

Blastocystis spp. es el protista intracelular que se detecta con mayor frecuencia en muestras de materia fecal humana; las tasas de infección pueden superar el 20% en países en vías de desarrollo.

El hallazgo de este parásito en heces de diversas especies animales sugiere su potencial zoonótico.

La relevancia clínica y el papel patógeno de *Blastocystis spp.* en el tracto intestinal son inciertos.

Varias son las publicaciones que lo reconocen como agente etiológico de desórdenes intestinales como diarrea, enfermedad inflamatoria intestinal y colitis ulcerosa, aunque la patogenicidad de este parásito no ha sido probada.

Este amplio rango de respuestas a la infección podría estar relacionado con la diversidad genética de los aislamientos provenientes de hospedadores infectados. Este parásito ha despertado gran interés científico y clínico en los últimos años, por su potencial asociación con enfermedad.

Sin embargo, no ha sido posible establecer con exactitud su rol patógeno.

En Latinoamérica, y particularmente en Colombia, se han desarrollado pocas investigaciones orientadas a identificar y definir la prevalencia, coinfección y potencial patógeno de las diferentes formas y subtipos conocidos de *Blastocystis sp.*, por lo cual el conocimiento que se tiene hasta el momento es escaso e inespecífico, requiriéndose más estudios que permitan obtener mayor información al respecto.

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional digestivo de etiología multifactorial. En su fisiopatología se describen diversos factores, tanto biológicos, como psicológicos y ambientales, que afectan el estado de activación de células inmunes en la mucosa intestinal. Entre los factores ambientales se incluye la presencia de alguna parasitosis intestinal. El síndrome de intestino irritable post-infeccioso (SII-PI) es reconocido como un subgrupo de estos trastornos, cuya aparición de los síntomas es posterior a una infección intestinal provocada por agentes microbianos. A pesar de que en Chile hay pocos estudios respecto a la relación entre SII y parasitosis intestinal, se ha descrito la existencia de una asociación positiva entre SII e infecciones por *Blastocystis hominis*, uno de los parásitos prevalentes en Chile. En otros países, se ha descrito además una relación entre SII, amebiasis y giardiasis. Por la alta prevalencia de parasitosis en nuestro país, existe la necesidad de ampliar los estudios para clarificar la fuerza de la asociación entre parasitosis y SII.

En esta edición *Salus* ha seleccionado para el Tópico de Actualidad a la Dra. Emilia E. Barrios, Investigadora del Instituto de Biología Molecular de Parásitos (Instituto BioMolP), para tratar esta interesante patología médica.

Comité Editorial *Salus*

Contribución de la Infección por *Blastocystis spp.* en la patogenia del Síndrome de Intestino Irritable.

El Síndrome de Intestino Irritable (SII) es una entidad clínica motivo de mucha controversia debido a que las manifestaciones clínicas de las personas que lo padecen son variables en frecuencia y tiempo. A esto contribuye que no existan biomarcadores biológicos o fisiológicos que puedan ser visualizados mediante imágenes o procedimientos endoscópicos, necesarios para precisar el diagnóstico.

Por tanto, este se hace con base en criterios clínicos, afectados por la subjetividad con la que el paciente percibe el dolor.

La presencia de malestar o dolor abdominal y cambios en los hábitos intestinales, analizados bajo la perspectiva de los criterios establecidos por la Fundación de ROMA III que, excluyendo otra causa orgánica, constituyen las evidencias clínicas para el diagnóstico del SII. Bajo este criterio, el SII se clasifica en cuatro subtipos: diarreico, con estreñimiento o constipación, mixto e indeterminado.

En países industrializados se estima una prevalencia de 5 a 24% de SII. La fisiopatología es compleja e incluye alteraciones biológicas en la comunicación neuroinmune de la mucosa intestinal, factores genéticos predisponentes, alteración de la microbiota intestinal, alteración en la producción de citoquinas, lo cual, aunado a la presencia de infecciones con patógenos del tracto gastrointestinal (bacterias, virus y parásitos) determinan el grado de patología que puede desarrollarse en un momento determinado.

La alteración del eje intestino-cerebro que aqueja a las personas afectadas por SII, se relaciona a la hipersensibilidad y aumento en la motilidad intestinal, particularmente a nivel de colon e intestino delgado en respuesta a estímulos lumbales o psicológicos; hipersensibilidad visceral o intestinal; aumento en la percepción visceral y dolor. A lo anterior se suman algunas anomalías en la pared intestinal, como es el incremento en la permeabilidad paracelular, relacionado con alteraciones en las uniones estrechas del citoesqueleto. Estas anomalías alteran la dinámica en las bacterias que habitan en el intestino, con lo que se ve afectado el efecto modulador de estas sobre el intestino. Algunos organismos, como *Clostridium cocoides*

y *Faecalibacterium prausnitzii*, producen ácidos grasos de cadena corta y bitirato que contribuyen a aumentar la motilidad intestinal y la producción de gas, así como reducción en la permeabilidad paracelular.

