

Reconocimiento a la trayectoria del Prof. Dr. Juan Miguel Castagnino†

Parasitosis y antígenos TF, Tn y sTn

► Patricia Ponce de León^{1a*}

¹ Bioquímica. Dra. en Ciencias Biomédicas.

^a Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario. Rosario. Santa Fe. Argentina.

* Autora para correspondencia.

Resumen

Las investigaciones realizadas establecen una relación entre los epítomos T, Tn y sTn y las enfermedades parasitarias. Estos epítomos se expresan en un alto porcentaje de tumores epiteliales e inicialmente fueron relacionados con el síndrome T, caracterizado por trombocitopenia, leucopenia y anemia hemolítica. Se ha identificado la expresión de Tn en varios carcinomas, aunque los eventos asociados a su exposición en éstos parecen ser diferentes de los observados en el síndrome Tn. Diversos estudios comunicaron que estructuras asociadas a tumores, tales como los antígenos Tn y sialil-Tn, se expresan en algunos protozoarios y helmintos, y plantearon numerosos interrogantes a nivel de la interacción parásito-hospedador, de la glicobiología parasitaria y de las eventuales relaciones entre la biología de algunos parásitos y las células cancerígenas. Los hematíes son poliaglutinables cuando son aglutinados por casi todas las muestras de suero humano normal. Algunas formas de poliaglutinación se deben a la exposición del determinante antigénico TF, mediante la eliminación del ácido N-acetilneuramínico, por la acción de neuraminidasas bacterianas o virales, aunque en los últimos años se ha comunicado el desensamblamiento de este antígeno críptico eritrocitario por *Ascaris lumbricoides* y *Trichinella spiralis*. Debido a la importancia clínica de la activación T, se destaca la necesidad de estudiar la exposición del antígeno críptico TF en todos los parásitos cuyo hábitat sea la sangre, o bien en aquellos cuyos ciclos de vida comprendan una migración por el torrente circulatorio, pues su desensamblamiento puede ocasionar autoaglutinación y/o hemólisis.

Palabras clave: Parásitos; Antígenos; TF; Tn; sTn

Parasitosis and TF, Tn and sTn antigens

Abstract

The investigations carried out establish a relationship between the T, Tn and sTn epitopes and the parasitic diseases. These epitopes are expressed in a high percentage of epithelial tumors, and they were initially related to the T syndrome, characterised by thrombocytopenia, leukopenia, and hemolytic anemia. The expression of Tn has been identified in several carcinomas, although the events associated with its exposure appears to be different from those observed in the Tn syndrome. Various studies report that tumor-associated structures such as Tn and sialyl-Tn antigens are expressed in some protozoa and helminths, raising numerous questions at the level of parasite-host interaction, parasitic glycobiology and eventual relationships between the biology of some parasites and cancer cells. Red cells are polyagglutinate when agglutinated by almost all normal human serum samples. Some forms of polyagglutinity are due to the exposure of the antigenic determinant TF, through the elimination of

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

N-acetylneuraminic acid, by the action of bacterial or viral neuraminidases, although the unmasking of this erythrocyte cryptic antigen by Ascaris lumbricoides and Trichinella spiralis has been reported in recent years. Due to the clinical importance of T activation, the need to study the exposure of the cryptic TF antigen in all parasites whose habitats are blood or whose life cycles include migration through the circulatory stream is highlighted, since its unmasking can cause autoagglutination and/or hemolysis.

Keywords: Parasites; Antigens; TF; Tn; sTn

Parasitose e antígenos TF, Tn e sTn

Resumo

As investigações realizadas estabelecem uma relação entre os epítomos T, Tn e sTn e doenças parasitárias. Esses epítomos são expressos em alta porcentagem de tumores epiteliais e foram inicialmente relacionados à síndrome T, caracterizada por trombocitopenia, leucopenia e anemia hemolítica. A expressão de Tn foi identificada em vários carcinomas, embora os eventos associados à sua exposição neles pareçam ser diferentes dos observados na síndrome Tn. Vários estudos relatam que estruturas associadas a tumores, tais como antígenos Tn e sialil-Tn, são expressos em alguns protozoários e helmintos, levantando inúmeras questões no nível da interação parasita-hospedeiro, glicobiologia parasitária e eventuais relações entre a biologia de alguns parasitas e células cancerígenas. Os glóbulos vermelhos são poliaaglutináveis quando são aglutinados por quase todas as amostras de soro humano normal. Algumas formas de poliaaglutinidade são devidas à exposição do determinante antigênico TF, pela eliminação do ácido N-acetilneuramínico, pela ação de neuraminidases bacterianas ou virais, embora nos últimos anos tenha sido relatado o desmascaramento desse antígeno eritrocitário críptico por Ascaris lumbricoides e Trichinella spiralis. Devido à importância clínica da ativação T, destaca-se a necessidade de estudar a exposição do antígeno críptico TF em todos os parasitas cujo habitat seja o sangue ou naqueles cujos ciclos de vida incluam migração pela corrente circulatória, uma vez que seu desmascaramento pode causar autoaglutinação e/ou hemólise.

Palavras-chave: Parasitas; Antígenos; TF; Tn; sTn

Introducción

En esta revisión bibliográfica se analizó la relación existente entre los parásitos y los epítomos crípticos TF, Tn y sTn, los cuales han sido asociados con cáncer, metástasis y activación TF, la cual puede producir poliaaglutinación, hemólisis, trombocitopenia y trombosis. Debido a la alta frecuencia de enfermedades parasitarias en el mundo y a la relevancia clínica de estas asociaciones, se destaca la importancia de los estudios interdisciplinarios.

