

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**Faculdade de Farmácia**

**Disciplinas de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia I e II**

Equilíbrio imunológico na tricomonose: a resposta imune do  
hospedeiro versus os mecanismos de evasão do parasito

Marina Weizenmann

Porto Alegre, junho de 2010.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**Faculdade de Farmácia**

**Disciplinas de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia I e II**

Equilíbrio imunológico na tricomonose: a resposta imune do hospedeiro versus os mecanismos de evasão do parasito

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de Farmacêutico, pelo curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Marina Weizenmann**

**Profa. Dra. Tiana Tasca**

**Orientadora**

Porto Alegre, junho de 2010.

Este trabalho foi elaborado conforme as normas da Revista de Patologia Tropical (Anexo 1).

## Equilíbrio imunológico na tricomonose: a resposta imune do hospedeiro versus os mecanismos de evasão do parasito

Marina Weizenmann<sup>1</sup>, Tiana Tasca<sup>1</sup>

Endereço para correspondência:

Tiana Tasca

Laboratório de Pesquisa em Parasitologia, Faculdade de Farmácia,

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,

Avenida Ipiranga 2752, 90610-000,

Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel: +55-51-3308-5325; fax: +55-51-3308-5437.

E-mail: [tiana.tasca@ufrgs.br](mailto:tiana.tasca@ufrgs.br)

<sup>1</sup> Laboratório de Pesquisa em Parasitologia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Avenida Ipiranga 2752, 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

## RESUMO

*Trichomonas vaginalis* é o protozoário flagelado causador da tricomonose, a doença sexualmente transmissível não viral mais comum no mundo. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a resposta imune do hospedeiro durante a tricomonose, os mecanismos de evasão do parasito e os efeitos destes no desenvolvimento da doença. Na resposta do hospedeiro destacam-se os fatores não imunológicos e os fatores imunológicos inatos e adaptativos. Em defesa, o parasito lança mão de mecanismos de evasão: proteases e adesinas; induz liberação de citocinas anti-inflamatórias e apoptose de células imunes; modula funções com o ferro; sofre alterações fenotípicas e morfológicas; produz moléculas citotóxicas; utiliza mecanismos antioxidantes e modula níveis de nucleotídeos e nucleosídeos extracelulares. No sítio de infecção de *T.vaginalis* a resposta imune do hospedeiro e os mecanismos de evasão do parasito não podem ser contemplados de forma individualizada, mas devem ser visualizados como eventos concomitantes. Desta forma, apesar da patogênese e da sintomatologia da doença em humanos ainda não estarem totalmente entendidas, a dinâmica e o equilíbrio imunológico impressos por esses eventos desempenham um papel importante nas características e consequências da tricomonose no indivíduo infectado.

**DESCRITORES:** *Trichomonas vaginalis*, tricomonose, sistema imune, mecanismos de evasão do parasito.

## 1. Introdução

*Trichomonas vaginalis* é o protozoário flagelado causador da tricomonose, a doença sexualmente transmissível não viral mais comum no mundo (WHO, 2001). Entre 160 e 180 milhões de pessoas são mundialmente infectadas pelo parasito por ano, mas, provavelmente, esse número está subestimado uma vez que é amplamente baseado em exames de baixa sensibilidade. A prevalência da doença é alarmante e atinge o nível de uma epidemia global (Fichorova, 2009).

As comorbidades envolvidas na tricomonose incluem vaginite, endometrite, adnexite, piossalpinge, associação positiva com vaginose bacteriana, uretrite, prostatite, epididimite e doença uretral (Fichorova, 2009; Petrin et al., 1998). Ao contrário do que se observa em muitos casos nos quais a infecção é facilmente tratada, a tricomonose pode causar sérias consequências de saúde, como complicações na gravidez (Klebanoff et al., 2001), infertilidade (Goldstein et al., 1993), predisposição ao câncer cervical (Viikki et al., 2000), doença inflamatória pélvica (Cherpes et al., 2006), parto prematuro e baixo peso de recém-nascidos (Cotch et al., 1991; 1997). Além disso, a doença também atua como um cofator para a transmissão e aquisição do vírus da imunodeficiência humana (Sorvillo et al., 2001; Van Der Pol et al., 2008).

Nas mulheres, prurido local com descarga de fluido vaginal espumoso, amarelado ou esverdeado e mucopurulento, dor abdominal baixa e disúria são as manifestações clínicas da tricomonose e caracterizam os casos sintomáticos da doença. Nos homens a tricomonose pode ser sintomática com queixas escassas devido a descargas mucopurulentas, disúria e pouco prurido ou ardência imediatamente após

relação sexual. No entanto, a maioria dos casos, a doença é assintomática em ambos os sexos, sendo que nos homens infectados pode ocorrer somente uma infecção autolimitada (Petrin et al., 1998).

Apesar da exata razão que justifica o amplo espectro da sintomatologia nos indivíduos infectados por *T. vaginalis* não estar bem esclarecida, mecanismos multifatoriais foram postulados indicando os fatores inerentes ao parasito e a resposta imune de hospedeiro ao parasito como importantes determinantes na virulência do patógeno (Kaur et al., 2008). A partir desse postulado, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a resposta imune do hospedeiro desenvolvida durante a tricomonose, os mecanismos de evasão do parasito a essa resposta e os efeitos destes na doença sob o ponto de vista de um equilíbrio imunológico.

## **2. Materiais e Metodologia**

Para esta revisão foi utilizada a literatura de livro e artigos científicos. A metodologia de busca para a recuperação de artigos originais e revisões sobre o tema apresentado foi aplicada na base de dados PubMed (<http://www.pubmed.gov>), pela utilização dos termos "*T. vaginalis* and immune system" e "*T. vaginalis* and immunology".

Os limites foram selecionados para a busca de artigos publicados em português ou inglês a partir do ano de 1990. Os artigos foram selecionados de acordo com a adequação ao tema proposto. A bibliografia utilizada nos artigos recuperados que se

adequou ao tema desta revisão também foi utilizada.

### **3. Resposta do hospedeiro à tricomonose**

Os mecanismos de defesa do hospedeiro na infecção por *T. vaginalis* compreendem três componentes: os fatores não imunológicos, os mecanismos não específicos de resposta imune inata e a resposta específica adaptativa (Cudmore et al., 2004).

#### **3.1. Fatores não imunológicos**

Estudos realizados sob baixas concentrações de ferro mostraram decréscimo na síntese de proteínas, citoaderência, habilidade de resistir à lise do sistema complemento e redução na expressão de muitos genes de *T. vaginalis*, incluindo as adesinas (AP) 65 e 63 e as cisteína proteases (CP) 39 e 65 (Kummer et al., 2007; Romero & Arroyo, 2009). Isso demonstra que a regulação precisa da disponibilidade de ferro na vagina do hospedeiro, constantemente em flutuação durante o ciclo menstrual, representa um obstáculo ao parasito uma vez que ele requer esse elemento para sua sobrevivência, crescimento e virulência (Romero & Arroyo, 2009).

Igualmente à disponibilidade de ferro, a concentração de zinco no sítio da infecção também constitui um fator não imunológico de defesa do hospedeiro. Sais de zinco encontrados no fluido prostático em concentrações normais (4,5 a 7,0 mM) são citotóxicos ao *T. vaginalis* em testes *in vivo*. Isso pode indicar o zinco como um fator



que limita ou resolve a infecção, como ocorre na maioria dos homens (Krieger & Rein, 1982). No entanto, concentrações de zinco similares às aquelas encontradas em homens com prostatite crônica (menores que 1,6 mM) não são tricomonocidas (Krieger & Rein, 1982). Assim, a existência de homens com níveis prostáticos de zinco reduzidos e parasitos resistentes ao efeito citotóxico do zinco são considerados uma causa para a minoria de casos sintomáticos de tricomonose em homens (Honigberg BM, 1990).

### **3.2. Resposta imune do hospedeiro**

A complexidade da resposta imune requer que seus vários programas funcionais sejam controlados de maneira coordenada em algumas situações, mas independentemente em outras. Isto é ativado por múltiplos mecanismos que operam em diferentes níveis, incluindo alteração da composição das células imunes nos tecidos, mudanças na resposta das células a estímulos, regulação de vias de sinalização e controle a nível de expressão de genes (Medzhitov & Horng, 2009). Nas mucosas, como o trato genital feminino, o sistema imune desempenha importante papel na homeostasia, lançando mão de seus mecanismos inatos e adaptativos para lidar com a constante exposição a microrganismos patogênicos e alérgenos (de Lima & Alves, 2008; Chaplin, 2010).

