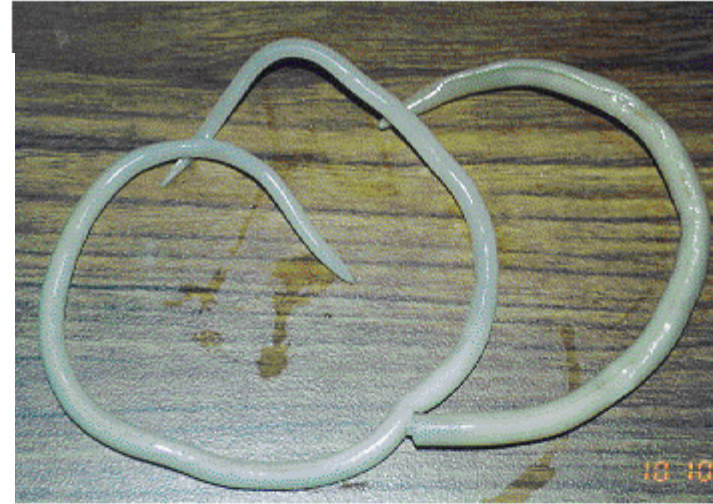
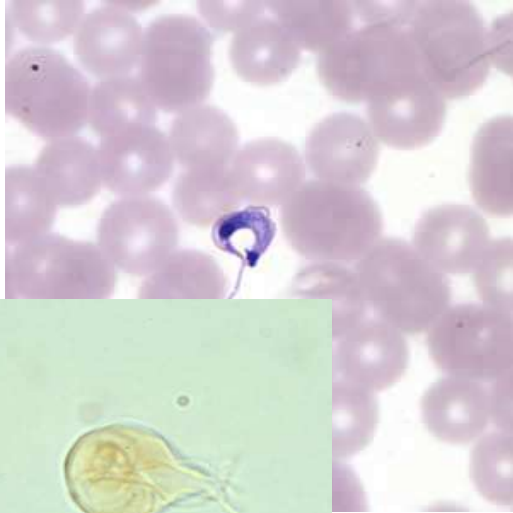


# **INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2009**

BIOQ GRACIELA R SVIBEL DE MIZDRAJI



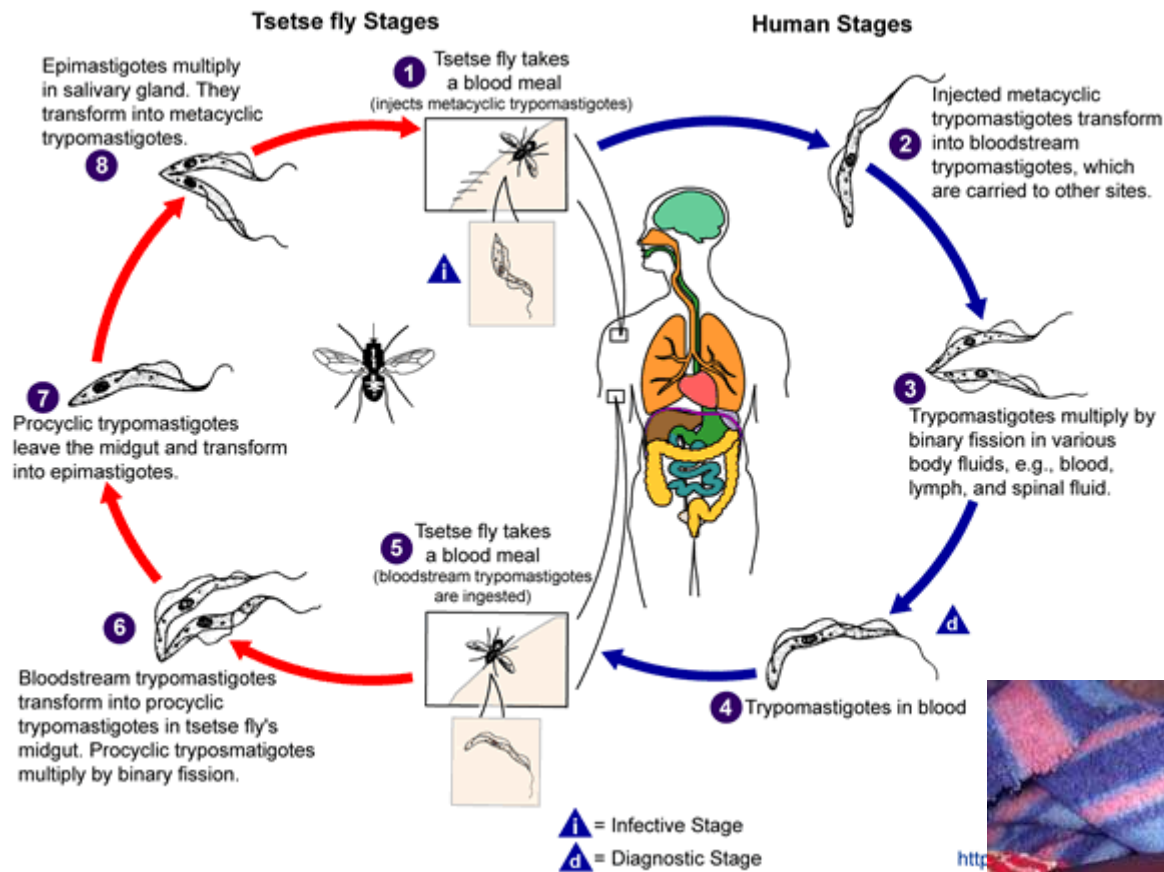
**RESPUESTA INMUNE FRENTE A PARASITOS**

**EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE**

# Parásitos

- Seres eucariontes que viven a expensas de otro de distinta especie y le producen daño
- Se caracterizan por desarrollar ciclos evolutivos simples o complejos
- **Ciclos vitales complejos** incluyen
  - Huéspedes definitivos Vertebrados (hombre)
  - Huéspedes intermediarios Insectos (vector)
- Se reconoce como ciclo evolutivo o biológico a las etapas secuenciales del desarrollo de un parásito.

# Tripanosoma brucei



- El parasitismo es un fenómeno biológico interdependiente y dinámico entre dos organismos: el parásito y el huésped.
- Aún frente a parásitos reconocidamente patógenos, la infección resultante puede provocar escasas manifestaciones.

# PARÁSITO

**TRASTORNO  
GRAVE**



**Muerte del  
hospedador**



**pérdida de la fuente de  
alimento**



**FRACASO**

**ADAPTACIÓN E  
INTEGRACIÓN**



- **Supresión de las inmunorreacciones.**
- **Estimulación antigénica prolongada.**



**“NO EXTRAÑO”**



**ÉXITO**

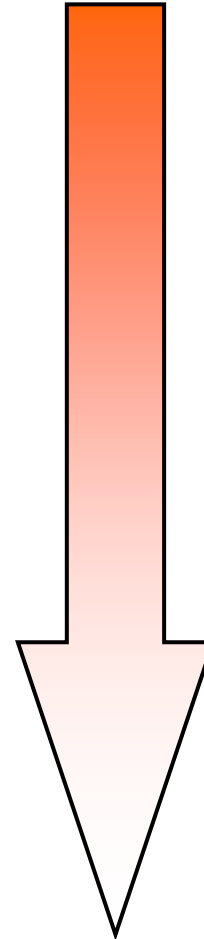
# La comprensión del fenómeno parasitario requiere.....

