

La sífilis y los principales factores de virulencia de *Treponema pallidum*

Raúl Garza-Velasco*, Irais Gómez-Pérez*, Silvia M. Manero-Brito*

*Departamento de Biología, Facultad de Química, UNAM

RESUMEN

La sífilis continúa representando una de las principales enfermedades de transmisión sexual en el mundo, tanto por su creciente frecuencia como por la especial gravedad de su etapa terciaria, en la que ocurre la afectación del sistema nervioso central de los enfermos.

Durante los últimos lustros, numerosos investigadores se han abocado a determinar los factores de virulencia de *Treponema pallidum*, el agente causal de dicho padecimiento, a fin de establecer los mecanismos de acción implicados en la patogenia y, con base en esos conocimientos, impulsar el diseño de vacunas eficaces capaces de erradicar a la sífilis en el futuro cercano.

El presente trabajo describe los aspectos más relevantes de esta enfermedad y el papel que desempeñan los principales factores de patogenicidad de *T. pallidum* en la patogénesis y en la prolongada supervivencia de la espiroqueta dentro del organismo humano.

Palabras “clave”: sífilis, patología, *Treponema pallidum*, factores de virulencia, quimiotaxis, adherencia, invasión, diseminación, evasión de la respuesta inmune.

ABSTRACT

Syphilis is still an important sexually transmitted disease in the world because of its high frequency and the cardiovascular and neurological damages of the tertiary stage. After years of declining incidence, the number of cases is once again in the raise, despite the availability of effective therapy.

In the last decade numerous authors have focused in the study of virulence factors of *Treponema pallidum* in order to determine their specific functions in syphilis pathogenesis, and by this way to establish rational strategies to design effective vaccines that promote the eradication of this disease.

The present work describes the pathology of syphilis and the virulence factors that support adherence, dissemination and persistence of *Treponema pallidum* into the human organism.

Keywords: syphilis, pathology, *Treponema pallidum*, virulence factors, chemotaxis, adherence, invasion, dissemination, immune system evasion.

La sífilis y los principales factores de virulencia de *Treponema pallidum*

Raúl Garza-Velasco*, Irais Gómez-Pérez*, Silvia M. Manero-Brito*

*Departamento de Biología, Facultad de Química, UNAM

INTRODUCCIÓN

La sífilis continúa representando una de las principales enfermedades de transmisión sexual (ETS) ocasionadas por agentes bacterianos: a nivel mundial ocurren anualmente 12 millones de casos nuevos de este padecimiento, afectando predominantemente a los países subdesarrollados; por ejemplo, en 1995 se registraron 5.8 millones de enfermos en el sur y el sureste asiáticos, así como 3.5 millones en la región africana del sub-Sara (1, 2).

Así mismo, la incidencia de la sífilis en Europa se ha venido incrementando a partir de 1992, particularmente en los países de la Federación Rusa, en donde se alcanzan cifras de 263 casos por cada 100,000 habitantes. En cuanto a México, la tasa estimada en 1996 fue menor de 1,500 casos de sífilis adquirida y de casi 100 de sífilis congénita por cada 100,000 individuos (3, 4).

Al margen de la frecuencia asociada a cada país, el aumento de la frecuencia de la sífilis obedece a los siguientes factores predisponentes, cada uno de los cuales puede resultar de mayor o menor impacto, dependiendo de las características propias de las poblaciones implicadas (3):

1. La progresiva apertura de la población joven hacia las relaciones sexuales prematrimoniales, lo que se traduce en una mayor duración de la etapa sexual activa.
2. La disminución de los niveles socioeconómicos y culturales en los grupos de mayor riesgo.
3. El uso de anticonceptivos hormonales, el cual ha conducido a un menor temor hacia el embarazo y, por lo tanto, al incremento de los contactos y parejas sexuales por habitante.
4. La mayor movilidad de la población: internamente, como resultado de la industrialización y de la urbanización crecientes y, externamente, en los casos de los trabajadores migratorios, los turistas y los conflictos bélicos.
5. El insuficiente acceso a los cuidados de salud.
6. El intercambio de sexo por drogas o por dinero para adquirirlas (destacando en este contexto la inclinación por la cocaína tipo “crack”).
7. La dificultad para localizar a los contactos sexuales cuando, como suele ocurrir, están implicadas múltiples parejas.