#### **3.2.1. Resposta imune inata**

A infecção por *T. vaginalis* é frequentemente recorrente, sem imunidade permanente, sugerindo a importância da resposta imune inata (Fichorova, 2009). Esta é considerada a primeira linha de defesa contra microrganismos da mucosa vaginal, parte

via indução de citocinas pró-inflamatórias e fatores antimicrobianos, parte por estimulação da resposta imune adaptativa (Cauci & Culhane, 2007).

O epitélio vaginal, o muco e o pH ácido em torno de 4,5 são integrantes do sistema de resposta imune inata vaginal (de Lima & Alves, 2008). O epitélio atua como barreira física contra a progressão do parasito na mucosa vaginal, participa ativamente da secreção de substâncias antimicrobianas e fatores imunes como defensina, lactoferrina e lisozima (de Lima & Alves, 2008) e produz quimiocinas em resposta à adesão espécie-específica de *T. vaginalis*.

O lipofosfoglicano (LPG), glicoconjugado mais abundante da superfície celular de *T. vaginalis*, liga-se a uma proteína da classe das galectinas presente nas células epiteliais de maneira carboidrato-dependente e assim estabelece a adesão espécie-específica do parasito (Okumura et al., 2008). Ocorre então uma resposta inflamatória específica e uma “upregulation” de quimiocinas selecionadas pelas células epiteliais vaginais e cervicais humanas de maneira *Toll-like receptor* (TLR) 4 independente (Fichorova, 2009).

A ação das quimiocinas ocorre via receptores específicos da superfície celular do hospedeiro que apresentam sete domínios transmembrana, membros da família de receptores acoplados à proteína G (Brenier-Pinchart et al., 2001). Quimiocinas envolvidas na resposta inflamatória a *T. vaginalis* incluem a proteína inflamatória 3 $\alpha$  de macrófagos (Fichorova, 2009), leucotrieno B4 e interleucina (IL) 8 em pacientes sintomáticos (Ryu et al., 2004; Kucknoor et al., 2007).

A IL-8 é o mais potente quimioatraente para neutrófilos e macrófagos e a sua presença no fluido vaginal é indicativo de condições inflamatórias agudas e crônicas no baixo trato genital feminino (Singh et al., 2009). A sua secreção é induzida por componentes da membrana do parasito de forma parcialmente dependente do fator de necrose tumoral alfa ( $TNF\alpha$ ) (Brenier-Pinchart et al., 2001) e é maior em pacientes sintomáticos comparados a assintomáticos para a tricomonose (Ryu et al., 2004).

Além de ser produzida pelas células do epitélio vaginal, a IL-8 também é produzida pelos neutrófilos humanos estimulados por *T. vaginalis* (Ryu et al., 2004). Essa produção é dose- e tempo-dependente da infecção pelo parasito (Brenier-Pinchart et al., 2001) e tem um efeito biológico prolongado no recrutamento de neutrófilos (Ryu et al., 2004). O oncogene regulador do crescimento alfa ( $GRO-\alpha$ ) é outra quimiocina produzida por neutrófilos humanos em resposta à ativação por *T. vaginalis*, embora a quantidade produzida seja bem menor do que a de IL-8. Ambas induzem infiltração e recrutamento de neutrófilos por quimiotaxia ao sítio de reação. O acúmulo destes causa inflamação continuada e/ ou inflamação vaginal agravada (Ryu et al., 2004).

A IL-8 é positivamente associada com a IL-1, a interleucina pró-inflamatória responsável por uma cascata de resposta imune inata e adaptativa. Muitas evidências indicam a IL-1 como uma interleucina crucial que deve mediar os efeitos adversos relacionados com o trato reprodutivo. A IL-1 aumenta em resposta a vários estímulos, incluindo uma variedade de patógenos, entre eles o *T. vaginalis*, que aumenta significativamente a produção do subtipo IL-1 $\beta$  (Cauci & Culhane, 2007).

A IL-1 $\beta$  está presente em grandes quantidades no meio intracelular de células

epiteliais e assim como o TNF- $\alpha$ , presente em menores quantidades, é liberada quando ocorre um dano ao epitélio celular. Tanto IL-1 $\beta$  quanto TNF- $\alpha$  agem como agonistas de TLRs expressos por células da imunidade inata e induzem a ativação do fator nuclear (NF)  $\kappa$ B que, tratando-se de um fator de transcrição, induz a expressão de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e defensinas na resposta inflamatória induzida por *T. vaginalis* (Fichorva et al., 2006; de Lima & Alves, 2008).

O aumento dos níveis de IL-1, IL-8 e também de neutrófilos foi verificado em casos de vaginose bacteriana com coinfeção por *T. vaginalis*, o que não ocorre em coinfeções por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* e fungos (Cauci & Culhane, 2007). Anderson e colaboradores (2007) encontraram a concentração sérica do fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), uma interleucina que aumenta a produção de granulócitos, macrófagos e células dendríticas, significativamente maior no grupo de mulheres grávidas infectadas por *T. vaginalis*. O mesmo não foi constatado no grupo de mulheres infectadas por *Neisseria gonorrhoeae* ou por *Chlamydia trachomatis*, sugerindo que a produção de GM-CSF é especificamente relacionada à tricomonose (Anderson et al., 2007).

O GM-CFS, assim como outros mediadores inflamatórios, incluindo IL-1 $\alpha$ , fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) e lipopolissacarídeos, atuam prolongando o tempo de vida de neutrófilos polimorfonucleares. Esse é um mecanismo importante para a imunidade do hospedeiro uma vez que neutrófilos apresentam um tempo de vida curto no sangue e desencadeiam apoptose espontânea dentro de um período de 24 horas (Song et al., 2010).

A atividade dos neutrófilos na infecção por *T. vaginalis* está intimamente ligada à ativação da via alternativa do sistema complemento uma vez que o neutrófilo, pelo seu receptor C3b, consegue ligar-se ao C3b desse sistema com o parasito previamente aderido. Além disso, o fragmento C3a, também liberado nesse processo, é quimioatraente para neutrófilos (Honigberg, 1990). Essa ativação do sistema complemento é desencadeada pelo próprio parasito, o que promove uma explicação satisfatória para a falha da disseminação da infecção pela corrente sanguínea (Honigberg, 1990).

A infecção por *T. vaginalis* ativa receptores TLR4 (Fichorova, 2009) que desempenham função crítica na resposta imune inata reconhecendo patógenos (Chaplin, 2010). A indução de uma atividade estimulatória de TLR4 no trato genital pela infecção causada por *T. vaginalis* pode resultar na estimulação de células recrutadas para o trato genital ou de células do próprio trato genital. No entanto, interessantemente, as células epiteliais da vagina humana normal, ectocérvice e endocérvice não expressam TLR4, o que sugere que elas não são estimuladas por este mecanismo na infecção por *T. vaginalis*. A migração de leucócitos para o trato genital estabelece uma resposta inflamatória uma vez que neutrófilos, monócitos e macrófagos expressam TLR4. Essa fase da resposta pode levar a tricomonose de assintomática à sintomática (Zariffard et al., 2004).

Os macrófagos desempenham uma função chave na resposta imune inata contra vários patógenos. Sabe-se que muitas funções dos macrófagos são dependentes de processos de fosforilação de tirosina. Para tanto, a maioria dos receptores de superfície

de eucariotos empregam pelo menos uma cascata de quinases de proteína mitogênica ativada (MAP) para a sinalização intracelular. A cultura concomitante de *T. vaginalis* e macrófagos ativa as MAP quinases e a fosforilação da tirosina de várias proteínas (Ryang et al., 2004).

Na inflamação por *T. vaginalis*, os macrófagos humanos produzem citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF $\alpha$  e óxido nítrico, via NF $\kappa$ B. A IL-1 $\beta$  e o TNF $\alpha$  produzidos desempenham função crucial *in vivo* como mediadores no recrutamento tecidual de neutrófilos ao sítio de infecção vaginal da tricomonose em mulheres (Han et al., 2009).