- Conocer las características del **agente** y sus mecanismos de **agresión y evasión**
- Conocer los **mecanismos de defensa en el huésped**

# Infección parasitaria

## Relación huésped-parásito

- **Parásito:** Cepas, virulencia, número, tropismo especial por determinados órganos y tejidos.
- **Huésped:** Edad, raza, sexo, susceptibilidad y estado inmunitario, estado nutricional, constitución genética.

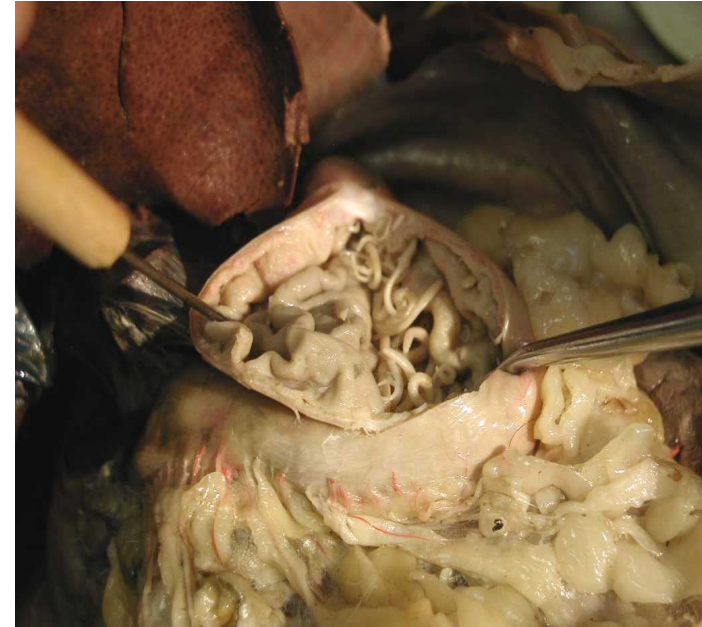


**Enfermedad parasitaria**



# MECANISMOS DE AGRESIÓN PARASITARIA

- **Acción mecánica:** obstructiva, expansiva, vulnerante, por compresión extrínseca.
- **Acción química:** enzimática, inmunoalérgica.
- **Acción expoliadora:** directa, indirecta.
- **Acción bacterífera:** sobreinfección, transporte de bacterias.



# PARÁSITOS COMO ANTÍGENOS

- La presencia del parásito en el huésped constituye un estímulo antigénico poderoso.
- ❖ Gran número de antígenos (proteínas, proteínas conjugadas con hidratos de carbono, polisacáridos, complejos lipídicos).
- ❖ Considerados “mosaicos antigénicos”.
- ❖ Antígenos somáticos o estructurales (parte de la estructura parasitaria).
- ❖ Antígenos metabólicos o de secreción-excreción (producto de la actividad fisiológica).

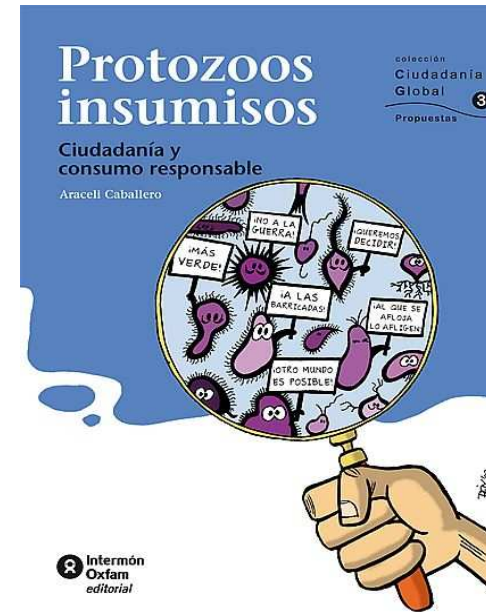
# Parásitos según grado de parasitismo

- facultativos
  - se pueden adaptar con facilidad a la vida libre y parasitaria
- obligados
  - deben vivir toda la vida o una fase de su ciclo vital en el interior o superficie del huésped , pueden ser
    - temporales: desarrollan parte del ciclo en el huésped
    - permanentes: requieren vivir todo el tiempo en el huésped

# Clasificación

- **Morfológica**
  - Protozoos : seres unicelulares
  - Metazoos:(helmintos, artrópodos): seres multicelulares
- **Ubicación topográfica**
  - Endoparásitos y ectoparásitos
- **Ubicación en órganos y sistemas**
  - Enteroparásitos , histo y hemoparásitos
- **Taxonomía**
  - Reino , phylum, clase, orden, familia, género, especie, variedad

# PROTOZOOS

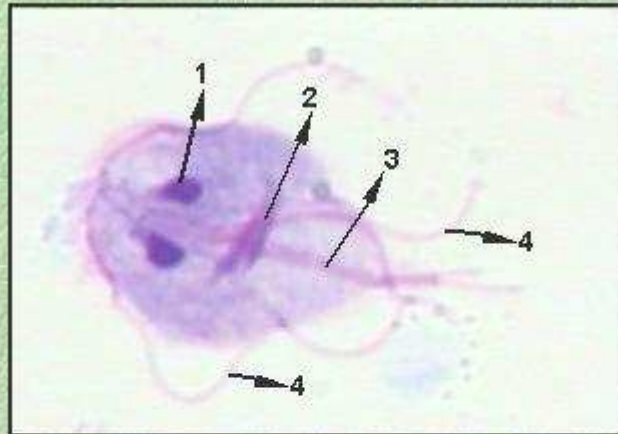


- Los protozoarios son organismos unicelulares pertenecientes al Reino **Protista**, subreino **Protozoa**.
  - eucariotas,
  - pueden reproducirse asexualmente o sexualmente
  - tienen movilidad variable dependiendo de sus órganos de locomoción
  - la mayoría tienen nutrición de tipo heterótrofa (incapaces de transformar C inorgánico en C orgánico).
  - Pueden vivir libremente o actuar como parásitos.
    - Pueden parasitar a distintos animales y a la especie humana.

# DISTINTAS ETAPAS BIOLÓGICAS

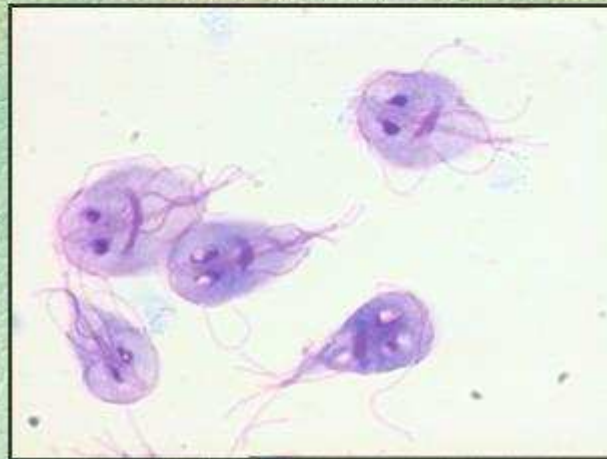
- **TROFOZOÍTO:** es la forma activa del protozoario, en la cual se alimenta, se reproduce, se moviliza y ejerce su acción patógena
- **QUISTE:** es la forma de resistencia (a la desecación, a los cambios de temperatura, pH, humedad, concentración de oxígeno) y de transmisión (etapa infectante), y también de multiplicación
- **OOQUISTE:** proviene de la fusión de los GAMETOS, correspondiente a la etapa sexuada de reproducción, y aparece solo en algunas especies. También se denomina cigoto o cigote.

