



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 infeccioens 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)

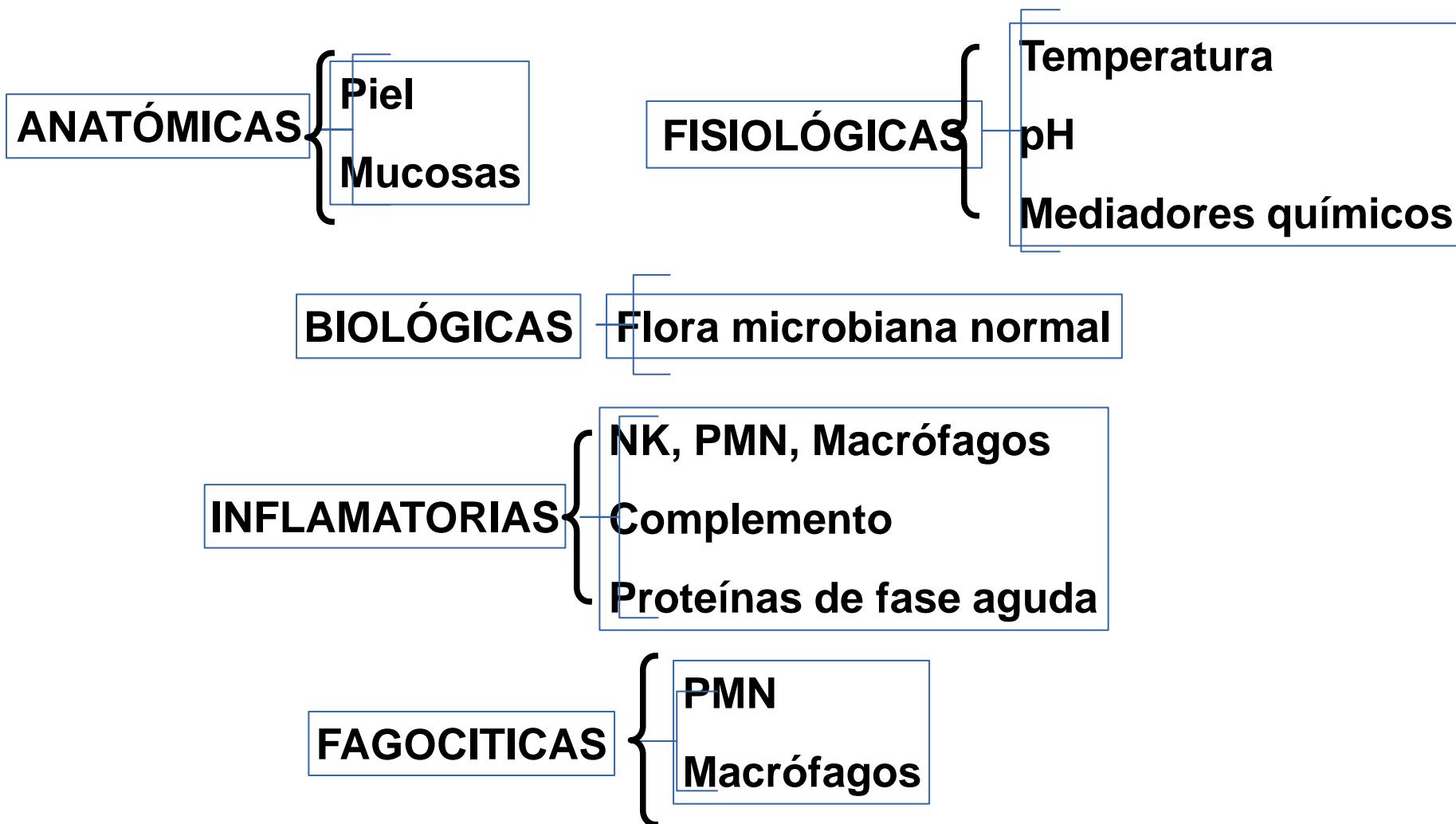
FACTORES DEL PARÁSITO QUE INFLUYEN EN LA SUSCEPTIBILIDAD Y RESISTENCIA

Vía de infección

Inóculo

Expresión de factores de virulencia

BARRERAS NATURALES E INMUNIDAD INNATA EN LAS INFECCIONES PARASITARIAS



EFFECTIVIDAD DE LA RESPUESTA INMUNE EN LAS INFECCIONES PARASITARIAS

Depende de:

- Tipo de parásito.
- Estadio evolutivo.
- Localización.
- Etapa 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.

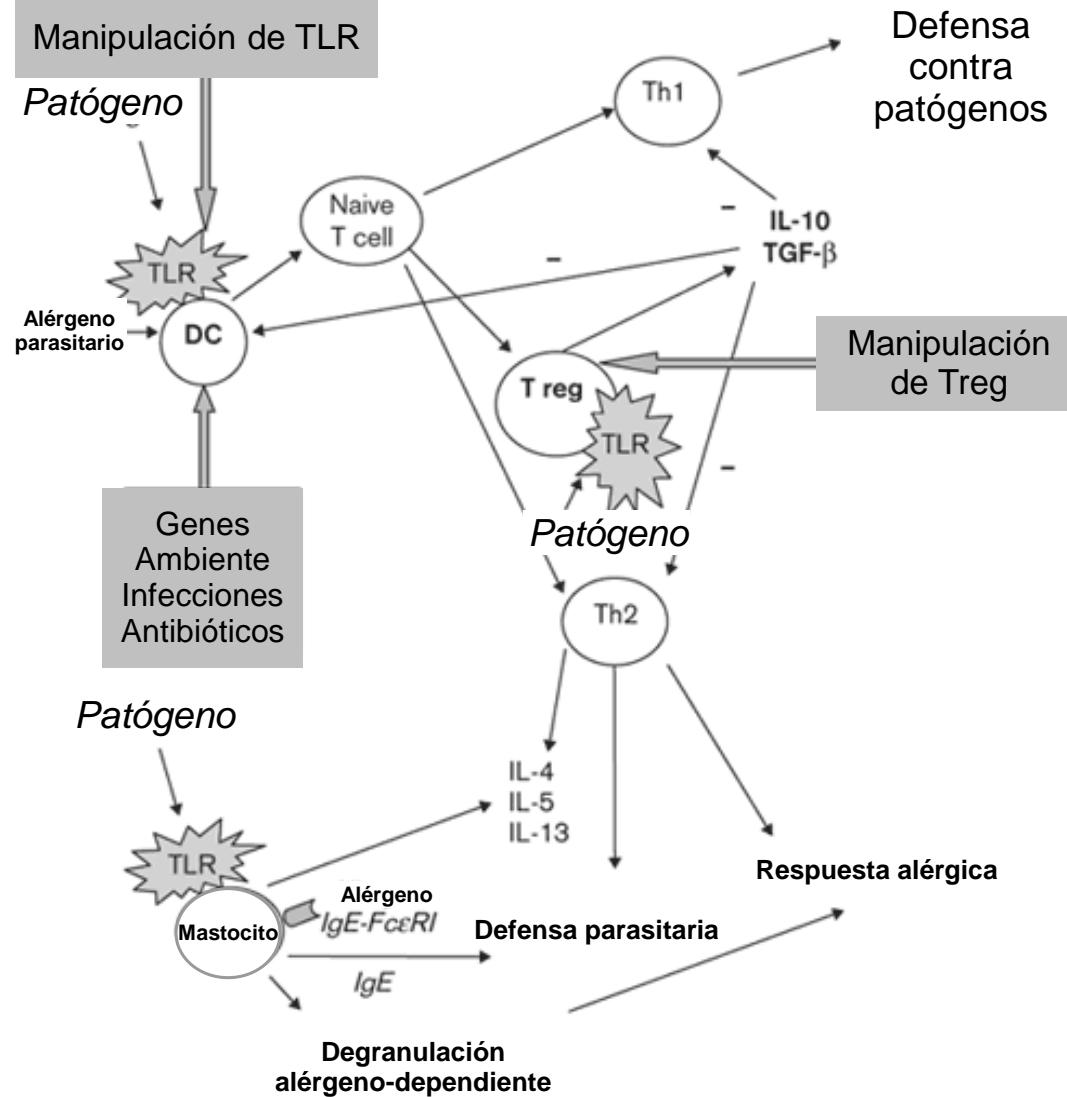
Ejemplos: *Plasmodium spp.* y *Trypanosoma cruzi*.

