

Conociendo a la tricomoniasis

Cerda-López, E.E.¹, Granados-Rodríguez, J.D.¹, Hernández-Ocampo, A.C.¹, Herrera-Guzmán, K.², Landín-Padilla, M.G.², Rodríguez-Díaz, M.E.² y Alva-Murillo, P.N.²

¹Lic. Químico Farmacéutico Biólogo, Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato.

²Lic. en Biología Experimental, Departamento de Biología, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato. Tel. 473-732-0006 Ext. 8199 pn.alva@ugto.mx

Resumen

La tricomoniasis es la enfermedad de transmisión sexual (ETS) no viral más común en humanos, y es causada por el parásito protozoario *Trichomonas vaginalis*. Es transmitida durante el contacto sexual, y afecta a hombres y a mujeres. Generalmente los hombres son asintomáticos, así como ~80% de las mujeres. Si se presentan los síntomas, en mujeres son descarga vaginal, irritación vulvovaginal, dolor al orinar y durante el coito; mientras que en hombre son uretritis, prostatitis y epididimitis, entre otros. Si no es tratada, la tricomoniasis se asocia con secuelas severas en la salud humana, entre ellas la ruptura de la membrana placentaria, partos prematuros y neonatos de bajo peso; aumenta el riesgo de contraer infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y del papiloma humano (VPH). En pacientes con tricomoniasis coinfectados con VPH, incrementa el riesgo de cáncer cervicouterino o de próstata. Además, la infección con *T. vaginalis* se relaciona con otras ETS como clamidia, gonorrea y sífilis. Por lo que, el objetivo de este artículo de divulgación es entender la patogénesis de la enfermedad, los mecanismos de defensa del tracto urogenital, las secuelas en nuestra salud y el impacto en el sistema de salud, para así poder controlar su transmisión.

Palabras clave: *Trichomonas vaginalis*, respuesta inmune, simbiosis

Tricomoniasis: una enfermedad de transmisión sexual poco conocida

La tricomoniasis es probablemente la enfermedad de transmisión sexual (ETS) no viral, y curable, más común en humanos, y es causada por el parásito protozoario *Trichomonas vaginalis*. La Organización Mundial de la Salud estima que cada día hay más de un millón de casos nuevos de ETS curables en personas de 15-49 años, equivalente a más de 376 millones de nuevos casos (incidencia) anualmente. En 2016, se estimaron 156 millones de casos de tricomoniasis (Rowley et al., 2019). La incidencia y la prevalencia (casos existentes) de la infección es multifactorial; por ejemplo, ~90% de las infecciones se presentan en personas con recursos limitados (“Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections: 2008,” 2012). La prevalencia de la infección entre las mujeres afroamericanas no hispanas es del 13%; mientras que, en mujeres México-americanas y mujeres blancas no hispanas es de 1.8% y 1.3%, respectivamente (Meites & Workowski, 2018).

El parásito reside en el tracto genital femenino, en la próstata del hombre y en la uretra. La transmisión ocurre, casi exclusivamente, por el contacto sexual durante el coito pene-vagina, ya que el parásito no sobrevive por mucho tiempo fuera del cuerpo humano; aunque se ha reportado la transmisión perinatal (Meites & Workowski, 2018). Los hombres y las mujeres se infectan con una frecuencia comparable, pero los hombres son generalmente portadores asintomáticos. En las mujeres se puede presentar desde un cuadro asintomático (~80%) hasta secuelas severas (Kissinger, 2015).

Si se presentan, los síntomas clínicos en las mujeres incluyen una descarga vaginal (amarillo-verdosa, maloliente y difusa), picazón e irritación vulvovaginal, disuria (dolor al orinar), dispareunia (dolor durante el coito) y dolor abdominal; las lesiones hemorrágicas en epitelio genital, conocido como el cérvix de fresa, son características de esta ETS. En hombres, la tricomoniasis puede causar inflamación en la uretra, próstata y epidídimo, así como la disminución en la motilidad de los espermias (Kissinger, 2015; Meites & Workowski, 2018). Los síntomas en recién nacidos infectados con *T. vaginalis* son descarga vaginal autolimitada, e infecciones en el tracto urinario y respiratorio (Meites & Workowski, 2018).

Si no es tratada, la tricomoniasis puede durar meses o años, y se asocia con una respuesta inflamatoria (proceso local que sirve para eliminar agentes nocivos y tejido dañado, caracterizado por enrojecimiento, hinchazón, aumento de temperatura y dolor) que causa secuelas en la salud de las personas. En mujeres embarazadas se relaciona con la ruptura de la membrana placentaria, partos prematuros y neonatos de bajo peso. Adicionalmente, la tricomoniasis aumenta el riesgo de contraer infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y del papiloma humano (VPH). En pacientes con tricomoniasis coinfectados con VPH, incrementa el riesgo de cáncer cervicouterino o de próstata. Además, la infección con *T. vaginalis* se relaciona con otras infecciones como vaginosis bacteriana, candidiasis, clamidia, gonorrea y sífilis (Bouchemal et al., 2017; Kissinger, 2015). Por todo ello, la tricomoniasis tiene una indudable importancia médica y económica.