## Trofozoítos de *Giardia lamblia*



Trofozoítos de cultura corados pelo Giemsa.  
Características: apresentam 2 núcleos vesiculosos, formato piriforme, simetria bilateral, 4 pares de flagelos, corpos medianos e axonemas.

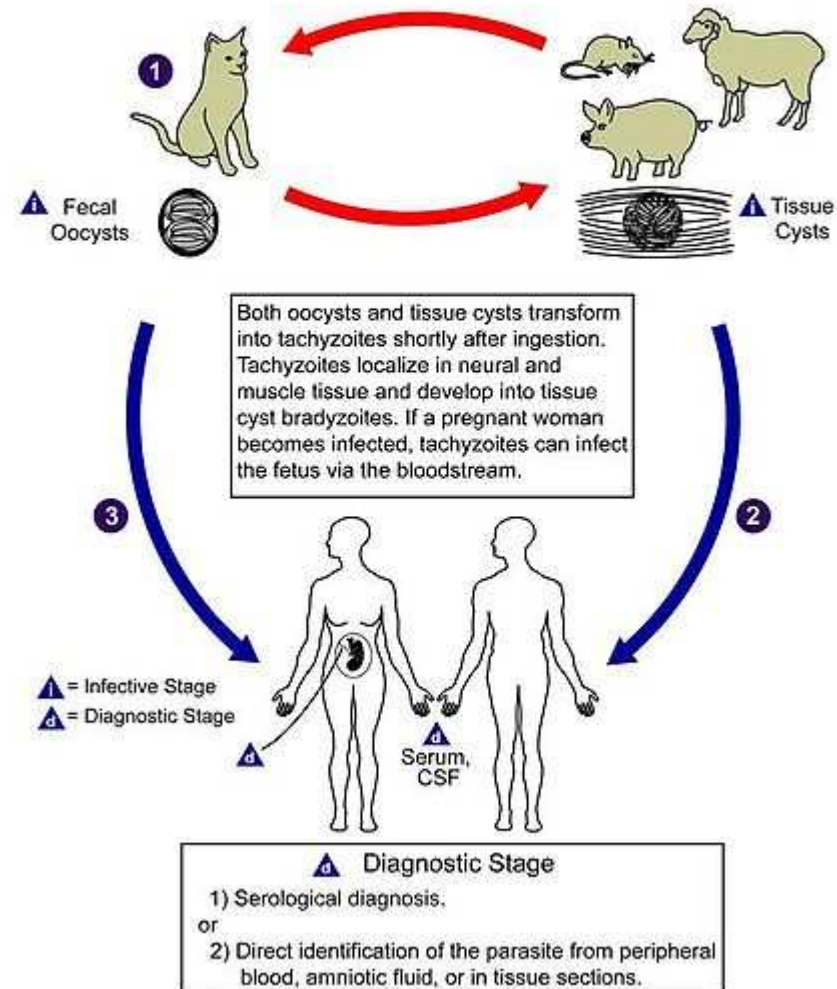
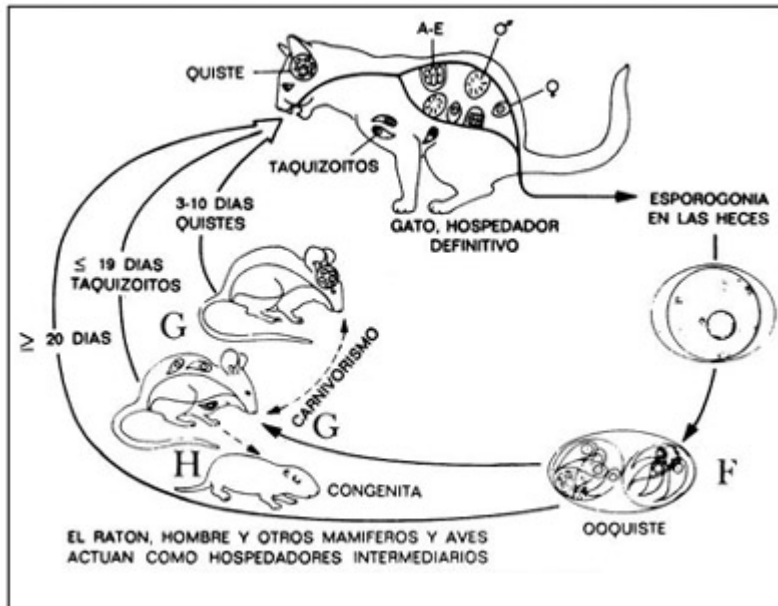
- 1 - núcleo
- 2 - corpos medianos
- 3 - axonemas
- 4 - flagelos





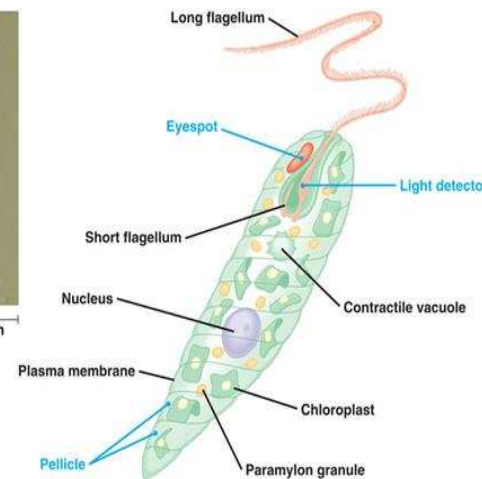
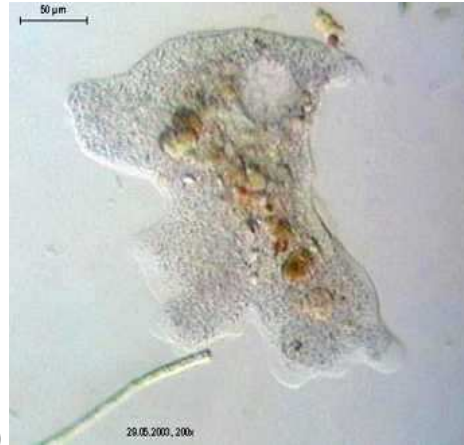
# Toxoplasmosis

(*Toxoplasma gondii*)

