

**Título:** “Estudio de la polarización de macrófagos en la infección con *Trypanosoma cruzi*. Participación de AMPK y de mediadores inflamatorios en la replicación del parásito.”

**Alumno/a:** BRUGO, María Belén

**Director/a:** Dr. Fabio Marcelo Cerbán

**Codirector/a:** Lic. Jorge David Rojas Márquez

**Codirector/a interno:** Dra. Virginia Pasquinelli

**Fecha de defensa:** 19/12/2018

## **RESUMEN**

La enfermedad de Chagas, causada por el parásito *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), es una importante causa de mortalidad y morbilidad en Sudamérica. El macrófago representa a una clase de célula de la inmunidad innata cuya actividad fagocítica y antimicrobiana, le permite internalizar a las formas tripomastigotes del *T. cruzi* para luego digerirlas en su interior. Sin embargo, ha sido ampliamente estudiada la habilidad que tiene este parásito para evadir los sistemas microbicidas del macrófago y transformarlo en un nicho ideal para su replicación. El fenotipo de macrófago más estudiado es el de “macrófagos activados clásicamente” o M1 los cuales se desarrollan en respuesta a estímulos pro-inflamatorios como citoquinas o productos bacterianos. Pero también encontramos macrófagos que se diferencian en presencia de citoquinas Th2 y éstos han sido denominados “macrófagos activados alternativamente” o M2. Por otro lado, la polarización de los macrófagos también puede estar influenciada por señales del medioambiente. Uno de los sensores de tales señales es la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), la cual detecta el estado de las reservas de energía celular. La metformina es un fármaco antidiabético de uso común que aumenta la actividad de AMPK y se ha demostrado que el tratamiento con metformina reduce significativamente la expresión de IL-13 y de marcadores de macrófagos M2, tales como CD206. Sin embargo, el efecto de la activación de AMPK en infecciones está muy poco estudiado. En el presente trabajo se abordaron aspectos relacionados a la vía de señalización de AMPK y a las funciones efectoras de macrófagos murinos, relevantes tanto para la sobrevivencia del parásito, así como para su eliminación. Los resultados obtenidos en este trabajo mostraron que la sobrevivencia y replicación del *T. cruzi* en macrófagos derivados de médula ósea de ratones BALB/c y C57BL/6, dependen del background genético de la cepa con la cual estamos trabajando. La activación con metformina de la vía de AMPK en macrófagos infectados con *T. cruzi* redujo significativamente la carga parasitaria en ambas cepas de ratones, sugiriendo que la activación de la vía es fundamental para la disminución de la sobrevivencia y la reducción de la replicación intracelular del parásito.

Encontramos también, que la expresión de la enzima Arginasa se redujo tanto en los ratones C57BL/6 como en los BALB/c pero la iNOS (Óxido nítrico sintasa inducible) sólo aumenta su expresión y actividad en los C57BL/6. El perfil de citoquinas de los macrófagos de las dos cepas de ratones son diferentes, en los C57BL/6 encontramos un perfil M1 clásico en el cual se produjo un aumento de la producción de IL-12 y TNF- $\alpha$  mientras que los BALB/c posee un perfil "M1 like" caracterizado por la producción de IL-1 $\beta$  e IL-10. En conjunto, estos resultados destacan la gran plasticidad del macrófago como célula efectora del sistema inmune, su importancia durante la infección con el *T. cruzi* y la utilidad que se desprende de este conocimiento para el planteamiento de nuevas estrategias terapéuticas.

**Palabras clave:** Macrófago, *Trypanosoma cruzi*, AMPK, Metformina.