El diagnóstico más usado es la evaluación microscópica de secreciones genitales, observándose la movilidad de los parásitos, pero este método tiene baja sensibilidad. Por lo que existen otros métodos como la detección de antígeno y amplificación de ácidos nucleicos provenientes de *T. vaginalis* (Meites & Workowski, 2018).

Presentando a *T. vaginalis*

T. vaginalis es un parásito protozoario que coloniza el epitelio del tracto urogenital (TUG) humano; tiene una forma oval, mide de 7-32 μm de largo y de 5-12 μm de ancho. El parásito cuenta con 4 flagelos anteriores, un axostilo central, una membrana ondulante (Figura 1a-b) y es microaerófilo (requiere bajos niveles de oxígeno). Este obtiene energía metabólica del hidrogenosoma, se presenta como trofozoíto y pseudoquistes, se reproduce por fisión binaria (Figura 1c) (Meites & Workowski, 2018) y por mitosis cerrada (Benchimol et al., 2015).

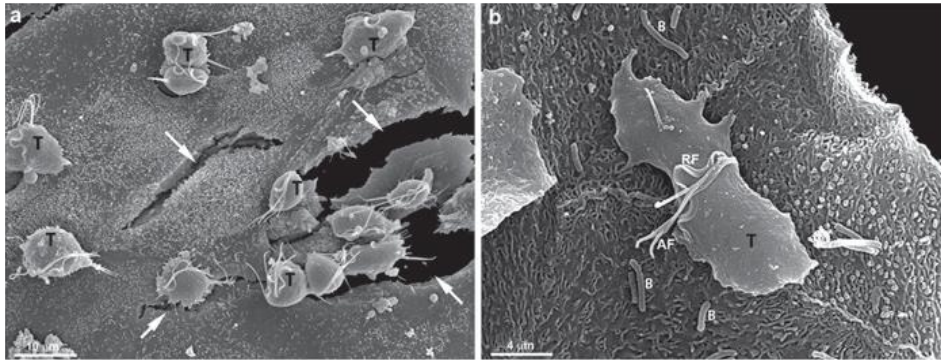


Figura 1. *Trichomonas vaginalis*. a) El parásito está adherido a células epiteliales vaginales (CEV) con señales de daño (flecha). b) El parásito, que normalmente tiene una forma de pera, se aplana después de anclarse a las CEV, maximizando la superficie de contacto con el hospedero. Se observan lactobacilos (B). AF, flagelo anterior; RF, flagelo recurrente. Microscopía electrónica de barrido. Escalas de las barras: (a) 10 μm ; (b) 4 μm . Tomado de (Benchimol et al., 2015).

El genoma de *T. vaginalis* es ~175 megabases y se distribuye en 6 cromosomas, con aproximadamente 46,000 genes que codifican proteínas (Smith & Johnson, 2011); entre estas se encuentran aquellas que participan en el metabolismo, estrés oxidativo y transporte; en el mecanismo molecular de la patogénesis (origen y evolución de una enfermedad) y en el degradoma (conjunto de proteasas expresadas en un organismo), entre otros procesos celulares (Carlton et al., 2007).

Tratamiento clásico para la tricomoniasis

Los únicos fármacos aprobados, desde 1959, para tratar la tricomoniasis son de la familia 5-nitroimidazol, como el metronidazol (MTZ) y tinidazol (TDZ) (Figura 2). Estos medicamentos entran al parásito en su forma inactiva, a través de difusión pasiva, después deben ser reducidos a su forma radical anión nitro para activarlos. La reducción ocurre en el hidrogenosoma, debido a la acción de la ferredoxina y nitroreductasas. Una vez activo, el MTZ interfiere y altera la síntesis y reparación del ADN del parásito, produciendo su muerte. Además, el MTZ puede inactivar a enzimas involucradas en la defensa antioxidante del parásito, favoreciendo la presencia de moléculas citotóxicas, como el peróxido de hidrógeno, y generando la muerte celular (Graves et al., 2020).

