



# ***INMUNIDAD E INMUNOPATOGENIA EN LAS INFECCIONES PARASITARIAS***

***Dr. Gerardo A. Mirkin  
Profesor Adjunto Regular***

***Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología  
Facultad de Medicina - Universidad de Buenos Aires***



# OBJETIVOS

- **Que el alumno:**
    - Integre los conocimientos adquiridos en Inmunología y otras materias afines a situaciones específicas que surgen como consecuencia de la interacción entre los patógenos parasitarios y el sistema inmune humano.
    - Interprete la persistencia parasitaria y el desarrollo de infecciones crónicas parasitarias, como una consecuencia de la expresión de mecanismos de evasión de la respuesta inmune.
    - Interprete, a partir de conceptos aprendidos en inmunología, los efectos inmunopatológicos que se desarrollan durante el curso de las infecciones parasitarias.
    - Comprenda las dificultades para el desarrollo de vacunas anti-parasitarias a partir de fenómenos como el mimetismo molecular y sus consecuencias.
- 
-

# CONTENIDOS

- Similitudes y diferencias en las respuestas inmunes anti-parasitarias y frente a otros agentes infecciosos.
  - Repaso de mecanismos de respuesta innata.
  - Inmunidad en las mucosas.
  - Repaso de los mecanismos de expulsión de helmintos intestinales.
  - Respuesta Th2: ¿Patogénica o beneficiosa? La hipótesis de la higiene.
  - Mecanismos inmunes innatos y adquiridos en infecciones parasitarias.
  - Reacciones de hipersensibilidad e inmunopatogenia.
  - Dificultades para el desarrollo de vacunas antiparasitarias.
- 
-

# FACTORES DEL HOSPEDERO QUE INFLUYEN EN LA SUSCEPTIBILIDAD Y RESISTENCIA

**Población (haplotipo CMH, Repertorio TCR/BCR)**

**Edad (acortamiento de telómeros)**

**Sexo (¿factores endocrinológicos?)**

**Estado inmunitario (inmunosupresión)**



# FACTORES DEL PARÁSITO QUE INFLUYEN EN LA SUSCEPTIBILIDAD Y RESISTENCIA

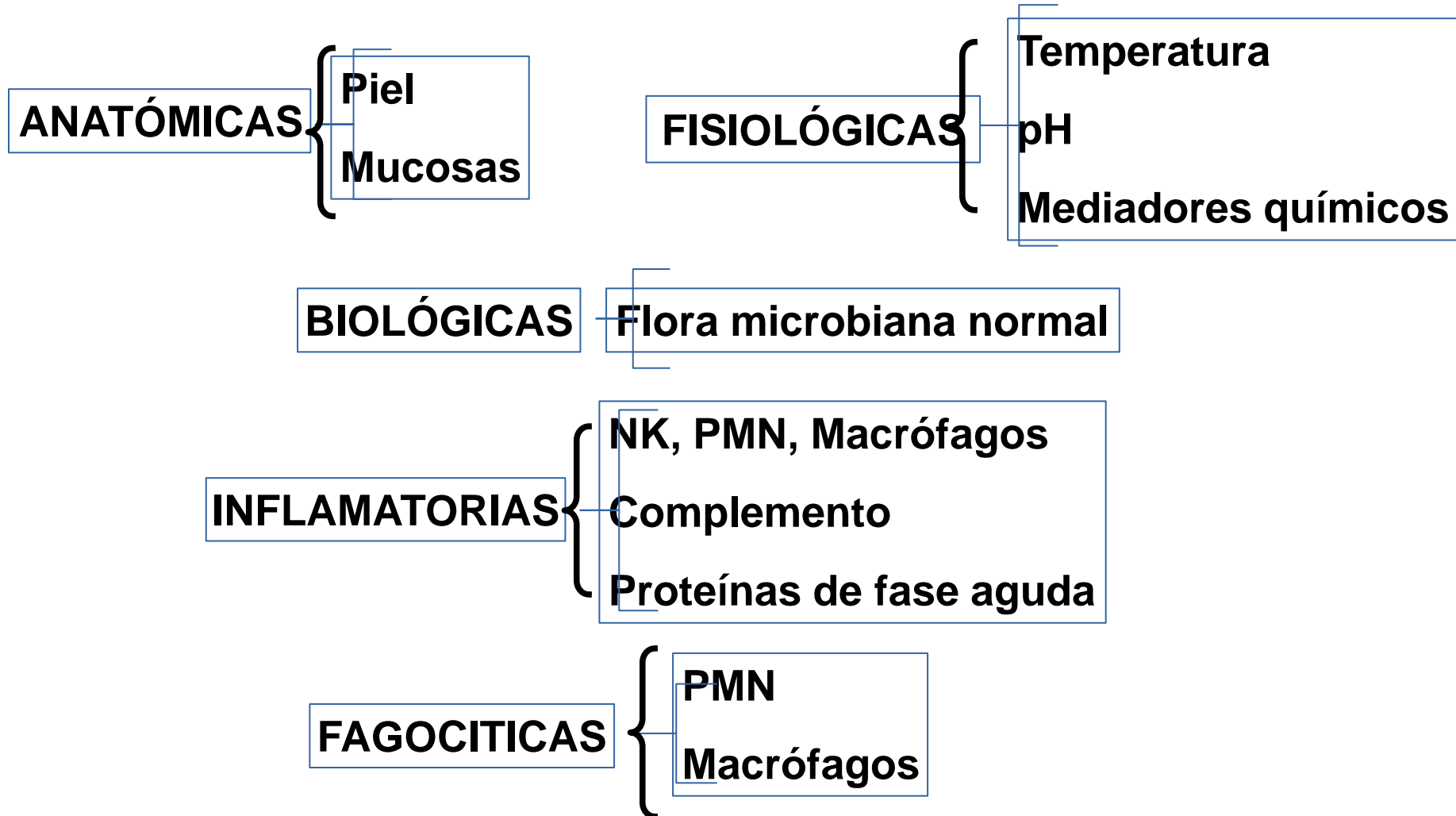
**Vía de infección**

**Inóculo**

**Expresión de factores de virulencia**



# BARRERAS NATURALES E INMUNIDAD INNATA EN LAS INFECCIONES PARASITARIAS



# EFECTIVIDAD DE LA RESPUESTA INMUNE EN LAS INFECCIONES PARASITARIAS

## **Depende de:**

Tipo de parásito.

Estadio evolutivo.

Localización.

Etapas de la infección.

Cantidad y calidad en la expresión de antígenos parasitarios.

Mecanismos inmunes efectores y de evasión.

## **Consecuencias:**

Una misma especie parasitaria suele desencadenar diferentes mecanismos inmunes efectores anti-parasitarios.

Las infecciones tienen curso generalmente crónico.

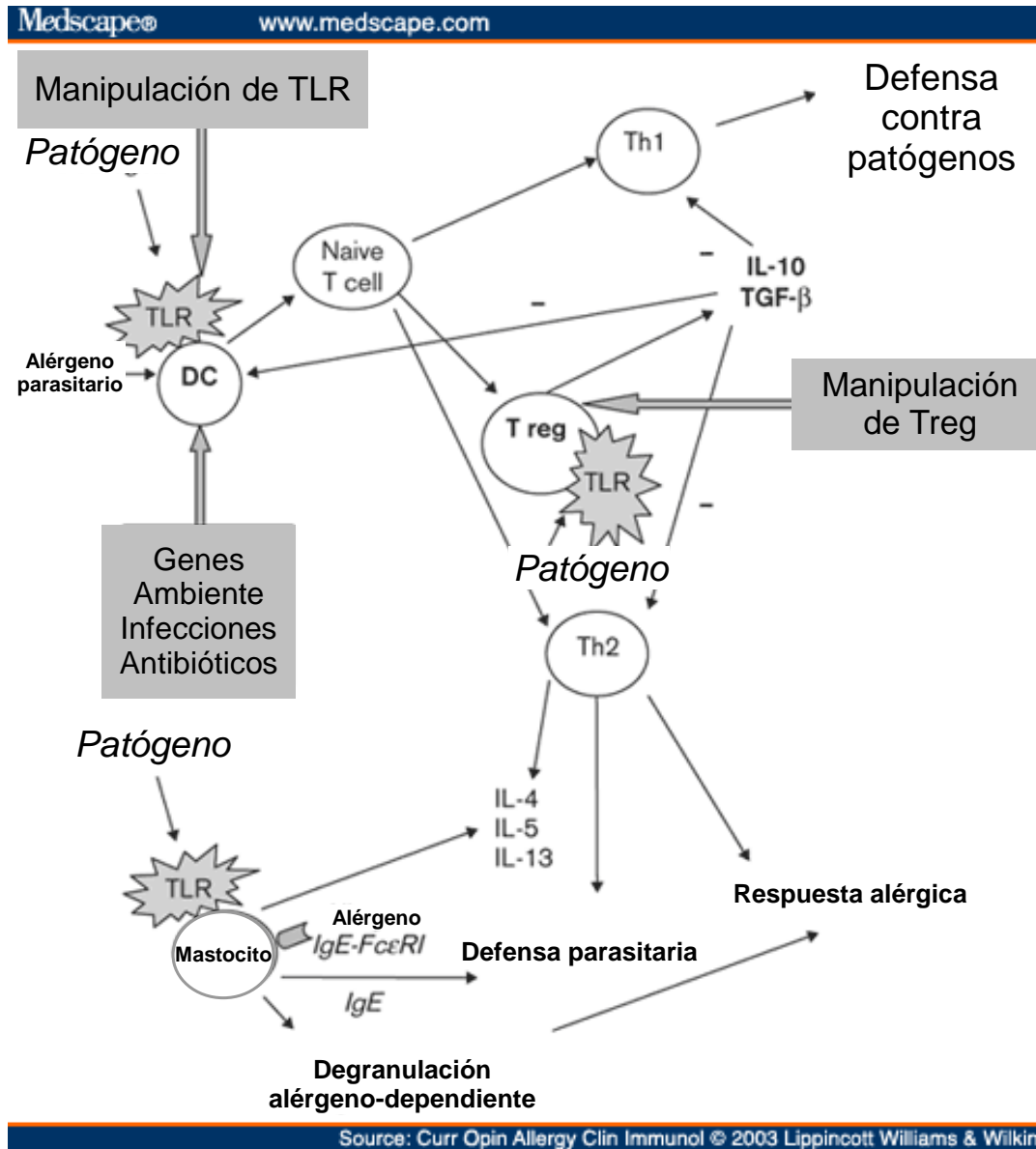
Ejemplos: *Plasmodium spp.* y *Trypanosoma cruzi*.