Antígeno Thomsen-Friedenreich (TF)

Hubener (1925) y Thomsen (1927) describieron por primera vez que los eritrocitos viejos podían ser aglutinados por sueros provenientes de todos los grupos ABO, y Friedenreich (1930) demostró que este fenómeno se debía a la acción de una enzima producida por las bacterias, la cual afectaba los eritrocitos y exponía el nuevo antígeno "T", el que era reconocido por aglutininas anti-T presentes en todos los sueros de individuos adultos normales, pero no en el neonato ni en la infancia temprana. El fenómeno se denominó Hubener-Thomsen-Friedenreich (1) (2) (3).

La naturaleza química del antígeno TF fue reconocida por Uhlenbruck en 1966, y en 1975 Springer lo describió como un antígeno oncofetal (1).

El antígeno TF está conformado por el disacárido Gal β (1,3)GalNAc, que es precursor de una variedad de estructuras presentes en las glicoproteínas de las células y también se halla en los grupos sanguíneos M y N. En el epitelio normal, su estructura se encuentra oculta por el ácido siálico, sulfatos o por adición de otras cadenas de azúcar, pero en condiciones como el cáncer o la colitis ulcerosa, se desenmascara el antígeno TF, y el aumento de su expresión, que aún no está totalmente descifrado, se correlaciona con progresión de la enfermedad y metástasis (1).

A nivel morfológico, el antígeno TF puede evidenciarse debido a su alta afinidad por la lectina *peanut* aglutinina (PNA), derivado vegetal del maní (*Arachis hypogaea*), mediante técnicas de inmunofluorescencia, autorradiografía e inmunoperoxidasas (4) (5), pero también la detección de TF se ha realizado *in vitro* con lectina de amaranto (*Amaranthus caudatus*) (6), así como también con anticuerpos monoclonales anti-TF (7).

Los epítomos T, Tn y sTn se expresan en un alto porcentaje de tumores epiteliales. El antígeno Tn (GalNAc

α -Ser/Thr), su forma sialilada (sialil-Tn) y su precursor TF son glicopéptidos presentes en forma críptica en todas las glicoproteínas con oligosacáridos unidos O-glicosídicamente, como son las glicoforinas, las mucinas y las leucosialinas. Se encuentran presentes en baja proporción debido a la alta microheterogeneidad de la glicosilación (8).

Inicialmente estos epítomos fueron relacionados con una rara enfermedad hematopoyética que lleva su nombre (síndrome Tn), caracterizada por trombocitopenia, leucopenia y anemia hemolítica debidas a la exposición de residuos de GalNAc en la superficie de las células sanguíneas, los cuales se encuentran normalmente enmascarados sobre la membrana, unidos a Ser/Thr (9). Posteriormente se ha identificado la expresión de Tn en varios carcinomas, aunque los eventos asociados a su exposición en éstos parecen ser diferentes de los observados en el síndrome Tn (9) (10).

La glicosilación aberrante es una característica típica de las células cancerosas. Los antígenos tumorales de hidratos de carbono en las glicoproteínas y glucolípidos son, por lo tanto, objetivos para la inmunoterapia activa y pasiva. Estos antígenos altamente abundantes se expresan *de novo* o se regulan positivamente debido a cambios en el aparato de glicosilación compleja de las células tumorales. Se han descrito diversos antígenos tumorales de hidratos de carbono, como el antígeno TF, que puede unirse a proteínas o glucolípidos (11).

El mecanismo por el cual aumenta la expresión del antígeno TF en el cáncer aún no está totalmente descrito. En aproximadamente el 90% de todos los cánceres humanos, incluyendo el de colon, mama, vejiga, próstata, hígado, ovario y estómago, se ha detectado la expresión del antígeno TF. En muchos de estos casos, el aumento de la expresión de TF se correlaciona con la progresión y metástasis del cáncer; por ejemplo, la expresión del antígeno TF en el cáncer de vejiga es seis veces mayor en los que son invasivos en relación a aquellos que no lo son (11).

El crecimiento celular descontrolado es una característica en el desarrollo del tumor y la aparición del antígeno TF puede jugar un papel activo en el crecimiento al permitir una mayor interacción de las células tumorales con lectinas endógenas, como por ejemplo las galectinas (1).

Las galectinas son una familia de proteínas de mamíferos que reconocen galactósidos y que se expresan intra y extracelularmente en las células epiteliales, macrófagos, monocitos, células dendríticas, mastocitos, eosinófilos, linfocitos T y células del sistema inmunológico (12).

Las galectinas asociadas a cáncer presentan cambios en la expresión en diversos tipos de tumores y son importantes por ser reguladoras de la proliferación de células cancerosas, señalización, adhesión, invasión y metástasis (12).

El disacárido Thomsen-Friedenreich es una estructura críptica sobreexpresada en las células cancerosas

mediante la modificación de su perfil de glicosiltransferasa, lo que contribuye a la adhesión de las células tumorales y a la metástasis en sitios que contienen lectinas de unión al antígeno TF, motivo por el que este antígeno se ha convertido en un modelo útil para el estudio de la inmunogenicidad de hidratos de carbono, así como para la inmunoterapia específica activa de pacientes con cáncer (13) (14).