En resumen, los grupos de mayor riesgo continúan siendo los jóvenes, emigrantes, viajeros, marinos, soldados, homosexuales, sexoservidores y las poblaciones con situación económica precaria (5).

Si bien la forma primaria de transmisión de la sífilis incide en las relaciones sexuales –al suceder el contacto directo con las mucosas genital, anal y oral–, desafortunadamente también ocurre el contagio por vía transplacentaria; a este

respecto, la mayoría de los infantes con sífilis congénita son infectados *in utero*, aunque existen quienes adquieren el padecimiento al nacer, como consecuencia de haber pasado por un canal vaginal afectado (6).

Por lo que se refiere a la transmisión por transfusión sanguínea, actualmente ésta es de menor importancia, aunque teóricamente es posible, ya que el microorganismo puede sobrevivir durante más de 5 días en la sangre refrigerada (7).

Evidentemente, en la persistencia y prolongada duración de la enfermedad también influyen los diversos factores de virulencia con que cuenta el agente causal ya que, si bien éste es muy delicado, de lento crecimiento y sensible a la penicilina –sin duda el antibiótico de mayor empleo en el mundo–, aquéllos resultan trascendentales en la neutralización de las eficaces defensas constitutivas y adaptativas del ser humano.

En tal contexto, el presente trabajo describe los principales aspectos patológicos asociados a la sífilis, así como los más destacados factores de patogenicidad de su singular agente etiológico. Ciertamente, la determinación de dichos factores ha demandado los mayores esfuerzos por parte de la investigación científica, habida cuenta que *T. pallidum* corresponde a un parásito obligado; sin embargo, gracias a los valiosos resultados obtenidos, en la actualidad se diseñan algunas vacunas con las que se intentará erradicar la enfermedad del globo terráqueo.

I. PATOLOGÍA ASOCIADA A LA SÍFILIS

La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual (ETS) que afecta a muy diversas regiones anatómicas, incluidos los vasos sanguíneos y las áreas perivasculares; su período de incubación fluctúa entre los 10 y 90 días –con una media de 3 semanas–, y el proceso patológico evoluciona gradualmente dando lugar, en el peor de los escenarios, a tres etapas activas y a un prolongado periodo de latencia (2).

Su agente etiológico, *Treponema pallidum*, es una espiroqueta anaerobia que penetra al organismo humano a través de heridas, excoriaciones, fisuras o diminutas abrasiones ocurridas durante las relaciones sexuales; una vez ubicado en los tejidos subepiteliales, el microorganismo se reproduce en forma local, antes de diseminarse profusamente, a través de la vía linfático-hematógena (3, 8).

Sífilis primaria

La primera etapa de la sífilis es altamente contagiosa y se caracteriza por la aparición de una o más úlceras, conocidas como chancros; éstos se localizan en los genitales o en otras zonas de contacto, presentan un diámetro de 0.3 a 3 cm, generalmente son indoloros¹ y sus bordes indurados suelen liberar una secreción serosa poco abundante (2, 7).

¹ Ello provoca que los chancros pasen inadvertidos cuando se localizan en vagina o cérvix.

En el varón, la región anatómica afectada con mayor frecuencia es el pene, en tanto que, en la mujer, suelen verse implicados el labio mayor, el menor y el perineo, aunque los chancros también se pueden situar en el cuello uterino y en la pared vaginal. En todo caso, las lesiones localizadas en los genitales se acompañan por una linfadenopatía regional indolora, la cual puede ser unilateral o bilateral (6).

Cabe señalar que los chancros extragenitales aparecen en los dedos, el borde de la lengua, la parte interna de las mejillas, el paladar y, desde luego, en la región ano-rectal (2).