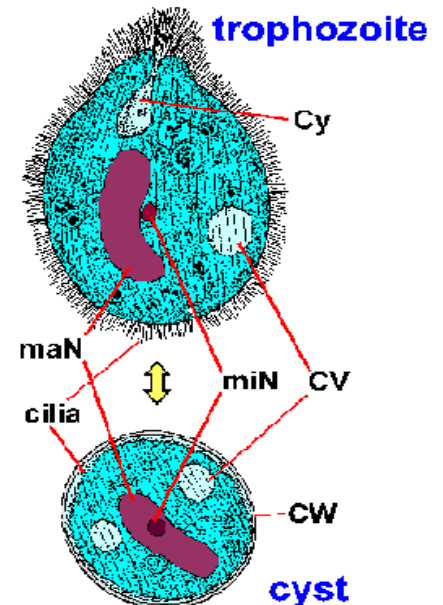
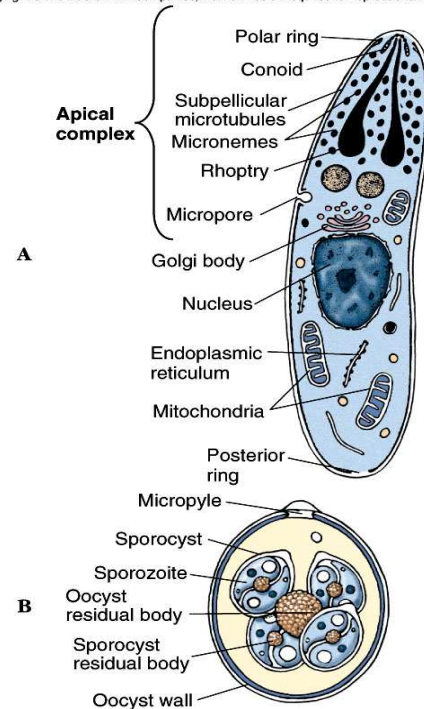


# FORMAS DE DESPLAZAMIENTO DE LOS PROTOZOARIOS

- **SEUDÓPODOS:** prolongaciones del citoplasma:
  - **LOBÓPODOS:** digitiformes con ecto y endoplasma (ej. *E.histolytica*)
  - **FILÓPODOS:** filamentosas, solo ectoplasma (ej. *Acanthamoeba*)



Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



- **FLAGELOS**
- **CILIAS**
- **COMPLEJO APICAL**

- ✓ **Rizópodos** (amebas): *Entamoeba histolytica.*
- ✓ **Ciliados:** *Balantidium coli.*
- ✓ **Flagelados:**
  - **Hemáticos y tisulares:** *Leishmania spp.*  
*Trypanosoma spp.*
  - **Cavidades naturales:** *Trichomonas vaginalis.*  
*Giardia lamblia*
- ✓ **Esporozoos:**
  - **Hemáticos y tisulares:** *Plasmodium spp.*  
*Toxoplasma gondii*
  - **Cavidades naturales:** *Cryptosporidium spp.*

# CLASIFICACIÓN DE PROTOZOOS DE INTERÉS MÉDICO SEGÚN LOCALIZACIÓN EN EL HUÉSPED

## • TUBO DIGESTIVO Y VÍAS GÉNITOURINARIAS

### – PATÓGENOS PRIMARIOS

- **Giardia lamblia**
- **Entamoeba histolytica**
- **Trichomonas vaginalis**

GIARDIASIS  
AMEBIASIS  
TRICOMONIASIS

### – OPORTUNISTAS EMERGENTES

- **Isospora belli**
- **Cryptosporidium parvum**
- Cyclospora cayetanensis
- Enterocytozoon bieneusi
- Encephalitozoon intestinalis

ISOSPOROSIS  
CRIPTOSPORIDIOSIS  
CICLOSPOROSIS  
MICROSPORIDIOSIS  
MICROSPORIDIOSIS

### – PATOGENICIDAD DISCUTIDA

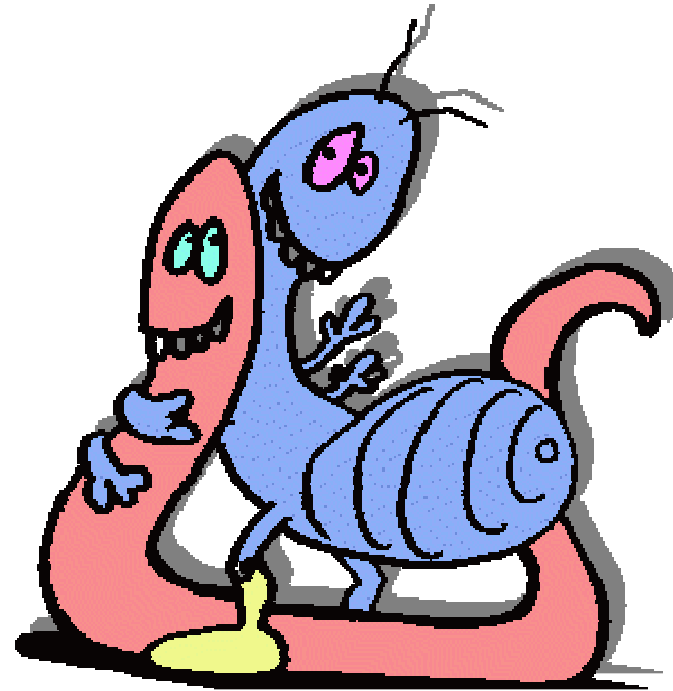
- Entamoeba coli
- Endolimax nana
- Chilomastix mesnili
- Iodamoeba bütschlii
- Blastocystis hominis
- Pentatrichomonas hominis

## CLASIFICACIÓN DE PROTOZOOS DE INTERÉS MÉDICO SEGÚN LOCALIZACIÓN EN EL HUÉSPED

- **HEMOTESIDUALES O TISULARES**

- **Toxoplasma gondii**                      TOXOPLASMOSIS
- **Trypanosoma cruzi**                      ENFERMEDAD DE CHAGAS
- **Trypanosoma gambiense**              ENFERMEDAD DEL SUEÑO
- **Trypanosoma rhodesiense**
  
- **Plasmodium vivax**
- **Plasmodium falciparum**              MALARIA O PALUDISMO
- **Plasmodium malariae**
- **Plasmodium ovale**
  
- **Leishmania brasiliensis**              LEISHMANIASIS
- **Leishmania donovani**
  
- **Acantamoeba**                              QUERATITIS por amebas de vida libre
- **Naegleria**

# HELMINTOS



# DEFINICIÓN



Figura 2. Larva de *Dermatobia hominis* extraída de la lesión.



- El término **gusano o verme**, es amplio; se utiliza en el lenguaje popular para hacer referencia a **invertebrados de forma alargada, sin apéndices y que se desplazan arrastrándose**: lombriz de tierra, larva de mosca, tenias, etc.
- **Helminto**: es un nombre general, **no taxonómico**, utilizado para designar a los **gusanos parásitos y a los de vida libre**.
- La **helmintología** es una rama de la parasitología, que se ocupa del estudio de los helmintos.



- **Platyhelminthes:** son los gusanos aplanados en sentido dorso-ventral. Cuerpo segmentado; no presentan cavidad general; son monoicos (hermafroditas); aparato digestivo incompleto o ausente. Presencia de órganos de fijación.
  - **CLASE Cestoda :** *Taenia, Hymenolepis, Echinococcus, Dipylidium, Diphylobotrium.*
  - **CLASE Trematoda:** *Fasciola, Schistosoma, Paragonimus.*
- **Nematoda:** son los gusanos redondos. Presentan cavidad general; dioicos (sexos separados); aparato digestivo completo; no existen órganos de fijación del tipo ventosas. **No** poseen segmentación de su cuerpo.