---

---

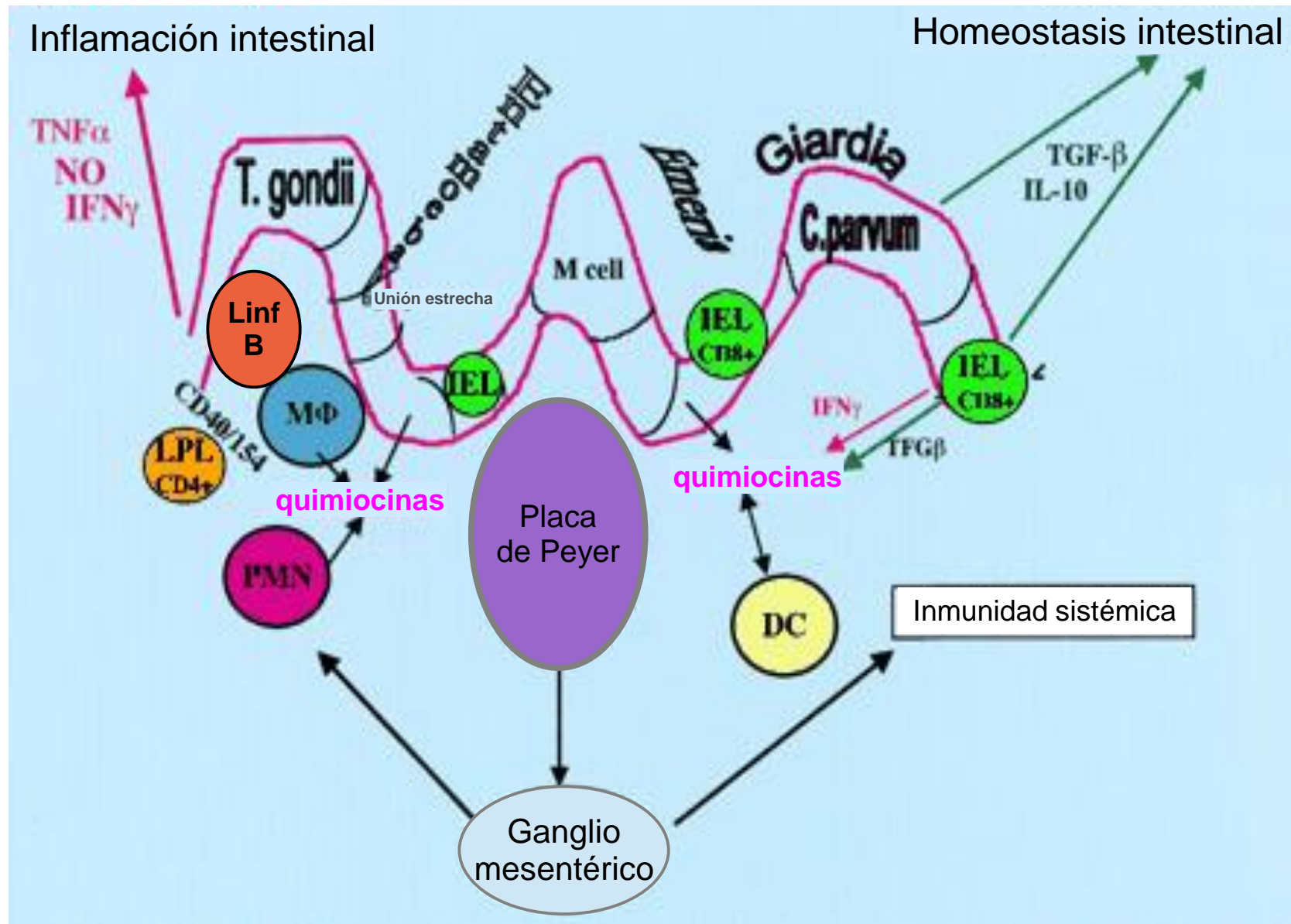
# RESPUESTA INNATA

## TODO EMPIEZA CON PAMPS Y TLRs

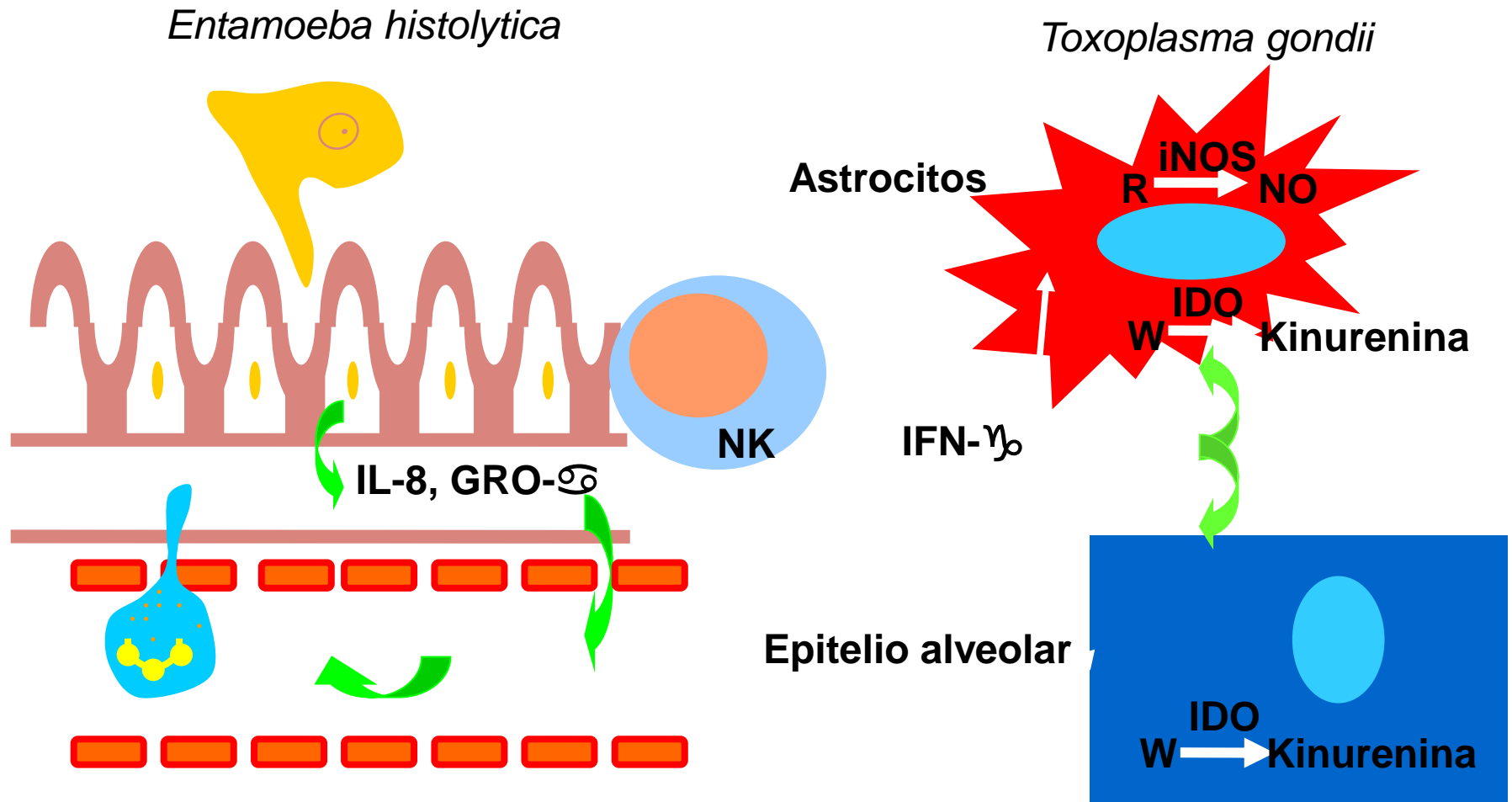




# INMUNIDAD ANTI-PARASITARIA EN MUCOSAS



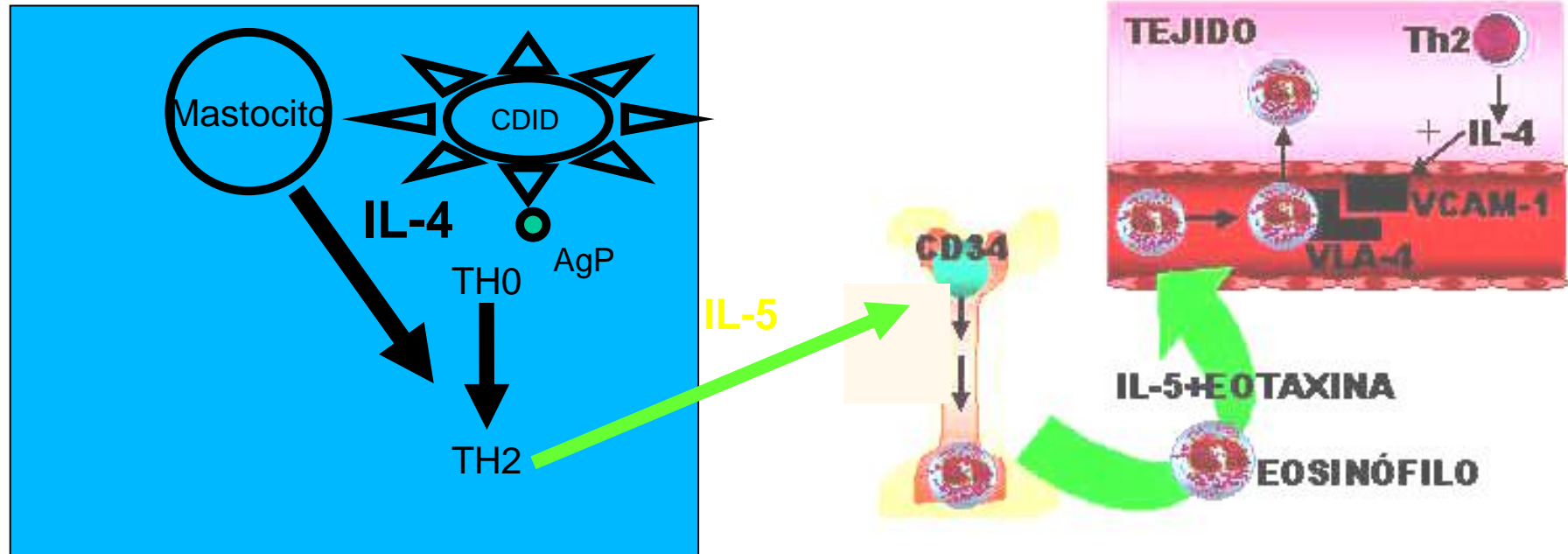
# INMUNIDAD INNATA EN INFECCIONES POR PROTOZOARIOS



Esquematizado a partir de Sharma y col., 2008

Esquematizado a partir de Fujigaki y col., 2003  
y Heseler y col., 2008

# INFECCIONES POR HELMINTOS, EOSINOFILIA PERIFÉRICA Y TISULAR



Niveles séricos de citoquina en pacientes con estrongiloidosis y grupo control

	Eotaxin			IL-5		
	% pacientes respondedores	Media (pg/ml)	Rango (pg/ml)	% pacientes respondedores	Media (pg/ml)	Rango (pg/m)
