controles.

- Aislamiento y caracterización de vesículas extracelulares: Las VE se aislarán mediante cromatografía de exclusión por tamaño y gradiente de densidad de iodixanol (IDC + SEC). La caracterización se llevará a cabo mediante Nanoparticle Tracking Analyzer (NTA)(5).
- Evaluación de la activación del inflamasoma: Macrófagos RAW 264.7 serán incubados con VE provenientes de pacientes y controles durante diferentes periodos. La activación del inflamasoma se medirá detectando el clivaje de procaspasa-1 mediante western blot.
- Efecto sobre la infección celular: Se emplearán células Vero para evaluar dos etapas de la infección: tiempos tempranos y tiempos tardíos, determinando porcentaje de células infectadas y número de amastigotes por célula, respectivamente. Se correlacionarán los resultados con la carga parasitaria y la variante genética (DTU) del parásito presente.

Resultados: Por el momento hemos logrado el aislamiento de las VE de sueros de pacientes infectados (dos reacciones serológicas positivas y 3 qPCR positivas) y puesto a punto todas las metodologías. Se prevé que las VE aisladas de pacientes con enfermedad de Chagas crónica induzcan una activación significativa del inflamasoma en macrófagos en comparación con las VE provenientes de controles sanos. Asimismo, se espera que las VE incrementen la tasa de infección en células hospedadoras a tiempos tempranos y favorezcan la replicación intracelular a tiempos tardíos.

Discusión: La posible capacidad de las VE de *T. cruzi* para activar el inflamasoma y potenciar la infección (3,7) refuerza la hipótesis de que estos elementos son actores clave en la patogénesis de la enfermedad.

La correlación con carga parasitaria y variabilidad genética (8) permitiría explicar parte de la diversidad clínica observada en pacientes con Chagas crónico. Comprender estos mecanismos podría abrir nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas.

Conclusión: Este estudio propone un abordaje innovador para desentrañar el papel de las vesículas extracelulares en la enfermedad de Chagas. Los resultados esperados podrían aportar evidencia sobre nuevos mecanismos patogénicos y ofrecer potenciales blancos para intervenciones terapéuticas. El proyecto también fomenta la formación académica de estudiantes, fortaleciendo competencias en investigación y comunicación científica.

Bibliografía

1. Coura JR, Viñas PA, Junqueira ACV. Ecoepidemiology, Short history and control of chagas disease in the endemic countries and the new challenge for non-endemic countries. Mem Inst Oswaldo Cruz [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2021 Mar 13];109(7):856–62. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4296489/>
2. Chaparro RM, Genero S. [Maternal factors associated to congenital transmission of Chagas disease in children born and siblings in Chaco province, Argentina]. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba [Internet]. 2018 Dec 27 [cited 2022 Jan 27];75(4):279. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30734707/>
3. Fu J, Wu H. Structural Mechanisms of NLRP3 Inflammasome Assembly and Activation.
4. Adamczyk AM, Leicaj ML, Fabiano MP, Cabrerizo G, Bannoud N, Croci DO, et al. Extracellular vesicles from human plasma dampen inflammation and promote tissue repair functions in macrophages. J Extracell vesicles [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Aug 13];12(6):e12331. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37272889/>
5. Kumar MA, Baba SK, Sadida HQ, Marzooqi S Al, Jerobin J, Altemani FH, et al. Extracellular vesicles as tools and targets in therapy for diseases. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Aug 13];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38311623/>
6. Salassa BN, Cueto JA, Vanrell MC, López MB, Descoteaux A, Labriola CA, et al. The host Rab9a/Rab32 axis is actively recruited to the Trypanosoma cruzi parasitophorous vacuole and benefits the infection cycle. Mol Microbiol [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 15]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38193389/>
7. Wyllie MP, Ramirez MI. Microvesicles released during the interaction between Trypanosoma cruzi TcI and TcII strains and host blood cells inhibit complement system and increase the infectivity of



metacyclic forms of host cells in a strain-independent process. Pathog Dis [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Aug 13];75(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28859399/>

8. Martinez SJ, Nardella GN, Rodríguez ME, Rivero CV, Agüero F, Romano PS. Biological features of TcM: A new *Trypanosoma cruzi* isolate from Argentina classified into TcV lineage. Curr Res Microb Sci [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Aug 13];3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35909611/>