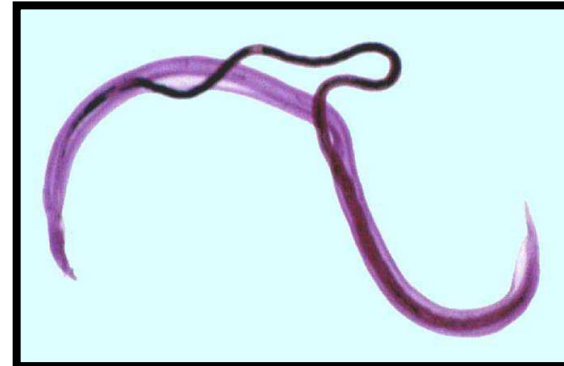
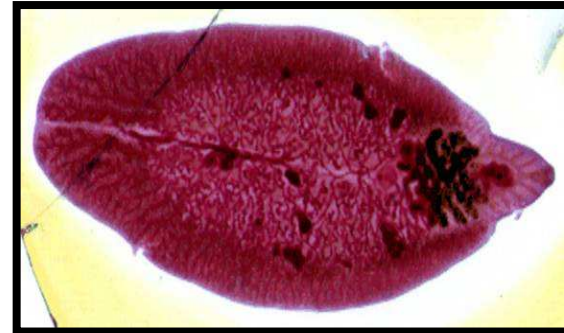


# HELMINTOS

## TREMATODES

*Fasciola hepática.*

*Schistosoma spp.*



## CESTODES

*Taenia spp.*

*Echinococcus*

*Granulosus.*



## NEMATODES

*Enterobius vermicularis*





# **SISTEMA INMUNE Y PARÁSITOS**

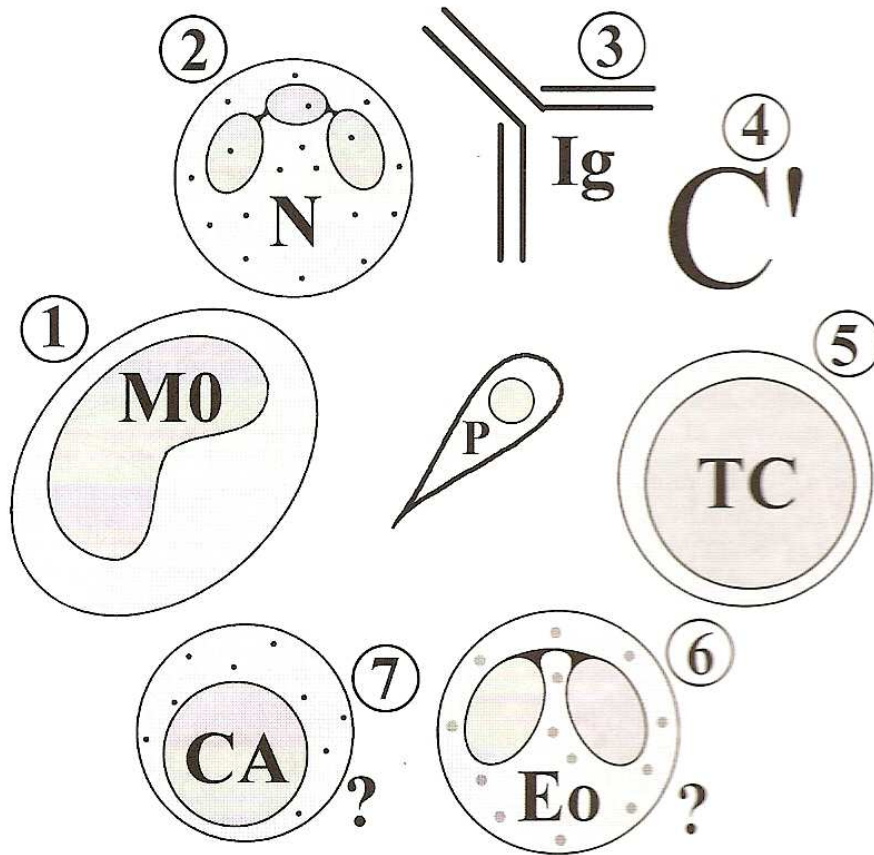
# **PROTOZOOS**

# Inmunidad innata



- No es efectiva.
- Los parásitos opsonizados por Ig pueden ser fagocitados por macrófagos que, si son estimulados con  $IFN\gamma$ , pueden eliminarlos.
- Provocan activación de macrófagos que inician respuesta innata de fase aguda con leucocitosis, fiebre y reclutamiento de linfocitos.

# Inmunidad Innata frente a infecciones parasitarias



## REFERENCIAS:

C' = COMPLEMENTO    M0 = MACROFAGO  
CA = CELULA ASESINA    N = NEUTROFILO  
Eo = EOSINOFILO    P = PARASITO  
Ig = ANTICUERPO    TC = LINF. CITOTOXICO

- Mecanismos humorales:  
**COMPLEMENTO**
- Mecanismos celulares:  
**MACRÓFAGOS, NK, NKT, T $\gamma$  $\delta$**

# NKT y T $\gamma$ $\delta$

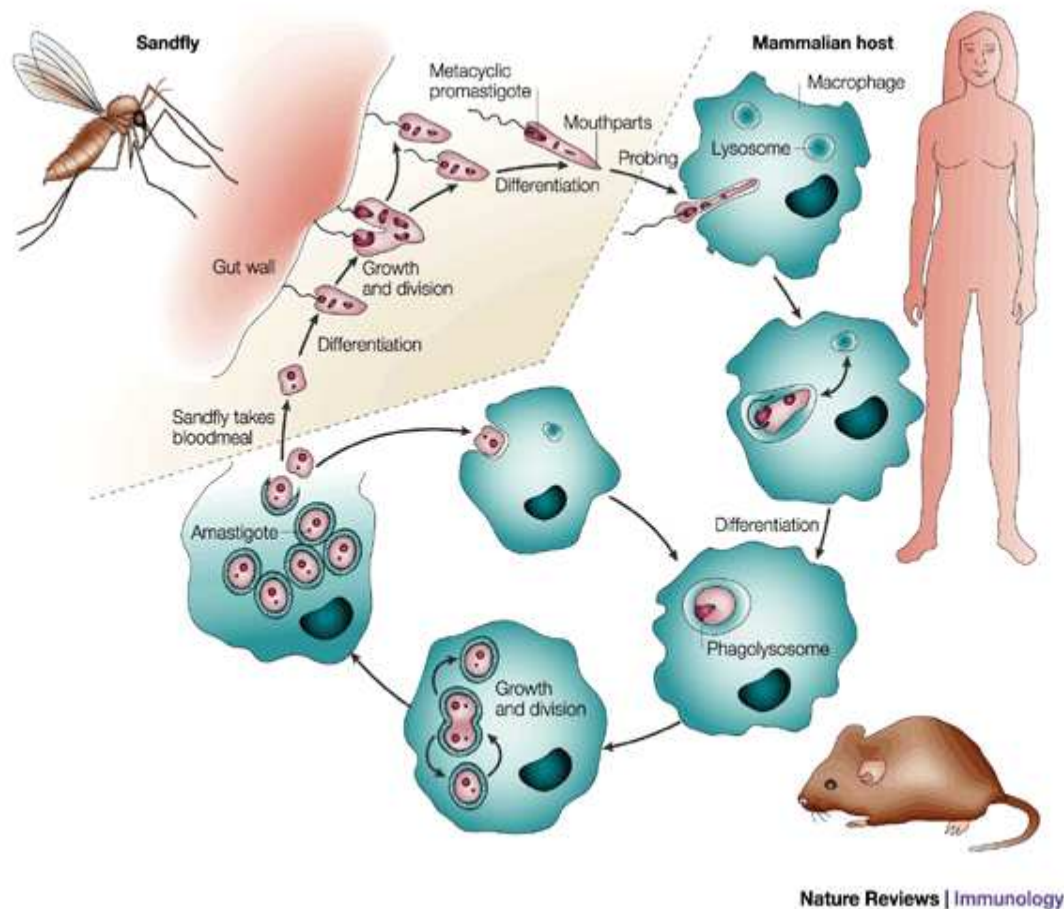
- **NKT**: Resistencia a la infección por **L. major**. No median efecto protector en infección por *Trichuris muris*
- **T $\gamma$  $\delta$** : Se incrementan en sangre de individuos infectados por protozoos y helmintos (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , HSP65 en **Toxoplasma gondii** y **Plasmodium sp**)