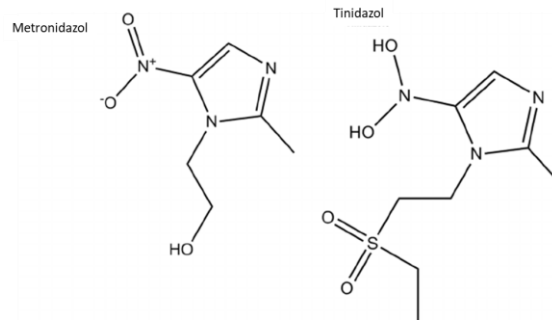


Figura 2. Estructura del metronidazol y tinidazol. Tomada de (Cox et al., 2010).

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) recomienda como terapia solo una dosis oral de 2 g de MTZ o TDZ, pero en infecciones recurrentes o persistentes se aumenta la dosis o el tratamiento se alarga. Algo muy importante es que el tratamiento de las parejas sexuales previene la recurrencia y reduce la transmisión (Meites & Workowski, 2018). El tratamiento suele fracasar principalmente por los efectos adversos gastrointestinales, por alergias o por la resistencia al fármaco (Bouchemal et al., 2017). Desde 1962 se observó que *T. vaginalis* (*in vitro*) podía resistir al MTZ, y esto se asocia con la resistencia cruzada a otros 5-nitroimidazoles (Graves et al., 2020), lo que disminuye la efectividad de la terapia. Además, los aislamientos clínicos resistentes a MTZ van en aumento (Leitsch, 2016). Por lo que se están buscando otras alternativas para tratar a la tricomoniasis.

¿Cómo se establece la tricomoniasis?

A pesar de la relevancia médica de esta ETS, los procesos bioquímicos del origen y desarrollo de la enfermedad (patogénesis) son poco conocidos. Se sabe que cuando el parásito se introduce al TUG mediante el contacto sexual (Figura 3), éste se enfrenta a la mucosa (compuesta por proteínas llamadas mucina), que es la primera barrera física del hospedero, pero *T. vaginalis* la degrada al secretar enzimas que la rompen.

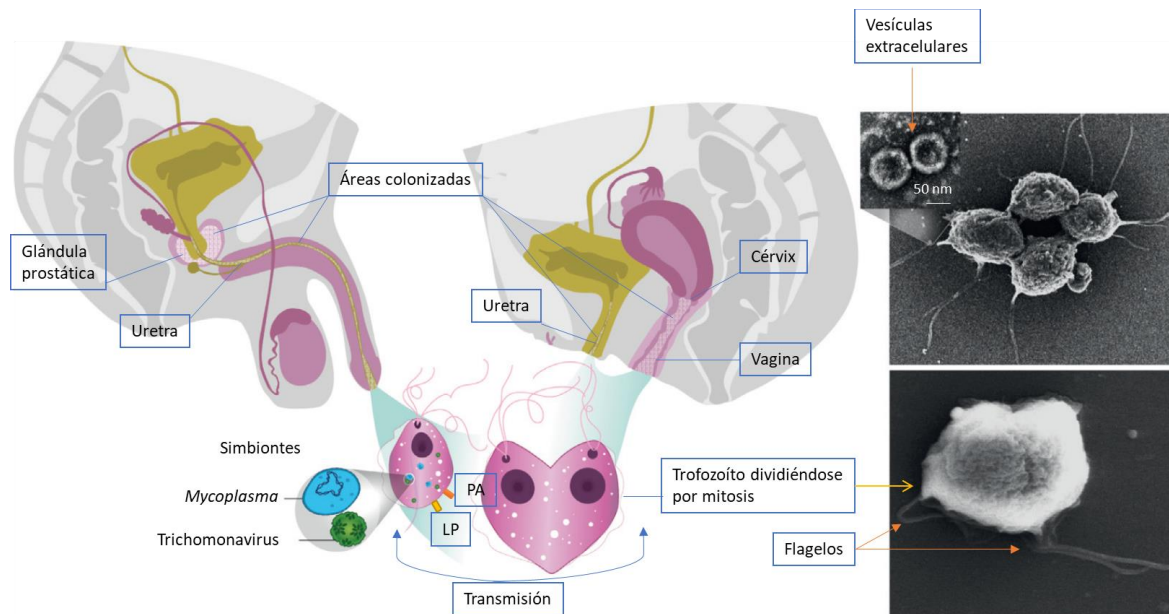


Figura 3. Transmisión de *T. vaginalis*. El parásito protozoario *T. vaginalis* es un patógeno extracelular, que coloniza el tracto urogenital (TUG) en humanos, mediante el contacto sexual. Los trofozoítos se dividen asexualmente en el TUG. Un paso esencial para la colonización del TUG es la adhesión del patógeno a las células epiteliales, la cual está mediada por moléculas del

parásito (ej. LP, PA). *T. vaginalis* suele albergar simbioses (*Mycoplasma* y *Trichomonavirus*), que pudieran modular su patogénesis. LP, lipoglicano; PA, proteínas de adhesión. Tomada y modificada de (Aquino et al., 2020)

Un paso importante antes de la colonización y de la infección es la morfogénesis del parásito. Esto quiere decir que una vez que el parásito está en contacto con las células epiteliales del TUG, en cuestión de minutos cambia su forma de pera a ameboide (Figura 1a-b), con ello se aumenta la superficie de contacto con el hospedero y favorece la adhesión del parásito (Benchimol et al., 2015; Ibáñez-Escribano & Gómez-Barrio, 2017).