Pacientes con estrongiloidosis	100	115	43-245 <sup>a</sup>	68	30	0-391 <sup>b</sup>
Controles sanos	100	83	14-150	14	2	0-15

<sup>a</sup>P < 0.001, <sup>b</sup>P < 0.0001.

Datos a partir de: Mir y col., 2006

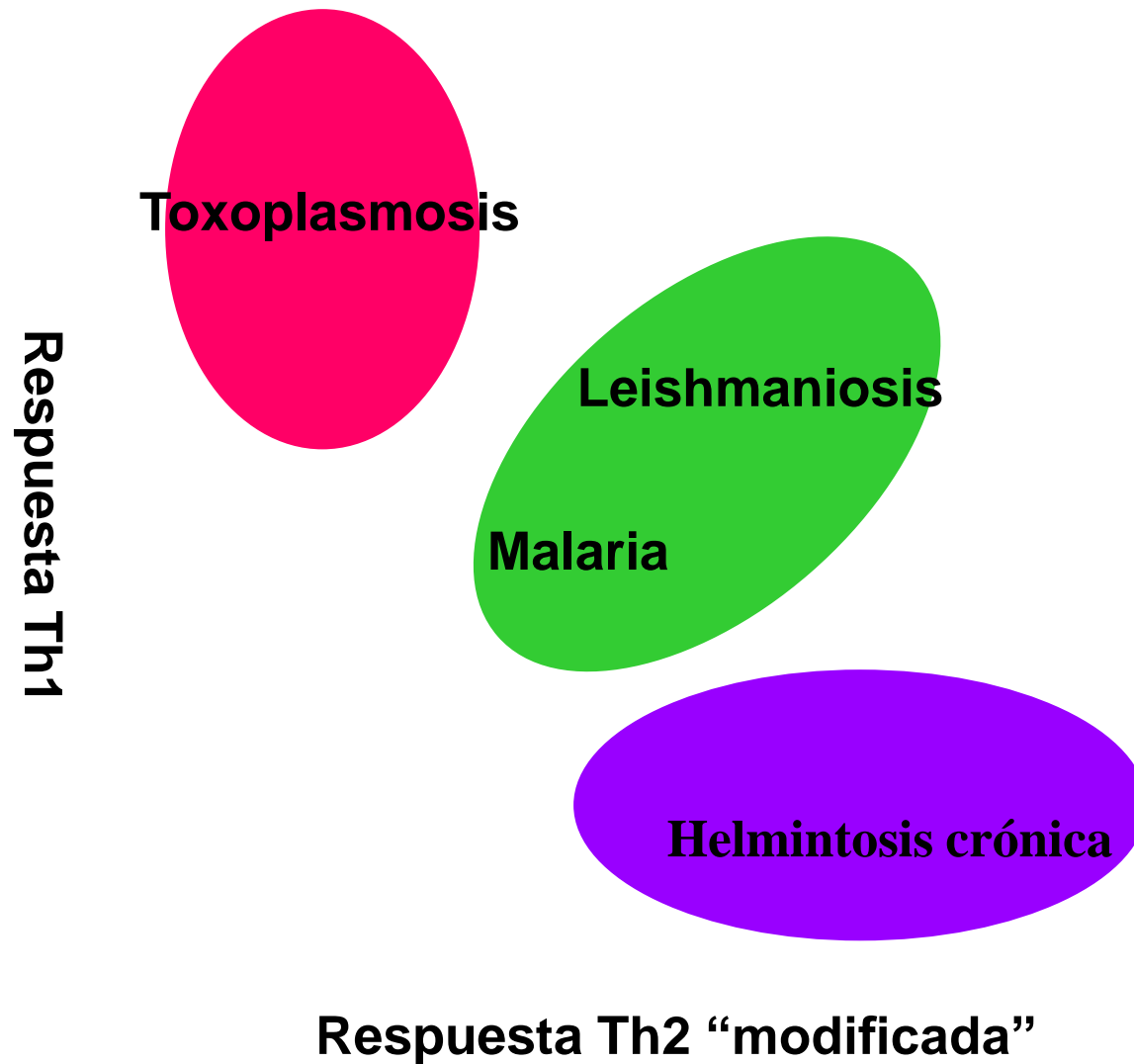
# EN LAS INFECCIONES PARASITARIAS



\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

# INMUNIDAD ADQUIRIDA EN LAS INFECCIONES PARASITARIAS

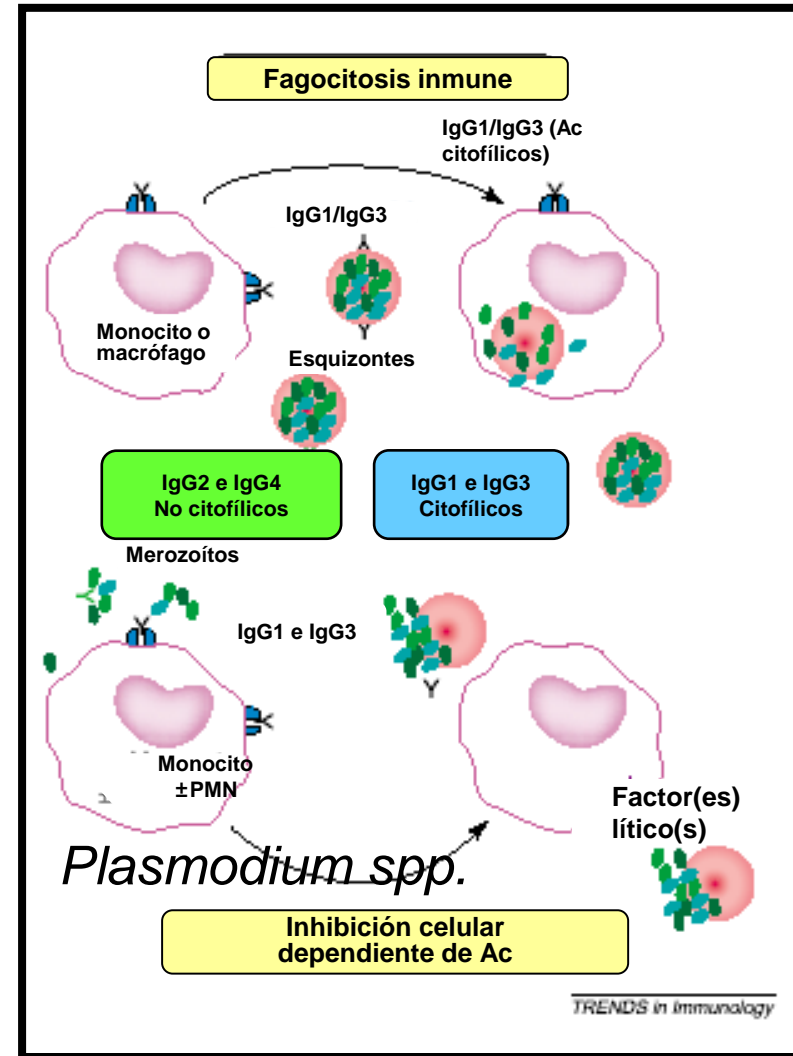
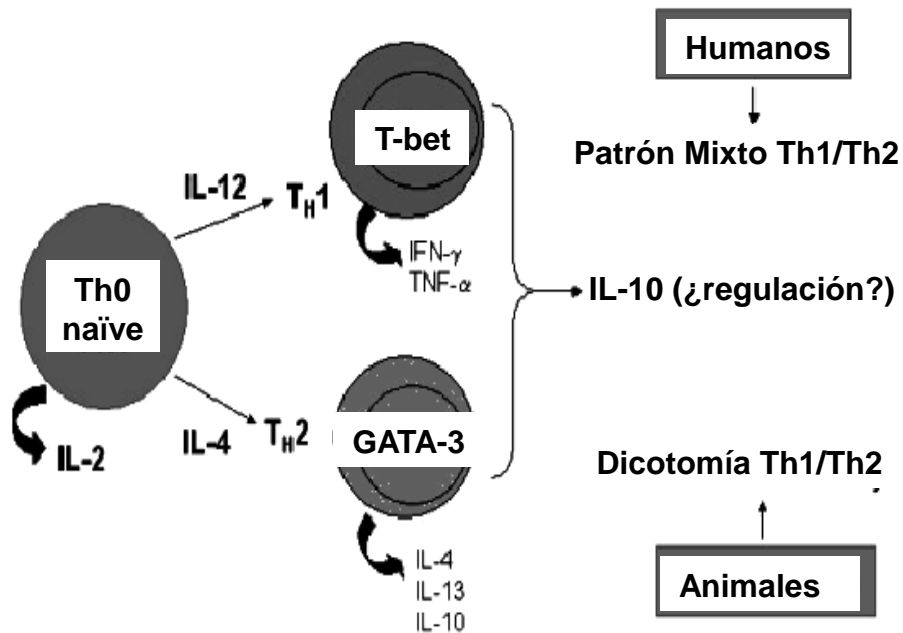


Adaptado y modificado a partir de Garraud y col., 2003

# INMUNIDAD ADQUIRIDA

## EN LAS INFECCIONES POR PROTOZOARIOS

### Leishmaniosis: Diferenciación Th1 y Th2



# CARACTERÍSTICAS GENERALES EN INFECCIONES HELMINTICAS

Respuesta Th2 dominante.