De cualquier manera, las lesiones primarias desaparecen espontáneamente –sin dejar cicatriz– en el término de las 3 a 8 semanas posteriores a su aparición². Ello se debe a que la respuesta inmune local origina la destrucción de las espiroquetas, exceptuando a aquéllas que emigraron previamente hacia los nódulos inguinales³ (6, 7).

Sífilis secundaria

La etapa secundaria inicia 2 a 12 semanas después de la desaparición de los chancros⁴ y es consecuencia de la diseminación sistémica del microorganismo, el cual se reproduce en los ganglios linfáticos, hígado, articulaciones, músculos, piel y mucosas.

² Tal situación origina, frecuente pero erróneamente, falsas expectativas al enfermo.

³ Dichas espiroquetas sobrevivientes son las promotoras de los procesos patológicos posteriores.

El signo clínico característico de la etapa secundaria consiste en erupciones cutáneas con apariencia eritematosa, macular, papular o pustular, las cuales involucran predominantemente al pecho, la espalda, las palmas de las manos y las plantas de los pies (6, 8).

Por su parte, las lesiones ubicadas en las mucosas aparentan parches mucoides blanquecinos, y aparecen con más regularidad en la lengua, la cavidad oral y los labios; además, aparecen condilomas planos (pápulas pálidas) en las áreas más húmedas, tales como la vagina y el ano. Tal como sucede con el chancro primario, todas las lesiones secundarias mencionadas son particularmente contagiosas (2).

Otras manifestaciones de la etapa secundaria incluyen irritación faríngea, fiebre, hepatitis, linfadenopatías generalizadas, malestar general, alopecia por zonas, adelgazamiento del tercio lateral de las cejas, anorexia, náuseas y vómito. Además, ciertas complicaciones oculares llegan a afectar al nervio óptico, ocasionando anormalidades pupilares y, por otra parte, la propia respuesta inmunológica generalizada puede desencadenar el síndrome nefrótico (originado por el depósito de inmunocomplejos en la membrana basal glomerular), artritis y artralgias (2).

Sífilis latente

Después de la etapa secundaria, ocurre una prolongada fase de latencia que se extiende por 2 a 20 años; durante ese lapso no se presentan signos ni síntomas, aunque las pruebas serológicas son positivas (6, 7, 8).

⁴ Este lapso representa una primera etapa de inactividad del padecimiento.

Este periodo se divide arbitrariamente en latente temprano –que abarca a los primeros 11 meses- y latente tardío. El primero se considera potencialmente infeccioso ya que, inclusive, las mujeres embarazadas que dan a luz durante este lapso llegan a transmitir la sífilis congénita al producto; por su parte, el segundo se caracteriza por el desarrollo de resistencia adquirida (no duradera) contra la infección (6).

Sífilis terciaria

Por lo general, la sífilis terciaria sólo afecta a la mitad de los individuos enfermos y aparece varios años después de la fase secundaria, caracterizándose por la aparición de lesiones denominadas “gomas” o “sifilomas”, a las que se localiza en los tejidos blandos y en los huesos (2).

Los sifilomas corresponden a lesiones granulomatosas que, si bien contienen pocas espiroquetas, son el resultado de una exagerada respuesta inmunológica. En tal sentido, dichas lesiones se pueden considerar poco graves (sífilis terciaria benigna) pero, en ausencia de tratamiento, llegan a destruir irreversiblemente los tejidos implicados, abarcando a los sistemas cardiovascular, nervioso central y músculo-esquelético.

A continuación se describen brevemente las principales entidades clínicas asociadas a la sífilis terciaria:

Sífilis cardiovascular. En este caso, 10 a 40 años después de la sífilis primaria, el 80 % de los pacientes no tratados experimenta signos de compromiso cardiovascular, predominando el aneurisma aórtico y la disfunción valvular; la reacción inflamatoria puede desencadenar insuficiencia miocárdica y ocasionar la muerte (7, 8).