RESPUESTA INNATA

TODO EMPIEZA CON PAMPS Y TLRs

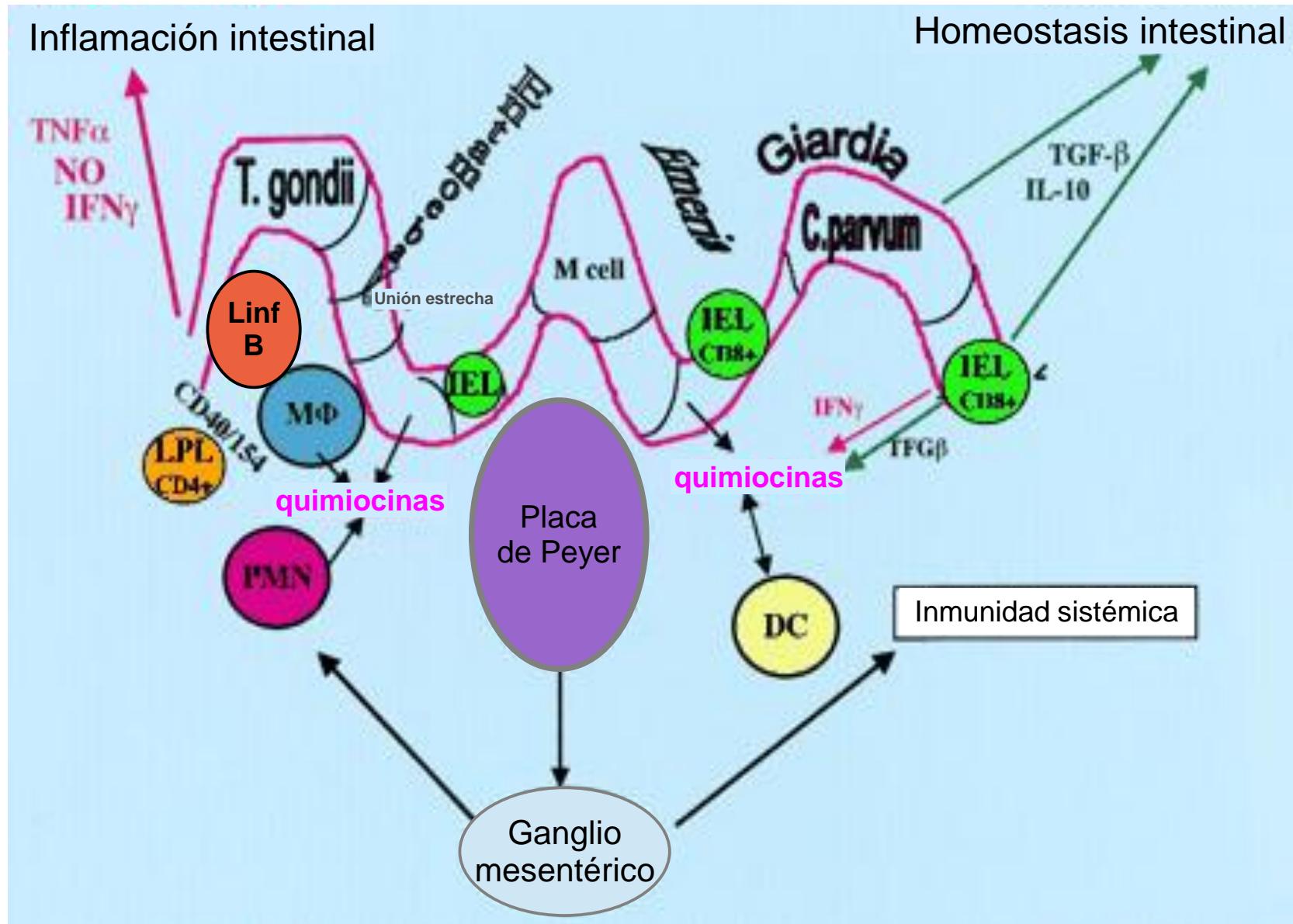
Medscape®

www.medscape.com

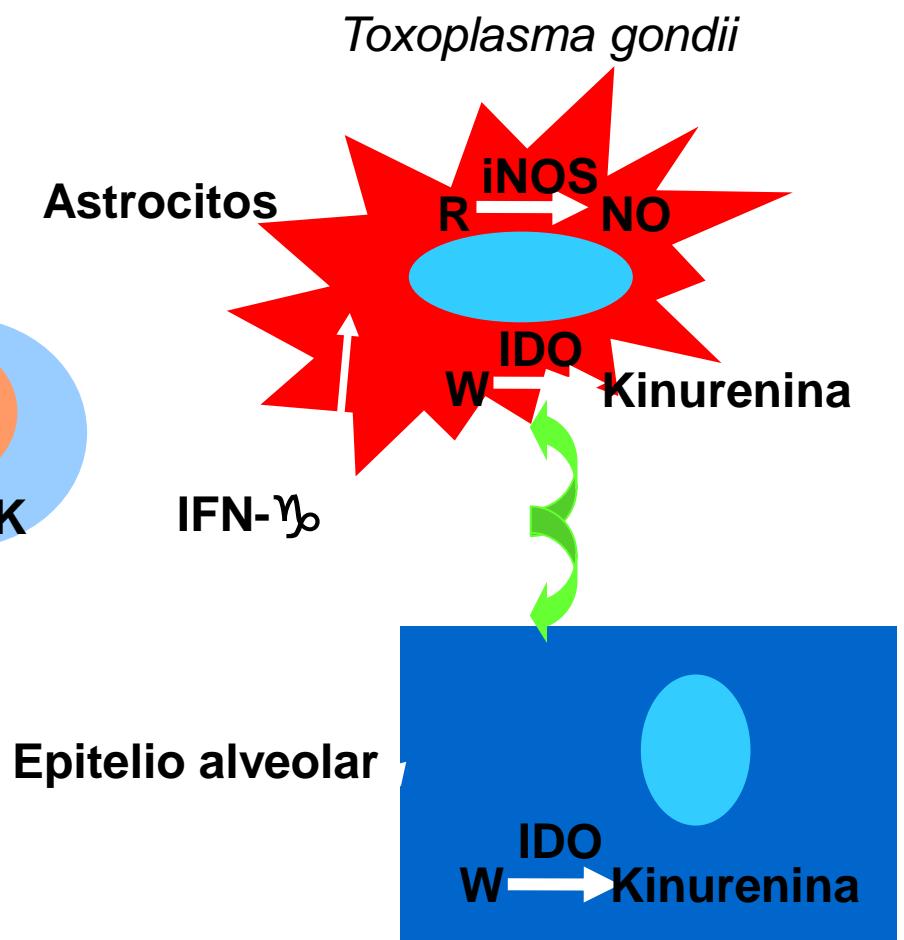
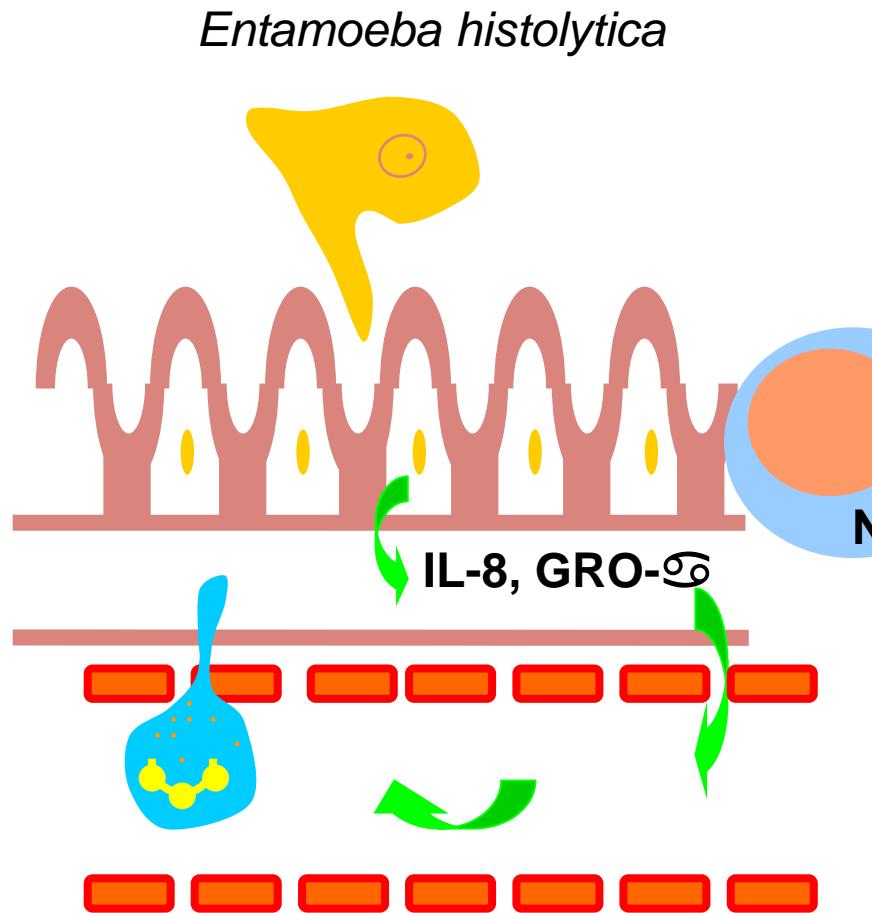