# Inmunidad adaptativa

Los distintos parásitos provocan distintas respuestas inmunes

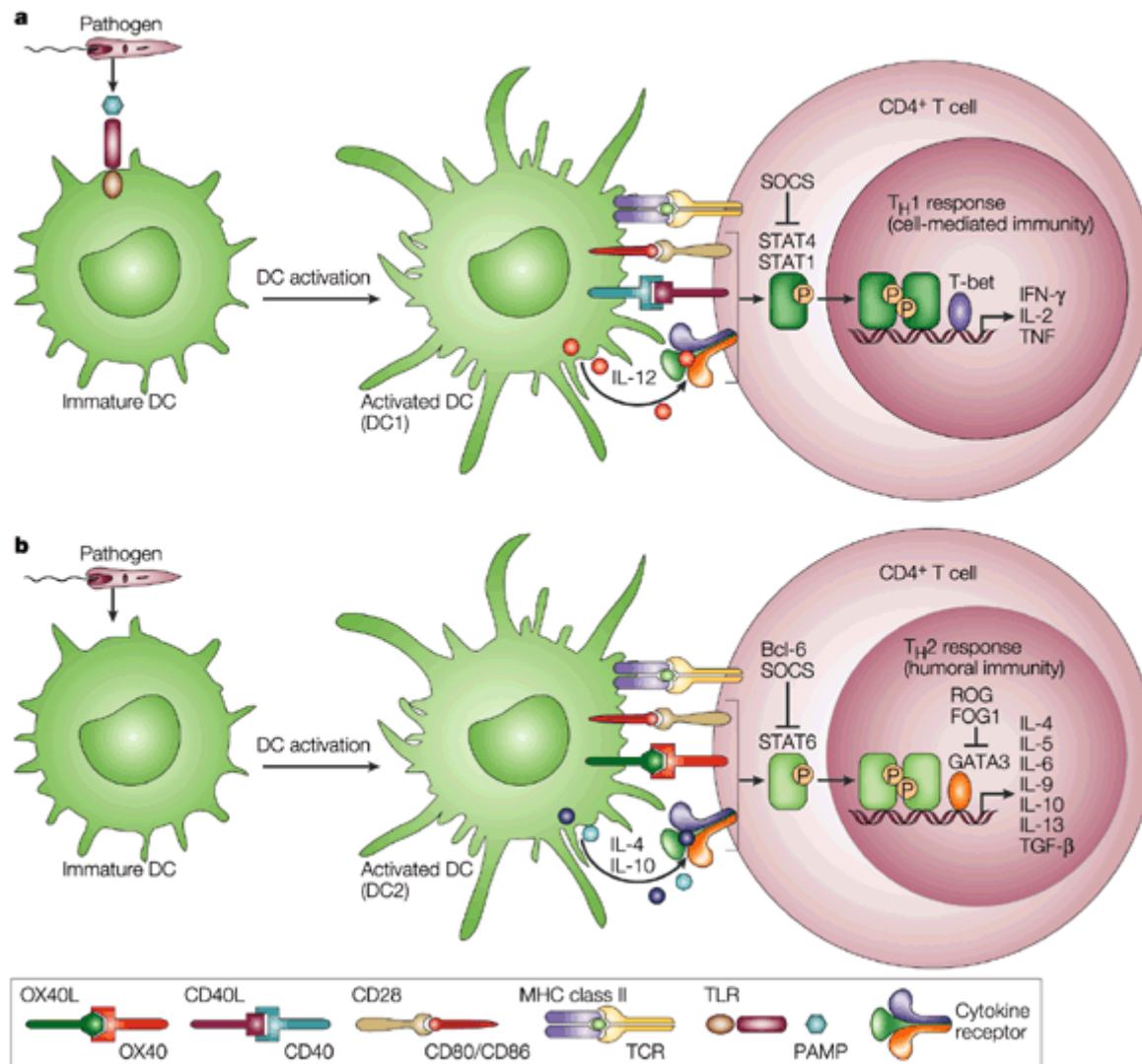
- Producción de IgE y eosinofilia: helmintos
- Macrófagos: larvas de Schistosoma
- Anticuerpos IgG2: activan complemento y opsonización
- Formación de granulomas: huevos de Schistosoma
- Linfocitos T CD4 y citocinas: Leishmania sp
- Linfocitos T CD8: Plasmodium malaria