### **3.2.2. Resposta imune adaptativa**

Concomitantemente à resposta imune inata ocorre a resposta imune adaptativa do hospedeiro frente à tricomonose. A resposta inata contribui para a ativação da resposta imune adaptativa e esta, por sua vez, aumenta sua intensidade recrutando a resposta imune inata (Chaplin, 2010).

Embora em alguns casos da doença tenha sido reportada a ausência de anticorpos vaginais detectáveis (Abraham et al., 1996), a infecção por *T. vaginalis* em humanos resulta em anticorpos parasito-específicos no trato reprodutivo (Schwebke & Burgess, 2004). Somente as classes de imunoglobulinas (Ig) A e G foram detectadas nas secreções vaginais de mulheres com tricomonose aguda (Yadav et al., 2005). IgE, se encontrada no trato genital, ocorre em baixa concentração (Honigberg BM, 1990). Em homens, anticorpos IgG1 e IgM detectados podem estar envolvidos no

estabelecimento de tricomonose sintomática, comparados aos casos assintomáticos (Imam NF et al., 2007).

O papel da IgG nas secreções mucosas é contraditório. Esse isotipo pode atuar tanto como protetor quanto mediador de citotoxicidade, respectivamente pela sua capacidade de ativar as proteínas do complemento e de induzir a citotoxicidade via receptor Fc nos polimorfonucleares, o que é nocivo para o epitélio da mucosa vaginal (de Lima & Alves, 2008).

Na maioria dos casos de tricomonose a presença de anticorpos também é detectada no soro do indivíduo infectado (Schwebke & Burgess, 2004). IgG contra vários tipos de cisteína proteases do parasito foi encontrada (Yadav et al., 2005). A IgA possui um mecanismo descrito pelo qual potencializa o efeito de opsonização por IgG na fagocitose de células alvo de leucócitos polimorfonucleares do sangue periférico de humanos (Honigberg BM, 1990). Além destas, a IgM também é encontrada no soro de pacientes com tricomonose. A IgE nunca é encontrada no soro (Honigberg BM, 1990).

Essa imunidade sistêmica, segundo alguns autores, exerce um importante papel na imunidade da mucosa do trato genital uma vez que uma porção considerável de IgG e IgA presente neste sítio não é produzida por ele e que a quantidade de Igs presente nas secreções cervicovaginais é fortemente regulada por hormônios. Portanto, a quantidade de Igs varia durante o ciclo menstrual, com uma acentuada diminuição nos níveis durante o período de ovulação (de Lima & Alves, 2008).

Em camundongos infectados com *T. vaginalis* e assintomáticos, comparados com os sintomáticos, há um aumento de IgA, IgG, linfócitos T *helper* 1 (Th1) e na produção de intermediários reativos de nitrogênio (Fichorova, 2009). Os resultados para IgA estão bem correlacionados com relatos prévios conduzidos com pacientes clínicos e animais experimentais onde a resposta dos indivíduos infectados foi significativamente maior que em indivíduos não infectados (Yadav et al., 2005).

Pacientes com tricomonose apresentam anticorpo à cisteína protease 30 (CP30) tanto no soro quanto no fluido vaginal (Yadav et al., 2007). Anticorpos anti-adesina também são liberados e bloqueiam a adesão de *T. vaginalis* a várias linhagens celulares humanas incluindo as células epiteliais vaginais. É observada uma redução da destruição de células de mamíferos quando esses anticorpos estão presentes, o que indica que essa resposta do sistema imune pode ser importante na proteção *in vivo* aos efeitos patogênicos do *T. vaginalis*. Alternativamente, anticorpos específicos para moléculas solúveis dos parasitos como proteases, moléculas tricomonocidas ou fatores líticos como fosfolipases, também podem ter função protetora (Schwebke & Burgess, 2004).

No entanto, todos os anticorpos produzidos e/ ou secretados durante a tricomonose promovem somente uma proteção limitada ao parasito, decaindo progressivamente após a erradicação da infecção por tratamento. De seis a doze meses após a infecção, nem anticorpos específicos a *T. vaginalis* nem células B de memória estão presentes na circulação, deixando o hospedeiro sem defesa contra uma infecção subsequente (Cudmore et al., 2004). Os baixos níveis de resposta humoral



encontrados na tricomonose podem ser devidos a uma interação não invasiva entre o parasito e o hospedeiro humano (Paintlia et al., 2002).

#### **4. Mecanismos de evasão do *Trichomonas vaginalis* à resposta imune do hospedeiro**

Apesar do ambiente vaginal se apresentar hostil ao parasito: tipicamente ácido, com excessiva quantidade de fatores imunes inatos que são microbicidas e reforçado pela presença de um complexo de associação bacteriana comensal, *T. vaginalis* é capaz de sobreviver durante anos na vagina (Fichorova, 2009). Para tanto, o parasito lança mão de mecanismos de evasão da resposta imune orquestrada pelo hospedeiro, um aspecto importante na sua patogenicidade (Petrin et al., 1998).

##### **4.1 Proteases**

As proteases são fatores contribuintes para o desenvolvimento da tricomonose. As CPs são particularmente interessantes uma vez que estão envolvidas em evasão ao sistema imune, aquisição de nutrientes, adesão, citotoxicidade, penetração da barreira mucosa e hemólise (Kummer et al., 2007; Gonzáles et al., 2006).

Foi demonstrado que a CP de *T. vaginalis* presente no soro e na secreção vaginal de mulheres sintomáticas consegue degradar IgG, IgM e IgA, o que pode explicar a imunidade não permanente frente à tricomonose. Além disso, ela também induz apoptose em células epiteliais vaginais e em múltiplos tipos de células imunes da

mucosa como células T, macrófagos e células dendríticas (Fichorova, 2009) e pode degradar proteínas como laminina, vitronectina e outros componentes da matriz extracelular, resultando assim no desprendimento das células do hospedeiro do tecido ao qual pertencem (Schwebke & Burgess, 2004).

A CP30 de *T. vaginalis* é mediadora da indução da apoptose de células do hospedeiro. Foi proposto que essa destruição da camada epitelial pode ser um meio para o parasito chegar à matriz extracelular. Isso pode ser importante para o parasito estabelecer um ponto de apoio durante a iminente descamação da camada epitelial (Kummer et al., 2007). A expressão de CP30 é significativamente maior em isolados de mulheres sintomáticas quando comparado a assintomáticas, apesar de também estar presente nestas (Yadav et al., 2007).

A CP65 é capaz de degradar colágeno IV e fibronectina em pacientes com tricomonose e ainda degradar outras proteínas do hospedeiro incluindo aquelas que mascaram a superfície do parasito (Gonzáles et al., 2006). As CP30 e CP62 foram identificadas em atividades proteolíticas envolvidas na citoaderência do parasito. Estas CPs podem fazer parte da atividade necessária de CP com a finalidade de desmascarar as adesinas (Gonzáles et al., 2006).

## **4.2 Adesão**

Uma característica bem definida e chave na colonização e infecção por *T. vaginalis* é a sua adesão às células epiteliais vaginais (CEVs) (Alderete et al., 1995). Cinco moléculas antigênicas da superfície de *T. vaginalis*, AP120, AP65, AP51, AP33 e

AP23, foram encontradas envolvidas na adesão do parasito às células epiteliais vaginais com “upregulation” na sua expressão durante adesão às células do hospedeiro (Schwebke & Burgess, 2004; Garcia et al., 2003; Kucknoor et al., 2007). Essa “upregulation” na expressão e a colocalização das adesinas na superfície celular do parasito, fora dos hidrogenossomos, seu local de origem, ocorre somente em *T. vaginalis* submetido a crescimento em meio enriquecido por ferro (Garcia et al., 2003).

Após breve contato de *T. vaginalis* com as células epiteliais vaginais, a morfologia do parasito é transformada de uma forma elipsoide para uma forma ameboide. Nesta forma, a síntese de adesinas é aumentada. Quando o parasito se encontra em um meio com baixa concentração de ferro, ele é incapaz de sintetizar novas adesinas. Assim, ele utiliza a morfologia ameboide para máxima interação com as CEVs e usa as adesinas existentes para uma ótima fixação às mesmas (Kucknoor et al., 2005).