Activación crónica de linfocitos T.

Supresión de las respuestas T-dependientes.

Exacerbación de la respuesta policlonal.

Reconocimiento de proteínas con dominios repetitivos.



# HELMINTOS

## CARACTERISTICAS DE SUS ANTIGENOS

**Antígenos solubles** (glico- o lipoproteínas cuticulares, antígenos E-S): Larvas y adultos de nematodes.

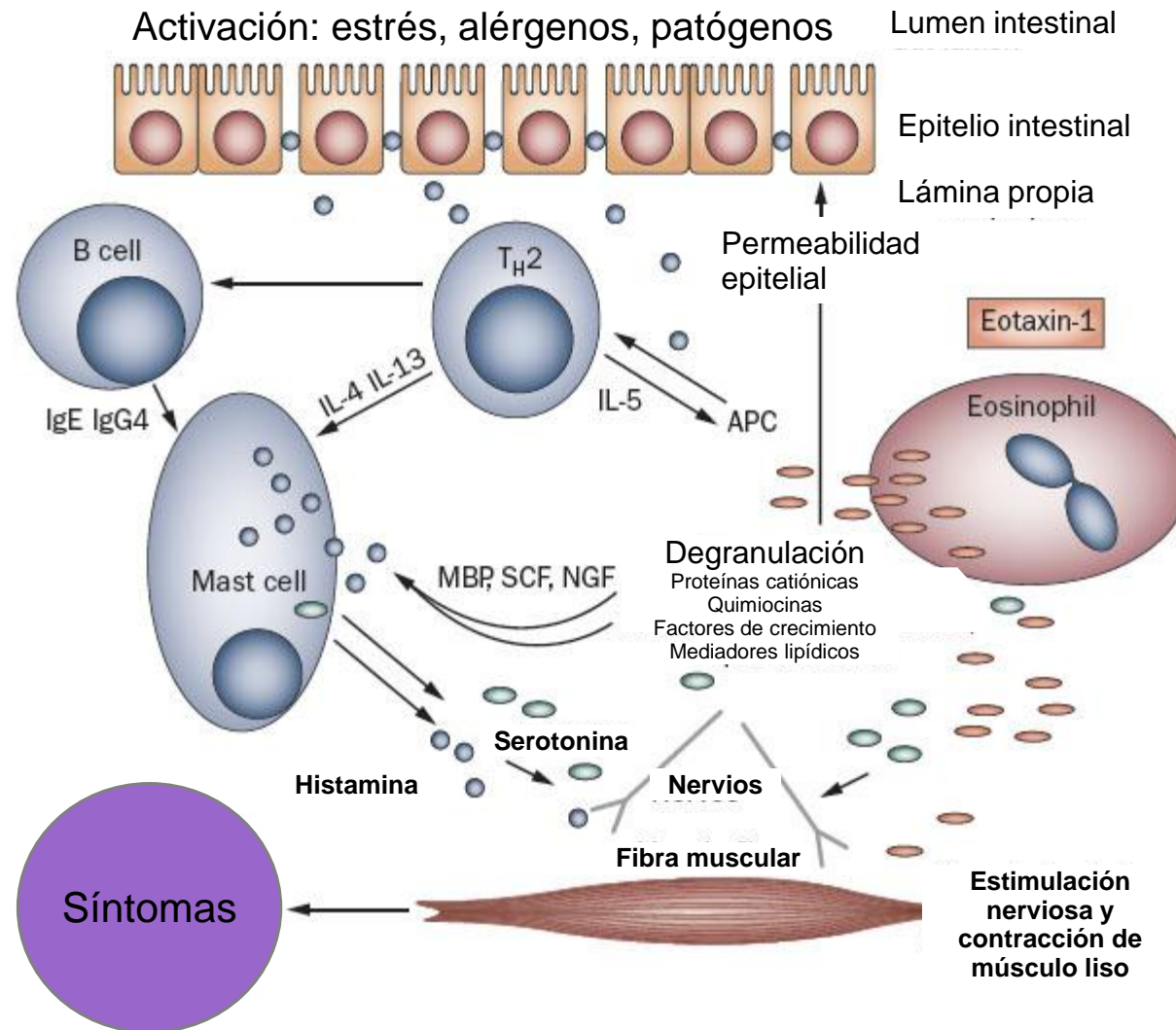
**Proteínas reguladoras intracelulares:** Ej.: EF-1  $\beta/\delta$  de *Echinococcus granulosus*.