La adhesión es la unión entre *T. vaginalis* y la célula hospedera, como las células epiteliales genitales (de vagina, cérvix, y próstata) y de la uretra, con este mecanismo el parásito puede evitar que la gravedad o las secreciones lo eliminen del TUG. En la adhesión participan tanto moléculas de la superficie del parásito como de las células hospederas. Por ejemplo, el lipoglicano es una molécula de la superficie del parásito que se une a la galectina-1 y 3 de las células epiteliales cervicales (Figura 3). Existen otras moléculas de *T. vaginalis* que participan en la adhesión llamadas fosfatasa TvPP1Y, proteasas (TvLegu1, TvROM1, TvBAP-1), proteínas de adhesión (AP23, AP33, AP51, AP65, AP120), tetraspanina (Tsp8) y la enzima TvTim que se une a componentes de la matriz extracelular (laminina y fibronectina) (Mercer & Johnson, 2018), entre otras. El mecanismo de adhesión le permite al parásito colonizar el TUG.

El parásito puede lisar a las células epiteliales genitales, erosionando la monocapa del epitelio. Además, a través del sangrado menstrual que ocurre periódicamente, *T. vaginalis* accede a nutrientes como los ácidos grasos y el hierro gracias a la hemólisis (lisis de eritrocitos). Particularmente, el hierro es fundamental para que *T. vaginalis* infecte al hospedero, debido a que favorece la expresión de genes asociados con la adhesión, como son algunas proteínas de adhesión y proteasas mencionadas anteriormente (Edwards et al., 2016; Ibáñez-Escribano & Gómez-Barrio, 2017). Es importante saber que la lisis celular libera patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) del hospedero, lo que induce una respuesta inflamatoria.

T. vaginalis libera pequeñas vesículas extracelulares tipo exosomas (30-100 nm de diámetro) que participan en la comunicación parásito-parásito y parásito-hospedero (Figura 3). Los exosomas se fusionan con la célula hospedera y liberan su contenido (proteínas y ARNs del parásito), lo que puede favorecer la adhesión del parásito a las células epiteliales femeninas y masculinas, sugiriendo que el parásito “prepara el ambiente” para una colonización óptima (Mercer & Johnson, 2018; Twu et al., 2013).

Se sabe que *T. vaginalis* alberga comúnmente a un virus llamado *Trichomonavirus* y a bacterias de la especie *Mycoplasma*, que probablemente contribuyen a su patogénesis (Figura 3) (Mercer & Johnson, 2018)

La defensa del tracto genitourinario humano

T. vaginalis se ha adaptado y ha evolucionado para poder infectar el TUG; sin embargo, esto no ocurre de manera sencilla, ya que el sistema inmune actúa contra los patógenos invasores. El sistema inmune está conformado por células, tejidos, órganos y distintos procesos, que responden y contrarrestan cualquier amenaza que pretenda desequilibrar la homeostasis del organismo. El sistema inmune se divide en inmunidad innata y adaptativa. La inmunidad innata es la primera barrera contra patógenos o sustancias que sean potencialmente dañinas, y está constituida por barreras físicas (ej. piel), químicas (ej. péptidos antimicrobianos, sistema del complemento, citocinas, etc) y factores celulares (ej. células epiteliales, neutrófilos, macrófagos).

Las superficies epiteliales interiores, como las del TUG, están cubiertas por una capa mucosa que las protegen contra agresiones. La mucosa está formada por mucina secretada y otras glicoproteínas, que actúan físicamente para evitar la adhesión del patógeno al epitelio; además, contiene factores solubles (ej. péptidos antimicrobianos) que ayudan a matarlo.

Otra protección del tracto reproductor femenino inferior es la microbiota vaginal, donde se encuentran los lactobacilos que producen ácido láctico y ayudan a mantener un ambiente ácido que limita la colonización por patógenos (Figura 1b) (Mercer & Johnson, 2018). Además, estas bacterias producen compuestos antimicrobianos que ayudan a la defensa del hospedero.

Particularmente, las células epiteliales desempeñan un papel importante en la comunicación bidireccional con las células inmunes, para mantener un nivel de protección efectivo que permita diferenciar entre “lo propio y lo extraño”.