Muchos autores han descrito su expresión en relación al grado tumoral, metástasis, probabilidad de recaída o agresión, y se han realizado intentos para definir su importancia pronóstica, pero es difícil la generalización debido a la diferencia de su expresión en distintos tipos de cáncer. TF es inmunogénico, y quizás incluso inmunomodulador en pacientes con cáncer. La importancia clínica de TF puede ser la respuesta inmune que induce, ya sea de tolerancia o de estimulación de una respuesta efectora a un cáncer (15).

El antígeno TF representa una molécula asociada a tumores y es uno de los pocos antígenos químicamente bien definidos con una asociación comprobada con malignidad (16).

A nivel inmunohistoquímico, los primeros trabajos realizados acerca del antígeno TF, utilizando anticuerpos anti-T, señalaron que tan sólo las neoplasias malignas mostraban expresividad del antígeno TF (17) (18). Sin embargo, los estudios realizados por Klein *et al.* (19) demostraron que el antígeno TF está presente tanto en la mama normal como en la cancerosa y que, por lo tanto, no puede en sentido estricto, considerarse un antígeno asociado al cáncer de mama.

Del mismo modo, Bocker *et al.* (20) y Walker (21) describieron la presencia del antígeno TF a nivel del tejido glandular mamario normal y displásico, si bien con patrones de expresividad diferentes.

Parasitosis y cáncer

Durante la carcinogénesis ocurren modificaciones importantes en la glicosilación, entre ellas la elongación incompleta de las cadenas de sacáridos con uniones de tipo O y la exposición de antígenos que en condiciones normales estaban ocultos, los cuales son reconocidos por componentes de la respuesta inmune que promueven o limitan el crecimiento tumoral (22).

Diversos estudios comunicaron que estructuras asociadas a tumores tales como los antígenos Tn y sialil-Tn se expresan en algunos protozoarios y helmintos planteando numerosos interrogantes a nivel de la interacción parásito-hospedador, de la glicobiología parasitaria y de las eventuales relaciones entre la biología de algunos parásitos y las células cancerígenas (22) (23).

Se ha comunicado una relación inequívoca entre ciertas infecciones parasitarias y algunos tipos de cáncer. *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis* han sido considerados como causales de colangiocarcinomas hu-

manos (24), el desarrollo de diferentes tipos de cáncer se ha asociado a esquistosomiasis y se ha investigado la asociación entre neoplasias intracraneales y la infección por *Toxoplasma gondii*, así como también se ha relacionado la neurocisticercosis con la oncogénesis (25) (26) (27) (28). Estos parásitos han sido considerados agentes carcinogénicos indirectos, que causan inflamación crónica, la cual induciría la producción de quimioquinas, citoquinas y prostaglandinas por parte de las células infectadas y las células del sistema inmunológico, así como la generación de especies reactivas del oxígeno, con efectos mutagénicos directos, lo cual produciría la disregulación del sistema inmunológico y la angiogénesis (22). Sin embargo, se ha comunicado la existencia de una correlación negativa entre ciertas infecciones parasitarias y el desarrollo de cáncer pues los antígenos de O-glicosilación incompleta obtenidos de parásitos podrían ser potenciales estructuras miméticas para la inducción de respuestas cruzadas contra antígenos tumorales (29).

Schistosoma mansoni expresa una glicoproteína rica en Thr/Ser en las células epiteliales del tracto reproductivo del gusano hembra, además de ser el primer parásito en el que se identificó la estructura Tn en el esquistosómulo y en el gusano adulto (23), mientras que en *Echinococcus granulosus* se han identificado los antígenos Tn y sialil-Tn, tanto en el parénquima como en el tegumento. En especial, se encontraron altos niveles de Tn en la fracción de excreción/secreción, lo que sugiere que el antígeno podría participar en mecanismos de interacción con el hospedador (30).

Fasciola hepática expresa Tn principalmente en los testículos y sialil-Tn en las células del parénquima, en la membrana basal del tegumento y en la superficie apical de las células epiteliales que tapizan los ciegos (31).

Se ha observado que Tn también se expresa en otros parásitos correspondientes a los principales grupos taxonómicos de helmintos como *Taenia hydatigena*, *Mesocostoides corti*, *Nippostrongylus brasiliensis* y *Toxocara canis* (32). También se identificó un dominio tipo mucina en el segmento carboxilo-terminal de una familia de glicoproteínas inmunodominantes de filarias que son homólogas al inhibidor de aspartil-proteinasas de *Ascaris suum*. Los residuos de serina y treonina en este segmento permiten el anclaje por puentes del tipo O de varios glicanos similares al antígeno T (Thomsen-Friedenreich) que se expresa en adenocarcinomas (33).

Actualmente se reconoce que existen mecanismos biológicos compartidos entre las células cancerígenas y algunos parásitos tales como el fenotipo invasor, que requieren de la capacidad para establecer adhesiones célula-célula y célula-matriz, desarrollar proteólisis y presentar movilidad (34). Tres de las moléculas relacionadas con el proceso de invasión y metástasis por las células cancerígenas (integrinas, metaloproteasas de matriz y el receptor de la quimioquina RANTES) también pueden participar en los mecanismos de invasión por parásitos

(35). Por otro lado, tanto las células malignas como algunos parásitos protozoarios (*Plasmodium* spp. y *Leishmania* spp.) tienen la capacidad de desarrollar mecanismos de resistencia a diferentes drogas de uso terapéutico (36).