**Poliproteínas estructurales de nematodes:** En adultos de nematodes (Ej.: aba-1, tba-1)

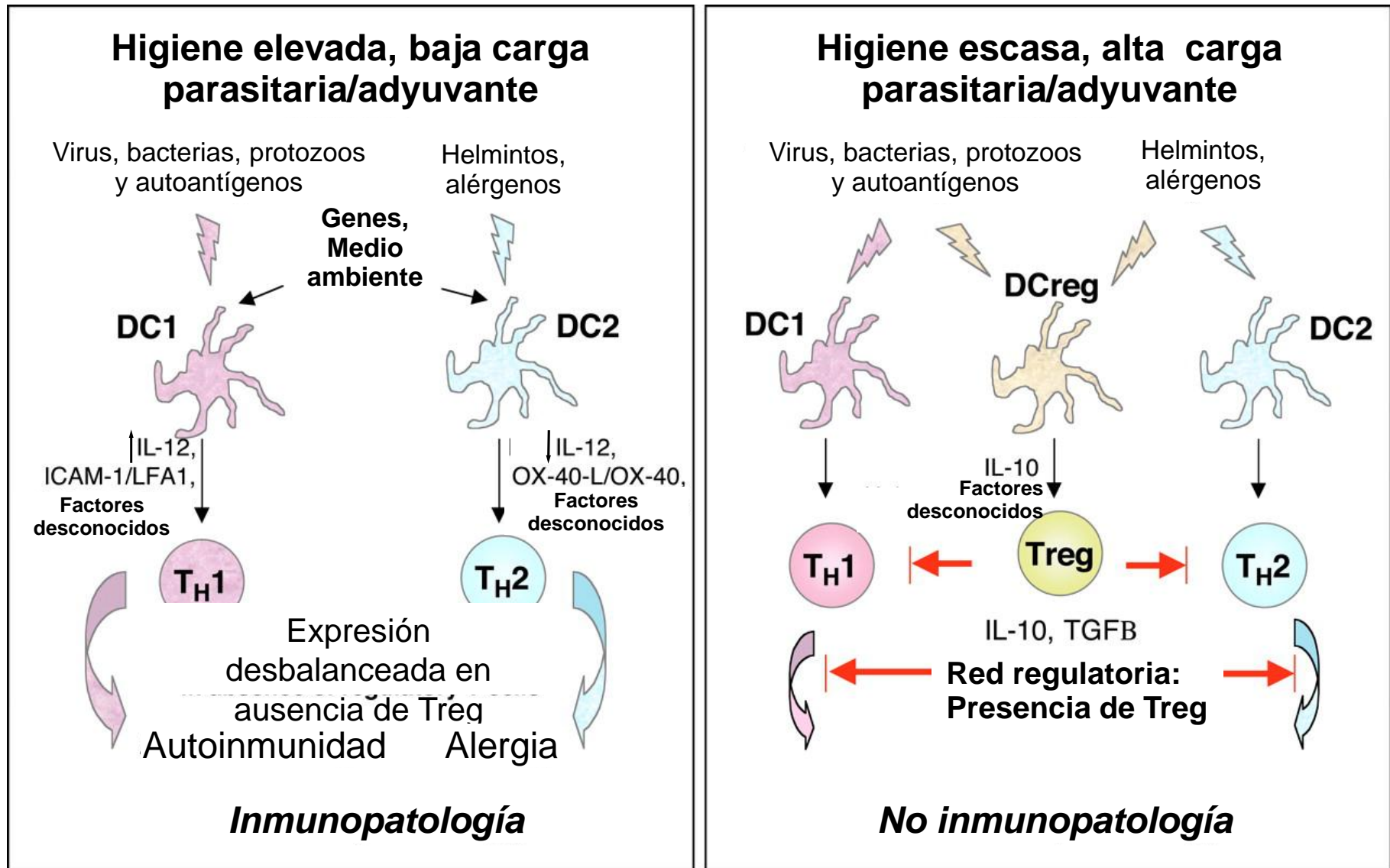




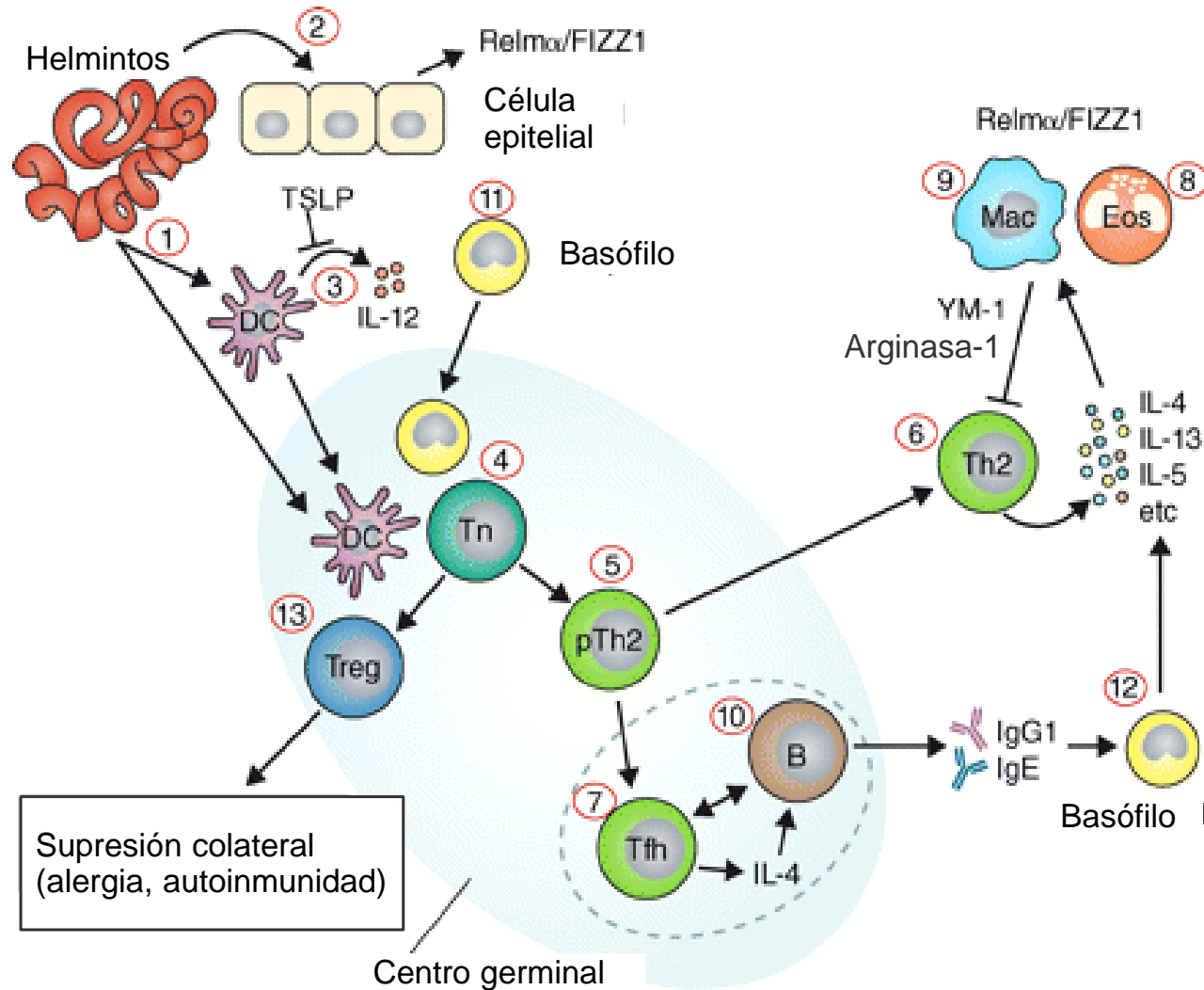
# MECANISMO DE EXPULSIÓN DE NEMATODES INTESITNALES



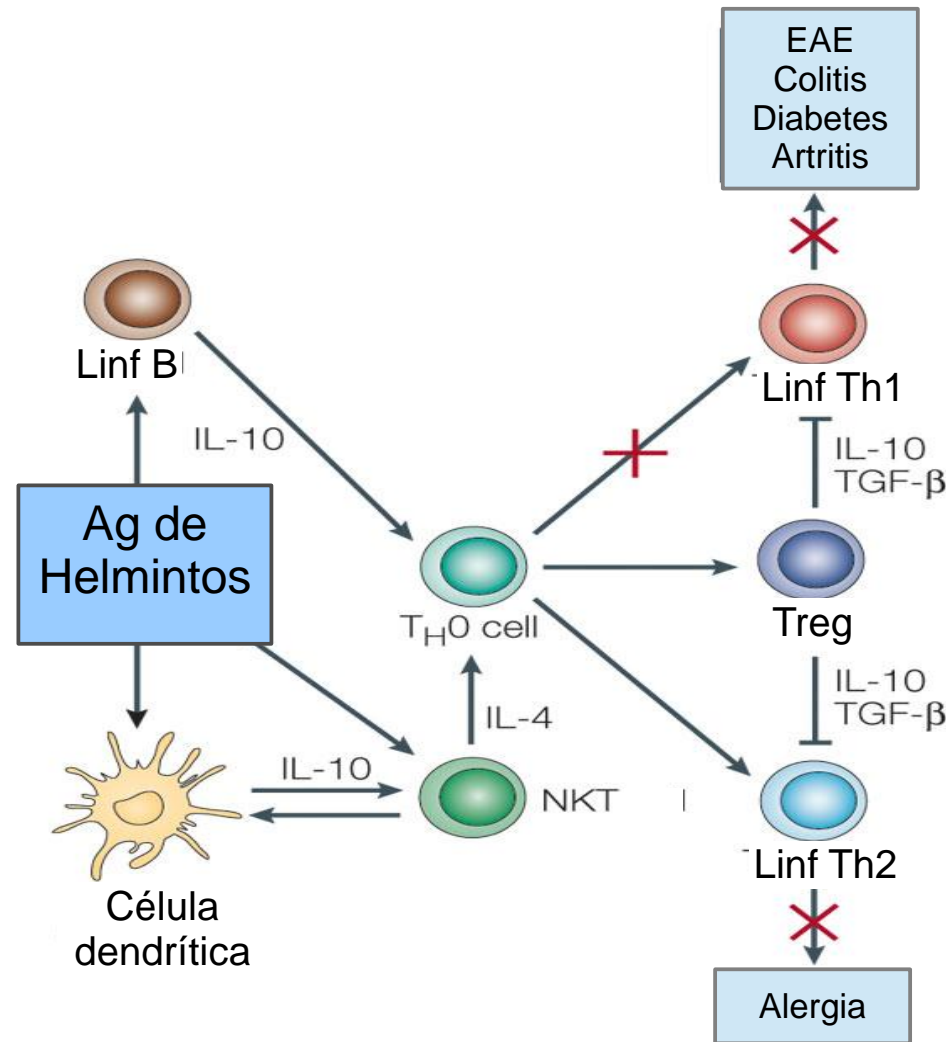
# INFECCIONES PARASITARIAS, ATOPÍA Y LA HIPÓTESIS DE LA HIGIENE



# MECANISMOS REGULATORIOS EN LAS INFECCIONES HELMÍNTICAS



# PAPEL CENTRAL DE LA IL-10 EN LA REGULACIÓN INDUCIDA POR HELMINTOS



# LAS ESTRATEGIAS DE LOS PARÁSITOS PARA EVADIR LA RESPUESTA INMUNE

- ✓ **Desarrollar adaptaciones estructurales**
    - ✓ Variación de estadio. Ej. *nematodes tisulares*
    - ✓ Reclusión anatómica. *Protozoarios intracelulares* (p.ej., *Leishmania*)
  - ✓ **No ser identificado como un componente extraño.**
    - ✓ Mimetismo molecular. *Trypanosoma cruzi*
    - ✓ Adquisición de moléculas del hospedero. *Schistosoma mansoni*
    - ✓ Variación antigénica. *Giardia intestinalis*, *Plasmodium falciparum*.
  - ✓ **Alteración global de la respuesta inmune**
    - ✓ Activación policlonal. *Trypanosoma cruzi*
    - ✓ Modificación del perfil de citoquinas. *Echinococcus granulosus*.
  - ✓ **Inhibición de mecanismos efectores**
    - ✓ Mecanismos generadores de IRO/NO. *Leishmania mexicana pifanoi*.
    - ✓ Agregación (“capping”) de anticuerpos. *Trypanosoma cruzi*
    - ✓ Hidrólisis de anticuerpos (*Entamoeba histolytica*) y complemento (*Leishmania*).
- 
-

# MECANISMOS INMUNOPATOGENICOS EN LAS INFECCIONES PARASITARIAS

- Están asociados a:
    - La estimulación parasitaria persistente.
  - Son consecuencia de:
    - Efectos secundarios de la inflamación crónica o,
    - Mediados por mecanismos de hipersensibilidad.
  - Son promovidos o desencadenados por:
    - Antígenos químicamente definidos.
    - Alteración de mediadores celulares (citoquinas).
- 
-

