

TREPONEMA PALLIDUM: ESTRUCTURA Y ANTIGENICIDAD¹

Paz Burgos. Lidia Emma²

RESUMEN

Se presenta una revisión bibliográfica de la sífilis, enfermedad de transmisión sexual (ETS) que ha permanecido como prevalente en Bolivia y que en los últimos años ha cobrado ribetes de notoriedad. Se hace una descripción somera de la clínica clásica así como de los síntomas y signos que caracterizan a los diferentes estadios. Se resaltan las últimas novedades sobre la estructura antigénica de esta bacteria y las posibles respuestas inmunológicas que genera en el cuerpo humano.

PALABRAS CLAVES: Antigenicidad.- Estructura.- Treponema pálido

ABSTRACT

We present a literature review of syphilis, a sexually transmitted disease (STD) that has remained prevalent in Bolivia and in recent years has gained notoriety piping. We describe briefly the classical as well as clinical signs and symptoms that characterize the different stages. Recent developments are highlighted on the antigenic structure of this bacterium and the possible immune responses generated in the human body.

KEY WORDS: Antigenicity Treponema pallidum .- Structure .-

INTRODUCCION

La sífilis, enfermedad clasificada como venérea y de declaración obligatoria en Bolivia, tiene como mecanismo de transmisión el contacto directo con una lesión productiva. Tras un período de incubación de 12 a 90 días (media de 21 días), aparece en el lugar de la inoculación una lesión primaria, el chancro, rica en treponemas, que desaparece espontáneamente a las pocas semanas. Durante este primer estadio, conocido como sífilis primaria, el *Treponema pallidum* se multiplica en los linfáticos regionales distribuyéndose por la sangre a todos los órganos del individuo (infección sistémica)⁴. En el paciente no tratado, el segundo estadio comienza con la aparición las manifestaciones sistémicas de la enfermedad: una erupción en piel, palmas y plantas, la roseola sífilítica, acompañada de síntomas generales y, frecuentemente, de otros signos localizados (condilomas genitales). Tras la primera desaparición espontánea de la misma y durante el primer y segundo año, pueden aparecen brotes similares cada vez de menor intensidad (fases de latencia precoz) hasta que desaparecen totalmente todos los signos y síntomas (fase de latencia tardía). El tercer estadio de la enfermedad, se caracteriza por la formación de lesiones granulomatosas destructivas (gummas) que, curiosamente, tienen escasa carga treponémica. En este período pueden aparecer síntomas y signos de focalización de la enfermedad: neurosífilis, sífilis cardiovascular, etc.^{1,4}

ESTRUCTURA

El treponema también puede traspasar la barrera placentaria con suma facilidad a partir del tercer o cuarto mes de la gestación y producir enfermedad fetal. Por ello, en la mayoría de los países, se realiza un estudio de anticuerpos frente a este patógeno para instaurar medidas preventivas, siendo necesario conocer la respuesta inmune celular y humoral frente a esta bacteria, para comprender las diferentes técnicas diagnósticas basadas en anticuerpos treponémicos y no treponémicos,¹

El *Treponema pallidum* es una espiroqueta en forma de espiral, móvil, clasificada dentro de la orden *Spirochaetales* y la familia *Spirochaetaceae*, en el género *Treponema*.¹ Se caracteriza por ser microarófila, mide 5 a 10 por 0.1 a 0.23 um, su motilidad se logra con movimientos similares a los de un sacacorchos. En cada extremo del microorganismo se fijan filamentos axiales o endoflagelos, en el espacio periplásmico y median la movilidad y adherencia en la célula huésped. Su soma está rodeado por una membrana exterior constituida principalmente por fosfolípidos y una concentración baja de proteínas de membrana características que, cuando se junta con el tiempo lento de multiplicación dentro del organismo, puede explicar su habilidad para

1 Trabajo de revisión bibliográfica de la carrera de Bioquímica

2 Docente de Microbiología UCEBOL

persistir en el huésped infectado. También contiene una capa de péptidoglucano y es sensible a los agentes beta-lactámicos como la penicilina. La replicación se realiza por medio de fisión transversa.^{1,2}



Microfotografía del Treponema Pallidum

El *T. pallidum* carece de lipopolisacáridos, posee numerosas lipoproteínas que fungen como potentes mediadores proinflamatorios y activan eficazmente *in vitro* a varias células del sistema inmune, incluidos los monocitos, macrófagos, linfocitos y células endoteliales. Obviamente, ello no excluye la posibilidad de que otros componentes bacterianos, tales como el péptidoglucano y los glucolípidos, puedan contribuir a la respuesta inflamatoria global. Algunas otras moléculas implicadas en el desarrollo de la respuesta inmune son las proteínas transmembranales denominadas TROMPs (por *T. pallidum rare outer membrane proteins*)^{5,3}