Source: Curr Opin Allergy Clin Immunol © 2003 Lippincott Williams & Wilkins

INMUNIDAD ANTI-PARASITARIA EN MUCOSAS



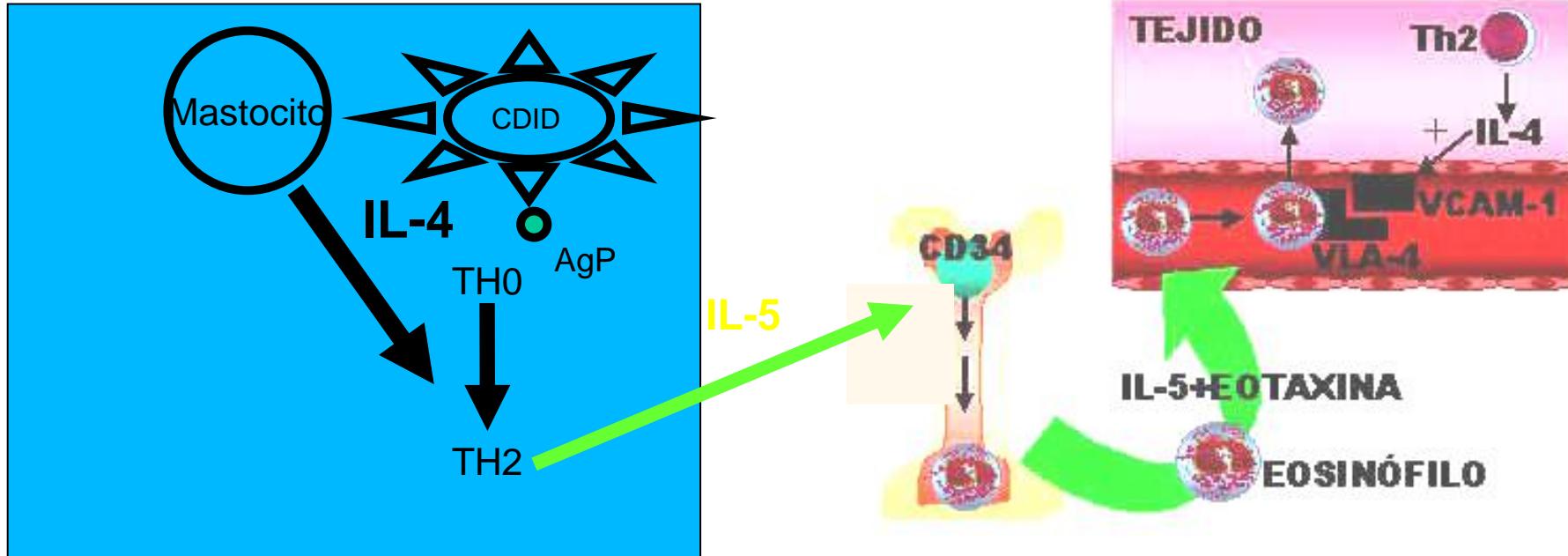
INMUNIDAD INNATA EN INFECCIONES POR PROTOZOARIOS



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



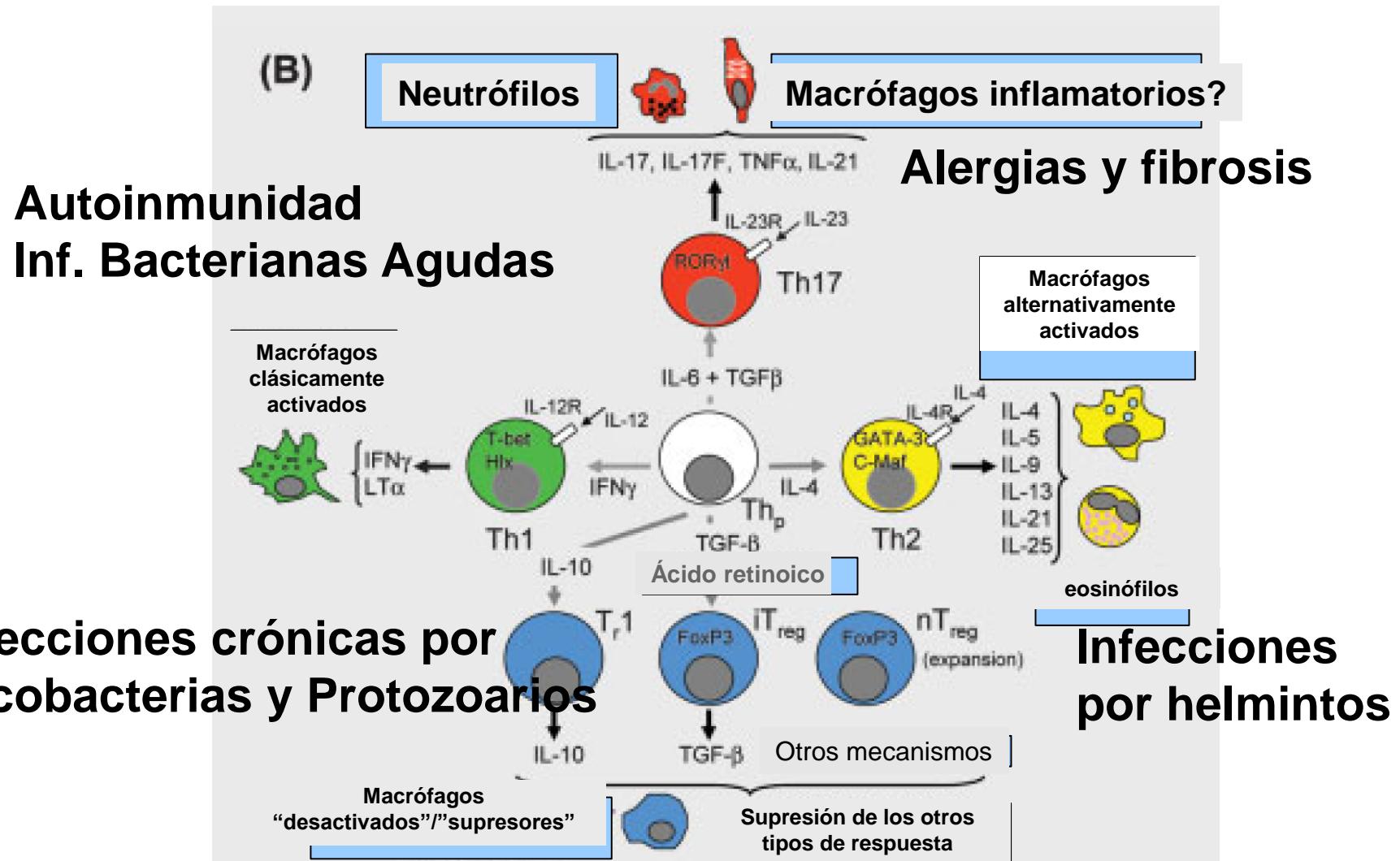
Niveles séricos de citoquinas en pacientes con estrongiloidosis y grupo control

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

^a $P < 0.001$, ^b $P < 0.0001$.