# MECANISMOS INMUNOPATOGENICOS EN LAS INFECCIONES PARASITARIAS

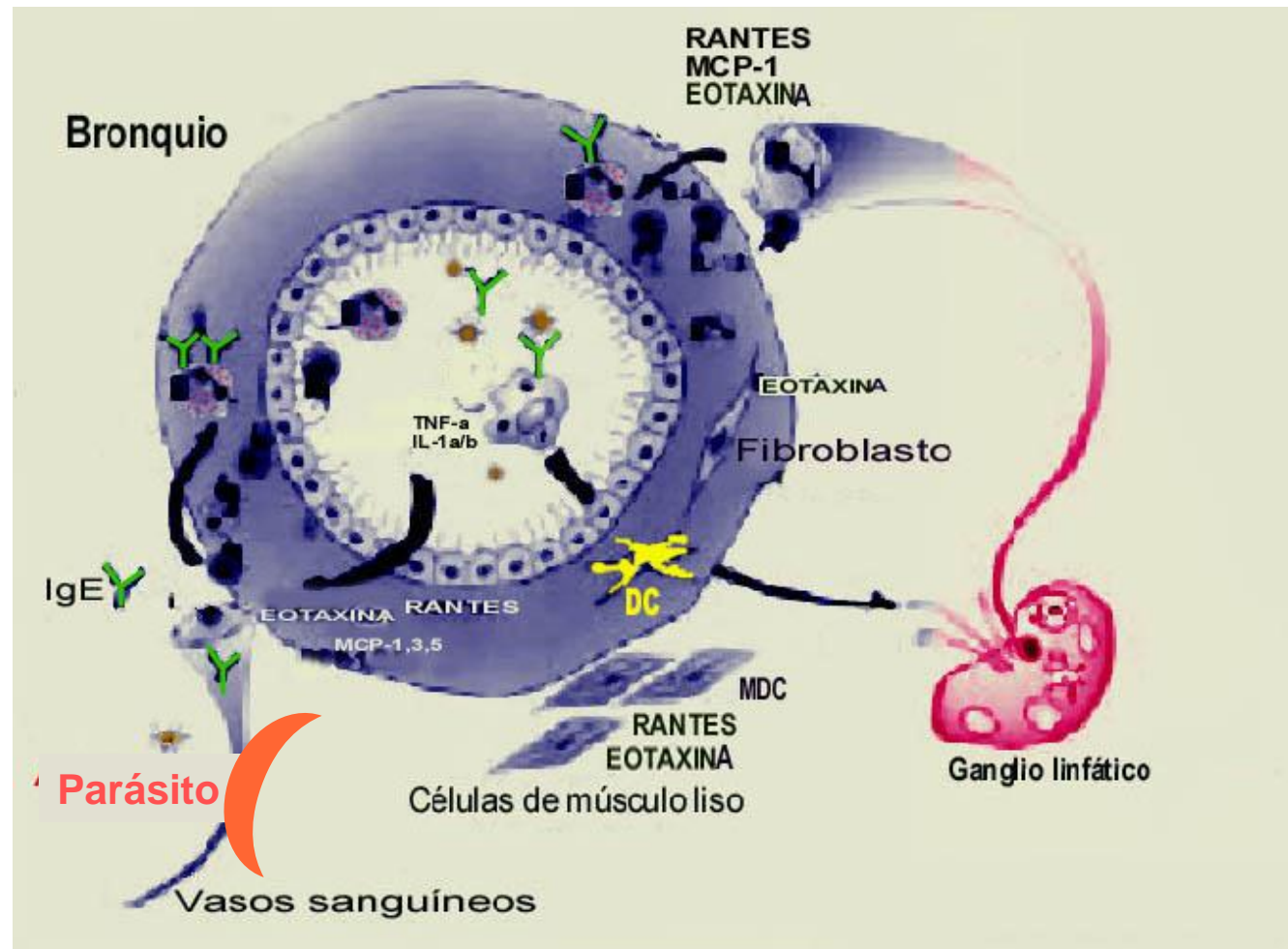
## REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

- **Tipo I**
  - Larvas de helmintos
- **Tipo II**
  - *Plasmodium spp.*
- **Tipo III**
  - *Plasmodium malariae*
- **Tipo IV**
  - *Leishmania donovani*
  - *Schistosoma mansoni*



# MECANISMOS INMUNOPATOGENICOS EN LAS INFECCIONES PARASITARIAS

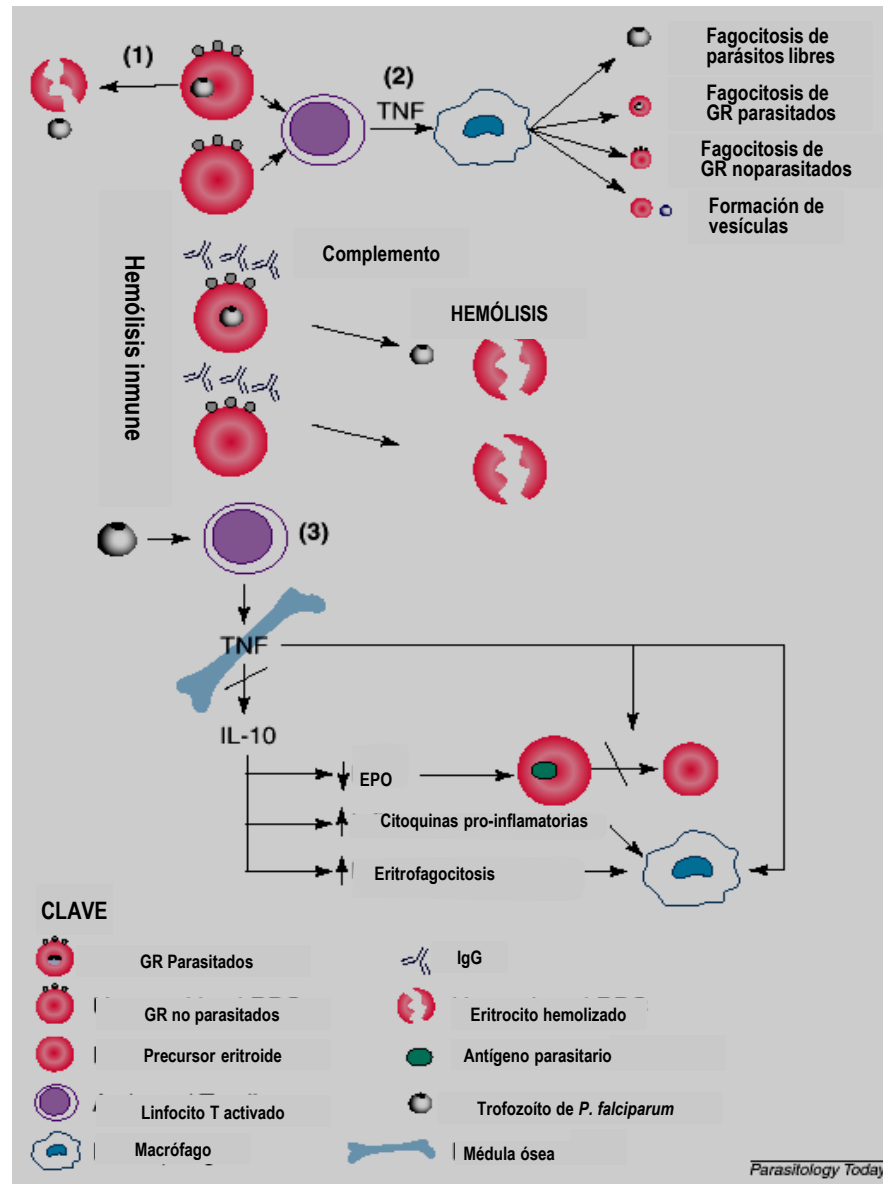
# EFECTOS DE LAS LARVAS DE HELMINTOS SOBRE EL ÁRBOL RESPIRATORIO





# MECANISMOS INMUNOPATOGENICOS EN LAS INFECCIONES PARASITARIAS

## ANEMIA INMUNE EN MALARIA



### Promovida por:

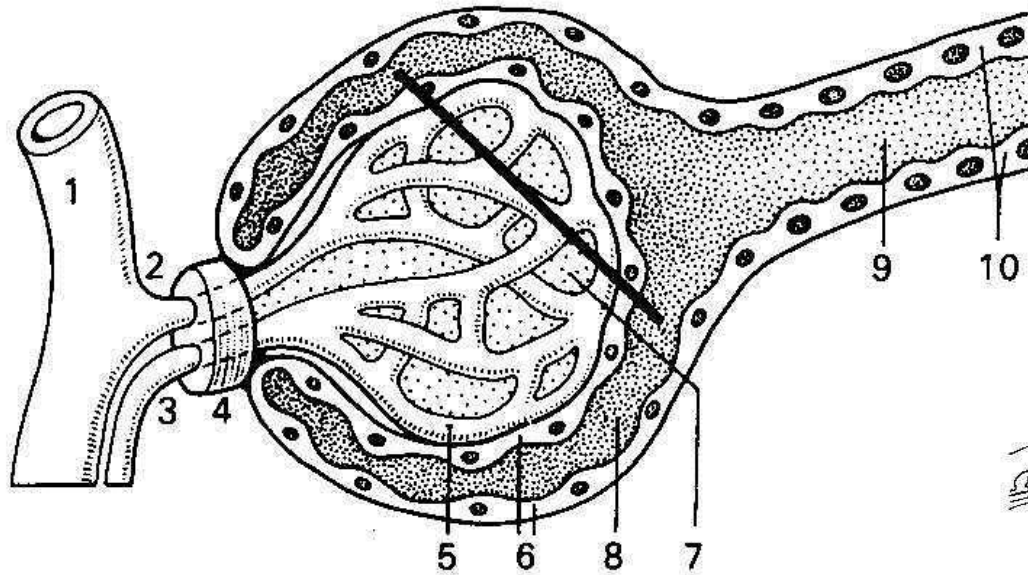
Expresión de Ag parasitarios en la membrana celular de eritrocitos.

Fagocitosis.

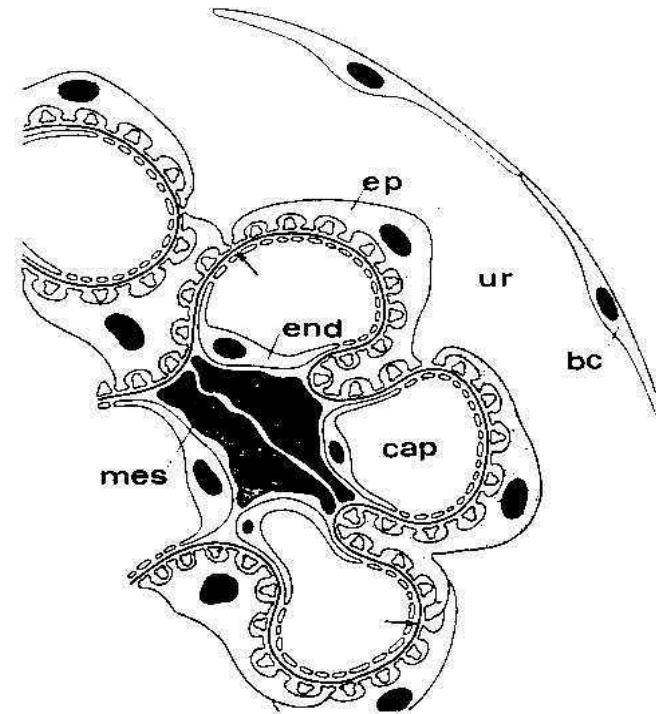
Lisis mediada por C.

