

# Fagocitosis en hongos: hechos y consideraciones

M. C. M. L. Taylor \*  
Dra. B. Rico Galindo

En la patogenia de las infecciones producidas por hongos, especialmente en aquellos casos en los que la infección persiste o progresa en un huésped susceptible cuyos mecanismos de resistencia son incapaces de eliminar al parásito<sup>1</sup>, se ha relacionado con frecuencia que la sobrevivencia y multiplicación del hongo en los macrófagos es un factor determinante en el desarrollo del cuadro infeccioso.

Es evidente que los mecanismos intracelulares de destrucción del parásito (hongo) por los macrófagos presenta alguna alteración y la presencia del hongo vivo dentro del fagocito por largo tiempo, constituye la prueba contundente de esta alteración.

Considerando que no se han caracterizado los mecanismos de agresión de la mayoría de los hongos, el estudio de su sobrevivencia en las células que parasita, se reviste de un interés particular.

La relación entre el huésped y el parásito presenta distintos niveles de interacción, siendo el objetivo final para el huésped la eliminación del agresor. Sin embargo, podrían favorecer al parásito algunas fallas en las diferentes etapas de esta relación, facilitando su establecimiento en el huésped. Puesto que en el sistema de defensa existen mecanismos específicos e inespecíficos, todos sujetos a una regulación propia, la persistencia o eliminación del parásito podría expre-

## Resumen

*Aunque la participación de la fagocitosis como factor crítico en la resolución de la mayoría de los procesos infecciosos intracelulares es ampliamente aceptada, la relación que se establece entre el huésped y el parásito todavía presenta muchas incógnitas.*

*En el presente artículo se plantean algunas consideraciones acerca de los hechos que se conocen en este campo, con el objeto de reunir criterios que permitan establecer comparaciones entre el fenómeno fagocítico de los hongos patógenos con otros modelos infecciosos.*

\* Grupo multidisciplinario de Micosis (GMM)  
Departamento de Ecología Humana de la Facultad de Medicina, U.N.A.M., Ciudad Universitaria,  
México, D. F., C.P. 04510

sarse como resultado del balance de la relación entre huésped y hongo. Así, una falla en cualquiera de las etapas de la defensa del huésped podría incidir en la eficiencia del fenómeno fagocítico permitiendo el curso progresivo de la infección (cuadro 1).

Siendo la fagocitosis una vía de eliminación de microorganismos, es de fundamental importancia entender los eventos que ocurren entre el huésped y el parásito durante este fenómeno. El papel que juega la fagocitosis en la destrucción de parásitos podría desarrollarse bajo las siguientes condiciones:

- Estableciendo la eliminación rápida del parásito en una especie de vigilancia perfecta del huésped a través de un mecanismo no inmune con la participación de células fagocíticas, especialmente polimorfonucleares (PMN) y células mononucleares.
- Frente a una acción más violenta del parásito, recibiendo el fenómeno fagocítico refuerzo de la respuesta inmune, activando así la fagocitosis inmune con la participación de células mononucleares (macrófagos).

Las células mononucleares se encuentran comprometidas en las diferentes ramas de la respuesta inmune<sup>2</sup>, pero en lo que se refiere a la relación huésped-parásito, la participación de los macrófagos está dirigida hacia la eliminación del agresor. Considerando ésta como función finalista de las células fagocíticas; los eventos que ocurren entre la interacción de ellas (huésped) y el parásito (hongo), pueden derivar en lo siguiente:

- Que se resuelva la infección con la participación de la fagocitosis inmune o no inmune: fenómeno fagocítico eficiente.
- Que la infección progrese, estableciéndose la enfermedad: fenómeno fagocítico alterado.

En los casos de infecciones por hongos, donde el balance entre el parásito y el huésped es desigual, con manifestación de enfermedad, resulta de importancia el estudio orientado al fenómeno fagocítico, contemplando desde un principio que este fenómeno no es aislado y que depende directamente del funcionamiento óptimo de la respuesta inmune.

De un modo esquemático, la fagocitosis de hongos podría enfocarse en los siguientes

aspectos.