#### **4.3 Citocinas**

A liberação de citocinas pelas células dendríticas em resposta à ligação de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) aos seus TLR4 é profundamente influenciada pela natureza do patógeno. A ligação por PAMPs de *T. vaginalis* apresenta efeito na expressão de marcadores da superfície celular de células dendríticas que indicam sua ativação/maturação e induz a produção somente de IL-10, citocina anti-inflamatória, quando comparado a células dendríticas imaturas. Além da IL-10, as células do sistema imune também produzem o fator de crescimento transformante beta (TGF $\beta$ ), outra citocina imunossupressora, em resposta à infecção

por *T. vaginalis* (Fichorova, 2009, Scott et al., 2005).

IL-12 e interferon alfa- beta (IFN- $\alpha\beta$ ), moléculas pró-inflamatórias, não são produzidas por células dendríticas ativadas por *T. vaginalis* (Scott et al., 2005). Da mesma forma, o parasito inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias de macrófagos por suprimir a ativação de NF- $\kappa$ B (Chang et al., 2006).

#### **4.4 Mecanismos de apoptose**

As MAP quinases, além de induzirem a ativação de macrófagos por *T. vaginalis*, desempenham funções na regulação da apoptose de macrófagos induzida pelo parasito (Ryang et al., 2004). Uma cascata de sinalização da p38 MAP quinase é requisito para a apoptose de macrófagos infectados por *T. vaginalis* e este processo ocorre via ativação da via do citocromo C-caspase-3- p38 MAPquinase. Dessa forma *T. vaginalis* efetivamente elimina o principal fagócito do sistema imune (Chang et al., 2006).

No sítio de infecção, mediadores inflamatórios como as citocinas influenciam na apoptose de neutrófilos. Na infecção por *T. vaginalis* há um aumento intracelular de espécies reativas de oxigênio nos neutrófilos que exercem uma função importante na apoptose destes mediada por caspase-3 e Mcl-1 induzida por parasitos vivos (Song et al., 2007). Já os parasitos lisados atrasam a apoptose de neutrófilos pela inibição da ativação de caspase-3 e redução de Mcl-1. Como o processo rápido de apoptose em neutrófilos e o seu subsequente engolfamento por fagócitos são importantes para a resolução da inflamação, impedindo o indesejável dano tecidual causado pelos neutrófilos no sítio de infecção, o atraso reportado na apoptose de neutrófilos permite o

início da inflamação (Song et al., 2010).

Sendo *T. vaginalis* um patógeno extracelular obrigatório, a aderência às células epiteliais é crítica para a sobrevivência do parasito (Petrin et al., 1998), para o estabelecimento e para a manutenção da infecção (Okumura et al., 2008). Existem vários fatores envolvidos na adesão do *T. vaginalis*, mas a classe das galectinas foi identificada como o primeiro receptor das células epiteliais vaginais do LPG da superfície de *T. vaginalis*. Além dessa função facilitadora, as galectinas podem afetar profundamente o metabolismo celular. Por exemplo, a galectina-1 induz a apoptose de células T, regulando a resposta imune a favor do parasito (Okumura et al., 2008).

#### **4.5 Ferro**

O ferro possui uma habilidade para regular a transcrição ou a função de vários genes de *T. vaginalis*. Ele também afeta muitas proteínas envolvidas na adesão, na estrutura celular, no “folding” de proteínas, na citotoxicidade e é cofator da enzima superóxido dismutase que atua contra o estresse oxidativo gerado pelos radicais superóxido (Kummer et al., 2007; Maciel et al., 2004). O primeiro passo da modulação do ferro sobre a patogenicidade de *T. vaginalis* é a aderência dos parasitos às CEVs. Isso ocorre por um aumento na síntese das adesinas de superfície (Romero & Arroyo, 2009). Além disso, o ferro modula a compartimentalização dessas proteínas fora do hidrogenossomo, na superfície celular (Garcia et al., 2003).

O ferro induz ainda a “upregulation” da atividade das enzimas nucleosídeo trifosfato difosfohidrolase 1 (NTPDase1) (Tasca et al., 2005), ecto-5'-nucleotidase, ecto-

ATPase e ecto- fosfatase (Romero & Arroyo, 2009). Em condições de restrição de ferro o parasito também é capaz de induzir a “upregulation” da expressão e a modificação de diversas proteínas, como, por exemplo, o receptor de lectoferrina p136 e a fosforilação do imunógeno P270 que desencadeia variação fenotípica como um mecanismo de evasão do parasito (Romero & Arroyo, 2009).

Também foi mostrado que *T. vaginalis* cultivado em meio com depleção de ferro super expressa a *heat shock protein 70* (HSP70), proteína que protege a célula de efeitos tóxicos e outros estresses (Lindquist & Craing, 1988), e expressa novas isoformas da mesma. Esses dados sugerem que a carência de ferro pode ser considerada um sinal de estresse que afeta seletivamente a expressão citosólica e hidrogenossomal de HSP70 entre outras proteínas envolvidas na virulência do parasito (Romero & Arroyo, 2009).

O muco cervical é deficiente de sistema complemento, o ambiente vaginal apresenta uma pequena quantidade deste e o sangue menstrual apresenta uma fonte de sistema complemento disponível para a vagina. Apesar de uma redução na concentração de parasitos ser constatada durante o período menstrual, a tricomonose persiste após este período. O ferro é identificado como um fator de resistência ao sistema complemento por induzir “upregulation” da atividade proteolítica das CPs que degradam a porção C3 desse sistema que está depositada sobre a superfície do parasito (Petrin et al., 1998; Romero & Arroyo, 2009; Maciel et al., 2004).

#### 4.6 Variações fenotípicas e morfológicas

Como outros protozoários, *T. vaginalis* pode apresentar variações fenotípicas como mecanismos de escape à resposta imune do hospedeiro. Por exemplo, a alternância da expressão de glicoproteínas de superfície altamente imunogênicas, como P270, e de adesinas, de natureza imunorecessiva, permite a sobrevivência do parasito evitando a produção de anticorpos (López et al., 2000).

A fosforilação do imunógeno P270 desencadeia variação fenotípica como um mecanismo de evasão do parasito (Romero & Arroyo, 2009). Já as adesinas parecem mimetizar a estrutura da enzima málica, o que contribui para a sua baixa imunogenicidade natural, caracterizando mais uma forma de escape da detecção pelo sistema imune (Petrin et al., 1998).

*T. vaginalis* é capaz de revestir a sua superfície celular com proteínas plasmáticas do próprio hospedeiro. Isso impede que o sistema imune do hospedeiro reconheça o parasito como componente estranho, inviabilizando o mecanismo de apresentação de antígenos e a lise do parasito pelo sistema complemento (Petrin et al., 1998). Se mesmo assim o parasito é reconhecido, uma explicação para a ausência de resposta imune protetora em humanos, em contraste aos resultados com camundongos, pode ser a heterogeneidade antigênica de *T. vaginalis* (Abraham et al., 1996).

Um contato inicial entre *T. vaginalis* e leucócitos resulta em mudanças morfológicas no parasito. Ele forma pseudópodes que internalizam e degradam as

células imunes nos seus vacúolos fagocitários (Maciel et al., 2004). Da mesma forma, a variação morfológica do parasito da forma elipsoide para a forma ameboide contribui para a resistência do parasito às adversidades impostas pelo hospedeiro uma vez que desta forma ele estabelece uma maior superfície de contato para a ação de suas adesinas (Kucknoor et al., 2005).

#### **4.7 Moléculas citotóxicas**

Evidências sugerem que *T. vaginalis* é capaz de produzir moléculas que são liberadas para atingir células e mediar citotoxicidade pelo dano da membrana da célula alvo. Uma das moléculas relatadas cria poros nas membranas de eritrócitos, desempenhando uma atividade perforina-like (Schwebke & Burgess, 2004). O fator lítico também é liberado por *T. vaginalis* e pode destruir células nucleadas e eritrócitos e degradar especificamente fosfaditilcolina, sugerindo que se trate de uma fosfolipase A (Schwebke & Burgess, 2004).