Las células epiteliales son centinelas que censan el ambiente genital a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), que detectan a DAMPs y a patrones moleculares asociadas a patógenos (PAMP), como *T. vaginalis*. Esto induce la expresión y secreción de factores solubles como péptidos antimicrobianos, citocinas (moléculas que participan en la comunicación celular), quimiocinas (proteínas que atraen a células inmunes), especies reactivas de oxígeno, entre otros. Lo anterior activa la respuesta inflamatoria y favorece el reclutamiento de células fagocíticas (ej. neutrófilos y macrófagos) para resolver la infección.

Por lo anterior, es indudable la importancia de las células epiteliales para montar una adecuada respuesta inmune. En el contexto de la tricomoniasis, las células epiteliales ectocervicales, endocervicales y vaginales secretan la quimiocina interleucina 8 (IL-8) y la proteína inflamatoria de macrófagos-3 α (MIP-3 α) en presencia de *T. vaginalis* y sus componentes (Fichorova et al., 2006; Fichorova et al., 2016; Singh et al., 2009). Los exosomas están implicados en la modulación de la secreción de citocinas proinflamatorias (IL-8 e IL-6) por parte de las células ectocervicales (Twu et al., 2013). En cuanto a las células epiteliales de próstata, *T. vaginalis* induce la producción de mediadores de la inflamación como prostaglandina-E2 y ciclooxigenasa-2, de las quimiocinas IL-8, MIP-3 α , y CCL-2; y de las citocinas proinflamatorias IL-1 β e IL-6 (Han et al., 2019). Todo lo anterior podría favorecer una respuesta inflamatoria en el hospedero.

Una vez que las células epiteliales identifican al parásito, se secretan moléculas para reclutar a los neutrófilos, que son las células inmunes predominantes en los exudados vaginales de pacientes con tricomoniasis; después son reclutados los monocitos, que dan lugar a los macrófagos. La degranulación, la formación de trampas extracelulares y la trogocitosis (proceso por el cual una célula ingiere fragmentos de otra célula adyacente) son mecanismos de defensa de los neutrófilos ante *T. vaginalis* (Mercer & Johnson, 2018). Los monocitos y macrófagos secretan citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, factor de necrosis tumoral α o TNF- α , interferón- γ), quimiocinas (IL-8) y especies reactivas de nitrógeno (óxido nítrico), ante el estímulo con *T. vaginalis* (Han et al., 2009; Li et al., 2018; Riestra et al., 2018).

Como parte de los factores solubles presentes en el tracto genital femenino se encuentran los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig). Las Ig actúan a través de la neutralización, la opsonización y de la activación del sistema del complemento. En el sitio vaginal-cervical hay más IgG; mientras que la región endocervical es rica en IgA (Gudisa et al., 2021). Es importante saber que el tracto reproductor masculino ha sido menos estudiado, comparado con el tracto reproductor femenino, debido, en parte, a que en hombres son menos frecuentes las ETS.

Si la inmunidad innata no contrarresta el problema, la inmunidad adaptativa es activada. Esta respuesta es altamente específica, ya que es mediada por los anticuerpos que identifican determinantes antigénicos provenientes del patógeno; además, participan los linfocitos B (células productoras de anticuerpos) y T (células cooperadoras y citotóxicas), y puede establecerse la memoria inmunológica.

... pero *T. vaginalis* puede escapar al sistema inmune del hospedero

T. vaginalis se ha adaptado y ha evolucionado para poder infectar el TUG pues debe evadir la respuesta inmune del hospedero. El parásito comienza a sortear el ambiente hostil de la vagina (pH 4.5 y factores microbicidas) fagocitando a *Lactobacillus acidophilus*, bacteria de la microbiota vaginal y principal responsable del ambiente ácido de la vagina (Benchimol et al., 2015), lo cual favorece el incremento del pH, ya que el parásito crece a pH de 6.9. *T. vaginalis* también puede fagocitar células epiteliales y linfocitos (T y B) (Mercer & Johnson, 2018), lo que pudiera contribuir al estado asintomático que se presenta en la mayoría de las infecciones producidas por este protozoo.

T. vaginalis degrada factores solubles de la inmunidad como son moléculas del sistema del complemento (C3b) e inmunoglobulinas (A, G y M), gracias a que secreta un gran arsenal de proteasas de cisteína. Adicionalmente, el parásito puede cubrirse con moléculas homólogas a las proteínas del hospedero, como las proteínas de adhesión, lo que evita que el sistema inmune lo reconozca como algo extraño (Benchimol et al., 2015). Este protozoo también secreta antígenos solubles altamente inmunogénicos, que al liberarse pueden neutralizar anticuerpos o a los linfocitos T citotóxicos.