1. Conocer que especies de hongos interactúan con las células fagocíticas, tanto en estudios realizados *in vivo* como *in vitro*.
2. ¿Qué efecto ejerce el fagocito sobre el hongo.?
3. ¿Qué efecto ejerce el hongo sobre el fagocito?

En investigaciones realizadas *in vivo* e *in vitro* se ha visto que los polimorfonucleares de distintos animales interactúan con varias especies de *Candida* además de *Cryptococcus*, *Sporothrix*, *histoplasma*<sup>3 6</sup>, etc.

Por otro lado se ha estudiado la participación de las células mononucleares, especialmente en *Blastomyces dermatitidis*, *Candida sp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*<sup>7 10</sup>.

Los PMN ejercen su efecto antifúngico a través de diferentes mecanismos: pH ácido, lisozimas, acción de peróxido de hidrógeno, oxígeno molecular, así como del sistema mediado por la mieloperoxidasa (MPO)<sup>11</sup>. Estas acciones se han estudiado en *H. capsulatum*, *C. albicans*, *C. neoformans*<sup>3 4 6</sup>, siendo la mieloperoxidasa el sistema más importante en PMN capaz de actuar en hongos como *C. albicans* e *Histoplasma capsulatum*<sup>6 7 12</sup>.

Existen posiblemente en los PMN otros mecanismos antifúngicos, como la participación de proteínas catiónicas, de las cuales se han descrito 3 diferentes proteínas con acción *anti-histoplasma*<sup>6</sup>.

Con respecto a la fagocitosis de células mononucleares se conoce principalmente la participación de 3 tipos de células: macrófagos alveolares, macrófagos peritoneales y macrófagos circulantes. La participación de estas células en la infección por hongos se ha puesto de manifiesto en varios diseños experimentales: en particular en la histoplasmosis<sup>13</sup> y en la coccidioidomicosis<sup>14</sup> se ha visto que la administración de sílica, un agente selectivamente tóxico para macrófagos, aumenta la diseminación y la gravedad del cuadro infeccioso en ratas. Estos macrófagos presentan distintos comportamientos frente al hongo, según su tipo, ya que variaciones en los componentes propios del fagocito, repercuten en cambios que dependen del estado de diferen-

ciación y de la especie animal de donde proviene la célula<sup>15 16</sup>. Los macrófagos activados obtenidos de distintas infecciones, así como los estimulados por inyección de lipopolisacárido (PLS), matan mejor ciertos hongos que las células normales. Esta capacidad de los macrófagos está relacionada con aumento en la liberación de oxígeno durante la fagocitosis y es equivalente para los macrófagos activados por LPS que para los activados por BCG<sup>17</sup>.

La inmunidad celular representa otro mecanismo antifúngico ya que los macrófagos de animales inmunizados limitan el crecimiento de hongos como *B. dermatitidis* *H. capsulatum*, siendo el linfocito T la célula mediadora y el macrófago la efectora<sup>7 18</sup>. Hay factores solubles de linfocitos producidos por hibridomas de células T que activan macrófagos confiriéndoles la capacidad de suprimir el crecimiento intracelular *histoplasma*<sup>14</sup>. En muchos casos, como se ha señalado en *Blastomyces*, la virulencia de la cepa fúngica se mide por su crecimiento intramacrófago<sup>7</sup>.

Estudios en macrófagos alveolares de conejo han mostrado que éstos poseen actividad inhibitoria sobre el crecimiento de ciertos hongos: *Candida*, *Cryptococcus* e *Histoplasma*. Se ha determinado que el crecimiento y la síntesis de proteínas de estos hongos se inhibe con extractos lisosomales de los macrófagos alveolares y el mecanismo que se propone para esta acción involucra una inhibición selectiva del transporte de aminoácidos a través de la membrana de las células fúngicas<sup>20</sup>. Grenson y col<sup>21 22</sup> evidenciaron la presencia de una permeasa general de aminoácidos (PGA) en *Saccharomyces* y en *Candida* la cual se encontraba alterada, modificando el transporte y la consecuente incorporación de varios aminoácidos a la célula del hongo, con excepción del transporte de prolina y ácido glutámico. En *H. capsulatum* se ha obtenido un efecto similar con extractos lisosomales de macrófagos alveolares siendo que, a diferencia de los anteriores, la restricción del transporte también se manifiesta para la prolina<sup>23</sup>. Además de esta permeasa general se

han descubierto permeasas específicas para Arg, Lys, Met, y Prol. Se ha postulado que este extracto lisosomal interfiere con las permeasas específicas para aminoácidos, sin encontrarse para azúcares, nucleótidos y otras moléculas<sup>23</sup>.