La O-glicosilación incompleta es un fenómeno normal en los parásitos, por lo que las semejanzas a nivel estructural podrían conducir a interacciones entre enfermedades causadas por infecciones parasitarias y el desarrollo de cáncer. Considerando la correlación negativa entre diversas infecciones parasitarias y el desarrollo de cáncer, los antígenos de O-glicosilación incompleta obtenidos de parásitos podrían considerarse blancos potenciales para la inmunoterapia del cáncer (22). Adicionalmente, ciertos parásitos generan estrategias de regulación o evasión del sistema inmune que son similares a las que se han comunicado para las células tumorales (22).

Teniendo en cuenta que los antígenos Tn y sialil-Tn se expresan en numerosos parásitos helmintos, Freire *et al.* (34) estudiaron la presencia de dichas estructuras en *Trypanosoma cruzi* y encontraron que los epimastigotes del parásito expresaban sialil-Tn. *T. cruzi* inhibe el desarrollo del melanoma maligno en ratones C57/BL6, lo que sugiere que el fenómeno está relacionado con antígenos secretados/excretados con propiedades tumoricidas e inmunogénicas (22).

La expresión de Tn y sialil-Tn podría influir en la biología parasitaria y en el desarrollo de nuevos procedimientos de inmunoterapia, ya que está demostrada la eficiencia de la inmunidad antitumoral inducida por estos antígenos (22) (29).

Poliaglutinabilidad y activación TF

Se dice que los hematíes son poliaglutinables cuando son aglutinados por casi todas las muestras de suero humano normal. Algunas formas de poliaglutinabilidad se deben a la exposición del determinante antigénico TF, mediante la eliminación del ácido N-acetilneuramínico, por la acción de neuraminidasas bacterianas o virales. TF forma parte de la estructura de la membrana eritrocitaria normal, pero habitualmente se encuentra oculto, por eso se dice que es un criptoantígeno (37).

La exposición del antígeno TF es el tipo más común de poliaglutinabilidad debido a que reacciona con la aglutinina anti-TF, presente en todas las muestras de suero humano, excepto en el suero de neonatos y en los de la infancia temprana.

Las neuraminidasas microbianas rompen el ácido siálico de los eritrocitos, plaquetas y endotelios exponiendo al antígeno TF para el cual existen anticuerpos naturales. Las sustancias o lipopolisacáridos de ciertos microorganismos actúan como estímulo para la aparición de los anticuerpos naturales anti-TF, principalmente de clase IgA e IgM (2) (3), que se forman presumiblemente como reacción de los antígenos T presentes en bacterias gram negativas y vacunas. El fenómeno es

generalmente transitorio, a menudo sólo dura unos pocos días o semanas y rara vez persiste por meses (3).

El conocimiento de la activación TF se originó en la observación de que las suspensiones de hematíes podían volverse aglutinables con sueros ABO compatibles, tras permanecer muchas horas a temperatura ambiente, y que esta aglutinación se asociaba a la infección de la suspensión eritrocitaria por bacterias productoras de enzimas (2) (3) (37).

La unión del antígeno TF con su anticuerpo específico desencadena poliaaglutinación *in vitro* y una posible hemólisis, trombocitopenia y trombosis *in vivo* (2) (3) (37). Otra complicación es la reacción hemolítica asociada a la transfusión, debido a que las IgM anti-TF presentes en el plasma transfundido producen reacciones transfusionales importantes en el individuo receptor (2) (3) (37) (38) (39), motivo por el cual algunos autores no recomiendan la plasmaféresis en el síndrome urémico hemolítico (SUH) asociado a *Streptococcus pneumoniae* (37) (40), debido a que se aceleraría la aglutinación y la hemólisis (40) (41) (42) (43) (44). Contrariamente a lo publicado, Reynolds *et al.* presentaron un caso tratado exitosamente con plasmaféresis (45).

La exposición del antígeno TF está frecuentemente asociada con la producción de neuraminidasas de microorganismos como *Clostridium perfringens* y *S. pneumoniae*, *Bacteroides*, *Escherichia coli*, el virus de la influenza y bacilos gram positivos como *Actinomyces*. Se ha comunicado la activación TF *in vitro* por neuraminidasas producidas por *Vibrio cholerae* (46).

Una de las enfermedades bacterianas más estudiadas, donde hay exposición del antígeno TF, es el SUH secundario a neumococo, cuyo mecanismo patogénico fue propuesto por Novak y Martin (47). *S. pneumoniae* productor de neuraminidasa, remueve el ácido N-acetil neuramínico de la superficie de la membrana celular de los eritrocitos, plaquetas y del endotelio del capilar glomerular, exponiendo el antígeno de Thomsen-Friedenreich a la circulación (47) (48). Dado que la mayoría de los seres humanos posee IgM circulante contra el antígeno TF, se produce una reacción antígeno-anticuerpo, dañándose las membranas de las células que lo exponen. De esta forma, la exposición simultánea del antígeno TF en los glóbulos rojos, plaquetas y glomérulos explica la presencia de anemia hemolítica, trombocitopenia y daño glomerular característicos del SUH (48) (49) (50) y la positividad de la prueba de Coombs directa, a diferencia de otras formas de SUH en las que es negativa. Sin embargo, se considera que debe haber otros mecanismos implicados, porque, aunque en la mayoría de los niños con enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* se puede detectar antígeno TF, sólo una minoría desarrolla SUH (51).

El grado de activación TF de los glóbulos rojos puede estar influenciado por la cantidad de neuraminidasas en la circulación sanguínea y probablemente disminuya por inhibidores de neuraminidasas presentes en el sue-

ro. Estos glóbulos rojos transformados son destruidos rápidamente por hemólisis intravascular y eliminados de la circulación debido a la fijación de complemento y a la unión de IgM anti-TF (50).

