

Complement system contributes to modulate the infectivity of susceptible TcI strains of *Trypanosoma cruzi*.

Arroyo-Olarte, Ruben D.; Martínez, Ignacio; Cruz-Rivera, Mayra; Mendlovic, Fela; Espinoza, Bertha.

Resumen.

ANTECEDENTES El *Trypanosoma cruzi* es un parásito protozoario y un agente etiológico de la enfermedad de Chagas. Hay una gran variabilidad en el resultado clínico de su infección, desde individuos asintomáticos hasta aquellos con mega síndromes crónicos fatales. Se cree que tanto el parásito como los factores del huésped, así como su interacción, están involucrados en el proceso.

OBJETIVOS Evaluar la resistencia a la muerte mediada por el complemento en dos cepas de *T. cruzi* TcI con virulencia diferencial y el efecto posterior sobre su infectividad en células de mamíferos.

MÉTODOS Tripomastigotes derivados del cultivo de tejidos de ambas cepas se incubaron en suero de cuyo y se sometieron a citometría de flujo para determinar su viabilidad y activaciones del complemento. Los tripomastigotes también se incubaron en monocapas de células huésped en presencia del suero y se evaluó su infectividad bajo distintas condiciones de inhibición de la vía del complemento. La expresión relativa de los principales receptores del complemento

específicos del parásito entre las dos cepas se evaluó mediante una reacción en cadena de polimerasa cuantitativa en tiempo real.

HALLAZGOS En este trabajo, mostramos que dos cepas TcI, una con baja virulencia (Ninoa) comparada con otra (Qro), difieren en su resistencia a la actividad lítica del sistema de complemento, lo que provoca una capacidad comprometida de la cepa Ninoa para invadir células de mamíferos. Estos resultados se correlacionan con los niveles de ARN mensajero (ARNm) tres veces menores de la proteína reguladora del complemento (PRC), el factor de aceleración de la descomposición de tripomastigotes (FAD-T) y la trepanación del inhibidor del receptor C2 del complemento (TIRC) en Ninoa, en comparación con los de Qro. Por otro lado, el ARNm de calreticulina (CRT) y los niveles de proteína de la superficie fueron más altos en la cepa Ninoa y promovieron su infectividad cuando se inhibió la vía de lectina del sistema del complemento.

CONCLUSIONES PRINCIPALES Este trabajo sugiere la interacción compleja de PRC, FAD-T, TIRC Y CRT, y el valor diagnóstico de los niveles de ARNm en la evaluación del potencial de virulencia de las cepas T. cruzi, particularmente cuando se trata de aislamientos con antecedentes genéticos similares.

Abstract.

BACKGROUND Trypanosoma cruzi is a protozoan parasite and an etiological agent of Chagas disease. There is a wide variability in the

clinical outcome of its infection, ranging from asymptomatic individuals to those with chronic fatal mega syndromes. Both parasite and host factors, as well as their interplay, are thought to be involved in the process.

OBJECTIVES To evaluate the resistance to complement-mediated killing in two *T. cruzi* TcI strains with differential virulence and the subsequent effect on their infectivity in mammalian cells.

METHODS Tissue-culture derived trypomastigotes of both strains were incubated in guinea pig serum and subjected to flow cytometry in order to determine their viability and complement activations. Trypomastigotes were also incubated on host cells monolayers in the presence of serum, and infectivity was evaluated under different conditions of complement pathway inhibition. Relative expression of the main parasite-specific complement receptors between the two strains was assessed by quantitative real-time polymerase chain reaction.

FINDINGS In this work, we showed that two TcI strains, one with lower virulence (Ninoa) compared to the other (Qro), differ in their resistance to the lytic activity of complement system, hence causing a compromised ability of Ninoa strain to invade mammalian cells. These results correlate with the three-fold lower messenger RNA (mRNA) levels of complement regulatory protein (CRP), trypomastigote-decay acceleration factor (T-DAF), and complement C2 receptor inhibitor trispanning (CRIT) in Ninoa compared to those in Qro. On the other hand, calreticulin (CRT) mRNA and surface protein levels were higher in Ninoa strain and promoted its infectivity when the lectin pathway of the complement system was inhibited.

MAIN CONCLUSIONS This work suggests the complex interplay of CRP, T-DAF, CRIT, and CRT, and the diagnostic value of mRNA levels in the assessment of virulence potential of *T. cruzi* strains, particularly when dealing with isolates with similar genetic background.

Bibliografía.

Arroyo, R., Martínez, I., Cruz, M., Mendlovic, F., & Espinoza, B. (2018). Complement system contributes to modulate the infectivity of susceptible TcI strains of *Trypanosoma cruzi*. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 113(4). Disponible en 10.1590/0074-02760170332.