Produtos secretados e liberados por *T. vaginalis*, como glicosidases e *cell-detaching factor* (CDF), são altamente tóxicos às células epiteliais. Os níveis de CDF podem estar correlacionados com a severidade dos sintomas clínicos da vaginite (Maciel et al., 2004). Desta forma, é necessário considerar a possibilidade do parasito exercer sua citotoxicidade às CEVs sem a necessidade de citoaderência (López et al., 2000).



#### 4.8 Mecanismos antioxidantes

A importância do sistema da tireodoxina como um dos mecanismos antioxidantes mais importantes para *T. vaginalis* foi confirmada mostrando que o parasito responde a mudanças no ambiente, como o aumento do estresse oxidativo, pela “upregulation” da tireodoxina e dos níveis de peroxidases de tireodoxinas (Schwebke & Burgess, 2004). Já os mecanismos desempenhados pelo parasito contra o estresse oxidativo gerado por radicais superóxido são centrados nas atividades da enzima superóxido dismutase (López et al., 2000).

#### 4.9 Sistema purinérgico

Algumas moléculas que são liberadas em resposta à injúria tecidual ou a patógenos exógenos sinalizam perigo ao hospedeiro e podem iniciar uma resposta imune primária. Essas moléculas endógenas são chamadas de padrões moleculares associados a perigo, do inglês *danger-associated molecular patterns* (DAMPs), ou alarminas. Nucleotídeos extracelulares como o ATP funcionam como DAMPs por agir como moléculas endógenas sinalizadoras que contribuem para a inflamação e para a resposta imune agindo sobre múltiplos tipos celulares imunológicos como neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e linfócitos (Bhardwaj & Skelly, 2009; Hanley et al., 2004; Bours et al., 2006).

Em neutrófilos, o ATP extracelular induz a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), estimula a degranulação, promove a adesão às células endoteliais e contribui para o atraso da apoptose dessa célula imune. Esse nucleotídeo pode ainda

estimular a migração de monócitos e células microgлияis, ter um profundo impacto na produção de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos e monócitos, como a IL-8 (Bouma et al., 1996), aumentar as funções antimicrobianas dos macrófagos por estimular a produção de ROS, e aumentar a produção de óxido nítrico e a expressão da óxido nítrico sintase (Bhardwaj & Skelly, 2009).

O ATP é quimioatraente para células dendríticas e pode contribuir para a sua maturação por induzir “upregulation” de marcadores de maturação. Além disso, ele pode aumentar a atividade endocítica de células dendríticas imaturas e modular a sua produção de citocinas (Bhardwaj & Skelly, 2009). E, finalmente, o ATP pode atuar ainda como um coestimulador da proliferação de linfócitos T CD4+ e CD8+ induzida por mitógeno e pode acionar a ativação de células B (Bhardwaj & Skelly, 2009).

A função imunológica do ATP extracelular está intimamente ligada com o seu nucleosídeo, a adenosina. Este modula a resposta imune provendo um sinal supressivo de proteção tecidual por *feedback* negativo, ou seja, muitos efeitos pró-inflamatórios do ATP em células imunes podem ser suprimidos ou revertidos pela adenosina (Bhardwaj & Skelly, 2009). Em neutrófilos, a adenosina extracelular pode inibir a geração de ROS e a sua ação oxidativa, bem como inibir a sua degranulação, adesão ao endotélio vascular e a formação de mediadores inflamatórios (Bhardwaj & Skelly, 2009). Pode ainda impedir a adesão de linfócitos e atenuar a proliferação e resposta citotóxica de células T ativadas (Bhardwaj & Skelly, 2009) e inibir a migração de células dendríticas (Marques-da-Silva et al., 2008). Em monócitos e macrófagos, a adenosina pode inibir a produção de espécies reativas de nitrogênio e de ROS e inibir as suas respostas

quimioatraentes pela inibição da produção e secreção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-8 (Bouma et al., 1996), e indução da liberação de IL-10, interleucina anti-inflamatória (Marques-da-Silva et al., 2008). Além disso, a adenosina pode inibir a proliferação, a fagocitose e a secreção enzimática lisossomal de macrófagos (Bhardwaj & Skelly, 2009).

A inter-relação entre ATP e adenosina como importantes moléculas sinalizadoras na imunidade é baseada na presença de uma ampla família de receptores purinérgicos expressos em muitas células (Bhardwaj & Skelly, 2009). Os receptores de adenosina, ou receptores P1 são divididos em quatro subtipos ( $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  e  $A_3$ ) e ligados a proteínas G. Os receptores P2 de ATP são classificados em P2X, que são canais iônicos, e P2Y, associados a proteínas G (Ralevic & Burnstock, 1998; Robson et al., 2006).

Completando os fatores cruciais para a complexa sinalização purinérgica que ocorre no sítio de infecção por *T. vaginalis*, além da presença de receptores purinérgicos e do estímulo para a liberação do ATP, é necessária a presença de enzimas que agem extracelularmente metabolizando o nucleotídeo (Gounaris & Selkirk, 2005). Para *T. vaginalis* já foram constatadas as atividades da enzima de superfície NTPDase, que degrada o ATP a AMP, e da ecto-5'-nucleotidase que converte AMP ao nucleosídeo adenosina (Matos et al., 2001; Tasca et al., 2003a, 2003b, 2004, 2005).

A possível cadeia enzimática presente em *T. vaginalis* envolvendo estas enzimas participa da via de salvação de purinas, importante para a sobrevivência e crescimento do parasito uma vez que este não realiza síntese *de novo* de purinas e

pirimidinas (Munagala & Wang, 2003). Além disso, a associação da atividade destas enzimas é capaz de modular os níveis extracelulares de ATP e adenosina e assim contribuir para os mecanismos de escape do parasito através da degradação do ATP pró-inflamatório e a produção de adenosina imunomodulatória a qual influencia no estabelecimento da infecção pelo parasito (Tasca et al., 2003a, 2003b, 2004, 2005; Marques-da-Silva et al., 2008).

## **5. O impacto do equilíbrio imunológico na tricomonose**

A localização do parasito no sítio de infecção, após a adesão às CEVs, desencadeia uma “upregulation” de numerosos genes que podem desempenhar um papel importante na patogênese, como, por exemplo, os genes das proteases que degradam moléculas de defesa do hospedeiro (Kucknoor et al., 2007; Zariffard et al., 2004). Adicionalmente, proteínas de *T. vaginalis* também induzem a expressão de genes das CEVs (Kucknoor et al., 2007) e o recrutamento de células inflamatórias para o sítio de infecção, indicando a presença do sistema imune do hospedeiro neste cenário (Song et al., 2010).

As características da resposta imune do hospedeiro na infecção por *T. vaginalis* não ocorrem somente influenciadas pela presença desse microrganismo, mas também por condições impostas pelos sinais externos do ambiente como, por exemplo, o ciclo menstrual com flutuações hormonais, de pH, ferro e outros nutrientes e a descamação das CEVs. Esses sinais externos tornam o trato urogenital, sítio da infecção do parasito,

um ambiente excessivamente complexo e constantemente mutável (Kucknoor et al., 2007; de Lima & Alves, 2008). Isso pode explicar a diversificação da resposta imune gerada pelo hospedeiro na tricomonose entre os indivíduos infectados.

Por exemplo, em mulheres sintomáticas, comparadas a mulheres assintomáticas para a tricomonose, os níveis de mediadores anti-inflamatórios como o inibidor solúvel de protease de leucócito são menores e o nível de intermediários reativos de nitrogênio são maiores (Fichorova, 2009). Também em mulheres sintomáticas, níveis elevados de IL-8 e leucotrieno B4, substâncias quimioatraentes, são encontrados nas secreções vaginais (Kucknoor et al., 2005). Já em mulheres assintomáticas, os níveis elevados de citocinas do tipo Th1 (resposta imune celular) e de óxido nítrico sintase induzível (iNOS) podem desempenhar uma função na manutenção de baixos níveis de infecção (Malla et al., 2004).