La naturaleza ubicua de los anticuerpos anti-T en los individuos adultos muestra que la exposición del antígeno T da lugar a autoaglutinación y/o a la hemólisis (37). Este hecho es común en niños con enterocolitis necrotizante y con infecciones bacterianas invasivas (52) (53) (54), aunque en adultos es poco frecuente y generalmente está asociado a tumores malignos y/o sepsis (2) (3) (46) (53).

Osborn comunicó que la activación T y Tk en niños con enterocolitis necrotizante estaba asociada al incremento en la incidencia de hemólisis, hiperbilirrubinemia, hipercalcemia e insuficiencia renal (46). La activación de antígeno T en neonatos también produce otra complicación asociada a la transfusión, pues las inmunoglobulinas M anti-T, contenidas en el plasma transfundido, originan reacciones hemolíticas importantes (37) (39).

A pesar de que no hay consenso a nivel mundial sobre la necesidad de realizar un tamizado de rutina para identificar anticuerpos anti-T en plasma de dadores, hay coincidencia en que existe riesgo potencial de reacciones hemolíticas en recién nacidos transfundidos (54).

Exposición del antígeno TF por parásitos

La exposición del antígeno TF ha sido asociada con la producción de neuraminidasas de bacterias y virus (54) (55) (56), pero Ponce de León *et al.*, en 2012, comunicaron por primera vez el desenmascaramiento de este antígeno críptico eritrocitario por acción de un parásito: *A. lumbricoides* (57). Los autores, en experiencias preliminares, aplicando los métodos de partición en sistemas bifásicos acuosos, polibreno y azul Alcian, demostraron que *A. lumbricoides* alteraba la carga superficial eritrocitaria (58) (59) (60) (61) (62). Al estudiar el efecto producido por parásitos sobre la carga aniónica de eritrocitos desializados, en medio enzimático de bromelina, observaron que el 95% de las suspensiones globulares incubadas con extractos de especímenes adultos de *A. lumbricoides* habían perdido totalmente la capacidad de agregación (60). Estos resultados sugirieron que el contacto de glóbulos rojos parcialmente desializados con el parásito provocaba la pérdida completa, o casi completa, de los residuos de ácido siálico de la membrana globular. Por lo tanto, estudiaron la exposición del antígeno TF eritrocitario por la acción de *A. lumbricoides* en glóbulos rojos deficientes en ácido siálico. Los resultados mostraron exposición del antígeno TF en el 33,33% de las suspensiones globulares que estuvieron en contacto con extractos del parásito adulto y en el 66,67% de las que fueron incubadas con concentrados de larvas de primer y segundo estadio (L1/L2) (1300-1500 larvas/mL) (57).

En 2013 los mismos autores estudiaron la exposición del antígeno TF por incubación de eritrocitos en medio enzimático con 3 concentraciones de larvas L1/L2 de *A. lumbricoides* y larvas musculares de *Trichinella spiralis* (1800-2000 larvas/mL; 900-1000 larvas/mL; 450-500 larvas/mL). Las experiencias realizadas mostraron que el contacto de los glóbulos, con las larvas de *A. lumbricoides* en concentraciones de 1800-2000 larvas/mL, exponían el antígeno T eritrocitario (63), en coincidencia con los resultados previos que habían obtenido (57), pero este efecto no fue observado en concentraciones inferiores ni con ninguna de las tres concentraciones de larvas musculares de *T. spiralis* utilizadas (63).

Ponce de León y López Murúa comunicaron la exposición de TF en eritrocitos incubados con un concentrado de larvas recién nacidas de *T. spiralis* (700-800 larvas/mL) (64). Esta investigación fue importante debido a que las larvas recién nacidas, al igual que las larvas L1/L2 de *A. lumbricoides* migran por el torrente circulatorio durante su ciclo de vida, por lo que la activación TF podría tener una importante significación clínica en la patología producida en el hospedador, particularmente si existe alguna enfermedad concomitante que disminuya el contenido de ácido siálico eritrocitario. Prosiguiendo en la misma línea de estudios, en 2017 comunicaron que el 90% de las suspensiones globulares incubadas con 500 larvas recién nacidas (LRN)/mL de *T. spiralis*, el 70% de las que estuvieron en contacto con 300 LRN/mL y el 20% de las tratadas con 150 LRN/mL produjeron la aglutinación de los eritrocitos al ser enfrentados a los sueros de adultos (con anti-TF), lo que indicaba la exposición del criptoantígeno TF (65).

En 2018, Ponce de León *et al.* estudiaron la desialización eritrocitaria con y sin exposición del antígeno T producida por *T. spiralis* (66) aplicando el coeficiente experimental de *score* total (CexpST), definido como el cociente entre el *score* total de la agregación de los eritrocitos tratados y el *score* total de la agregación de los eritrocitos "control" (67). Los resultados mostraron que el CexpST obtenido por el método de titulación por polibreno, en los eritrocitos que expusieron el antígeno T, estuvo comprendido entre 0 y 0,39 (media \pm desviación estándar=0,22 \pm 0,155), mientras que en las suspensiones en que el criptoantígeno no se desenmascaró, los valores del coeficiente oscilaron entre 0,65 y 1 con una media \pm desviación estándar de 0,86 \pm 0,125. Los análisis estadísticos determinaron que el valor promedio de CexpST, cuando se expuso el antígeno T, fue significativamente menor que cuando no hubo exposición ($p < 0,0001$).