Modulación de la eritropoyetina.

# MECANISMOS INMUNOPATOGENICOS EN LAS INFECCIONES PARASITARIAS



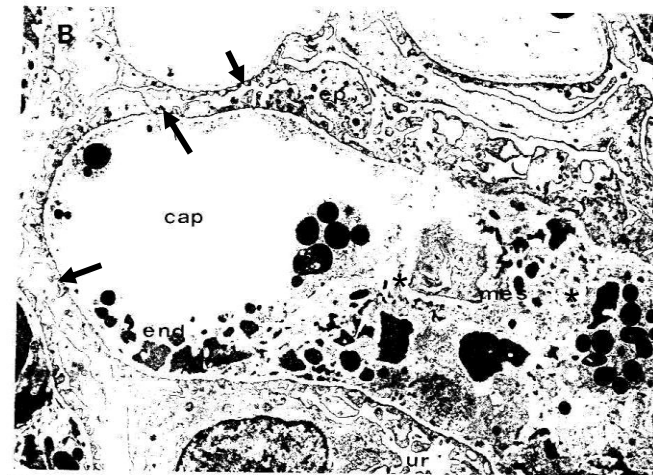
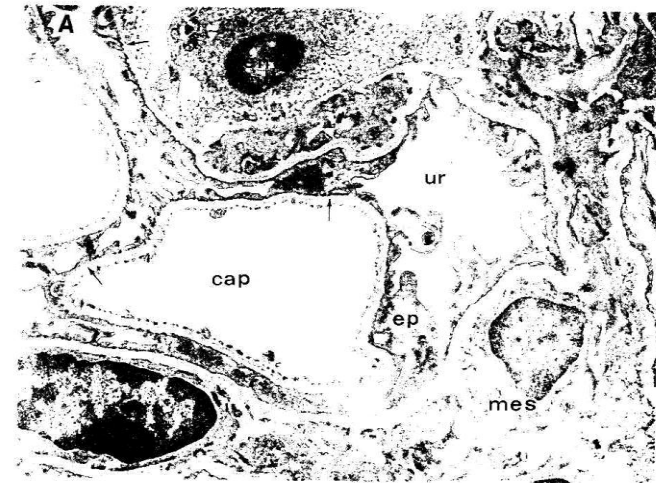
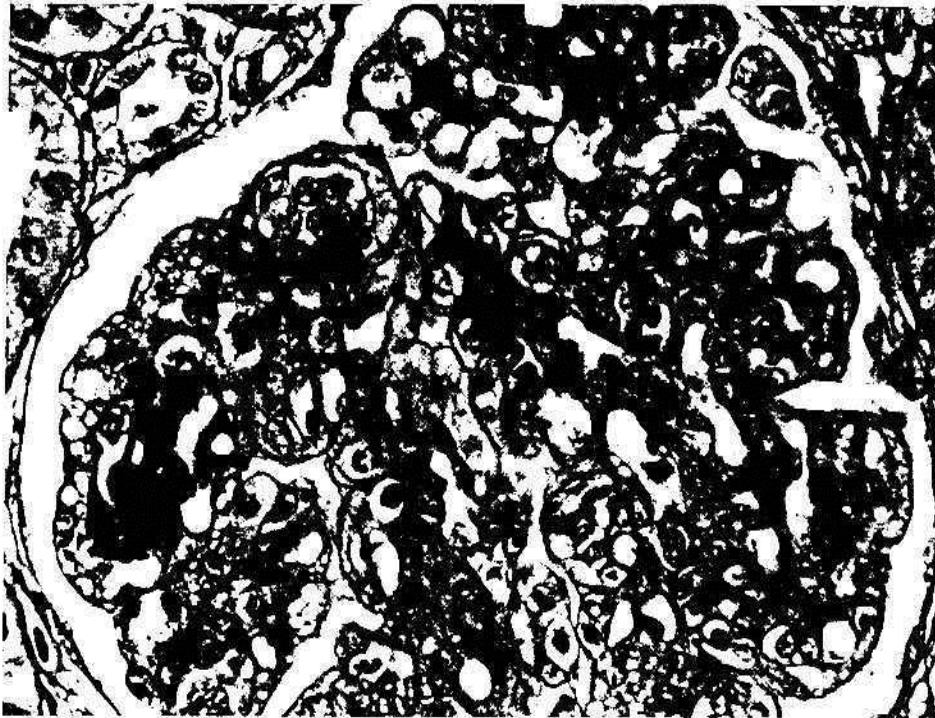
## PATOLOGÍA POR COMPLEJOS INMUNES EN LA MALARIA



Adaptado de: M-L van Velthuisen y S Florquin, Clin. Microbiol. Rev, 13:55-66, 2000

# MECANISMOS INMUNOPATOGENICOS EN LAS INFECCIONES PARASITARIAS

## COMPLEJOS INMUNES Y PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR *PLASMODIUM MALARIAE*

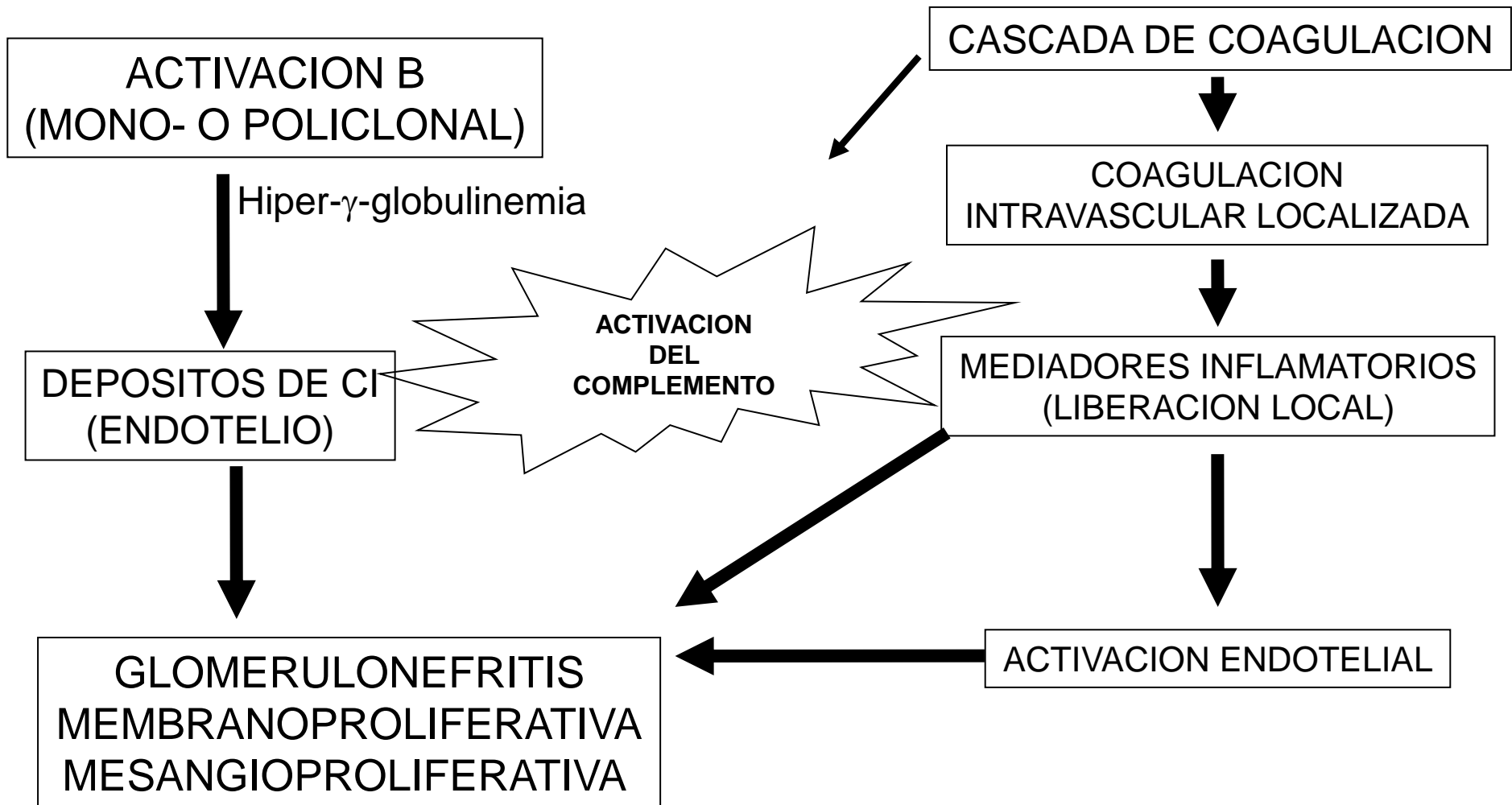


Adaptado de: M-L van Velthuisen y S Florquin, Clin. Microbiol. Rev, 13:55-66, 2000