Os mecanismos de evasão adotados por *T. vaginalis* em resposta ao ataque do sistema imune do hospedeiro são variáveis entre os seus diferentes isolados e refletem a patogenicidade do mesmo. A variação do potencial patogênico é influenciada tanto por fatores próprios do parasito, os chamados fatores de virulência, sendo mais propriamente expressa fenotipicamente do que genotipicamente, quanto por fatores do hospedeiro (Paintlia et al., 2002). Por exemplo, moléculas da superfície do parasito possivelmente exercem mais de uma função. Dependendo do sinal que é recebido pelo parasito a partir do ambiente do hospedeiro deve-se revelar um sítio funcional de uma molécula de superfície que, por sua vez, não é revelado na ausência do sinal adequado (López et al., 2000).

A tricomonose apresenta uma ampla variedade de manifestações clínicas. Os sintomas e sinais dependem das condições individuais do hospedeiro, da virulência do isolado e do número de parasitos infectantes (Maciel et al., 2004). Portanto, no sítio de infecção de *T. vaginalis*, a resposta imune do hospedeiro e os mecanismos de evasão adotados pelo parasito não podem ser contemplados de forma individualizada, mas devem ser visualizados como eventos concomitantes, como apresentado no esquema da Figura 1. Desta forma, apesar da patogênese e da sintomatologia da doença em humanos ainda não estarem totalmente entendidas (Song et al., 2010), a dinâmica e o equilíbrio imunológico impressos por esses eventos desempenham um papel importante nas características e consequências da tricomonose no indivíduo infectado.

## ABSTRACT

*Trichomonas vaginalis* is the flagellated protozoan that causes trichomonosis, the non viral sexually transmitted disease most common in the world. The objective of this work was to perform a bibliographical review about the host immune response during trichomonosis, the evasion mechanisms of the parasite and their effects on the disease. In the host response stand out non-immune factors and immunological innate and adaptative factors. In defense, the parasite makes use of evasion mechanisms: proteases and adhesins; induces release of anti-inflammatory cytokines and apoptosis of immune cells; modulates functions with iron; undergoes phenotypic and morphological changes; produces cytotoxic molecules; uses antioxidant mechanisms and modulates extracellular levels of nucleotides and nucleosides. At the site of

*T.vaginalis* infection the host immune response and the evasion mechanisms of the parasite can not be showed individually but must be showed as concurrent events. Thus, although the pathogenesis and the disease symptoms in humans are not yet fully understood, the dynamic and the immunological balance produced by these events play an important role in the characteristics and consequences of trichomonosis in the infected individual.

KEY WORDS: *Trichomonas vaginalis*, trichomonosis, immune system, parasite evasion mechanisms.

### **Referências Bibliográficas**

1. Abraham MC, Desjardins M, Filion LG, Garber GE. Inducible immunity to *Trichomonas vaginalis* in a mouse model of vaginal infection. *Infect Immun* 64: 3571-3575, 1996.
2. Alderete JF, Arroyo R, Lehker MW. Analysis for adhesins and specific cytoadhesion of *Trichomonas vaginalis*. *Methods Enzymol* 253: 407-414, 1995.
3. Anderson BL, Cosentino LA, Simhan HN, Hillier SL. Systemic immune response to *Trichomonas vaginalis* infection during pregnancy. *Sex Transm Dis* 34: 392-396, 2007.

4. Bhardwaj R, Skelly PJ. Purinergic signaling and immune modulation at the schistosome surface? *Trends Parasitol* 25: 256-260, 2009.
5. Bouma MG, Van Den Wildenberg FA, Buurman WA. Adenosine inhibits cytokine release and expression of adhesion molecules by activated human endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 270: 522-529, 1996.
6. Bours MJ, Swennen EL, Di Virgilio F, Cronstein BN, Dagnelie PC. Adenosine 5'-triphosphate and adenosine as endogenous signaling molecules in immunity and inflammation. *Pharmacol Ther* 2006 112: 358-404, 2006.
7. Brenier-Pinchart MP, Pelloux H, Derouich-Guergour D, Ambroise-Thomas P. Chemokines in host–protozoan-parasite interactions. *Trends Parasitol* 17: 292-296, 2001.
8. Cauci S, Culhane J F. Modulation of vaginal immune response among pregnant women with bacterial vaginosis by *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and yeast. *Am J Obstet Gynecol* 196: 133.e1-133.e7, 2007.
9. Chang JH, Soo-Ki Kim S K, Choi I H, Lee S K, Morio T, Chang E J. Apoptosis of macrophages induced by *Trichomonas vaginalis* through the phosphorylation of p38 mitogen-activated protein kinase that locates at



downstream of mitochondria-dependent caspase activation. *Int J Biochem Cell Biol* 38: 638–647, 2006.

10. Chaplin DD. Overview of immune response. *J Allergy Clin Immunol* 125: S3- S23, 2010.

11. Chernes TL, Wiesenfeld H C, Melan MA, Kant JA, Cosentino LA, Meyn LA, Hillier SL. The associations between pelvic inflammatory disease, *Trichomonas vaginalis* infection, and positive *Herpes simplex* virus type 2 serology. *Sex Transm Dis* 33: 747-752, 2006.

12. Cotch MF, Pastorek JG 2nd, Nugent RP, Yerg DE, Martin DH, Eschenbach DA. Demographic and behavioral predictors of *Trichomonas vaginalis* infection among pregnant women. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Obstet Gynecol* 78: 1087-1092, 1991.

13. Cotch MF, Pastorek JG 2nd, Nugent RP, Hillier SL, Gibbs RS, Martin DH, Eschenbach DA, Edelman R, Carey JC, Regan JA, Krohn MA, Klebanoff MA, Rao AV, Rhoads GG. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. The vaginal infections and prematurity study group. *Sex Transm Dis* 24: 353-60, 1997.

14. Cudmore SL, Delgaty KL, Hayward- McClelland SF, PetrinDP, Garber GE.

Treatment of infection caused by metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. Clin Microbiol Rev 17: 783-793, 2004.

15. de Lima YAR., Alves, M.F.C. O sistema imune da mucosa do trato genital feminino e o impacto das doenças sexualmente transmissíveis. Revista de Patologia Tropical 37: 295-309, 2008.

16. Fichorova RN, Radiana T, Trifonova RT, Gilbert RO, Costello CE, Hayes GR, Lucas JJ, and Singh BN. *Trichomonas vaginalis* lipophosphoglycan triggers a selective upregulation of cytokines by human female reproductive tract epithelial cells. Infect Immun 74: 5773- 5779, 2006.

17. Fichorova RN. Impact of *T. vaginalis* infection on innate immune responses and reproductive outcome. J Reprod Immunol 83: 185-189, 2009.

18. Garcia AF, Chang TH, Benchimol M, Klumpp DJ, Lehker MW, Alderete JF. Iron and contact with host cells induce expression of adhesins on surface of *Trichomonas vaginalis*. Mol Microbiol 47:1207-1224, 2003.

19. Goldstein F, Goldman MB, Cramer DW. Relation of tubal infertility to a story of sexually transmitted diseases. Am J Epidemiol 137: 577–584, 1993.

20. Gonzáles E S, Alvarez-Sánchez ME, Avila-González L, Rodríguez-Vargas

VH, Arroyo R, Ortega-López J. Location of the cell-binding domain of CP65, a 65 kDa cysteine proteinase involved in *Trichomonas vaginalis* cytotoxicity. *Int J Biochem Cell Biol* 38: 2114–2127, 2006.

21. Gounaris K, Selkirk ME. Parasite nucleotide-metabolizing enzymes and host purinergic signalling. *Trends Parasitol* 21:17-21, 2005.

22. Han IH, Goo SY, Park SJ, Hwang SJ, Kim YS, Yang MS, Ahn MH, Ryu JS. Proinflammatory cytokine and nitric oxide production by human macrophages stimulated with *Trichomonas vaginalis*. *Korean J Parasitol* 47: 205-212, 2009.

23. Hanley PJ, Musset B, Renigunta V, Limberg SH, Dalpke AH, Sus R, Heeg KM, Preisig-Müller R, Daut J. Extracellular ATP induces oscillations of intracellular Ca<sup>2+</sup> and membrane potential and promotes transcription of IL-6 in macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 9479-9484, 2004.

24. Honigberg BM. Immunologic aspects of human trichomoniasis. In: *Trichomonads parasitic in humans*. Springer-Verlag. New York, 1990.

25. Imam NF, Eassa AH, Shoeib EY, Abo-Raia GY. Antibody isotypes in urethral swabs of symptomatic and asymptomatic men infected with *Trichomonas vaginalis*. *J Egypt Soc Parasitol* 37:977-988, 2007.