La investigación de la exposición del antígeno T eritrocitario por efecto de parásitos puede realizarse de manera sencilla y económica utilizando eritrocitos del grupo O en medio enzimático de bromelina y aplicando las pruebas en placa y en tubo de aglutinación de anti-T con antígeno T con sangre de cordón como control negativo (3) (4) (63) (64) (65) (66) (67) (68).

Conclusiones

Estas investigaciones interdisciplinarias son relevantes debido a que existen frecuencias elevadas de diversas enfermedades parasitarias en países de todo el mundo. Se debe profundizar en los estudios sobre el rol de los parásitos como posibles agentes carcinogénicos indirectos, potenciales estructuras miméticas para la inducción de respuestas cruzadas contra antígenos tumorales o como blancos inmunoterapéuticos. Por otro lado, la importancia clínica de la activación TF destaca la necesidad de estudiar la exposición de este antígeno críptico en todos los parásitos cuyo hábitat sea la sangre o bien su ciclo de vida comprenda una migración por el torrente circulatorio.

Fuentes de financiación

El presente trabajo fue realizado sin una financiación específica.

Conflictos de intereses

La autora declara no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Dra. PATRICIA PONCE DE LEÓN
Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas
Suipacha 531, 2000 Rosario. Argentina
Correo electrónico: tefu1958@hotmail.com

Referencias bibliográficas

- Gallegos B, Osalde C, Pina S, Solorzano C, Pérez Y, Hernández Cruz P. El papel del antígeno de Thomsen-Friedenreich en el desarrollo del cáncer de mama. *REB* 2016; 35 (2): 28-37.
- Carrasco Carrasco M, García Espinosa B, Rubio Campal F. *Hematología 2: Hemostasia. Banco de Sangre. Control de Calidad*. 2ª ed. Madrid: Ed Paraninfo; 2002.
- Mollison PL. *Transfusión de sangre en Medicina Clínica*. 1ª ed. Madrid: Ed Reverté SA; 1987.
- Pérez Bacete M, Vera Sempere FJA, Llombart Bosch A. Valor de las técnicas inmunohistoquímicas en la patología mamaria displásica y cancerosa. *Rev Senol Patol Mamar* 1989; 2 (3): 125-35.
- Ryder SD, Smith JA, Rhodes JM. Peanut lectin is a mitogen for normal human colonic epithelium and HT29 colorectal cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1410-6.
- Yu LG, Milton JD, Fernig DG, Rhodes JM. Opposite effects on human colon cancer cell proliferation of two dietary Thomsen-Friedenreich antigen-binding lectins. *J Cell Physiol* 2001; 186: 282-7.
- Yu L, Fernig DG, Smith JA, Milton JD, Rhodes JM. Reversible inhibition of proliferation of epithelial cell