Neurosífilis. La sífilis del sistema nervioso central se presenta en 3 a 7 % de los enfermos. Las infecciones no tratadas del LCR pueden seguir diversos cursos: resolución espontánea, meningitis asintomática o meningitis sífilítica aguda. Posteriormente, la enfermedad puede permanecer asintomática o progresar hasta sífilis meningovascular, paresis o tabes dorsal (2, 6):

En cuanto a la neurosífilis asintomática, ésta se caracteriza por la ausencia de síntomas neurológicos, aunque aparecen anormalidades en el LCR, tales como linfocitosis moderada, proteínas ligeramente elevadas y prueba no treponémica positiva (2).

Por su parte, la sífilis meníngea es muy rara y semeja a la meningitis aséptica, con cefalalgia, confusión, náuseas, vómito y rigidez de nuca; los nervios craneales más involucrados son los ópticos y los auditivos, y las pruebas no treponémicas en LCR suelen ser positivas (2).

La sífilis meningovascular incluye una prolongada cefalea, hemiparesis o hemiplejía, cambios psicológicos o conductuales, convulsiones, vértigo e insomnio (7).

La paresis corresponde a una meningoencefalitis asociada a invasión directa del cerebro por *T. pallidum* y su periodo de incubación fluctúa entre los 5 y 25 años. Los síntomas son más comunes en el varón que en la mujer y se asocian a distintas formas de demencia, con irritabilidad, cambios en la personalidad, así como pérdida gradual de la memoria y de las funciones cognitivas (2).

Finalmente, el tabes dorsal es el compromiso de la médula espinal y sus manifestaciones tempranas abarcan dolor en las extremidades inferiores, parestesias, cambios en la pupila y ataxia. Las anomalías del LCR son frecuentes, pero las pruebas inmunológicas no treponémicas pueden revertirse a la normalidad, tanto en el líquido espinal como en el suero (2, 6, 7, 8).

Sífilis y VIH

Desafortunadamente, las úlceras genitales debidas a varios agentes etiológicos también suelen fungir como importantes cofactores para la transmisión bidireccional del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1); en este sentido, los pacientes sífilíticos figuran entre quienes transmiten o adquieren el virus eficazmente durante las etapas primaria y secundaria de la enfermedad (9).

Por otra parte, diversos trabajos han demostrado que los principales componentes inflamatorios de *T. pallidum* pueden estimular la expresión de CCR5, principal co-receptor del VIH-1 *M-tropic*⁵ en los monocitos humanos (2).

Adicionalmente, las citocinas secretadas suelen atraer a numerosos macrófagos y linfocitos T hacia el sitio de la infección treponémica, lo que provee de más células “blanco” al VIH-1 *T cell-tropic*, cuyo co-receptor CXCR4 en las células CD4 promueve el progreso de la enfermedad (9).

Dicho escenario explica, en buena parte, porqué los sífilíticos están predispuestos a adquirir el VIH. A este respecto, cabe agregar que la evolución y el espectro clínico de la sífilis pueden verse modificados al ocurrir una infección concomitante con el virus del SIDA (9).

Sífilis congénita

La sífilis congénita a menudo constituye una forma severa y mutilante del padecimiento y es el resultado de la transmisión transplacentaria al feto, situación que puede ocurrir durante cualquier estadio clínico de la enfermedad materna.

Durante el embarazo, la espiroqueta puede atravesar la placenta a partir de la décimo sexta semana de gestación, liberándose directamente hacia la circulación fetal, lo cual origina una espiroquetemia con alto grado de diseminación. La

⁵ La cepa que se transmite con mayor frecuencia por vía sexual.

competencia inmunitaria del producto empieza a reconocer al microorganismo hasta después del quinto mes, precisamente cuando se producen las lesiones tisulares o sobreviene la muerte fetal (3).