26. Kaur S, Khurana S, Bagga R, Wanchu A, Malla N. Antitrichomonas IgG, IgM, IgA, and IgG subclass responses in human intravaginal trichomoniasis. *Parasitol Res* 103: 305-12, 2008.
27. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, Hillier SL, Nugent RP, Thom EA, Ernest JM, Heine RP, Wapner RJ, Trout W, Moawad A, Miodovnik M, Sibai BM, Dorsten JPV, Dombrowski MP, O'sullivan MJ, Varner M, Langer O, Mcnellis D, Roberts JM, Leveno KJ, The National Institute of Child Health Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine, U. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 345: 487-493, 2001.
28. Krieger JN, Rein MF. Canine prostatic secretions kill *Trichomonas vaginalis*. *Infect Immun* 37: 77- 81, 1982.
29. Kucknoor AS, Mundodi V, Alderete JF. Adherence to human vaginal epithelial cells signals for increased expression of *Trichomonas vaginalis* genes. *Infect Immun* 73: 6472–6478, 2005.
30. Kucknoor AS, Mundodi V, Alderete JF. The proteins secreted by *Trichomonas vaginalis* and vaginal epithelial cell response to secreted and episomally expressed AP65. *Cell Microbiol* 9: 2586–2597, 2007.

31. Kummer S, Hayes GR, Gilbert RO, Beach DH, Lucas JJ, Singh BN. Induction of human host cell apoptosis by *Trichomonas vaginalis* cysteine proteases is modulated by parasite exposure to iron . *Microbial Pathogenesis* 44: 197–203, 2007.
32. Lindquist S, Craing EA. The heat- shock proteins. *Annu Ver Genet* 22: 631- 677, 1988.
33. López LB, Braga MBM, López JO, Arroyo R, Costa e Silva Filho F. Strategies by witch some pathogenic trichomonads integrate diverse signals in the decision-making process. *An Acad Bras Ci* 72:173- 186, 2000.
34. Maciel GP, Tasca T, De Carli GA. Aspectos clínicos, patogênese e diagnóstico de *Trichomonas vaginalis*. *Bras Patol Med Lab* 40: 152-160, 2004.
35. Malla N, Valadkhani Z, Harjai K, Sharma S, Gupta I. Reactive nitrogen intermediates in experimental trichomoniasis induced with isolates from symptomatic and asymptomatic women. *Parasitol Res* 94: 101–105, 2004.
36. Marques-da-Silva EA, de Oliveira JC, Figueiredo AB, Júnior DSL, Carneiro CM, Fietto JLR, Afonso LCC. Extracellular nucleotide metabolism in *Leishmania*: influence of adenosine in the establishment of infection. *Microbes Infect* 10: 850-857, 2008.

37. Matos JAA, Borges FP, Tasca T, Bogo MR, De Carli GA, Da Graça Fauth M, Dias RD, Bonan CD. Characterisation of an ATP diphosphohydrolase (Apyrase, EC 3.6.1.5) activity in *Trichomonas vaginalis*. *Int J Parasitol* 31: 770-775, 2001.
38. Medzhitov R, Horng T. Transcriptional control of the inflammatory response. *Nat Rev Immunol* 9: 692-703, 2009.
39. Munagala NR, Wang CC. Adenosine is the primary precursor of all purine nucleotides in *Trichomonas vaginalis*. *Mol Biochem Parasitol* 127: 143-149, 2003.
40. Okumura YMC, Baum LG, Johnson PJ. Galectin-1 on cervical epithelial cells is a receptor for the sexually transmitted human parasite *Trichomonas vaginalis*. *Cell Microbiol* 10: 2078- 2090, 2008.
41. Paintlia MK, Kaur S, Gupta I, Ganguly NK, Mahajan RC, Malla N. Specific IgA response, T-cell subtype and cytokine profile in experimental intravaginal trichomoniasis. *Parasitol Res* 88: 338–343, 2002.
42. Petrin D, Delgaty K, Bhatt R, Garber G. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. *Clin Microbiol Rev* 11: 300-317, 1998.

43. Ralevic V, Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol Rev* 50: 413-492, 1998.
44. Robson SC, Sévigny J, Zimmermann H. The E-NTPDase family of ectonucleotidases: Structure function relationships and pathophysiological significance. *Purinergic Signal* 2: 409–430, 2006.
45. Romero JCT, Arroyo R. Responsiveness of *Trichomonas vaginalis* to iron concentrations: evidence for a post-transcriptional iron regulation by an IRE/IRP-like system. *Infect Genet Evol* 9: 1065-1074, 2009.
46. Ryang YS, Chang JH, Park JY. Involvement of MAP kinases in apoptosis of macrophage treated with *Trichomonas vaginalis*. *Yonsei Med J* 45: 751-754, 2004.
47. Ryu JS, Kang JH, Jung SY, Shin MH, Kim JM, Park H, Min DY. Production of interleukin-8 by human neutrophils stimulated with *Trichomonas vaginalis*. *Infect Immun* 72: 1326-1332, 2004.
48. Schwebke J R, Burgess D. Trichomoniasis. *Clin Microbiol Rev* 17: 794-803, 2004.

49. Scott K, Manunta M, Germain C, Smith P, Jones M, Mitchell P, Dessi D, Bamford KB, Lechler RI, Fiori PL, Foster GR, Lombardi G. Qualitatively distinct patterns of cytokines are released by human dendritic cells in response to different pathogens. *Immunology* 116: 245- 254, 2005.
50. Singh BN, Hayes GR, Lucas JJ, Sommer U, Viseux N, Mirgorodskaya E, Trifonova RT, Sassi RRS, Costello CE, Fichorova RN. Structural details and composition of *Trichomonas vaginalis* lipophosphoglycan in relevance to the epithelial immune function. *Glycoconj J* 26(1): 3–17, 2009.
51. Song HO, Shin MH, Ahn MH, Min DY, Kim YS, Ryu JS. *Trichomonas vaginalis*: reactive oxygen species mediates caspase-3 dependent apoptosis of human neutrophils. *Exp Parasitol* 118: 59-65, 2007.
52. Song HO, Lim YS, Moon SJ, Ahn MH and Ryu JS. Delayed Human Neutrophil Apoptosis by *Trichomonas vaginalis* Lysate. *Korean J Parasitol* 48: 1-7, 2010.
53. Sorvillo F, Smith L, Kerndt P, Ash L. *Trichomonas vaginalis*, HIV, and Africans. *Emerg Infect Dis* 7: 927-932, 2001.
54. Tasca T, Bonan CD, De Carli GA, Battastini AM, Sarkis JJ. Characterization of an ecto-5'-nucleotidase (E.C 3.1.3.5) activity in intact cells of *Trichomonas vaginalis*. *Exp Parasitol* 105:167-173, 2003a.



55. Tasca T, Borges FP, Bonan CD, De Carli GA, Battastini AM, Sarkis JJ. Effects of metronidazole and tinidazole on NTPDase1 and ecto-5'-nucleotidase from intact cells of *Trichomonas vaginalis*. FEMS Microbiol Lett 226: 379-384, 2003b.
56. Tasca T, Bonan CD, De Carli GA, Sarkis JJ. *Trichomonas vaginalis*: cytochemical localization of a NTPDase1 and an ecto-5'-nucleotidase and effects of adenine nucleotides on cellular viability. Parasitol Res 93: 300-3, 2004.
57. Tasca T, Bonan CD, De Carli GA, Sarkis JJ, Alderete JF. Heterogeneity in extracellular nucleotide hydrolysis among clinical isolates of *Trichomonas vaginalis*. Parasitology 131: 71-78, 2005.
58. Van Der Pol B, Kwok C, Pierre-Louis B, Rinaldi A, Salata RA, Chen PL, Van De Wijgert J, Mmiro F, Mugerwa R, Chipato T, Morrison CS. *Trichomonas vaginalis* infection and human immunodeficiency virus acquisition in african women. J Infect Dis 197: 548-554, 2008.
59. Viikki M, Pukkala E, Nieminen P, Hakama, M. Gynaecological infections as risk determinants of subsequent cervical neoplasia. Acta Oncol (Madr) 39: 71-75, 2000.