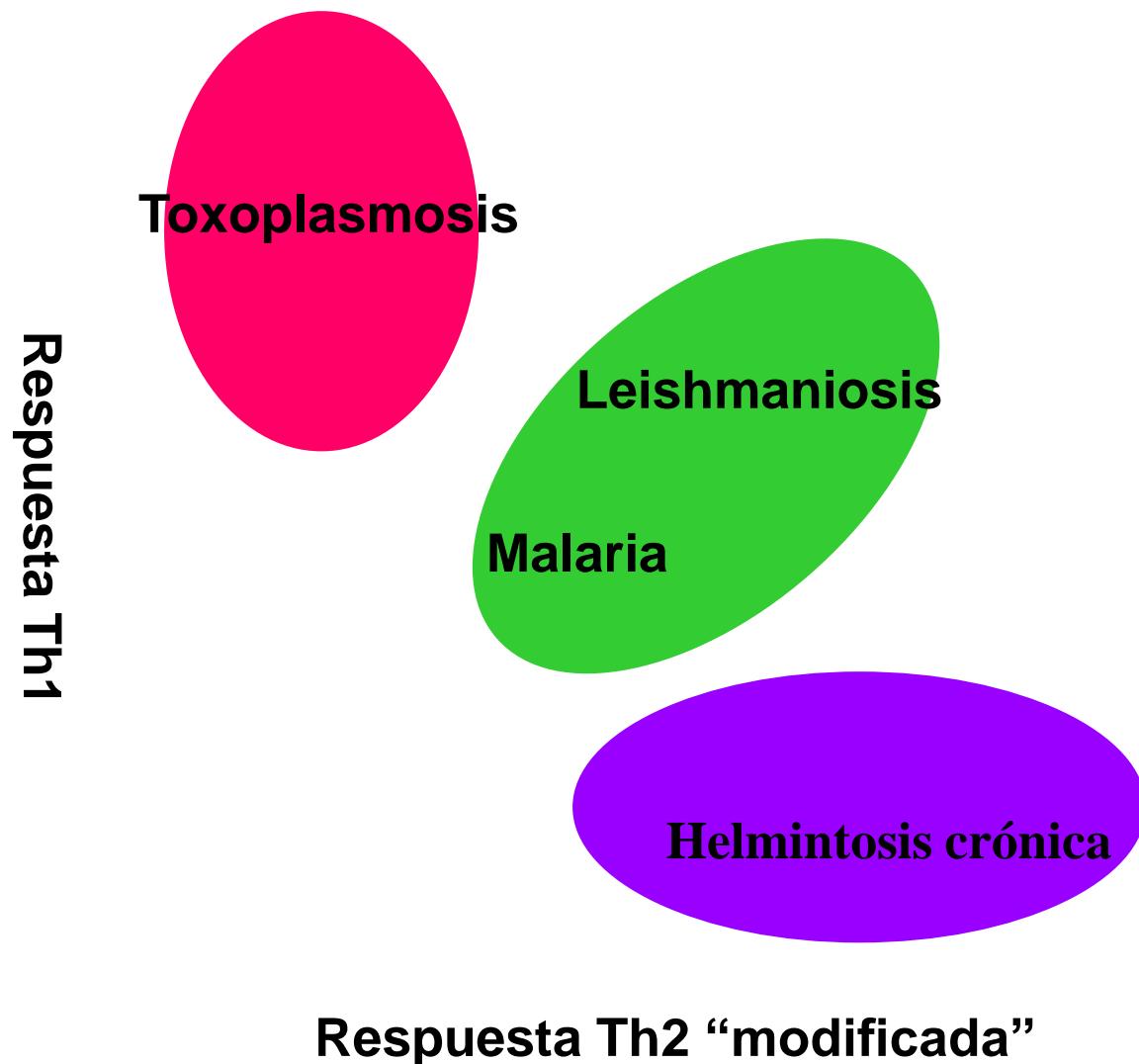
Datos a partir de: Mir y col., 2006

INMUNIDAD ADQUIRIDA EN LAS INFECCIONES PARASITARIAS



A partir de Díaz y Allen, 2007

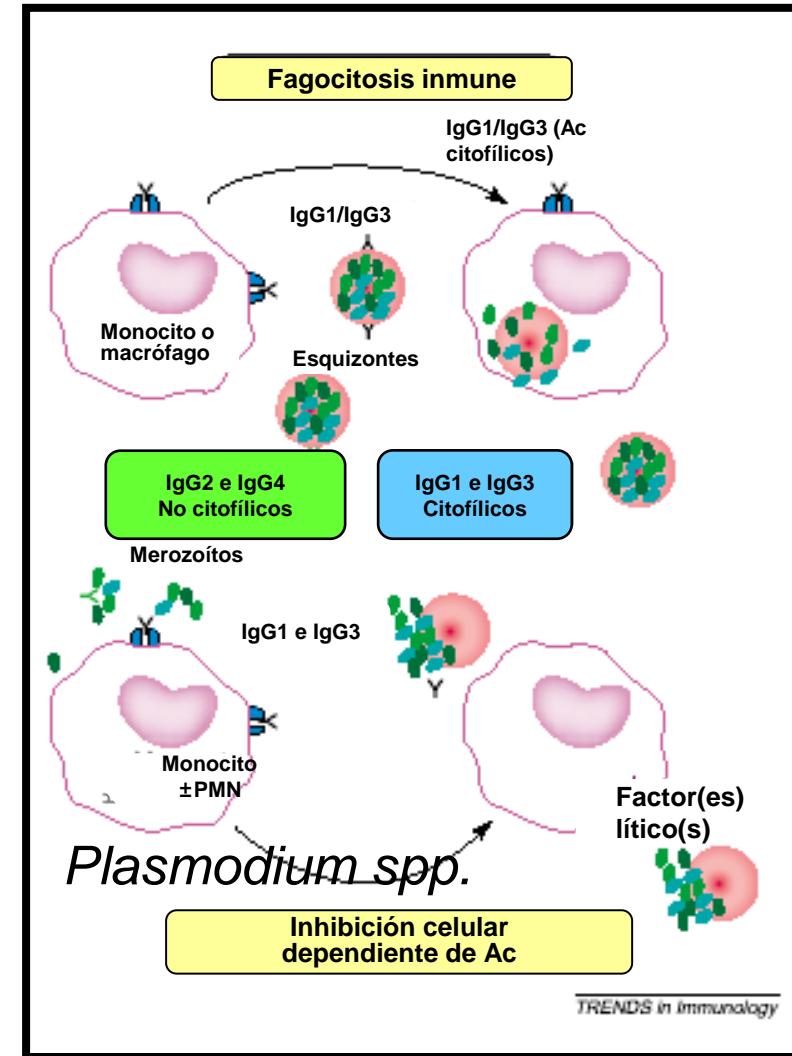
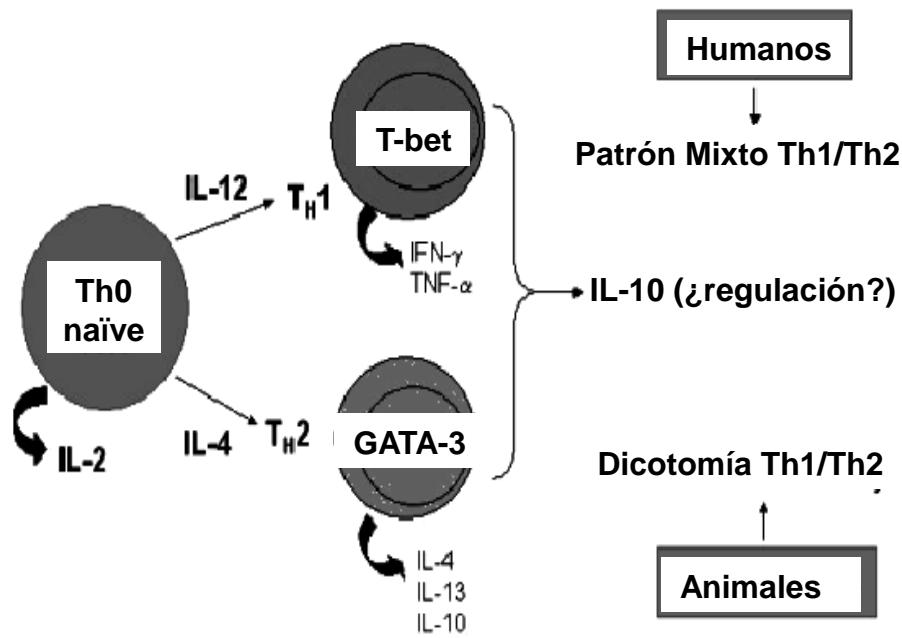
INMUNIDAD ADQUIRIDA EN LAS INFECCIONES PARASITARIAS



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

INMUNIDAD ADQUIRIDA EN LAS INFECCIONES POR PROTOZOARIOS

Leishmaniosis: Diferenciación Th1 y Th2



TRENDS in immunology

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

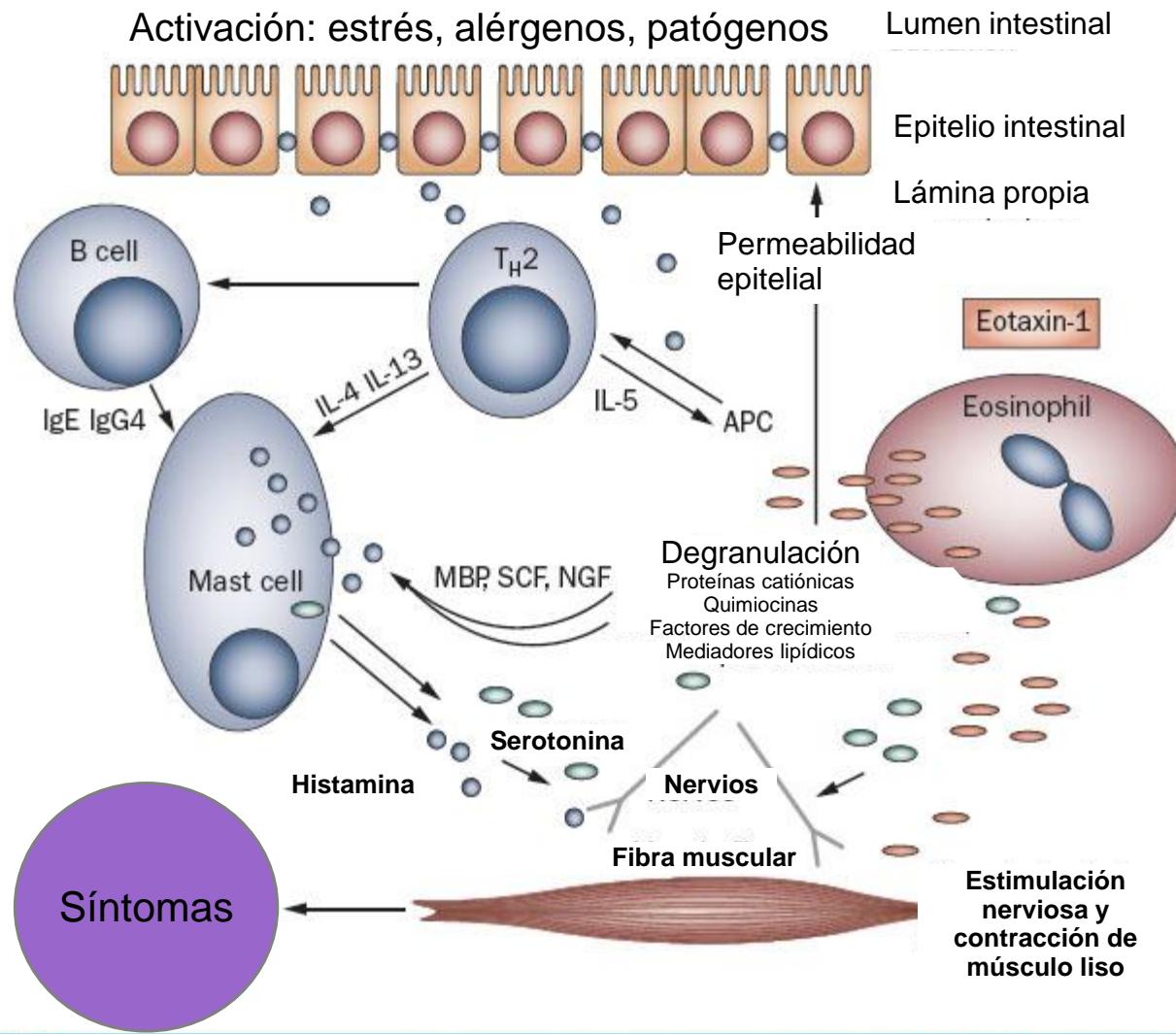
CARACTERISTICAS DE SUS ANTIGENOS

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

Proteínas reguladoras intracelulares: Ej.: EF-1 β/δ de *Echinococcus granulosus*.