Son escasos los trabajos sobre la dinámica del proceso fagocítico en hongos; sin embargo, las informaciones dispersas sobre la adherencia, la internalización y la digestión de la partícula fúngica hacen pensar que la fagocitosis de hongos (Fig. 1). No constituye un mecanismo peculiar para estos microorganismos. Se desconoce el tiempo involucrado durante todo el proceso fagocítico en particular para los hongos dimórficos; se cuestiona los mecanismos de escape del hongo a la muerte intracelular, y otro aspecto interesante de estudiar es el de cómo se inicia el proceso de fagocitosis, especialmente la adherencia y la internalización de partículas fúngicas. En el laboratorio de Inmunología del Departamento de Ecología Humana de la Facultad de Medicina en colaboración con el IIB (Instituto de Investigaciones Biomédicas) estamos estudiando el papel de los receptores para IgG y para C<sub>3</sub>b involucrados en el proceso de internalización de *H. capsulatum*.

Otros receptores juegan un papel importante en la internalización de ciertos hongos; la participación de receptores tipo aglutinina de germen de trigo (AGT) en la interacción de células levaduriformes con células fagocíticas ameboides de un Acrasiomycetes (*Dictyostelium discoideum*), hace suponer la importancia de estos receptores en la fase inicial de proceso fagocítico<sup>24 25</sup>.

A la fecha no se han identificado componentes o productos de hongos que promuevan alteraciones directas o indirectas en el huésped. Sin embargo, es evidente que algunos componentes y/o estructuras de éstos participan en el reconocimiento y la activación de sistemas propios del huésped. La presencia de pared celular en *Histoplasma capsulatum*, por ejemplo, es un factor auxiliar importante para la estimulación del proceso

fagocítico, ya que los protoplastos de éstos son más difíciles de ser ingeridos por los macrófagos<sup>26</sup>. Por otro lado, la fagocitosis se ve facilitada por receptores Fc de los macrófagos capaces de captar complejos antígeno-anticuerpo (Ag-Ac)<sup>27</sup> y la presencia de complejos inmunes circulantes se ha encontrado en histoplasmosis<sup>28</sup> y en coccidioidomicosis entre otros. Se ha descrito actividad quimiotáctica debida a la activación del complemento por vía clásica o alterna en *Candida*<sup>30</sup>, *Coccidioides*<sup>31</sup>, *Paracoccidioides*<sup>32</sup>, *Histoplasma*<sup>33</sup>, *Cryptococcus*<sup>34</sup>, lo que contribuye a la ampliación de la respuesta inmune y a la fagocitosis en particular a través de la estimulación de la adherencia inmune.

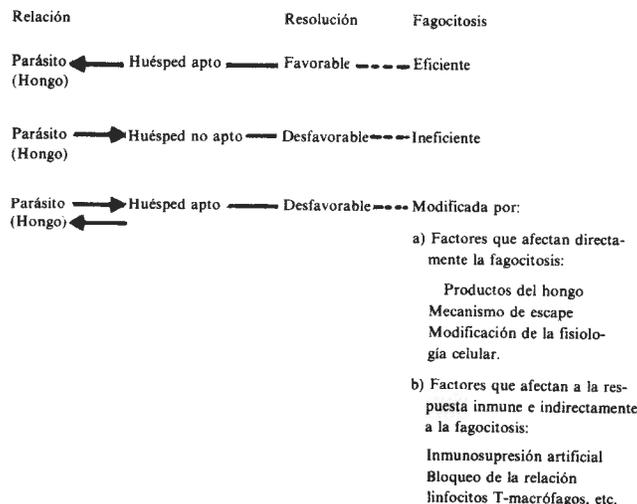
Contemplando otro aspecto de la relación huésped-parásito, se sabe que algunos parásitos desarrollan mecanismos de evasión, sobreponiéndose así a las defensas del huésped y como consecuencia, a la larga, la persistencia del parásito es capaz de producir daño. Aunque en la mayoría de los parásitos intracelulares, incluso en los hongos, no se conocen mecanismos de daño definido, es un hecho común entre los parásitos