Estudios recientes han demostrado que la activación de la respuesta inmune celular es consecuencia de la fagocitosis y degradación del microorganismo, acciones que liberan a las lipoproteínas microbianas de sus respectivos compartimentos y promueven la interacción de estas últimas con receptores celulares tales como el CD14; de esta manera, se estimula la secreción de citocinas proinflamatorias y de -quimiocinas.⁵

Cabe señalar que las células dendríticas corresponden a los primeros componentes del sistema inmune que contactan con diversos antígenos en la piel y en las membranas mucosas –los principales sitios de infección sifilítica–, para dar inicio a una respuesta de células T antígeno-específica. En ésta destacan las células Th1 (sin que ello excluya la participación de las Th2) las cuales, junto con su patrón de citocinas (IL-2, INF-e IL-12), promueven la activación de macrófagos y la destrucción bacteriana en la sífilis temprana. En cuanto a la sífilis tardía, se piensa que los linfocitos T Th1 mantienen la inmunidad hacia las reinfecciones. Por su parte, la inmunidad humoral en la sífilis confiere protección pasiva al feto, inhibe la adherencia e invasión de *T. pallidum* en cultivos celulares, potencia la fagocitosis por macrófagos e induce la acción bactericida del complemento dependiente de anticuerpos.⁵

VIRULENCIA

En cuanto a la virulencia de este treponema, se acepta que los principales factores de virulencia del *T. pallidum* se relacionan con las siguientes características:

- La capacidad del microorganismo para transitar por diversas mucosas e invadir el cuerpo del hospedero.
- Su movilidad tipo “sacacorchos”, que promueve el cruce de las capas tisulares.
- Su capacidad para atravesar placenta.

Incuestionablemente, la membrana externa de la espiroqueta realiza una función central en la patogénesis e inmunidad, ya que participa en la adherencia a las células hospederas y funge como “blanco” de los anticuerpos opsonizantes. Sin embargo, aún no se ha logrado identificar las moléculas implicadas en tales procesos biológicos debido en parte, a la imposibilidad de cultivar *in vitro* a esta bacteria y a la carencia de sistemas de intercambio genético que permitan efectuar los estudios correspondientes.⁵

Por otro lado, este microorganismo posee una membrana externa poco inmunogénica, hecho que es necesario analizar, puesto que contribuiría a la prolongada permanencia treponémica dentro del hospedero.^{3,5}

COMPONENTES ANTIGEMICOS

El *T. pallidum* obtiene la mayoría de sus nutrientes en el organismo humano, la movilidad y quimiotaxis constituyen factores de particular importancia para su crecimiento y diseminación durante la infección temprana. Los sistemas quimiotácticos de *T. pallidum* están constituidos por proteínas citoplasmáticas y transmembranales “aceptadoras” de grupos metilo (MCPs, de *methyl-accepting chemotaxis proteins*). La Mcp1 (66 kDa) y Mcp2 (45 kDa), que resultan indispensables para que el microorganismo sea atraído hacia los nódulos linfáticos de las ingles humanas.⁵



Microfotografía de la estructura antigénica del Treponema Pallidum

Evidentemente, el desplazamiento del microorganismo hacia diferentes nichos humanos depende de la quimio-atracción, pero está sustentada en sus 3 de tipos de movilidad: 1) hacia una dirección y la contraria; 2) la que semeja a un "sacacorchos"; y 3) la que se basa en la contracción y elongación de sus filamentos axiales⁵.

En lo que respecta al proceso de adherencia, diversos estudios experimentales han demostrado que *T. pallidum* se adhiere con avidez a un amplio espectro de líneas celulares y de muestras de tejidos, con base en la interacción de "ligandos" específicos, presentes tanto en la bacteria como en la célula hospedera.⁵

En este sentido, todo indicaría que la fibronectina funge como receptor de una molécula presente en los extremos ahusados del microorganismo, la proteína TpN83⁵. Otra estructura involucrada en la adhesión treponémica, la TpN92, que posee residuos de serina al final de la región C-terminal, distribuidos a lo largo de un asa situada sobre la membrana externa, los cuales representan sitios de unión entre el hidrógeno de dicho aminoácido y los carbohidratos superficiales de las células hospederas.⁵

Finalmente, la diseminación parece representar un factor crítico de virulencia en el *T. pallidum*, ya que la bacteria muestra una notable capacidad para penetrar las monocapas de células endoteliales y las membranas intactas, gracias a la producción de una hialuronidasa que degrada la sustancia basal de diversos tejidos humanos.⁵