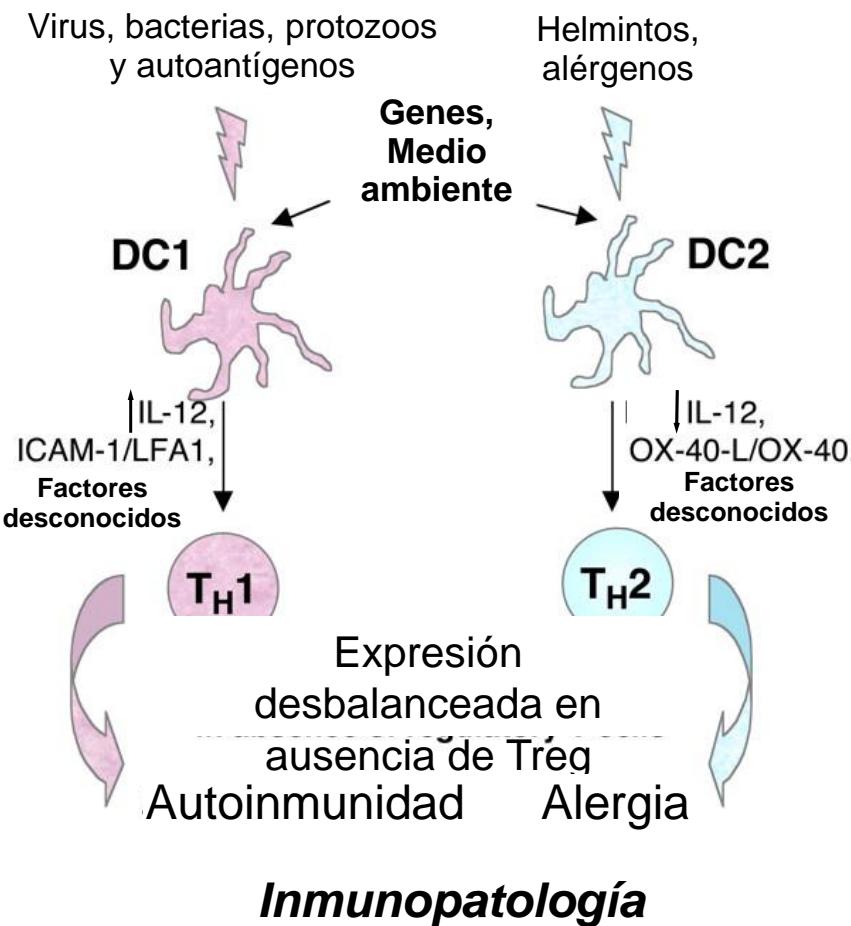
Poliproteínas estructurales de nematodos: En adultos de nematodos (Ej.: aba-1, tba-1)

MECANISMO DE EXPULSIÓN DE NEMATODES INTESTINALES

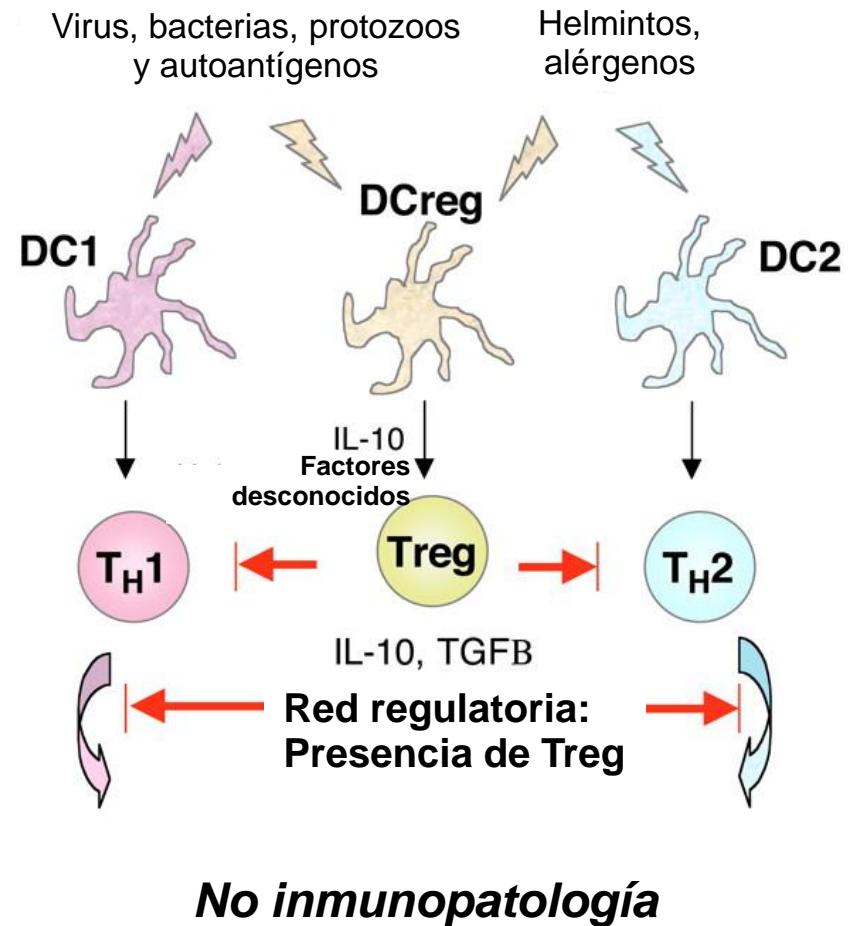


INFECCIONES PARASITARIAS, ATOPÍA Y LA HIPÓTESIS DE LA HIGIENE

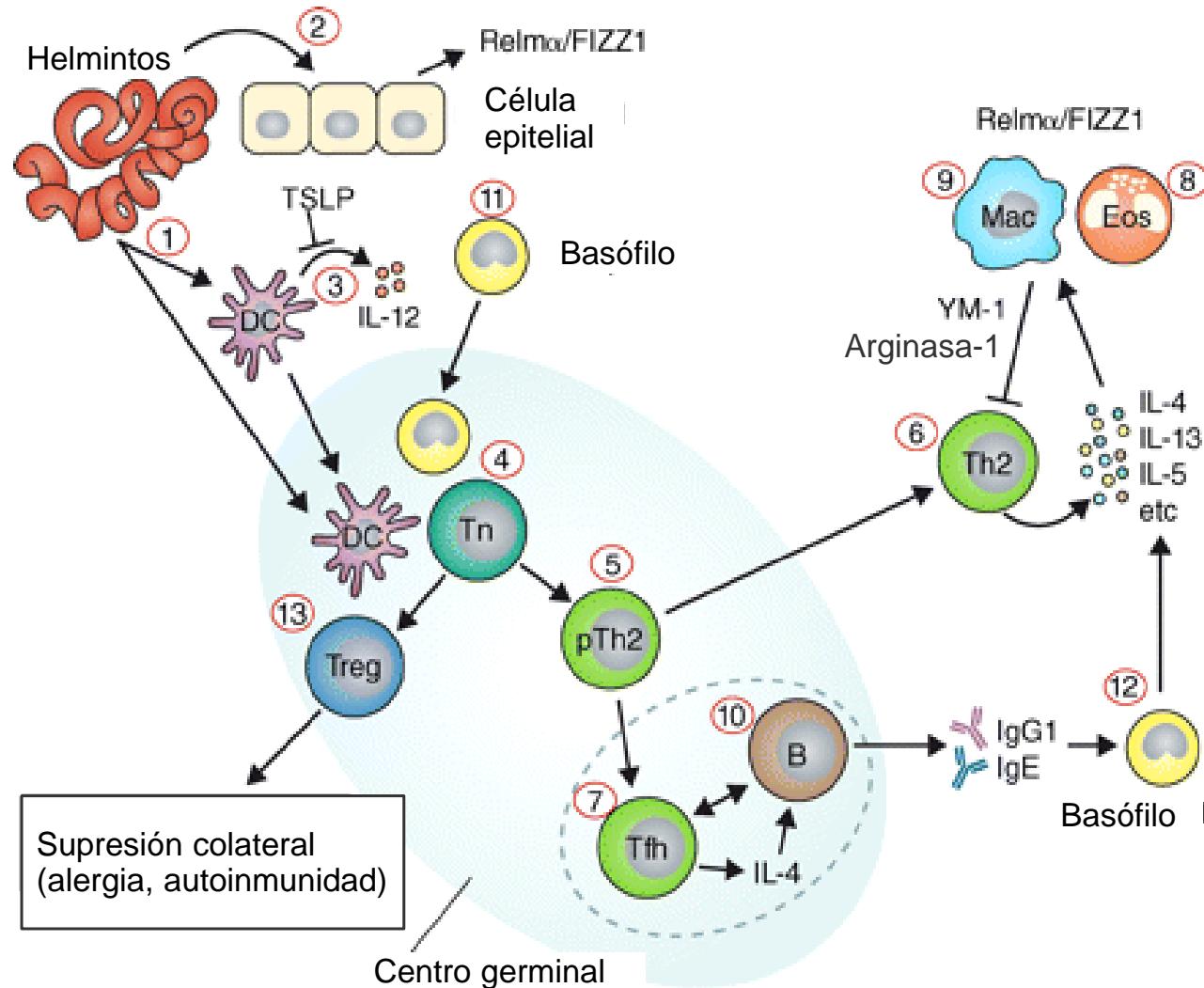
Higiene elevada, baja carga parasitaria/adyuvante