Los exosomas pueden regular la respuesta inmune del hospedero. En este sentido, los exosomas tienen propiedades antiinflamatorias, pero se desconoce si son beneficiosas para el hospedero o para el patógeno (Twu et al., 2013).

Caballos de troya en *T. vaginalis*

El mundo se encuentra conectado y las interacciones entre los seres vivos que lo conforman son inherentes a su dinámica de evolución, proliferación y supervivencia.

En el caso específico de *T. vaginalis*, una de las interacciones que más ha llamado la atención entre la comunidad científica es la simbiosis con un virus endobionte de doble cadena de ARN y con una eubacteria (*Mycoplasma hominis* y *M. girendii*) (Figura 3) (Mercer & Johnson, 2018). Curiosamente los simbioses no suelen ser un problema para la salud del individuo, pero sí pueden potenciar el proceso infeccioso del protista que habitan, al mismo tiempo que obtienen las condiciones necesarias para sobrevivir. Sin embargo, *Mycoplasma* puede causar una infección por sí mismas, usando a *T. vaginalis* como un “caballo de Troya” para instalarse también en el tracto urogenital y causar un nuevo cuadro infeccioso (Dessi et al., 2006).

El nombre del *Trichomonasvirus* (Tvv) nace del organismo que los hospeda: *T. vaginalis* (Goodman et al., 2011). Se han clasificado en 4 tipos de Tvv (Tvv I-IV) y se sabe que *T. vaginalis* puede estar infectado con uno o más tipos de virus (Mercer & Johnson, 2018). Como se mencionó anteriormente, es probable que esta asociación contribuya a la capacidad del parásito de infectar al TUG del humano. Se ha demostrado que la presencia de Tvv en algunos aislados de *T. vaginalis* (Tvv+) aumenta su adherencia a las células del hospedero. Además, los aislamientos Tvv+ activan la respuesta proinflamatoria debido a que el virus es identificado por un PRR (receptor tipo Toll 3 o TLR-3) produciéndose citocinas que se han asociado con los nacimientos prematuros, abortos y susceptibilidad a contraer VIH (Fichorova et al., 2017).

Por lo que, aunque los Tvv podrían no replicarse en las células hospederas humanas, su ADN genómico, productos genéticos o viriones completos o desprendidos por los parásitos infectados, sí pueden ser detectados por las células humanas y contribuir en la respuesta inflamatoria en el curso de la infección. Ciertos estudios han demostrado que el metronidazol puede agravar el cuadro clínico al actuar sobre los protozoarios, que consecuentemente liberarían viriones, y al estar en contacto con la célula hospedera, amplifican la respuesta inflamatoria (Fichorova et al., 2017).

Otro simbiote del parásito es *M. hominis*, esta bacteria invade e infecta el mismo sitio anatómico que *T. vaginalis* y tiene una alta prevalencia en los aislados clínicos del parásito. A pesar de que ambos pueden causar daño al hospedero por su cuenta, la asociación en conjunto representa un problema mucho mayor. Estudios recientes han mostrado que la presencia de *M. hominis* en un cuadro de tricomoniasis se correlaciona con niveles altos de aminas y de ácidos grasos de cadena corta, entre los que se encuentran el ácido acético, butírico y propiónico. Estos juegan un papel importante en la respuesta inmune, debido a que inhiben la acción de citocinas proinflamatorias, afectando la migración de células inmunitarias y la fagocitosis, incluso induciendo la apoptosis en varios tipos de células, como los neutrófilos (Margarita et al., 2020).

Adicionalmente, *M. hominis* contribuye a la respuesta inflamatoria, lo que aumentan considerablemente el riesgo de adquirir cáncer cervical, de próstata e incluso VIH (Margarita et al., 2020). Además, el cambio metabólico que produce *M. hominis* sobre *T. vaginalis* en sus rutas bioquímicas nos habla de una relación estricta de ambos, promoviendo un beneficio mutuo.

Se ha comprobado que *M. hominis* puede alterar la expresión de genes asociados a la resistencia a MTZ (Fürnkranz et al., 2018). Además, la administración del fármaco elimina la infección por el protozoo, pero permite la liberación del simbiote *M. hominis* encontrado dentro de él. Esta liberación provoca una invasión masiva a las membranas cercanas del tracto genital. En casos específicos, como el de mujeres embarazadas, la respuesta inflamatoria presentada por el organismo también puede ser causa de partos prematuros.

Recientemente, se ha identificado a *M. girendii* en asociación con *T. vaginalis*; no obstante, aún se desconoce si beneficia de igual forma al parásito y si induce la respuesta inflamatoria, como lo hace *M. hominis* (Mercer & Johnson, 2018).