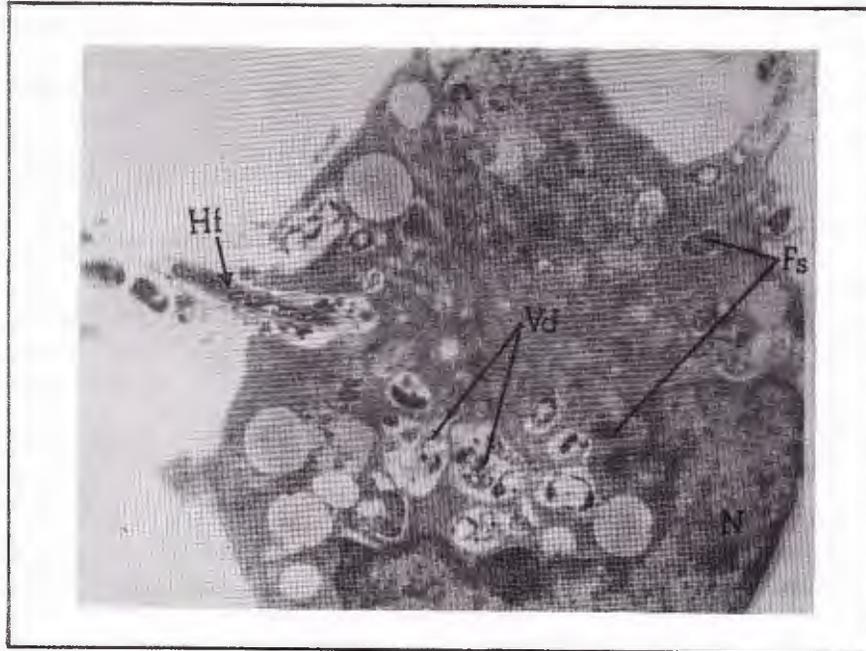
intracelulares, que la persistencia del antígeno en el huésped induzca un estado de hiperactivación inmune (hipersensibilidad) que a *posteriori* de alteraciones sobre los componentes normales del huésped.

Hay que destacar la capacidad que tienen ciertos parásitos de promover un mecanismo de escape a la muerte intracelular. En *Toxoplasma*, *Mycobacterium* y *Nocardia* se ha visto que la fusión del fagosoma con los lisosomas con frecuencia está bloqueada, lo cual impide la destrucción de estos parásitos en el interior del fagocito<sup>35-39</sup>. Aunque en hongos se conoce que existe unión fagosoma-lisosoma en el manejo de la infección<sup>40</sup> nuestros estudios preliminares utilizando naranja de acridina como marcador de lisosomas de macrófago, apuntan diferencias entre la frecuencia de fusión fagolisosoma dependiendo de la virulencia de las cepas de *H. capsulatum*, así como de la dosis infectante<sup>41</sup>. Esta información podría ser contemplada como de importancia en el establecimiento y diseminación de las infecciones fúngicas.

CUADRO I

Balance de los mecanismos, de defensa en la relación huésped-Parásito (hongo)





Microscopía electrónica de un macrófago peritoneal de ratón fagocitado al hongo *Histoplasma capsulatum* a las 24 horas de infección. La fotografía muestra células levaduriformes del hongo dentro del macrófago en diferentes etapas del proceso fagocítico. Se observa la ingestión de un fragmento de hifa.

N= núcleo; Fs= fagosomas con levadura; Vd= vacuolas digestivas con detritus de la célula fúngica; Hf= hifa.