Higiene escasa, alta carga parasitaria/adyuvante

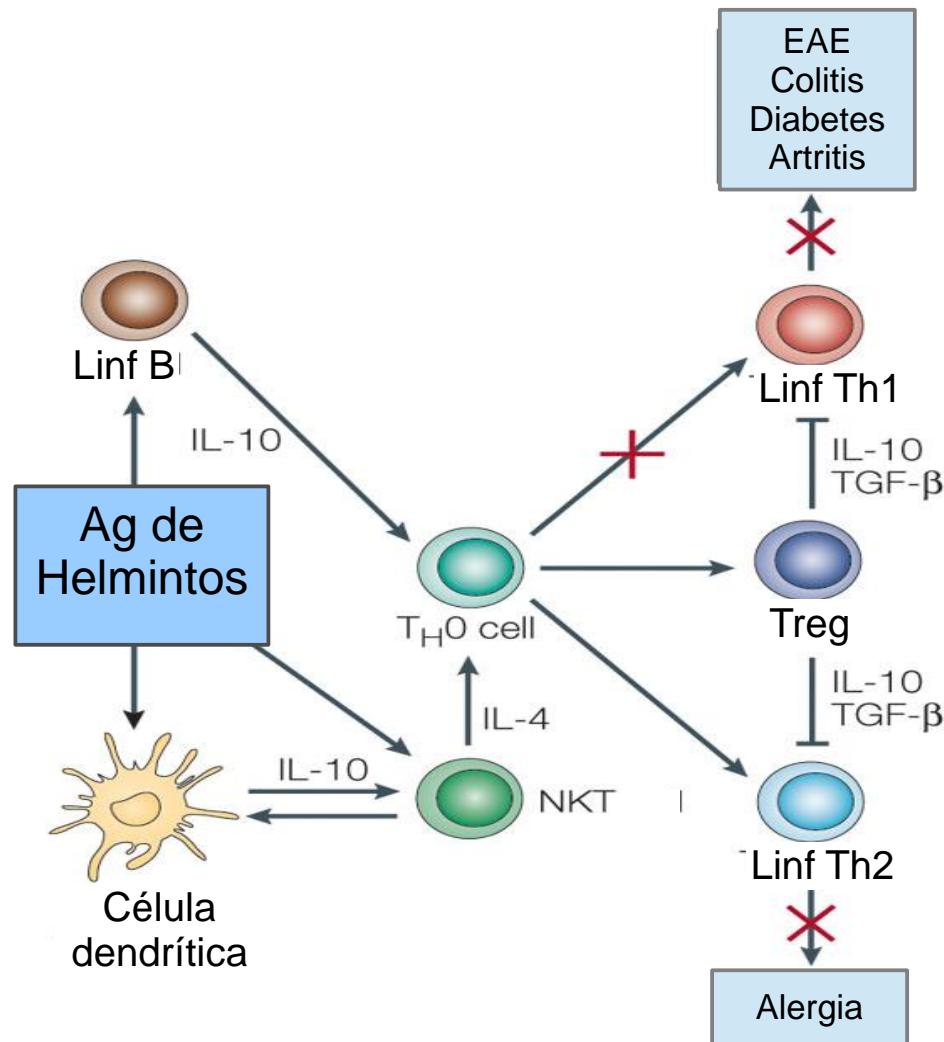


MECANISMOS REGULATORIOS EN LAS INFECCIONES HELMÍNTICAS



Maizels y col, JEM, 2009

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 estadío. 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 INFECIONES PARASITARIAS

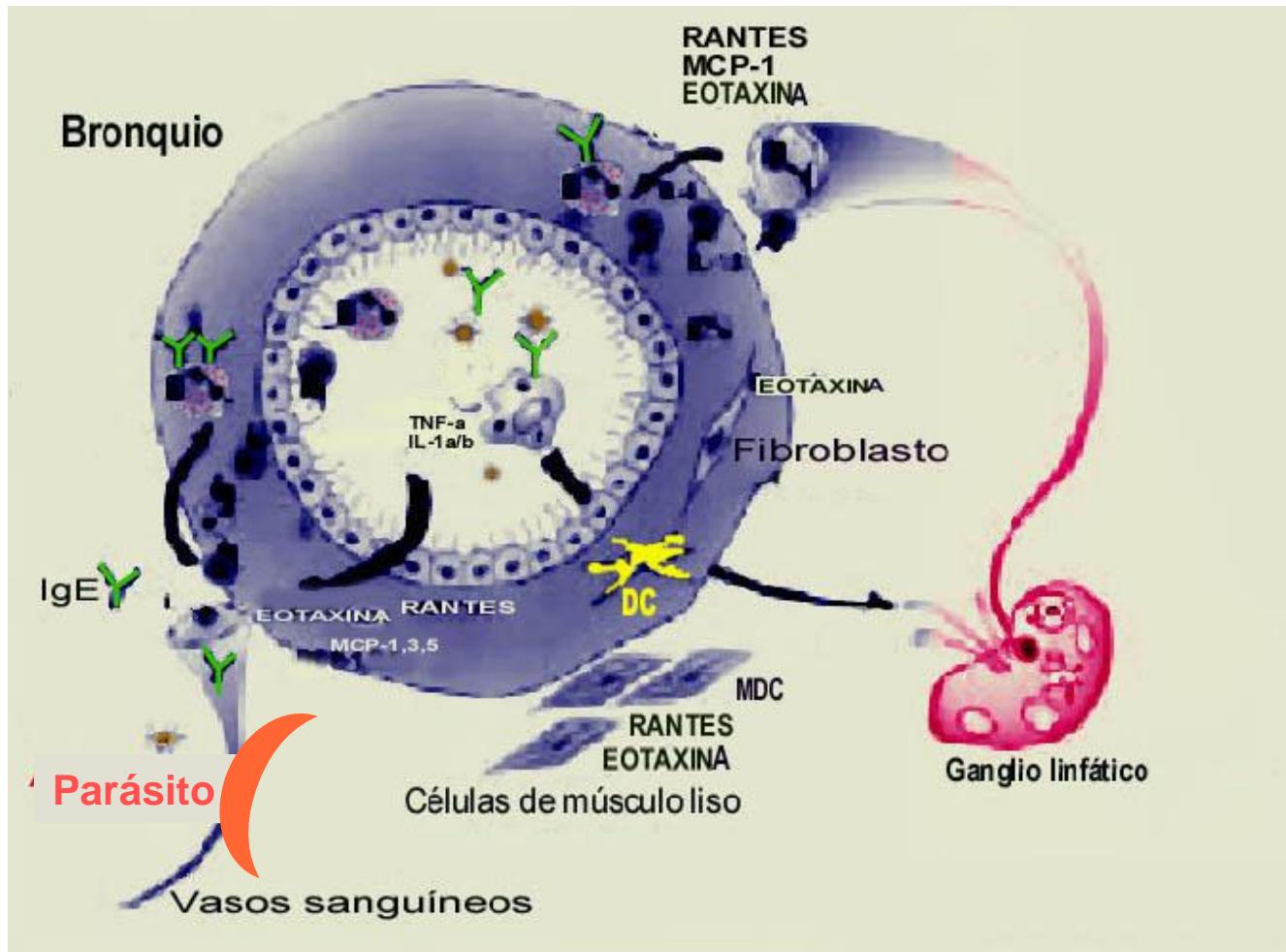
REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