Conclusión

La tricomoniasis es una ETS poco conocida por la población, a pesar de que se presentan secuelas muy graves para la salud de hombres y mujeres, así como para la economía del sistema de salud. Por ello se vuelve imperante la necesidad de conocer su transmisión, sintomatología, diagnóstico, tratamiento, patogénesis, así como la manera en que nos defendemos de ella. Todo con la finalidad de controlar su transmisión.

Bibliografía/Referencias

- Aquino, M. F. K., Hinderfeld, A. S., & Simoes-Barbosa, A. (2020). *Trichomonas vaginalis*. *Trends in Parasitology*, *36*(7), 646–647. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.01.010>
- Benchimol, M., Pereira-Neves, A., & de Souza, W. (2015). Pathogenesis of *Trichomonas vaginalis* in Humans. In *Human Emerging and Re-emerging Infections* (pp. 423–439). <https://doi.org/10.1002/9781118644843.ch22>
- Bouchemal, K., Borjes, C., & Loiseau, P. M. (2017). Strategies for prevention and treatment of *Trichomonas vaginalis* infections. *Clin Microbiol Rev*, *30*(3), 811–825. <https://doi.org/10.1128/CMR.00109-16>
- Carlton, J. M., Hirt, R. P., Silva, J. C., Delcher, A. L., Schatz, M., Zhao, Q., Wortman, J. R., Bidwell, S. L., Alsmark, U. C. M., Besteiro, S., Sicheritz-Ponten, T., Noel, C. J., Dacks, J. B., Foster, P. G., Simillion, C., Van De Peer, Y., Miranda-Saavedra, D., Barton, G. J., Westrop, G. D., ... Johnson, P. J. (2007). Draft genome sequence of the sexually transmitted pathogen *Trichomonas vaginalis*. *Science*, *315*(5809), 207–212. <https://doi.org/10.1126/science.1132894>
- Cox, S., Allender, M. C., & Yarbrough, J. (2010). Determination of metronidazole in adult artemia using high performance liquid chromatography. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*, *33*(1), 89–96. <https://doi.org/10.1080/10826070903430381>
- Dessi, D., Rappelli, P., Diaz, N., Cappuccinelli, P., & Fiori, P. L. (2006). *Mycoplasma hominis* and *Trichomonas vaginalis*: A unique case of symbiotic relationship between two obligate human parasites. In *Frontiers in Bioscience* (Vol. 11, Issue SUPPL. 1, pp. 2028–2034). <https://doi.org/10.2741/1944>
- Edwards, T., Burke, P., Smalley, H., & Hobbs, G. (2016). *Trichomonas vaginalis*: Clinical relevance, pathogenicity and diagnosis. In *Critical Reviews in Microbiology* (Vol. 42, Issue 3). <https://doi.org/10.3109/1040841X.2014.958050>
- Fichorova, R., Fraga, J., Rappelli, P., & Fiori, P. L. (2017). *Trichomonas vaginalis* infection in symbiosis with *Trichomonasvirus* and *Mycoplasma*. *Research in Microbiology*, *168*(9–10), 882–891. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.03.005>
- Fichorova, R. N., Yamamoto, H. S., Fashemi, T., Foley, E., Ryan, S., Beatty, N., Dawood, H., Hayes, G. R., St-Pierre, G., Sato, S., & Singh, B. N. (2016). *Trichomonas vaginalis* lipophosphoglycan exploits binding to galectin-1 and -3 to modulate epithelial immunity. *Journal of Biological Chemistry*, *291*(2), 998–1013. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.651497>
- Fichorova, R., Trifonova, R., Gilbert, R., Costello, C., Hayes, G., Lucas, J., & Singh, B. (2006). *Trichomonas vaginalis* lipophosphoglycan triggers a selective upregulation of cytokines by human female reproductive tract epithelial cells. *Infection and Immunity*, *74*(10), 5773–5779. <https://doi.org/10.1128/IAI.00631-06>
- Fürnkranz, U., Henrich, B., & Walochnik, J. (2018). *Mycoplasma hominis* impacts gene expression in *Trichomonas vaginalis*. *Parasitology Research*, *117*(3), 841–847. <https://doi.org/10.1007/s00436-018-5761-6>
- Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections: 2008. (2012). *Reproductive Health Matters*, *20*(40), 207–208. [https://doi.org/10.1016/s0968-8080\(12\)40660-7](https://doi.org/10.1016/s0968-8080(12)40660-7)
- Goodman, R. P., Ghabrial, S. A., Fichorova, R. N., & Nibert, M. L. (2011). *Trichomonasvirus*: A new genus of protozoan viruses in the family Totiviridae. *Archives of Virology*, *156*(1), 171–179. <https://doi.org/10.1007/s00705-010-0832-8>
- Graves, K. J., Novak, J., Secor, W. E., Kissinger, P. J., Schwebke, J. R., & Muzny, C. A. (2020). A systematic review of the literature on mechanisms of 5-nitroimidazole resistance in *Trichomonas vaginalis*. In *Parasitology* (Vol. 147, Issue 13, pp. 1383–1391). <https://doi.org/10.1017/S0031182020001237>
- Gudisa, R., Goyal, K., Gupta, P., & Singh, M. P. (2021). Localized and Systemic Immune Response in Human Reproductive Tract. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 11). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.649893>
- Han, I. H., Goo, S. Y., Park, S. J., Hwang, S. J., Kim, Y. S., Yang, M. S., Ahn, M. H., & Ryu, J. S. (2009). Proinflammatory cytokine and nitric oxide production by human macrophages stimulated with *Trichomonas vaginalis*. *Korean Journal of Parasitology*, *47*(3), 205–212. <https://doi.org/10.3347/kjp.2009.47.3.205>
- Han, I. H., Kim, J. H., Jang, K. S., & Ryu, J. S. (2019). Inflammatory mediators of prostate epithelial cells stimulated with *Trichomonas vaginalis* promote proliferative and invasive properties of prostate cancer cells. *Prostate*, *79*(10), 1133–1146. <https://doi.org/10.1002/pros.23826>
- Ibáñez-Escribano, A., & Gómez-Barrio, A. (2017). *Trichomonas vaginalis*: The versatility of a tenacious parasite. In *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* (Vol. 83, Issue 1, pp. 10–47).
- Kissinger, P. (2015). *Trichomonas vaginalis*: A review of epidemiologic, clinical and treatment issues. In *BMC Infectious Diseases* (Vol. 15, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1055-0>
- Leitsch, D. (2016). Recent Advances in the *Trichomonas vaginalis* Field. In *F1000Research* (Vol. 5). <https://doi.org/10.12688/f1000research.7594.1>
- Li, L., Li, X., Gong, P., Zhang, X., Yang, Z., Yang, J., & Li, J. (2018). *Trichomonas vaginalis* induces production of proinflammatory cytokines in mouse macrophages through activation of MAPK and NF- κ B pathways partially mediated by TLR2. *Frontiers in Microbiology*, *9*(APR). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00712>
- Margarita, V., Fiori, P. L., & Rappelli, P. (2020). Impact of Symbiosis Between *Trichomonas vaginalis* and *Mycoplasma hominis* on