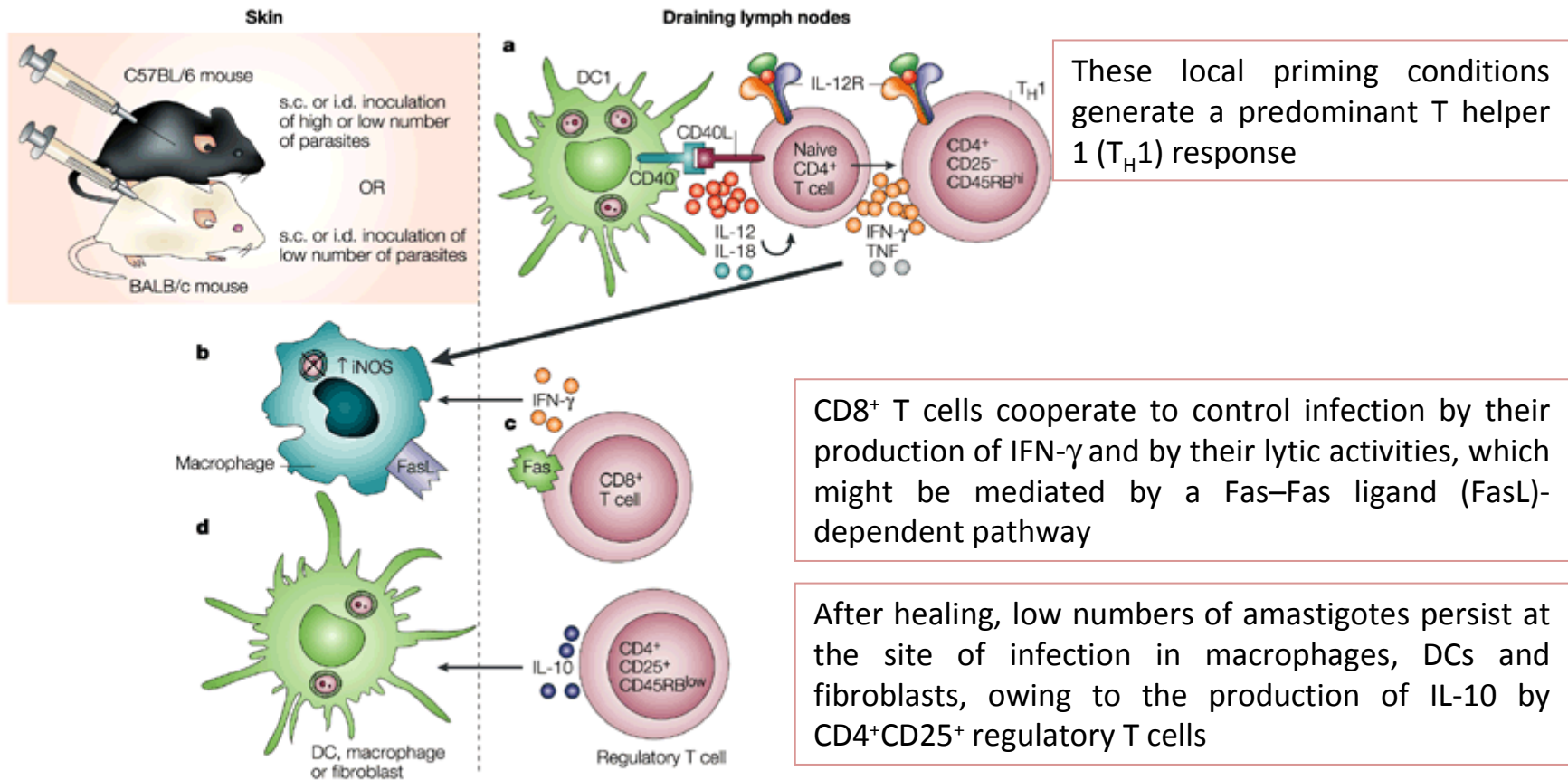
# Leishmania sp



Leishmania parasites are transmitted by the bites of infected female sandflies, which inject a small number of infectious-stage, **metacyclic promastigotes** into the skin. These forms **are opsonized efficiently by serum components and taken up by macrophages, where they reside in phagolysosomes and transform into replicating amastigotes.** Infected macrophages are taken up by sandflies during blood feeding; they are lysed in the fly midgut, releasing parasites that transform into rapidly dividing, non-infectious-stage promastigotes. These forms undergo a process of attachment to the midgut wall, release and anterior migration that is accompanied by their differentiation to non-dividing, metacyclic promastigotes that can be transmitted when the sandfly takes another blood meal.