- lines by *Agaricus bisporus* (edible mushroom) lectin. *Cancer Res* 1993; 53: 4627-32.
8. Limpas C, Pérez G, Acosta J, Vega N, Ricaurte O. Detección del antígeno T_n en tumores epiteliales con la lectina de *Vicia villosa* isolectina B4. *Rev Fac Med* 2010; 58 (4): 293-305.
 9. Berger E. T_n-syndrome. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1455: 255-68.
 10. Dahiya R, Itzkowitz S, Byrd J, Kim Y. Mucin oligosaccharide biosynthesis in human colonic cancerous tissues and cell lines. *Cáncer* 1992; 70: 1467-76.
 11. Ju T, Brewer K, D'Souza A, Cummings RD, Canfield WM. Cloning and expression of human core 1 beta1,3-galactosyl transferase. *J Biol Chem* 2002; 277: 178-86.
 12. Liu FT, Rabinovich GA. Galectins as modulators of tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 29-41.
 13. Irazoqui FJ, Nores GA. Thomsen-Friedenreich disaccharide immunogenicity. *Curr Cancer Drug Targets* 2003; 3: 433-43.
 14. Heimbürg-Molinari J, Almogren A, Morey S, Glinskii OV, Roy R, Wilding GE, *et al.* Development, characterization, and immunotherapeutic use of peptide mimics of the Thomsen-Friedenreich carbohydrate antigen. *Neoplasia* 2009; 11 (8): 780-92.
 15. MacLean GD, Longenecker BM. Clinical significance of the Thomsen-Friedenreich antigen. *Semin Cancer Biol* 1991; 2 (6): 433-9.
 16. Dippold W, Steinborn A, Meyer zum Büschenfelde KH. The role of the Thomsen-Friedenreich antigen as a tumor-associated molecule. *Environ Health Perspect* 1990; 88: 255-7.
 17. Howard DR, Taylor CR. A method for distinguishing benign from malignant breast lesions utilizing antibody present in normal human sera. *Cancer* 1979; 43: 2279-87.
 18. Howard DR, Taylor CR. An antitumor antibody in normal human serum. Reaction of anti-T with breast carcinoma cells. *Oncology* 1980; 37: 142-8.
 19. Klein PJ, Newman RA, Müller P, Uhlenbruck G, Citoler P, Schaefer HE, *et al.* The presence and significance of the Thomsen-Friedenreich Antigen in mammary gland. II. Its topochemistry in normal, hyperplastic and carcinoma tissue of the breast. *J Cancer Res Clin Oncol* 1979; 93: 205-14.
 20. Böcker W, Klaubert A, Bahnsen J, Schweikhart G, Pollow K, Mitze M, *et al.* Peanut lectin histochemistry of 120 mammary carcinomas and its relation to tumor type, grading, staging and receptor status. *Virchows Arch Pathol Anat Histopathol* 1984; 403: 149-61.
 21. Walker RA. The binding of peroxidase-labelled lectins to human breast epithelium. I. Normal, hyperplastic and lactating breast. *J Pathol* 1984; 142: 279-91.
 22. Pérez-Aguilar MC, Goncalves L, Mogollón N, Bonfante-Cabarcas R. O-glicosilación incompleta en células cancerígenas y parásitos: importancia biomédica. *Salus* 2013; 17 (2): 58-67.
 23. Thors C, Jansson B, Helin H, Linder E. Thomsen-Friedenreich oncofetal antigen in *Schistosoma mansoni*: localization and immunogenicity in experimental mouse infection. *Parasitology* 2006; 132: 73-81.
 24. Watanapa P, Watanapa WB. Liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2002; 89 (8): 962-70.
 25. Abdel-Rahim AY. Parasitic infections and hepatic neoplasia. *Dig Dis* 2001; 19: 288-91.
 26. Del Brutto OH, Dolezal M, Castillo PR, Garcia HH. Neurocysticercosis and oncogenesis. *Arch Med Res* 2000; 31: 151-5.
 27. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol* 2002; 4: 278-99.
 28. Kenneth A, Ainur K, Yeldar B. Role of infectious agents in the carcinogenesis of brain and head and neck cancers. *Infect Agent Cancer* 2013; 8: 7-9.
 29. Rondón-Mercado R, Mogollón N, Bonfante-Cabarcas R, Pérez-Aguilar MC. Antígenos parasitarios de O-glicosilación incompleta: un enfoque inmunoterapéutico contra el cáncer. *Bol Mal Salud Amb* 2014; 54 (1): 8-19.
 30. Alvarez-Errico D, Medeiros A, Miguez M, Casaravilla C, Malgor R, Carmona C, *et al.* O-glycosylation in *Echinococcus granulosus*: identification and characterization of the carcinoma associated T_n antigen. *Exp Parasitol* 2001; 98: 100-9.
 31. Freire T, Casaravilla C, Carmona C, Osinaga E. Mucin-type O-glycosylation in *Fasciola hepatica*: characterization of carcinoma-associated T_n and sialyl-T_n antigens and evaluation of UDP-GalNAc: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase activity. *Int J Parasitol* 2003; 33: 47-56.
 32. Casaravilla C, Freire T, Malgor R, Medeiros A, Osinaga E, Carmona C. Mucin-type O-glycosylation in helminth parasites from major taxonomic groups: evidence for widespread distribution of the T_n antigen (GalNAc-Ser/Thr) and identification of UDP-GalNAc: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase activity. *J Parasitol* 2003; 84: 709-14.
 33. Mejía JS, Hong X, Carlow CK. Presencia de un dominio tipo mucina en una familia de glicoproteínas inmunodominantes de filarias que son homólogas al inhibidor de aspartil-proteinasas de *Ascaris suum*. *Rev Ces Med* 1996; 10 (1): 34-6.
 34. Freire T, Robello C, Casaravilla C, Errico DA, Medeiros A, Carmona C, *et al.* Antígenos mucínicos de O glicosilación simple: nuevas similitudes entre células cancerosas y parásitos. *Actas Fisiol* 2002; 8: 89-107.
 35. Lauwaet T, Oliveira M, Mareel M, Leroy A. Molecular mechanisms of invasion by cancer cells, leukocytes and microorganisms. *Microbes Infect* 2000; 2: 923-31.
 36. Perez-Victoria J, Di Pietro A, Barron D, Ravelo A, Castanys S, Gamarro F. Multidrug resistance phenotype mediated by the P-glycoprotein-like transporter in *Leishmania*: a search for reversal agents. *Curr Drug Targets* 2002; 3: 311-33.
 37. Loghen V, Vander H, Land ME. Polyagglutinability of red cells as a cause of severe hemolytic transfusion reaction. *Vox Sanguinis* 1955; 5: 125-8.
 38. Clemente DA. Síndrome urémico hemolítico. Complicaciones neurológicas. *Revista electrónica de Portales Médicos. com*; 2010. Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com>