- Vaginal Dysbiosis: A Mini Review. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 10). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00179>
- Meites, E., & Workowski, K. A. (2018). *Trichomonas vaginalis*. In *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (pp. 1364-1366.e2). <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00274-7>
- Mercer, F., & Johnson, P. J. (2018). *Trichomonas vaginalis*: pathogenesis, symbiont interactions, and host cell immune responses. *Trends in Parasitology*, *34*(8), 683-693. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.05.006>
- Riestra, A. M., Valderrama, J. A., Patras, K. A., Booth, S. D., Quek, X. Y., Tsai, C. M., & Nizet, V. (2018). *Trichomonas vaginalis* induces NLRP3 inflammasome activation and pyroptotic cell death in human macrophages. In *Journal of Innate Immunity* (Vol. 11, Issue 1, pp. 86-98). <https://doi.org/10.1159/000493585>
- Rowley, J., Vander Hoorn, S., Korenromp, E., Low, N., Unemo, M., Abu-Raddad, L. J., Chico, R. M., Smolak, A., Newman, L., Gottlieb, S., Thwin, S. S., Broutet, N., & Taylor, M. M. (2019). Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bulletin of the World Health Organization*, *97*(8), 548-562. <https://doi.org/10.2471/blt.18.228486>
- Singh, B. N., Hayes, G. R., Lucas, J. J., Sommer, U., Viseux, N., Mirgorodskaya, E., Trifonova, R. T., Sassi, R. R. S., Costello, C. E., & Fichorova, R. N. (2009). Structural details and composition of *Trichomonas vaginalis* lipophosphoglycan in relevance to the epithelial immune function. *Glycoconjugate Journal*, *26*(1), 3-17. <https://doi.org/10.1007/s10719-008-9157-1>
- Smith, A., & Johnson, P. (2011). Gene expression in the unicellular eukaryote *Trichomonas vaginalis*. *Research in Microbiology*, *162*(6), 646-654. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2011.04.007>
- Twu, O., de Miguel, N., Lustig, G., Stevens, G. C., Vashisht, A. A., Wohlschlegel, J. A., & Johnson, P. J. (2013). *Trichomonas vaginalis* Exosomes Deliver Cargo to Host Cells and Mediate Host:Parasite Interactions. *PLoS Pathogens*, *9*(7), e1003482. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003482>