Si bien se trata de una bacteria de lento crecimiento, es claro que ésta evade extraordinariamente las respuestas celular y humoral del hospedero. Diversas evidencias recientes indican que la inmuno-evasión llevada a cabo por *T. pallidum* se debe fundamentalmente a su exclusiva arquitectura molecular y a su capacidad para recubrirse con proteínas u otras sustancias propias del hospedero, tales como la fibronectina, las inmunoglobulinas IgG, la glucosa y la transferrina. La particular arquitectura del microorganismo se asocia a su baja inmunogenicidad; una gran cápsula (periplasto) de mucopolisacáridos recubre a los antígenos superficiales, lo que impide la detección inmunológica correspondiente. También influye el hecho de que la membrana externa treponémica corresponde a una lábil bicapa de fosfolípidos, en la que se encuentran inmersas diversas proteínas transmembranales de baja inmunogenicidad, a las cuales se conoce como TROMPs y actúan como porinas, su baja densidad y escasa concentración determinan un muy lento paso de sustancias hacia el citoplasma microbiano; esto último se relaciona, tanto con la incapacidad del microorganismo para crecer en medios artificiales, como con su prolongado tiempo de generación, de 30 a 33h.⁵ La Tromp1 (31 kDa) es una porina clásica pero, además, su estructura primaria es muy similar a la de una familia de adhesinas estreptocócicas, lo que también sugiere su posible coparticipación en la adherencia de *T. pallidum* a los tejidos humanos; por su parte, la Tromp2 (28 kDa) sólo parece desempeñarse como porina. Por lo que respecta a la capacidad de la espiroqueta para recubrirse con sustancias elaboradas por el hospedero, las moléculas implicadas más conocidas son la

proteína TpN83, la cual adsorbe fibronectina, así como las lipoproteínas GIpQ (glicerofosfodiéster fosfodiésterasa) y TpN⁵. La lipoproteína GIpQ (38.5 kDa), se encuentra involucrada en el catabolismo del glicerol y el glicerol-3-fosfato, pero también es capaz de unirse al Fc de las IgG, promoviendo que dichas inmunoglobulinas recubran a la célula microbiana y enmascaren a numerosos epitopos que, bajo otras condiciones, serían reconocidos por el sistema inmune del hospedero. Por su parte, la TpN38 presenta una similitud de al menos 60% con el receptor periplásmico de glucosa/galactosa presente en *Escherichia coli* y *Salmonella typhimurium*; en este sentido, la captación de la glucosa del hospedero ayudaría a recubrir a la célula treponémica aunque, en este caso, ello estaría ocurriendo con un carbohidrato, el cual ingresaría lentamente al citoplasma bacteriano sin que las fracciones Fab interactúen con la superficie bacteriana.⁵

CONCLUSIONES

Para concluir, clásicamente se consideran dos tipos de anticuerpos producidos durante una infección sifilítica, los anticuerpos treponémicos, que son específicos para antígenos treponémicos y que se los considera "cicatriz" inmunológica porque su producción es continua a través del tiempo por décadas y por tanto su detección permanece, aún post tratamiento y curación; el otro tipo de anticuerpo producido y detectado laboratorialmente es el no treponémico o anticuerpos anticardioliopina, descubierto por Wasserman en 1907,^{2,4} este tipo de anticuerpo comienza a hacerse detectable una o dos semanas después de iniciado el chancro y disminuye su concentración a niveles indetectables laboratorialmente durante las fases tardías de la enfermedad y únicamente un 70% de los pacientes con sífilis cardiovascular o neurosífilis muestran una prueba no treponémica positiva, éste anticuerpo disminuye hasta niveles de 1:2 o indetectables en tratamientos exitosos.

BIBLIOGRAFIA.-

1. WILSON, Walter. Diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas. Ed El Manual Moderno. Mex. DF. 2002. pg 771-783
2. QUATTORDIO, Laura Elena¹, MILANI, Pedro Luis¹, MILANI, Héctor Luís¹.- Acta Bioquím. Clín. Latinoam. v.38 n.3 La Plata jul./sept. 2004 Diagnóstico serológico de sífilis. Correlación de resultados según técnicas disponibles en el laboratorio*
3. GUIA Nacional de Epidemiología, 2ª ed. 2004. Panamá.
4. DAVIS, B.D. y Cols. Tratado de Microbiología. 3 ed. Salvat
5. Universidad Nal. Autónoma de México. R. Garza-Velasco y cols La sífilis y los principales factores de virulencia de *Treponema pallidum* Raúl Garza-Velasco*, Irais Gómez-Pérez*, Silvia M. Manero-Bríto* *Departamento de Biología, Facultad de Química, UNAM.