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

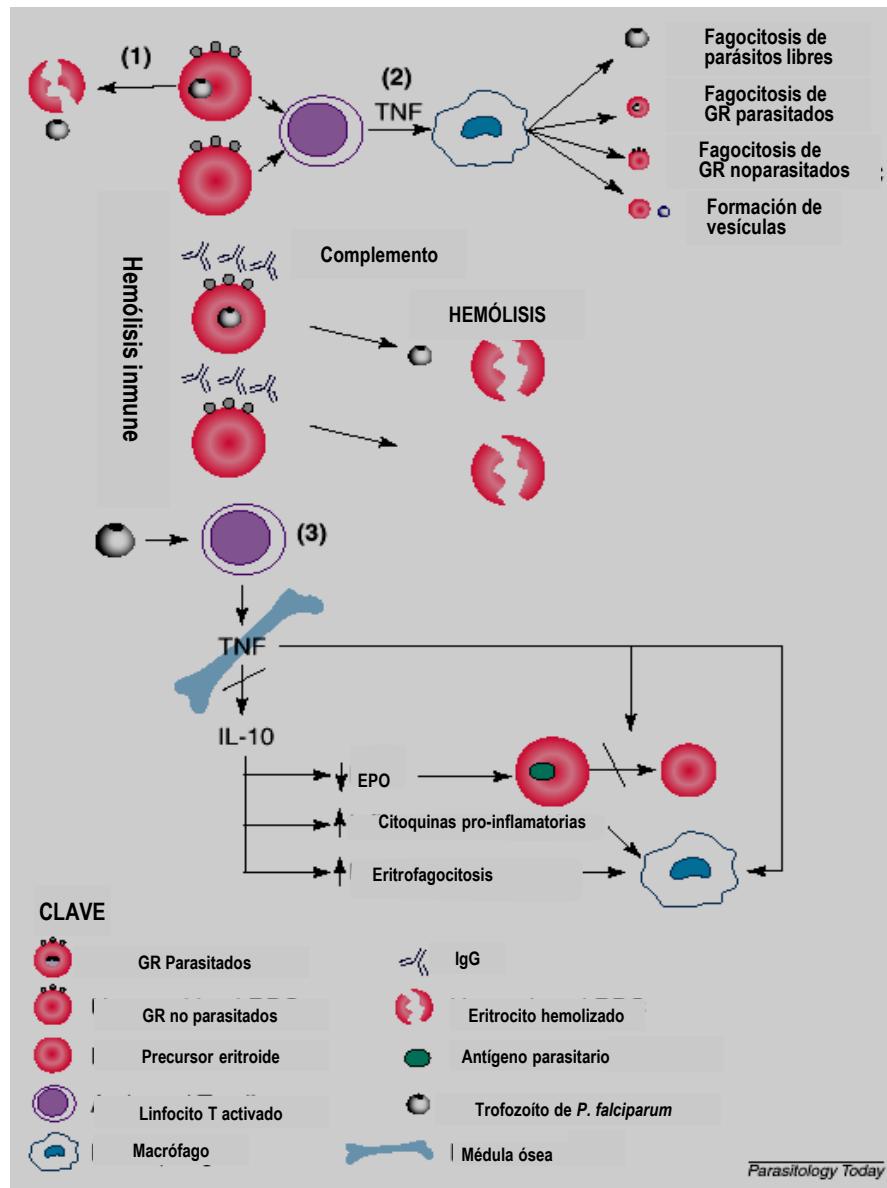


MECANISMOS INMUNOPATOGENICOS EN LAS INFECCIONES PARASITARIAS

EFECTOS DE LAS LARVAS DE HELMINTOS SOBRE EL ÁRBOL RESPIRATORIO



MECANISMOS INMUNOPATOGENICOS EN LAS INFECCIONES PARASITARIAS

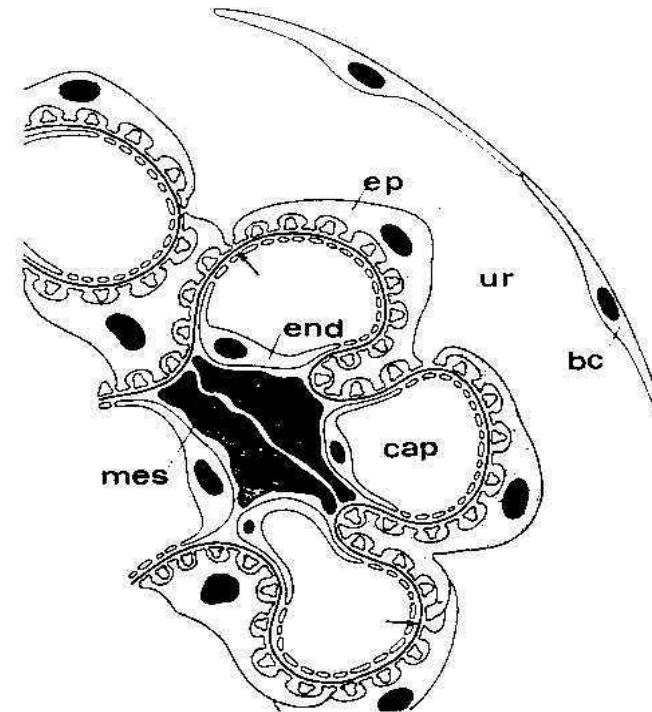
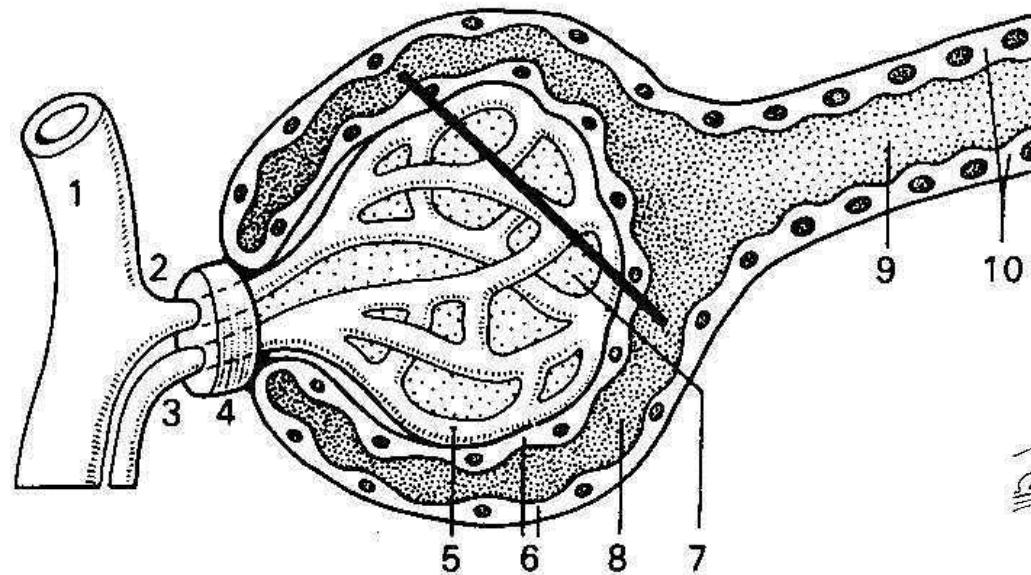


ANEMIA INMUNE EN MALARIA

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

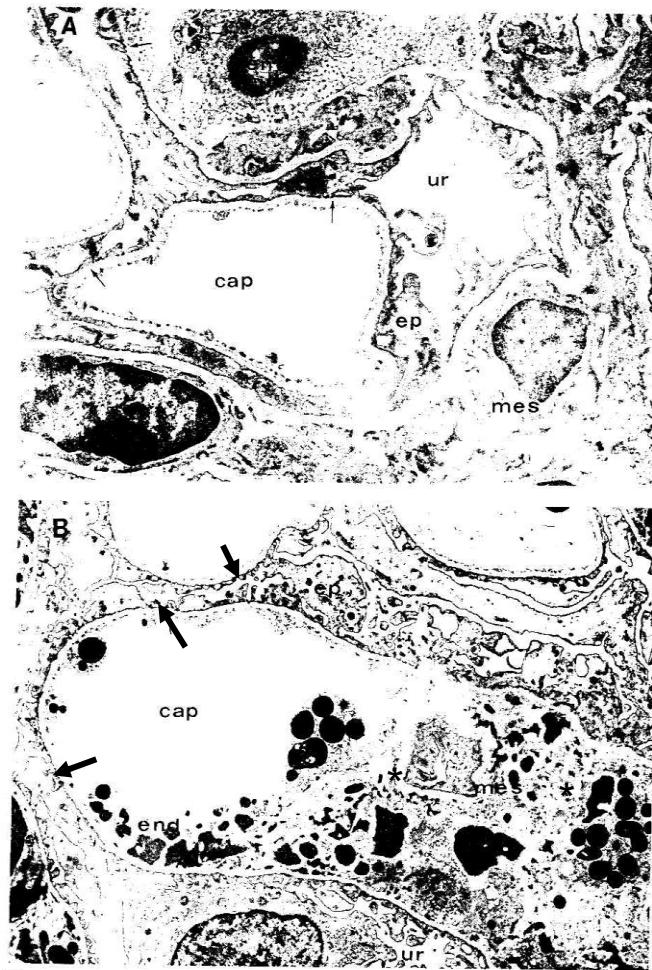
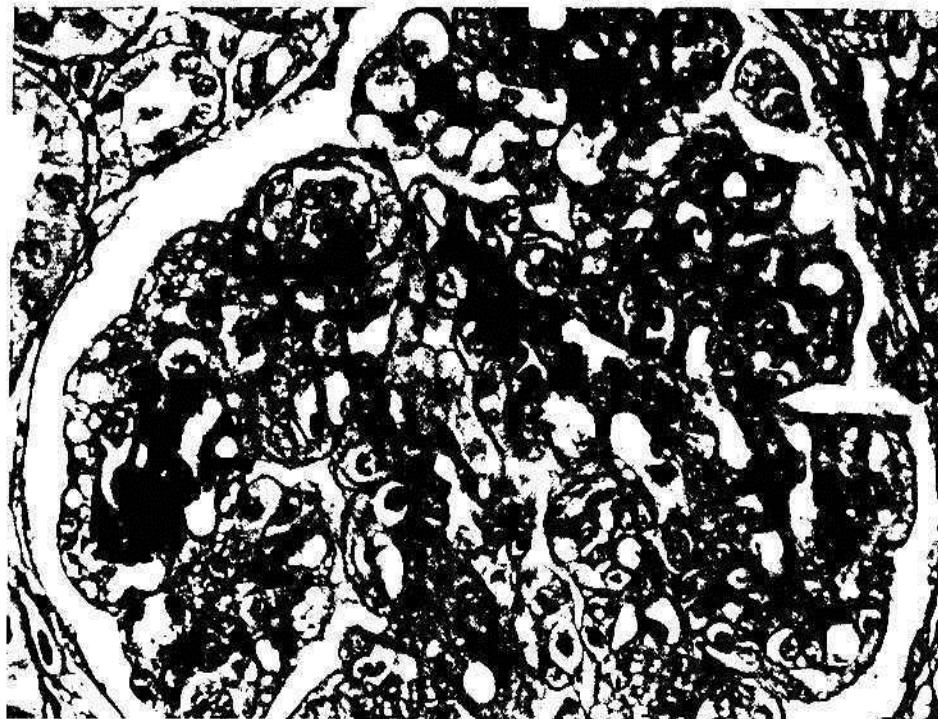