- talesmedicos.com/publicaciones/articulos/2134/1/Sindrome-Uremico-Hemolitico-Complicaciones-Neurologicas.html (Fecha de acceso: 3 de diciembre de 2021).
39. Seges R, Kenny A, Bird G, Wingham J, Baals H, Stauffer U. Pediatric surgical patients with severe anaerobic infection: report of 16 T-antigen positive cases and possible hazards of blood transfusion. *J Pediatr Surg* 1981; 16: 905-10.
 40. Ramasethu J, Luban NL. T Activation. *Br J Haematol* 2001; 112: 259-63.
 41. Feld LG, Springate JE. Pneumococcal pneumonia and hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 693-4.
 42. Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL. Brenner y Rector. *El riñón*. 10ª ed. Barcelona: Editorial Elsevier; 2018.
 43. Remuzzi G, Ruggenti P. The hemolytic-uremic syndrome. *Kidney Int* 1995; 47: 2-19.
 44. Gilbert RD, Argent AC. *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 530-2.
 45. Reynolds HE, Espinoza RM, Mönckeberg FG, Graf SJ. Síndrome hemolítico-urémico y *Streptococcus pneumoniae*: report of one case. *Rev Méd Chile* 2002; 130 (6): 677-80.
 46. Osborn DA, Lui K, Pussell P, Jana AK, Desai AS, Cole M. T and Tk antigen activation in necrotizing enterocolitis: manifestations, severity of illness and effectiveness of testing. *Arch Dis Child-Fetal Neonatal* 1999; 80: 192-7.
 47. Novak RW, Martin CR. Hemolytic-uremic syndrome and T-criptantigen exposure by neuraminidase-producing pneumococci: an emerging problem? *Pediatr Pathol* 1983; 1: 409-13.
 48. Begue R, Dennehy PH. Hemolytic uremic syndrome associated with *Streptococcus pneumoniae*. *N Eng J Med* 1991; 325: 133-4.
 49. Gonzalez CC, Díaz G, Romero PJP. Síndrome hemolítico urémico asociado a *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Chil Pediatr* 2000; 71 (6): 503-6.
 50. Cestari AL, Vilela R, Kunisawa J, Lopes CE. Síndrome hemolítico-urémico relacionada à infecção invasiva pelo *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Paul Pediatr* 2008; 26 (1): 88-92.
 51. Martínez de Azagra A, Iglesias MI. Síndrome hemolítico urémico. *An Pediatr Contin* 2009; 7 (2): 79-88.
 52. Borolessa H, Modi N, Cockburn H, Malde R, Edwards M, Roberts I, et al. RBC T activation and hemolysis in a neonatal intensive care population: implications for transfusion practice. *Transfusion* 2002; 42: 1428-34.
 53. Martínez de Salinas J, Cosme A, Blasco E, Torrado J, Arenas JI, Cuadrado E. Anticuerpos circulantes anti T (Thomsen-Friedenreich) y expresión anormal de este antígeno en carcinomas digestivos. *Rev Doyma Inmunol* 1988; 7 (1): 8-11.
 54. Engelfriet C, Reesink H. Blood transfusion in premature or young infants with polyagglutination and activation of the T antigen. *International Forum. Vox Sanguinis* 1999; 76: 128-32.
 55. Alfonso Valdes Y, Bencomo Hernandez A. Procedimientos para la detección e identificación de antígenos eritrocitarios. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2001; 17 (2): 98-107.
 56. Pujol Jover M, Fernández-Abril C, Domínguez Sampedro P, Cañadas Palazón S, Balcells Ramírez J, Roqueta Mas J. Síndrome hemolítico-urémico tras enfermedad neuromocócica invasora: impacto sobre la práctica transfusional. *An Pediatr* 2007; 67 (3): 285-6.
 57. Ponce de León P, Di Vita S, Biondi C, Valverde J. Exposición del antígeno T eritrocitario por acción de *Ascaris lumbricoides*. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2012; 46 (3): 393-7.
 58. Ponce de León P, Lebensohn N, Foresto P, Valverde J. *Ascaris lumbricoides*: alteration of the erythrocyte superficial charge using the partition method in aqueous two-phase system. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2009; 51 (4): 219-21.
 59. Ponce de León P, Biondi C, Valverde J. Efecto producido por *Ascaris lumbricoides* sobre la carga superficial eritrocitaria utilizando el método de Polibrene. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2010; 44 (4): 689-96.
 60. Ponce de León P, Juárez Matamoros K, Biondi C, Valverde J. Alteración de la carga aniónica superficial de glóbulos rojos y glóbulos rojos desializados por *Ascaris lumbricoides*. *Rev Cubana Med Trop* 2011; 63 (1): 87-90.
 61. Ponce de León P, Di Vita S, Racca L, Biondi C, Valverde J. Extractos de *Ascaris lumbricoides*: alteración de la carga eritrocitaria utilizando el método de azul Alcian. *Rev Cubana Med Trop* 2011; 63 (3): 263-7.
 62. Ponce de León P, Di Vita S, Biondi C, Valverde J. Captación de ácido siálico por larvas de *Ascaris lumbricoides* durante incubación *in vivo*. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2011; 45 (3): 455-61.
 63. Ponce de León P, Menéndez M, Bertorini G, Biondi C, Valverde J. Exposición del antígeno T eritrocitario por efecto de distintas concentraciones de larvas de *Trichinella spiralis* y *Ascaris lumbricoides*. *Ciencia y Tecnología*. 1ª ed. Rosario: UNR Editora; 2013. p. 454-6.
 64. Ponce de León P, López Murúa G. Desenmascaramiento del antígeno T eritrocitario por efecto de larvas recién nacidas de *Trichinella spiralis*. *Divulgación de la Producción Científica y Tecnológica*. E-Book. 1ª ed. Rosario: UNR Editora. 2015. p. 225-8.
 65. Ponce de León P, Nocelli J, López Murúa G. Exposición de criptoantígeno eritrocitario por larvas recién nacidas de *Trichinella spiralis*. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2017; 51 (4): 669-73.
 66. Ponce de León P, Pretto L, Racca L. Desialización eritrocitaria con y sin exposición del antígeno T producida por *Trichinella spiralis*. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2018; 52 (1): 65-70.
 67. Goudemand M, Marsalet ID. *Elements d'immuno-hématologie*. Paris: Flammarion; 1967.
 68. Marcelli A, Fine JM, Homberg JC, Ribat I. *Techniques in Immunohematologie*. 1ª ed. París: Flammarion; 1981.

Recibido: 11 de enero de 2022
Aceptado: 25 de marzo de 2022