Al momento de su nacimiento los neonatos pueden parecer normales, salvo por su menor peso, por una anemia moderada y por su abdomen prominente asociado a hepato-esplenomegalia. La condición clínica del recién nacido corresponde a la etapa secundaria de la enfermedad (la fase primaria ocurre *in utero*) y suelen transcurrir 2 a 4 semanas antes de las primeras manifestaciones, las cuales incluyen fisuras periorales y anorrectales, lesiones bulbosas en palmas de las manos y plantas de los pies, rinitis hemorrágica y lesiones anulares en cuello y cara. Posteriormente, la enfermedad terciaria tiene lugar cerca de los 2 años de edad, aunque rara vez ocurre después de cumplirse los 30 (2, 6).

Una buena parte de los hijos de madres sifilíticas evidencian los denominados “estigmas” de la enfermedad, entre los que destacan, en orden decreciente, los nódulos frontales de Parrot, maxilar superior corto, arco palatino elevado, tríada de Hutchinson (dientes de Hutchinson, queratitis intersticial y sordera del VIII par craneal), nariz en silla de montar, molares en forma de cúpula, protuberancia relativa del maxilar inferior y tibia en sable (3).

Tratamiento

Todos los estadios y formas clínicas de la sífilis pueden ser tratados exitosamente con penicilina G de acción prolongada ya que, por fortuna, *T. pallidum* representa una de las pocas especies bacterianas que no han desarrollado resistencia a dicho antibiótico. No obstante, las dosis y vías de administración varían de acuerdo con la etapa de la enfermedad y el historial alérgico del paciente; por obvio, siempre se obtendrán mejores resultados cuando la enfermedad es diagnosticada en forma temprana (3).

Las consideraciones actuales para efectuar el tratamiento de la sífilis incluyen los siguientes planteamientos (2, 3, 5, 8):

- ✓ Las pacientes embarazadas alérgicas a la penicilina sólo pueden ser tratados con penicilina después de la desensibilización. En caso de que ésta no resulte posible, se puede emplear eritromicina pero, al nacer, el producto debe recibir tratamiento de inmediato, ya que este último antibiótico no atraviesa placenta. La tetraciclina está contraindicada, debido a sus efectos nocivos sobre el feto y la madre.
- ✓ La experiencia clínica con doxiciclina es menor que la asociada a la tetraciclina pero, entre ambos agentes terapéuticos, se recomienda el uso de la primera.
- ✓ La eritromicina es menos efectiva que otros antimicrobianos.
- ✓ La enfermedad terciaria se debe descartar antes de empezar el tratamiento de la sífilis latente.

- ✓ En la neurosífilis, se han observado fracasos terapéuticos con penicilina benzatínica, debido probablemente a que el medicamento con base de aceite es incapaz de atravesar la barrera hematoencefálica y alcanzar la concentración treponemicida mínima en el LCR (0.018 $\mu\text{g}/\text{mL}$ durante el tratamiento). Para resolver este inconveniente suele utilizarse *probenecid* (derivado altamente liposoluble del ácido benzoico), el cual incrementa los niveles del antibiótico, tanto en el suero como en el LCR.
- ✓ La ceftriaxona, cefalosporina de amplio espectro con una vida media de 7 h en el suero (característica que permite administrarla en una sola dosis diaria), presenta la ventaja de difundirse al LCR; de esta manera, se reducen los fracasos terapéuticos y/o la subsecuente neurosífilis.
- ✓ El tratamiento de los pacientes VIH positivos con sífilis primaria o secundaria es exactamente el mismo que el destinado a los VIH negativos. En cambio, aunque los individuos con sífilis latente tardía o con neurosífilis también deben tratarse como VIH negativos, es preciso darles un riguroso seguimiento a los 6, 12, 18 y 24 meses.

II. INMUNIDAD Y SÍFILIS

Un aspecto relevante de la inmunología asociada a la sífilis reside en la determinación de los factores treponémicos que inician la respuesta inflamatoria. En tal sentido, aunque *T. pallidum* carece de LPS, 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 peptidoglucano y los glucolípidos, puedan contribuir a la respuesta inflamatoria global (1, 10).

Algunas otras moléculas implicadas en el desarrollo de la respuesta inmune son las proteínas transmembranales denominadas TROMPs (por *T. pallidum rare outer membrane proteins*) (11).