PATOLOGÍA POR COMPLEJOS INMUNES EN LA MALARIA

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

MECANISMOS INMUNOPATOGENICOS EN LAS INFECCIONES PARASITARIAS

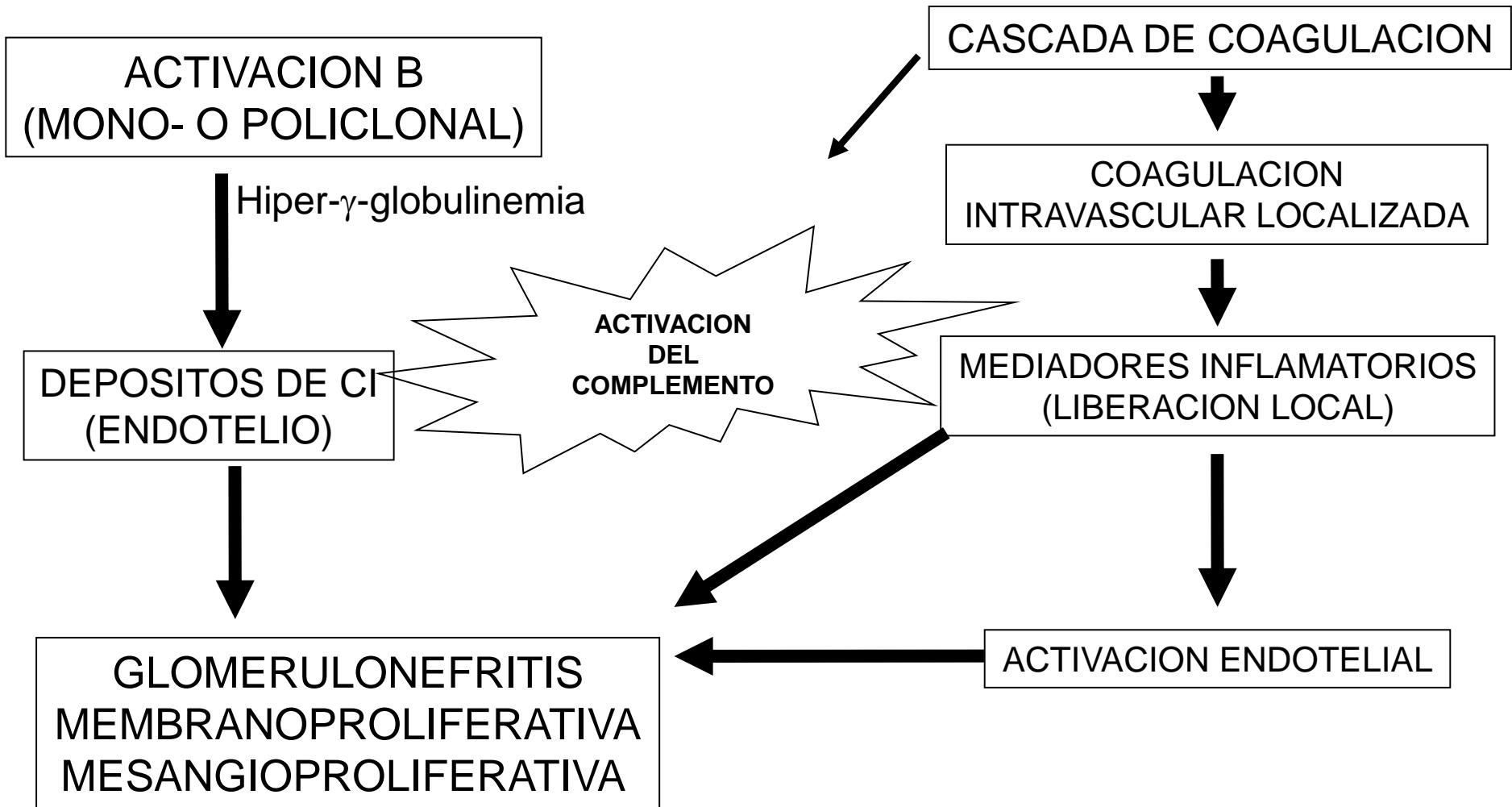
COMPLEJOS INMUNES Y PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR *PLASMODIUM MALARIAE*



Adaptado de: M-L van Velthuysen 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*



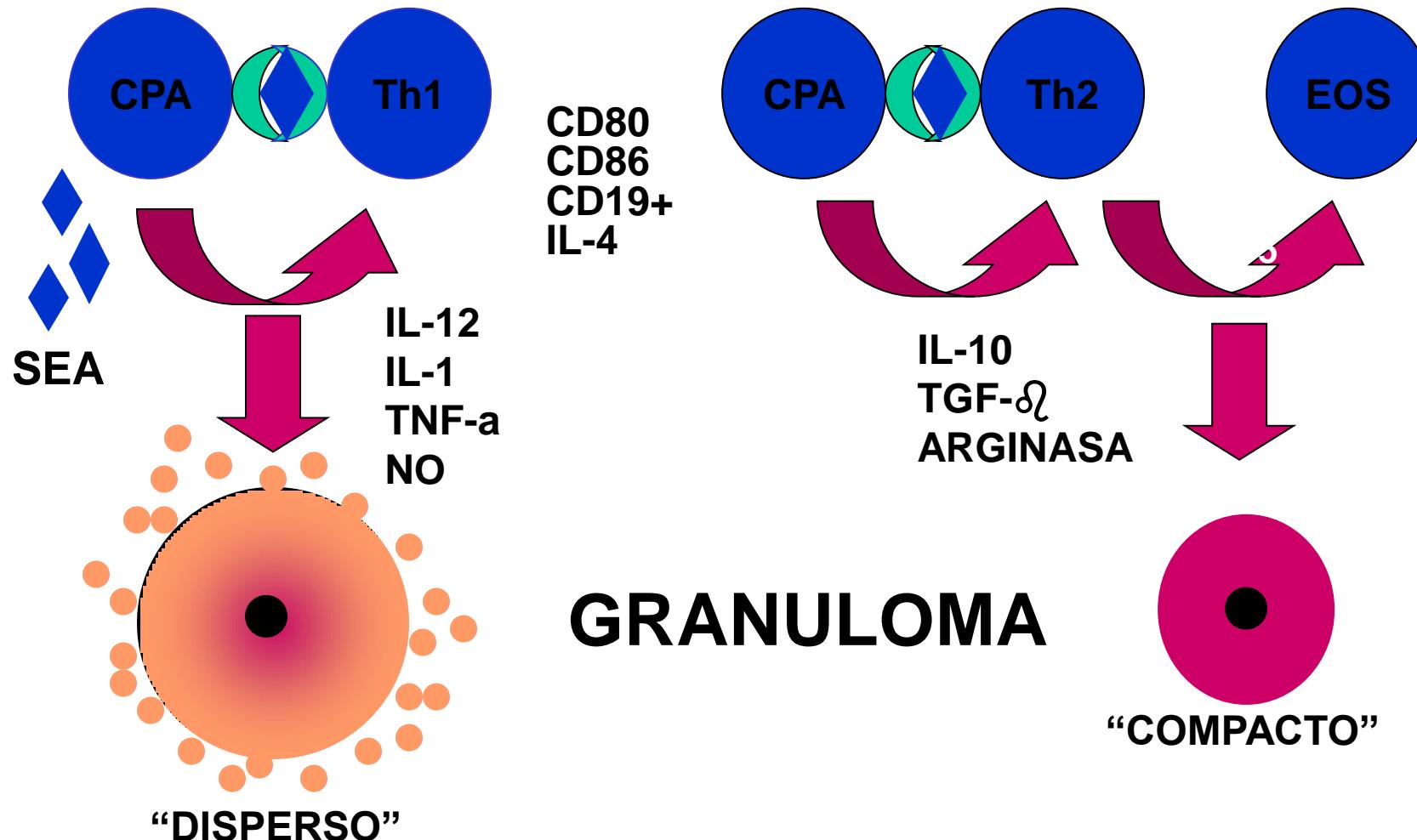
MECANISMOS INMUNOPATOGENICOS EN LA ESQUISTOSOMOSIS

- 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

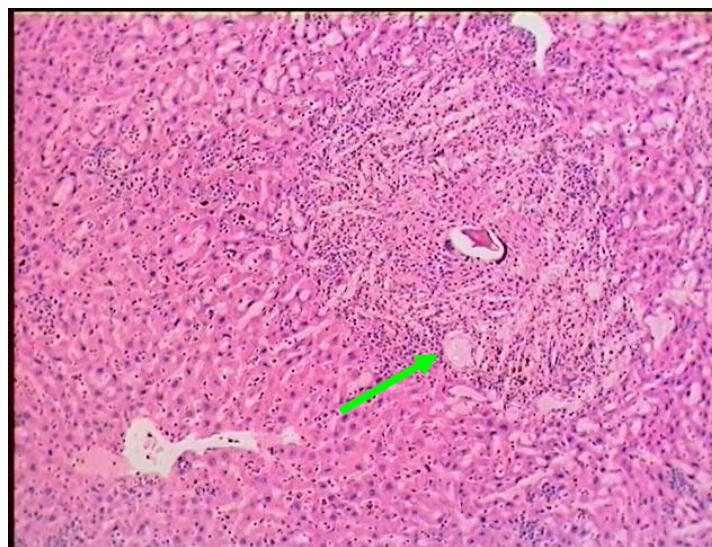
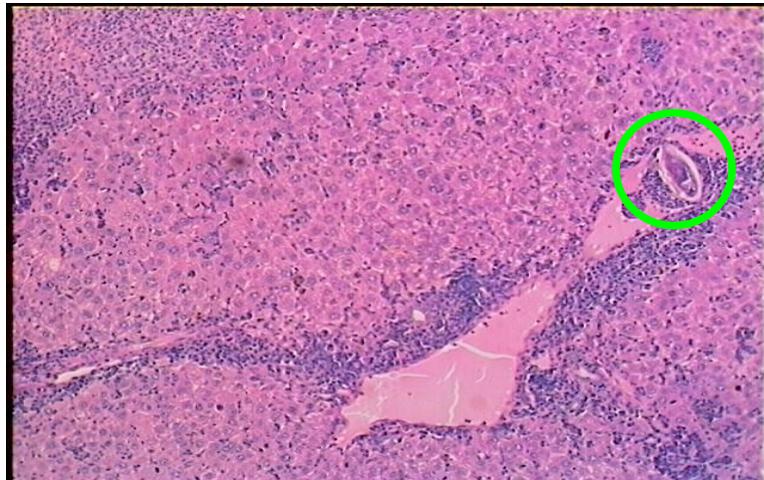


Adaptado de: M. Stadecker, Pathobiology, 67:269-272, 1999

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