(Cortesía de la Dra. M. T. Benítez)

REFERENCIAS

1. Taylor M L, Díaz S, González P A, Sosa A C y Toriello C. Relationship between pathogenesis and immune regulation mechanisms in histoplasmosis: A hypothetical approach. *Rev Infect Dis* 1984;6:775.
2. Rosenthal A S, Thomas J W, Schorner J y Blake J T. The role of macrophages in genetic control of the immune response; *Progress in Immunology*; Fougereau, M. y Dausset, J. (Eds.); London Academic Press; 1980; vol. IV; p. 458-497.
3. Leight P C J, Van den Barselaar M T y Van Furth R. Kinetics of granulocytes and monocytes. *Infect Immun* 1977;17:313.
4. Tacher J R, Fahri F y Bulmer G S. Intracellular fate of *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 1972;6:162.
5. Cunningham K M, Bulmer G S y Rhoades E R. Phagocytosis and intracellular fate *Sporothrix schenckii*. *J. Infect Dis* 1979;140:815.
6. Howard D H. Fate *Histoplasma capsulatum* in guinea pig polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun* 1973;8:412.
7. Brummer E, Morozumi A, Philpott D E y Stevens D A. Virulence of fungi: correlation of virulence of *Blastomyces dermatitidis* *in vitro* with escape from macrophage inhibition of replication *in vitro*. *Infect Immun* 1981;32:864.
8. Mitchel T G y Friedman L. *In vitro* phagocytosis and intracellular fate of variously encapsulated strains of *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 1972;5:491.
9. Kong Y M y Levine H B. Experimentally induced immunity in the mycoses. *Bacteriol Rev* 1967;31:35.
10. Howard D H. The role of phagocytic mechanisms in defense against *Histoplasma capsulatum*; *Mycosis*; Washington, D.C. U.S.A. Pan American Health Organization; 1975; Scientific Publications No. 304; p. 50-59.
11. Klebanoff S J. Cytocidal mechanisms of phagocytic cells; *Progress in Immunology*; Fougereau, M. y Dausset, J. (Eds.); London; Academic Press; 1980; vol. IV; p. 720-736.
12. Lehrer R I. The fungicidal mechanisms of human monocytes. I. Evidence for myeloperoxidase linked and myeloperoxidase-independent candidal mechanisms. *J Clin Invest* 1975;55:338.
13. Von Behren L A, Chaudhary S, Khardori N, Rabinovich S, Shee M D y Tewari R P. Effect of silica on the susceptibility of mice to experimental histoplasmosis. *Res Reticuloendothel Soc* 1983;34:99.
14. Kerr I B, DaCosta S L G Schaffer G V y Lagrange P H. Paracoccidioidomycosis in silica treated rats. *Immunology Letters* 1983;7:129.
15. Howard D H. Intracellular behavior of *Histoplasma capsulatum*. *J Bacteriol* 1964;87:33.
16. Van Furth R, Hirsch J G y Fedorko M E. Morphology and peroxidase cytochemistry of mouse promonocytes, monocytes and macrophages. *J Exp Med* 1970;132:794.
17. Masataka S y Johnston R B Jr. Macrophage microbicidal activity. Correlation between phagocytosis associated oxidative metabolism and the killing of *Candida* by macrophages. *J Exp Med* 1980;152:85.
18. Howard D H, Otto V y Gupta R K. Lymphocyte-mediated cellular immunity in histoplasmosis. *Infect Immun* 1971;4:605.
19. Wu-Hsieh B, Zlotnik A y Howard D H. T-cell hybridoma-produced lymphokine that activated macrophages to suppress intracellular growth of *Histoplasma capsulatum*. *Infect Immun* 1984;43:380.
20. Peterson E M y Calderone R A. Inhibition of specific amino acid uptake in *C. albicans* by lysosomal extracts from rabbit alveolar macrophages. *Infect Immun* 1978;21:506.
21. Grenson M. Multiplicity of the amino acid permeases in *Sacharomyces cerevisiae*. II. Evidence for a specific lysine-transporting system. *Biochim Biophys Acta* 1966;1270:339.
22. Grenson M, Hou C y Crabeel M. Multiplicity of the amino acid permeases in *Sacharomyces cerevisiae*. IV Evidence for a general amino acid permease. *J Bacteriol* 1970;103:770.
23. Calderone R A. y Peterson E M.. Inhibition of amino acid uptake and incorporation into *Histoplasma capsulatum* by a lysosomal extract from rabbit alveolar macrophages. *J Reticuloendothelial Soc* 1979;26:11.
24. Ryter A y Hellio R. Electron-microscope study of *Dictyostelium discoideum* plasma membrane and its modification during and after phagocytosis. *J Cell Sci* 1980;41:75.
25. Hellio R y Ryter A. Relationships between anionic sites and lectin receptors in the plasma membrane of *Dictyostelium discoideum* and their role in phagocytosis. *J Cell Sci* 1980;41:89.
26. Sánchez S B D y Carbonell L M. Immunological studies on *Histoplasma capsulatum*. *Infect Immun* 1975;11:387.
27. Griffin F M Jr. Effects of soluble immune complexes on Fc receptors and C3b receptor-mediated phagocytosis by macrophages *J Exp Med* 1980;152:905.
28. Bullock W E, Artz R P, Bhatena D y Tung K S K. Histoplasmosis: Association with circulating immune complexes, eosinophilia and mesangiopathic glomerulonephritis. *Arch Intern Med* 1979;139:700.
29. Yoshinoya S, Cox R A y Pope R M. Circulating immune complexes in coccidioidomycosis. Detection and characterization. *J Clin Invest* 1980;66:655.
30. Ray T L y Wuepper K D. Activation of the alternative (properdin) pathway of complement by *Candida albicans* and related species. *J Invest Dermatol* 1981;67:700.