# MECANISMOS INMUNOPATOGENICOS EN LAS INFECCIONES PARASITARIAS

## COMPLEJOS INMUNES Y PATOGENIA EN LA INFECCIÓN POR *PLASMODIUM MALARIAE*



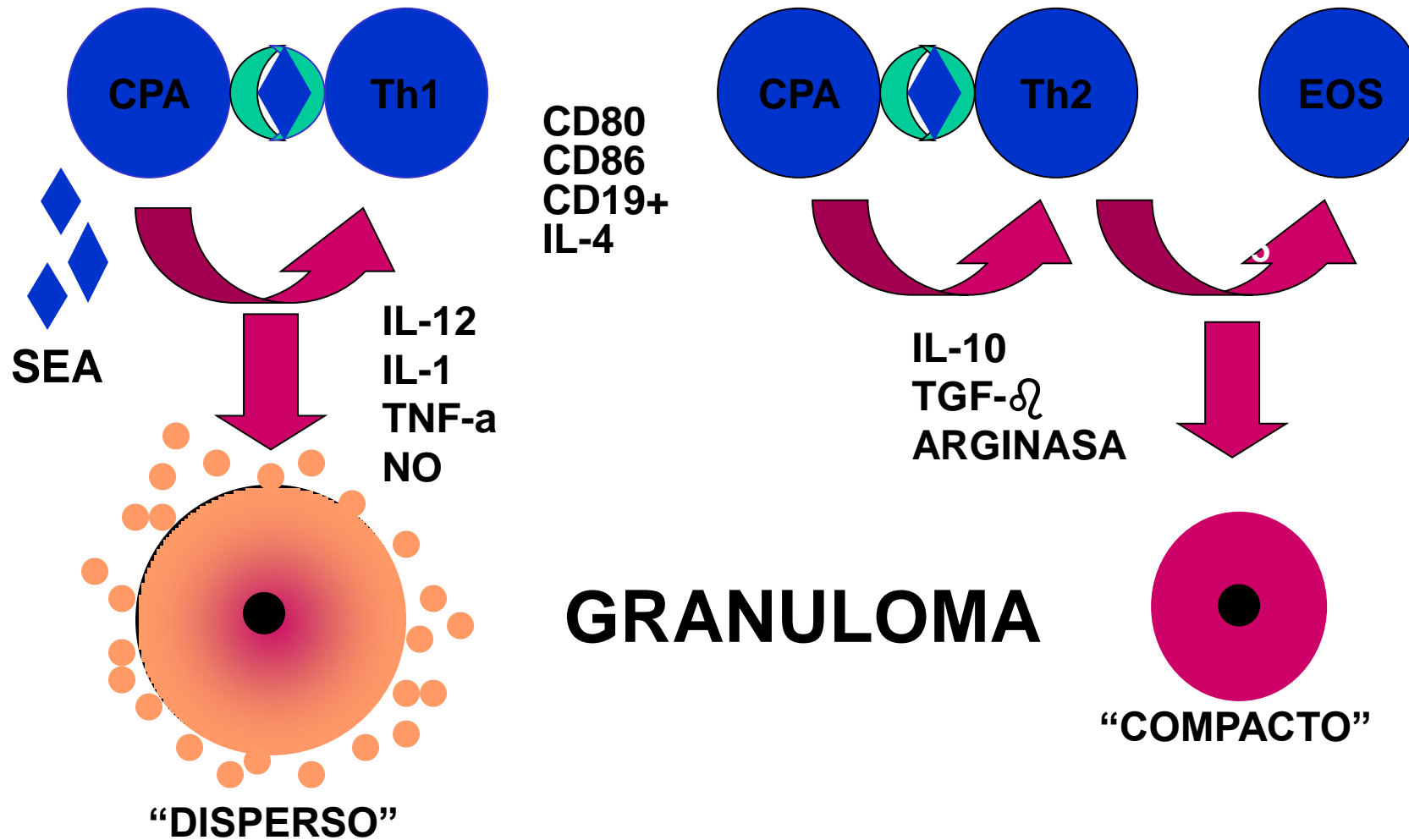
# MECANISMOS INMUNOPATOGENICOS EN LA ESQUISTOSOMOSIS

- Adultos del trematode *Schistosoma mansoni* localizados en vénulas mesentéricas post-capilares.
  - Huevos liberados al torrente circulatorio son excretados con la materia fecal.
  - Antígenos del huevo solubles (SEA) altamente inmunogénicos.
  - Respuesta inicial de tipo Th1 que evoluciona a Th2 en la fase crónica.
  - Respuesta celular involucrada en la excreción de huevos con la materia fecal.
- 
-

# MECANISMOS INMUNOPATOGENICOS

## MECANISMOS DE FORMACIÓN DE GRANULOMAS

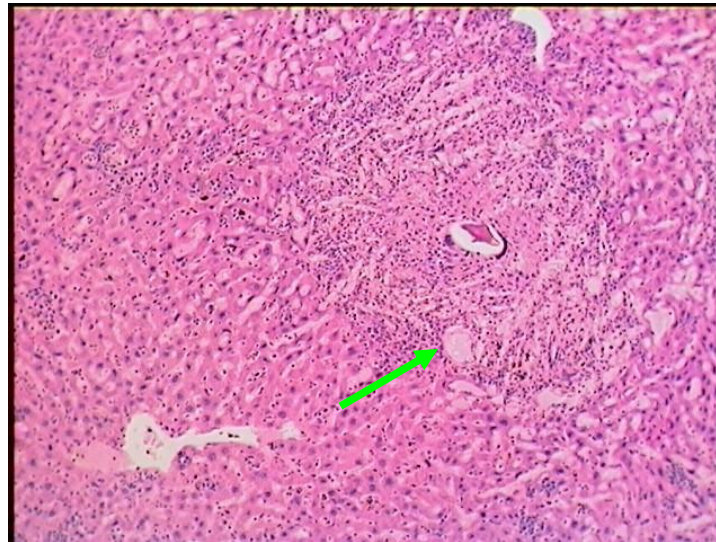
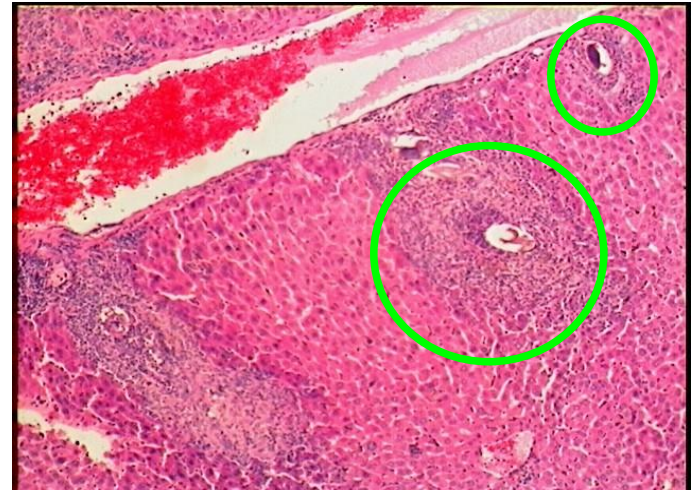
### EN LA ESQUISTOSOMOSIS MANSONI



Adaptado de: M. Stadecker, Pathobiology, 67:269-272, 1999

# MECANISMOS INMUNOPATOGENICOS

## SECUENCIA DE EVENTOS EN LA FORMACION DEL GRANULOMA EN LA ESQUISTOSOMOSIS



# LOS PARÁSITOS COMO ANTÍGENOS

## CARACTERÍSTICAS GENERALES

La presencia del parásito en el huésped constituye un estímulo antigénico poderoso.

Gran diversidad estructural (proteínas, glicoproteínas, polisacáridos, complejos lipídicos).

Antígenos somáticos.

Antígenos metabólicos y de excreción-secreción (Ag E/S).





# DIFICULTADES PARA EL DESARROLLO DE VACUNAS ANTIPARASITARIAS

Complejidad de los parásitos.

Similitud molecular de los parásitos con su hospedero.

Conocimiento parcial de los mecanismos involucrados en la respuesta inmune antiparasitaria y en la inmunopatogenia.

Eficacia protectora en condiciones controladas vs. eficacia en estudios de campo.

Factores socioeconómicos.

---

---

# ENSAYOS CLÍNICOS DE VACUNAS

## EL EJEMPLO DE *PLASMODIUM FALCIPARUM*

Antígeno	Efecto (país)	Protección
CSP	Profiláctico (USA) Fase I/II	30-55% (40%) – Decae en campo
SPf66	Profiláctico (Colombia) (Fase III)	Baja eficacia
MSP-1/MSP-2/RESA	Profiláctico (Australia) (Fase I/IIb)	62% reducción de carga parasitaria.

Extraído de Girard y col., 2007



# CONCLUSIONES

El perfil de citoquinas que predomina en una infección parasitaria es definido por:

Los células de la inmunidad innata que encuentra el parásito al invadir/establecerse en el hospedero.

La localización del parásito en los órganos/tejidos de hospedero.

La persistencia parasitaria es consecuencia de la alteración de mecanismos efectores de la inmunidad innata y adquirida.

La persistencia parasitaria puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad que contribuyen a la patogenia.

El desarrollo de vacunas antiparasitarias es dificultado por la complejidad intrínseca de los parásitos y de su interacción con el hospedero.



# NOTA FINAL

Dada la falta de un texto limitado y sencillo sobre los temas de Inmunoparasitología expuestos en el presente seminario, un texto elaborado y editado por el expositor y publicado en la página web del Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, acompaña a esta presentación, con la finalidad de facilitar a los alumnos de Microbiología I la comprensión de los conceptos vertidos en la misma.

En consonancia con mi postura ideológica, dicho escrito puede ser reproducido por cualquier medio, en tanto:

- La reproducción no comporte modificaciones al texto no suscritas por el editor y,
- El texto no sea reproducido con fines de lucro.

Por último, como ocurre en toda ocasión en la que se realiza trabajo de estas características, el texto es perfectible y su autor acepta todo tipo de sugerencias, vinculadas con modificaciones al contenido.

Dr. Gerardo A. Mirkin, Prof. Adjunto Regular  
Departamento de Microbiología,  
Parasitología e Inmunología  
Facultad de Medicina.  
Universidad de Buenos Aires

---

---