Entre los patógenos que contribuyen en la sintomatología del SII se encuentra el *Blastocystis spp.*, el parásito más comúnmente presente en humanos a nivel mundial. Este se encuentra clasificado con base en el análisis filogenético de la subunidad pequeña de ADN ribosomal (SSU-rADN), en el grupo se los Stramenopiles, cercanamente relacionado con flagelados y ciliados comensales provenientes de anfibios y reptiles. Esta región génica, altamente conservada en cada especie, es empleada para determinar genotipos de *Blastocystis* (Subtipos, STs), de los cuales los STs 1-9 provienen de humanos. Los STs se emplean para determinar el origen epidemiológico del parásito y algunos estudios demuestran que puede ayudar a predecir el papel patogénico y orientar el tratamiento.

Con datos experimentales y genómicos se ha generado un modelo hipotético de la asociación entre el SII y la infección con *Blastocystis spp.*, en el cual se demuestra que, a pesar que la histopatología muestra que la mucosa no es invadida por el parásito, las metalo, cisteína y serina proteasas que produce y excreta en la luz intestinal, contribuyen a la génesis de SII.

Las proteasas de serina activan receptores activados por proteasas (PAR-2), induciendo la inflamación y apertura de las uniones estrechas, y una vez que las uniones estrechas se abren, las proteasas lumbales pueden acceder a los ganglios submucosos, activar los PAR-2 en neuronas entéricas y producir hipersensibilidad.

La invasión bacteriana en el lumen intestinal sumado a los antígenos del parásito, promueven la activación de la respuesta innata del hospedador, contribuyendo con el establecimiento de una inflamación leve de curso crónico en la submucosa.

Los eventos anteriores son independientes de la procedencia del aislado de *Blastocystis spp.*, si la infección es ocasionada por el genotipo ST7 de *Blastocystis*, este además es capaz de secretar enzimas de tipo glicosiltransferasas, capaces de inactivar a las proteínas Rho del citoesqueleto, responsables del mantenimiento de las uniones intercelulares estrechas, aumentando aún más la permeabilidad.

El proceso es modulado por bacterias, tal como ocurre con las proteasas producidas por el hospedador. Al evaluar los cambios en la barrera epitelial relacionada a la infección por *Blastocystis spp.* genotipo ST7, en la línea celular de colon humano Caco-2, se encontraron evidencias de que ésta era consecuencia de la activación de apoptosis en el enterocito, a través de la vía extrínseca, mediada por las caspasas 3 y 9.

Por su parte, los genotipos ST4 y ST7 de *Blastocystis ssp.* sintetizan proteínas que modulan la activación de

receptores tipo toll (TLR), los cuales son importantes para el reconocimiento de patógenos por células del sistema inmune innato. Estos subtipos, adicionalmente, producen cisteína y aspártico proteasas que clivan la IgA secretora, principal línea de defensa de la inmunidad adaptativa en el intestino. Por tanto, ambos mecanismos contribuyen a la multiplicación y permanencia de *Blastocystis* y otros microorganismos en la luz intestinal.

En la infección con un genotipo de *Blastocystis* (el STS 3) se determinó que los parásitos aislados de pacientes con SII y sintomatología son de mayor diámetro, presentan un alto crecimiento y capacidad de aglutinación en cultivo, en comparación con parásitos provenientes de pacientes asintomáticos, pertenecientes al mismo genotipo. Esto demuestra, que el microambiente intestinal alterado y las facilidades que ofrece para que el parásito sobreviva, son determinantes para el desarrollo de sintomatología.

Los inhibidores de proteasa producidos por *Blastocystis spp.* alteran las proteasas que produce el hospedador alterando la homeostasis intestinal, contribuyendo a la disbiosis de los microorganismos que habitan en el intestino, porque contribuye a que aumente multiplicación bacteriana y la cantidad de enzimas proteolíticas en el ambiente intestinal.

En conclusión, la contribución de *Blastocystis spp.* en el desarrollo de la patología SII es sustancial porque el parásito posee múltiples mecanismos dependientes del genotipo que facilitan en un ambiente ya por si alterado. Se podrá desarrollar una sintomatología de mayor intensidad en un ambiente en el cual los mecanismos que el hospedador puede desplegar para mejorar los síntomas y controlar la infección, como lo es el bloqueo de la IgA secretora o de proteasas, se encuentran bloqueados.

En el proceso, los elementos que puedan aportar los otros microorganismos presentes en el tracto gastrointestinal, pueden contribuir en un momento determinado a empeorar la situación clínica del paciente, más que a limitar la multiplicación del parásito.

Así, puesto que *Blastocystis* contribuye con sus proteínas a inmunomodular y aumentar la disbiosis, su acción favorecería la multiplicación de otros microorganismos y, en consecuencia, a empeorar el proceso inflamatorio local, la sensibilización y la sensación de dolor en los pacientes con SII.

Emilia E. Barrios

Instituto de Biología Molecular de Parásitos (Instituto BioMolP)

Departamento de Investigación y Desarrollo Profesional de

la Escuela de Bioanálisis, Facultad de Ciencias de la Salud,

Universidad de Carabobo.

Correo electrónico: barrios.emilia@gmail.com