31. Galgiani J N, Yam P, Petz L D, Williams P L y Stevens D A. Complement activation by *Coccidioides immitis*: *in vitro* and clinical studies. *Infect Immun* 1980;28:944.
32. Calich V L G, Kipnis T L, Mariano M, Neto C F y Díaz da Silva W. The activation of the complement system by *Paracoccidioides brasiliensis* *in vitro*: its opsonic effect and possible significance for an *in vivo* model of infection. *Clin Immunol Immunopathol* 1979;12:21.
33. Ratnoff W D, Pepple J M y Winkelstein J A. Activation of the alternative complement pathway by *Histoplasma capsulatum*. *Infect Immun* 1980;30:147.
34. Laxalt K A y Kozel T R. Chemotaxis and activation of the alternative complement pathway by encapsulated and non-encapsulated *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 1979;26:835.
35. Jones P C y Hirsch J G. The interaction between *Toxoplasma gondii* and mammalian cells. II. The absence of lysosomal fusion with phagocytic vacuoles containing living parasites. *J Exp Med* 1972;136:1173.
36. Armstrong J A y D'Arcy Hart O. Response of cultured macrophages to *Mycobacterium tuberculosis* with observation on fusion of lysosomes with phagosomes. *J Exp Med* 1971;134:713.
37. Armstrong J A y D'Arcy Hart P. Phagosome-lysosome interaction in cultured macrophages infected with virulent tubercle bacilli. Reversal of the usual nonfusion pattern and observation on bacterial survival. *J Exp Med* 1975;142:1.
38. Davis-Scibienski C y Beaman B L. Interaction of *Nocardia asteroides* with rabbit alveolar macrophages: association of virulence. *Infect Immun* 1980;28:610.
39. Davis-Scibienski C y Beaman B L. Interaction of alveolar macrophages with *Nocardia asteroides*: immunological enhancement of phagocytosis, phagosome-lysosome fusion, and microbicidal activity. *Infect Immun* 1980;30:578.
40. Dumont A y Robert A. Electron microscopic study of phagocytosis of *Histoplasma capsulatum* by hamster peritoneal macrophages. *Lab Invest* 1970;23:278.
41. Taylor M L, Rico-Galindo B, Benítez M T, Díaz Sánchez G, Castro A M, Polito Alarcón G y Toriello C. Infección *in vitro* de *Histoplasma capsulatum* en macrófagos peritoneales de ratón. *Bol Soc Mex Mic* 1984;19:327.