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 β -quimiocinas (1, 9).

Cabe señalar que las células dendríticas corresponden a los primeros componentes del sistema inmune que contactan a 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- γ 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 sustentan la inmunidad hacia las reinfecciones (1, 12).

Por su parte, la inmunidad humoral en la sífilis confiere protección pasiva, 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 (11).

III. FACTORES DE VIRULENCIA DE *T. pallidum*

En general, se acepta que los principales factores de virulencia de *T. pallidum* se relacionan con las siguientes características: a) la capacidad del microorganismo para transitar por diversas mucosas e invadir el cuerpo del hospedero; b) su movilidad tipo “sacacorchos”, que promueve el cruce de las capas tisulares; y c) su capacidad para atravesar placenta (1).

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 han 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 (13).

Cabe agregar que, por otro lado, este microorganismo posee una membrana externa poco inmunogénica, hecho que es necesario analizar, puesto que contribuye a la prolongada permanencia treponémica dentro del hospedero (14).

Quimiotaxis, adherencia y diseminación

Debido a que esta espiroqueta 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 (15).

Tal como ocurre en bacterias tales como *E. coli*, *S. typhimurium* y *B. subtilis*, los sistemas quimiotácticos de *T. pallidum* están constituidos por proteínas citoplasmáticas y transmembranales “aceptadoras” de grupos metilo (MCPs, de *methyl-accepting chemotaxis proteins*). A tal respecto, se han detectado un gen (*mcp1*) que codifica para las primeras y 4 para las segundas, destacando los productos proteicos Mcp1 (66 kDa) y Mcp2 (45 kDa), los cuales resultan indispensables para que el microorganismo sea atraído hacia los nódulos linfáticos de las ingles humanas (15).

Evidentemente, el desplazamiento del microorganismo hacia diferentes nichos humanos depende de la quimioatracción, 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 axiales (8).

Por 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 (2).

En este sentido, todo indica que la fibronectina funge como receptor de una molécula presente en los extremos ahusados del microorganismo, la proteína TpN83, aunque ello aún requiere de más estudios que comprueben el fenómeno (16).

Otra estructura involucrada en la adhesión treponémica, la TpN92, presenta una secuencia muy similar a las proteínas de membrana externa de un amplio rango de especies bacterianas, incluidas *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*. La TpN92 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 (17).

Finalmente, la diseminación parece representar un factor crítico de virulencia en *T. pallidum*, ya que la bacteria muestra una notable capacidad para penetrar las monocapas de células endoteliales y las membranas intactas, merced a su producción de una hialuronidasa que degrada la sustancia basal de diversos tejidos (12, 17).

Evasión de la respuesta inmune

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 (18).

Evidentemente, la particular arquitectura del microorganismo se asocia a su baja inmunogenicidad; en este sentido, es indudable que una gran cápsula (periplasto) de mucopolisacáridos recubre a los antígenos superficiales, lo que impide la detección inmunológica correspondiente (16, 18, 19).

Sin embargo, también influye decisivamente 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 (14, 18).

Si bien las TROMPs funcionan 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 33 h (18, 20).

A la fecha sólo se han logrado identificar dos TROMPs: 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 participación en la adherencia de *T. pallidum* a los tejidos humanos (10, 11); por su parte, la Tromp2 (28 kDa) sólo parece desempeñarse como porina (20, 21).

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 GlpQ (glicerofosfodiéster fosfodiesterasa) y TpN38 (16).

Por lo que hace a la lipoproteína GlpQ (38.5 kDa), obviamente ésta 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 microbiana⁶ y enmascaren a numerosos epitopos que, bajo otras condiciones, serían reconocidos por el sistema inmune del hospedero (22, 23).

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 (18).

⁶ Sin que las fracciones Fab interactúen con la superficie bacteriana.

COMENTARIOS FINALES

Los esfuerzos por identificar a las moléculas específicas de *T. pallidum* que inducen la generación de anticuerpos treponemicidas, aún no han resultado lo productivos que se pretende. De hecho, la inmunización de los animales de experimentación, utilizándose espiroquetas inactivadas (completas o fraccionadas) y proteínas recombinantes, sólo han generado protección parcial (17, 24).