60. Zariffard MR, Harwani S, Novak RM, Graham PJ, Ji X, Spear GT. *Trichomonas vaginalis* infection activates cells through toll-like receptor 4. Clin Immunol 111: 103-107, 2004.
61. Yadav M, Gupta I, Malla N. Kinetics of immunoglobulin G, M, A and IgG subclass responses in experimental intravaginal trichomoniasis: prominence of IgG1 response. Parasite Immunol 27: 461–467, 2005.
62. Yadav M, Dubey ML, Gupta I, Malla N. Cysteine proteinase 30 (CP30) and antibody response to CP30 in serum and vaginal washes of symptomatic and asymptomatic *Trichomonas vaginalis*-infected women. Parasite Immunol 29: 359–365, 2007.
63. World Health Organization. Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections. Overview and Estimates, WHO/HIV\_AIDS/2001.02 and WHO/CDS/CSR/EDC/2001.10. World Health Organization, Geneva, 2001.

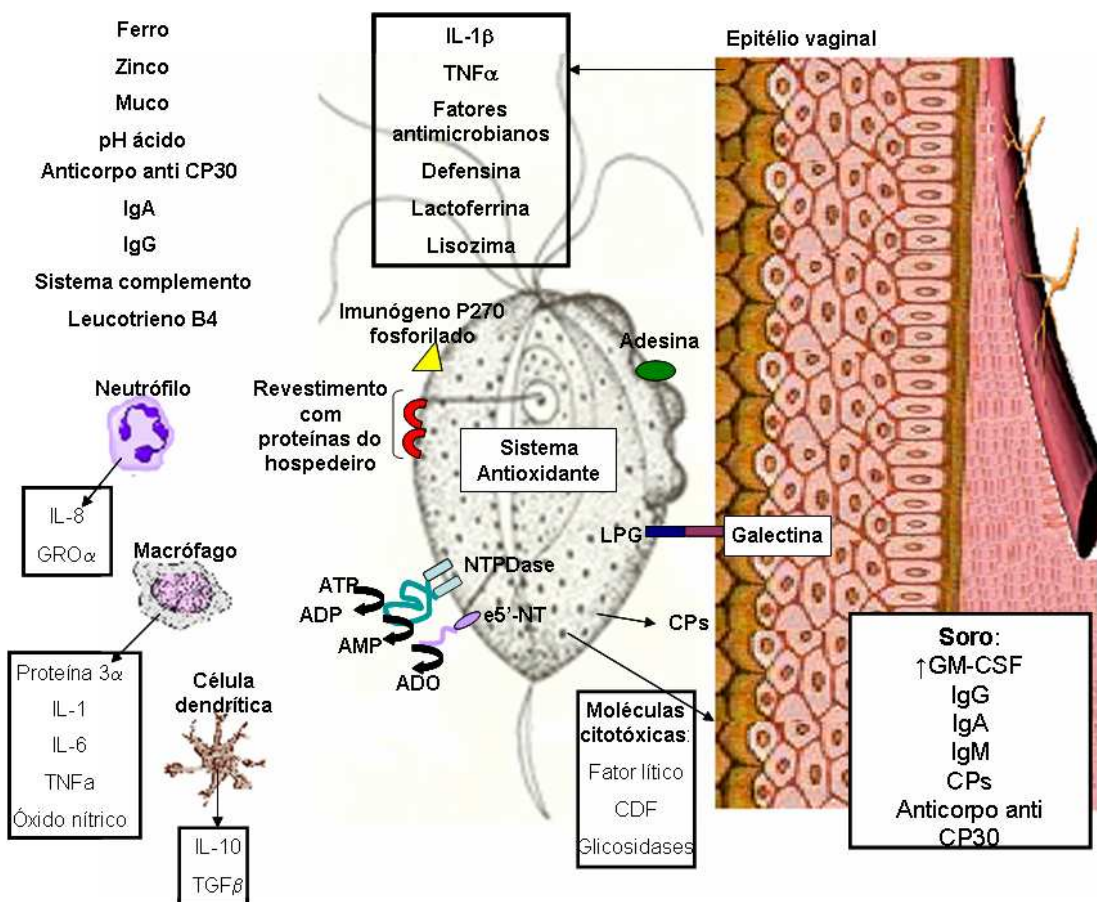


Figura 1. O sítio de infecção de *T. vaginalis*, a resposta imune do hospedeiro e os mecanismos de evasão adotados pelo parasito.

## **Anexo 1.** Normas para publicação de artigo científico na Revista de Patologia Tropical

### NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

- A Revista de Patologia Tropical se propõe a difundir o conhecimento no campo das doenças transmissíveis, seus agentes e vetores nos seres vivos e suas conseqüências na saúde pública. Para tal, aceita originais de artigos, revisões, resenhas, comunicações, relatos de casos, tanto na área humana como animal, sobre temas de interesse da Patologia Tropical e Saúde Pública, em português, espanhol e inglês.
- O encaminhamento do manuscrito deverá ser acompanhado de carta assinada por todos os autores, reafirmando que o material não foi publicado nem está sendo submetido a outro periódico. As pesquisas que envolvam seres humanos ou animais requerem uma prévia aprovação do Comitê de Ética correspondente.
- Os trabalhos são submetidos aos consultores e só são publicados caso recebam parecer favorável. As opiniões emitidas são de inteira responsabilidade do autor, não refletindo a opinião do Conselho Editorial.
- Os textos devem ser apresentados em disquete ou CD (programa Microsoft Word ou conversíveis, assim como tabelas, legendas e equações no menu do programa) e em duas cópias impressas, espaço duplo, em uma só face do papel.
- Os artigos devem apresentar, sempre que possível, a seguinte estrutura: a)título; b)autor(es); c)endereço para correspondência; d)filiação científica (Departamento, Instituto, Faculdade, Universidade); e)órgão financiador (se houver); f)resumo (com, no máximo, 200 palavras); g)descritores (no mínimo, três); h)introdução; i)material e métodos; j)resultados; k)discussão; l)abstract e keywords; m)agradecimentos; n)referências.
- As referências devem ser apresentadas em ordem alfabética, com entrada pelo último sobrenome do(s) autor(es). Quando houver mais de um trabalho do mesmo autor citado, deve-se seguir a ordem cronológica das publicações.
- Exemplos de referências:
  - a) artigo: Wilson M, Bryan RT, Fried JA, Ware DA, Schantz PM, Pilcher JB, Tsang VCW. Clinical evaluation of the cysticercosis enzyme-linked immunoelectrotransfer blot in patients with neurocysticercosis. J Infect Dis 164 : 1007-1009, 1991.
  - b) tese: Spadeto AL. Eficácia do Benzonidazol no tratamento de crianças com infecção crônica recente pelo Trypanosoma cruzi após 6 anos de seguimento: Ensaio clínico aleatório, duplo-cego, placebo controlado. Goiânia [Tese de Mestrado em Medicina Tropical IPTSP/ UFG], 1999.

c) livro: Smith PG, Morrow RH. Ensayos de Campo de Intervenciones en Salud en Países en Desarrollo: Una Caja de Herramientas. OPAS. Washington, 1998.

- As chamadas numéricas devem corresponder ao número estabelecido nas referências bibliográficas. Notas de rodapé devem ser evitadas.
- Das comunicações científicas não se exige a estrutura comum aos artigos.
- As ilustrações devem apresentar a qualidade necessária para permitir uma boa reprodução gráfica, trazendo no verso o nome do autor, o número e a legenda respectiva. Imagens digitais devem ter resolução aproximada de 300 ppi, com 11 cm de largura. Devem estar designadas como figura (Figura 1, Figura 2...) no texto. As tabelas devem ser executadas no mesmo programa usado na elaboração do texto.
- Em caso de inserção de fotografias coloridas, as despesas decorrentes do processo de separação de cores caberão aos autores do trabalho.
- Os autores terão direito a cinco separatas de seus trabalhos. Maior número poderá ser solicitado às expensas dos autores, através de contato com o Editor.
- Os trabalhos deverão ser enviados para:  
Revista de Patologia Tropical  
Caixa Postal 131  
74001-970 – Goiânia- Goiás- Brasil  
ou pelo E-mail: revista@iptsp.ufg.br