Entre las moléculas que se han estudiado como posibles antígenos vacunales se cuentan la Tromp1 y 2, las cuales manifiestan su antigenicidad al enfrentarse a los sueros provenientes de conejos infectados; sin embargo, es claro que ambas son débilmente inmunogénicas, cuando se les compara con las lipoproteínas periplásmicas del microorganismo (24).

En relación con la Tromp1, los resultados obtenidos en ratones inmunizados evidencian la elaboración de títulos elevados de anticuerpos bactericidas, la cual hasta ahora no se ha logrado reproducir con proteínas recombinantes. Ello se atribuye a que éstas no presentan las mismas propiedades de la molécula nativa, tales como la hidrofobicidad, actividad como porina y, sobre todo, una conformación oligomérica (24).

Otro candidato de interés, una proteína recombinante de la enzima GlpQ, tampoco ha proporcionado los resultados deseados: los anticuerpos inducidos en conejo no provocan la opsonización de la espiroqueta, debido probablemente a que el

antígeno no se encuentra suficientemente expuesto en la célula del microorganismo (10, 22, 23).

Finalmente, los anticuerpos dirigidos contra la proteína TpN92 parecen tener una actividad opsonizante significativa; además, la invariabilidad de dicha molécula en numerosas cepas la coloca como un candidato atractivo para el diseño de una vacuna universal (17).

Por el momento, las mejores medidas de prevención contra la sífilis continúan siendo la educación de las poblaciones, la rápida detección del padecimiento en los individuos afectados, el establecimiento de la terapéutica adecuada en los sífilíticos y la pronta notificación a las parejas sexuales de los enfermos (en quienes es apropiado practicar el tratamiento profiláctico con antibióticos) (2).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bouis D.A., Popova T.G., Takashima A. and Norgard M.V.: Dendritic cells phagocytoses are activated by *Treponema pallidum*, *Infect Immun*, 2001; 69(1): 518-528.
2. Singh A.E. and Romanowski B.: Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features, *Clin Microbiol Rev*, 1999; 12(2): 187-209.
3. Kumate J., Gutiérrez G., Muñoz O. y Santos J.I.: *Manual de Infectología Clínica*, 15ª edición, Méndez Editores, México D.F., 1998.
4. Schmidt B.L., Edjlalipour M. and Luger A.: Comparative evaluation of nine different enzyme-linked assays for determination of antibodies against *Treponema pallidum* in patients with primary syphilis, *J Clin Microbiol*, 2000; 38(3): 1279-1282.
5. Raham M., Alam A., Nessa K., Hossain A., Nahar S., Datta D., Khan S.A., Mian R.A. and Albert M.J.: Etiology of sexually transmitted infections among street-based female sex workers in Dhaka, Bangladesh, *J Clin Microbiol*, 2000; 38(3): 1244-1446.
6. Norgard M.V.: Clinical and diagnostic issues of acquired and congenital syphilis encompassed in the current syphilis epidemic, *Curr Opin Infect Dis*, 1993; 6: 9-16.
7. Hook E.W., and Marra C.M.: Acquired syphilis in adults, *N Engl J Med*, 1992; 326: 1060-1069.
8. Larsen S.A., Norris S.J. and Pope V.: *Treponema* and other host-associated spirochetes "in" *Manual of Clinical Microbiology*, 7th edition, Murray P.R., Baron E.J., Tenover F.C. and Tenover F.C. Eds., American Society for Microbiology Press, Washington DC, 1999, 759-776.
9. Sellati T.J., Wilkinson D.A., Sheffield J.S., Koup R.A., Radolf J.D. and Norgard M.V.: Virulent *Treponema pallidum*, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance their susceptibility to infection by human immunodeficiency virus type 1, *J Infect Dis*, 2000; 181: 283-293.
10. Haake D.A.: Spirochaetal lipoproteins and pathogenesis, *Microbiol*, 2000; 146(7): 1491-1504.
11. Lewinski M.A., Miller J.N., Lovett M.A. and Blanco D.R.: Correlation of immunity in experimental syphilis with serum-mediated aggregation of *Treponema pallidum* rare outer membrane proteins, *Infect Immun*, 1999; 67(7): 3631-3636.

12. Arrol T.W., Centurión-Lara A., Lukehart S.A. and Van Voorhis W. C.: T-cell responses to *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* antigens during the course of experimental syphilis infection, *Infect Immun*, 1999; 67(9):4757-4763.
13. Centurion-Lara A., Castro C., Shaffer J.M., Van Voorhis W.C., Marra C.M. and Lukehart S.A.: Detection of *Treponema pallidum* by sensitive reverse transcriptase PCR, *J Clin Microbiol*, 1997; 35(6): 1348-1352.
14. Cox D.L., Chang P., McDowall A.W. and Radolf J.D.: The outer membrane, not a coat of host proteins, limits antigenicity of virulent *Treponema pallidum*, *Infect Immun*, 1992; 60(3): 1076-1083.
15. Greene S.R. and Stamm L.V.: Molecular characterization of *Treponema pallidum* *mcp2*, a putative chemotaxis protein gene, *Infect Immun*, 1998; 66(6): 2999-3002.
16. Norris S.J. and The *Treponema pallidum* Polypeptide Research Group.: Polypeptides of *Treponema pallidum*: progress toward understanding their structural, functional, and immunologic roles, *Microbiol Rev*, 1993; 57(3): 750-779.
17. Cameron C.E., Lukehart S.A., Castro C., Monili B., Godornes C. and Van Voorhis W.C.: Opsonic potential, protective capacity, and sequence conservation of the *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* Tp92, *J Infect Dis*, 2000; 181(4): 1401-1413.
18. Radolf J.D.: *Treponema pallidum* and the quest for outer membrane proteins, *Mol Microbiol*, 1995; 16(6): 1067-1073.
19. Hazlett K.R.O., Sellati T.J., Nguyen T.T., Cox D.L., Clawson M.L., Caimano M.J. and Radolf J.D.: The TprK protein of *Treponema pallidum* is periplasmic and is not target of opsonic antibody or protective immunity, *J Exp Med*, 2001; 193(9): 1015-1026.
20. Blanco D.R., Champion C.I., Exner M.M., Shang E.S., Skare J.T., Hancock R. E.W., Miller J.N. and Lovett M.A.: Recombinant *Treponema pallidum* rare outer membrane protein 1 (Tromp1) expressed in *Escherichia coli* has porin activity and surface antigenic exposure, *J Bacteriol*, 1996; 177(23): 6685-6692.
21. Blanco D.R., Champion C.I., Exner M.M., Erdjument-Bromage H., Hancock R.E.W., Tempst P., Miller J.N. and Lovett M.A.: Porin activity and sequence analysis of a 31-kilodalton *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* rare outer membrane protein (Tromp1), *J Bacteriol*, 1995; 177(12): 3556-3562.
22. Cameron C.E., Castro C., Lukehart S.A. and Van Voorhis W.C.: Function and protective capacity of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*

glycerophosphodiester phosphodiesterase, *Infect Immun*, 1998; 66(12): 5763-5770.

23. Shevchenko D.V., Sellati T.J., Cox D.L., Shevchenko O.V., Robinson E.J. and Radolf J.D.: Membrane topology and cellular location of the *Treponema pallidum* glycerolphosphodiester phosphodiesterase (GlpQ) ortholog, *Infect Immun*, 1999; 67(5): 2266-2276.
24. Blanco D.R., Champion C.I., Lewinski M.A., Shang E.S., Simkins S.G., Miller J.N. and Lovett M.A.: Immunization with *Treponema pallidum* outer membrane vesicles induces high-titer complement-dependent treponemicidal activity and aggregation of *T. pallidum* rare outer membrane proteins (TROMPs), *J Immunol*, 1999; 163: 2741-2746.