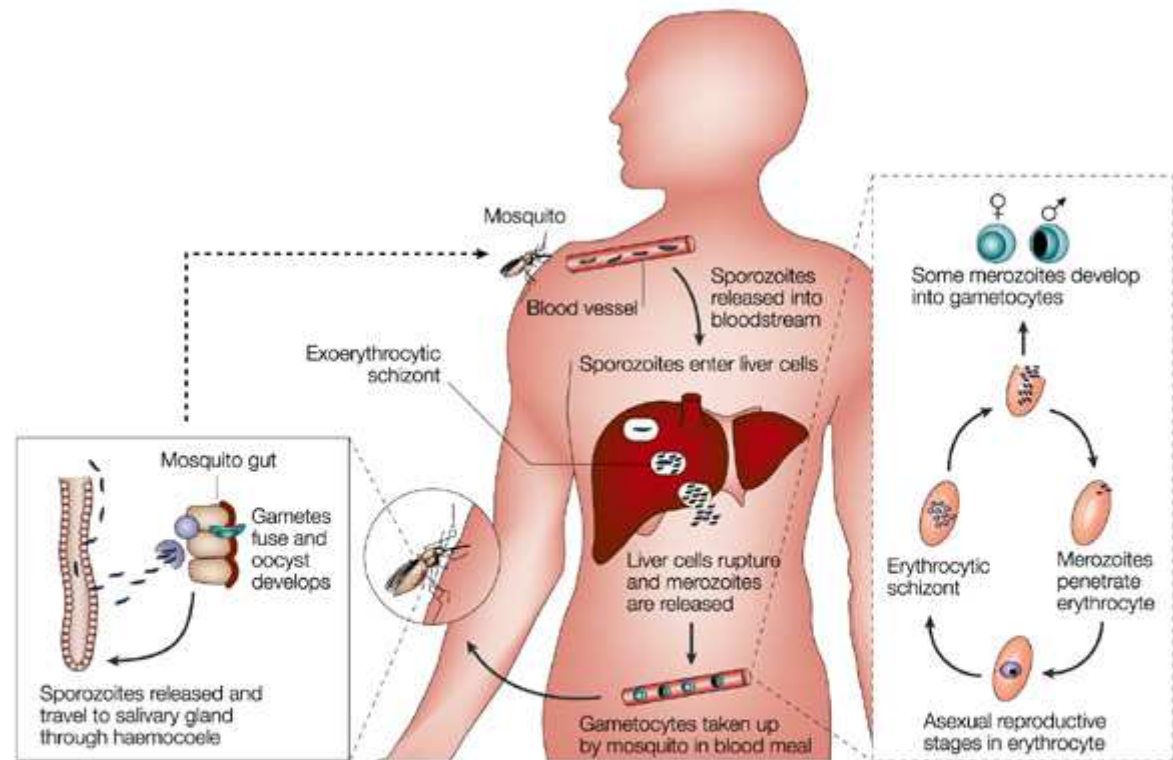




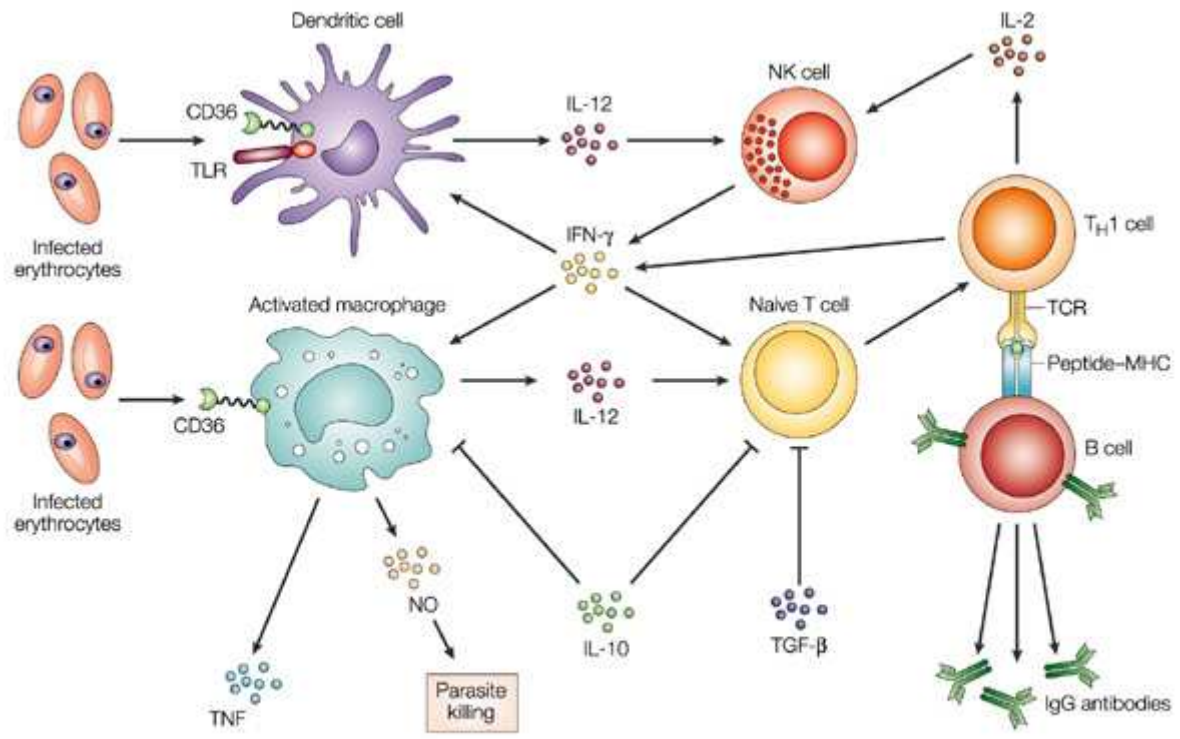
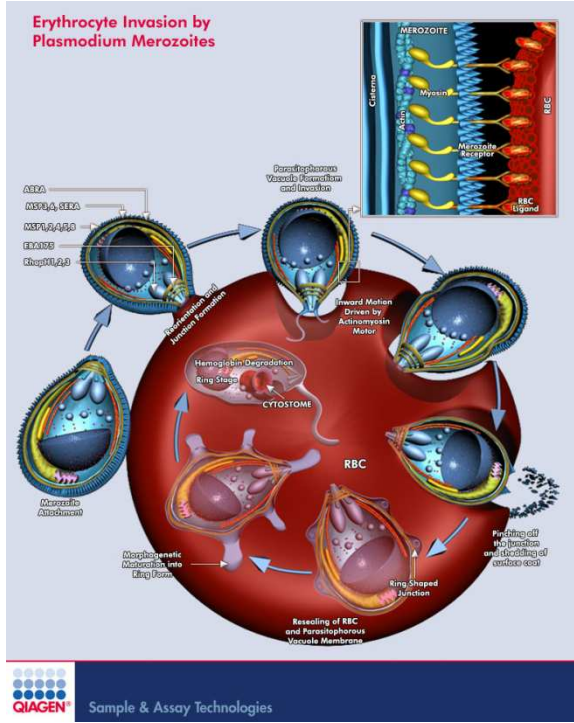


# Plasmodium falciparum

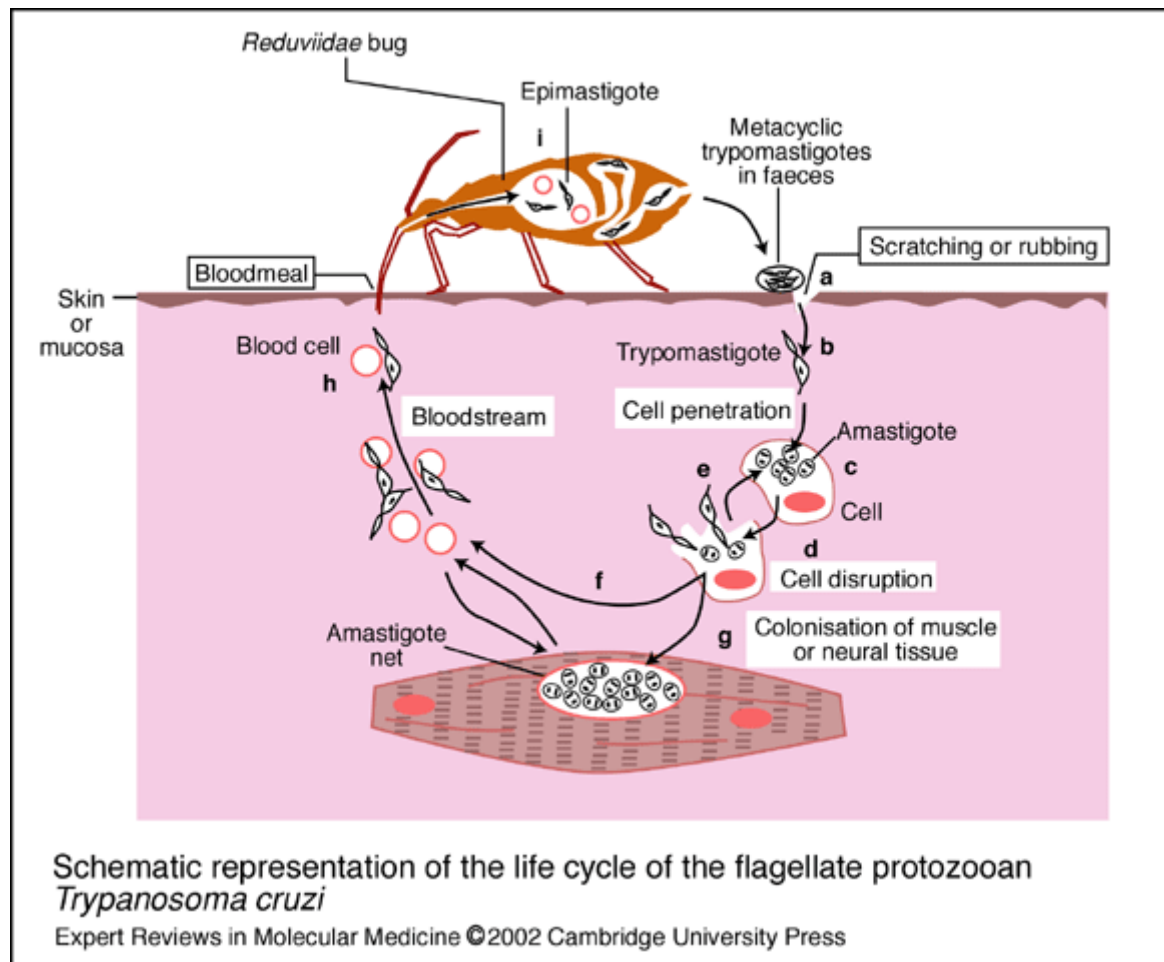
El PALUDISMO O MALARIA puede ser causada por una o varias de las diferentes especies de Plasmodium: Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium malariae o Plasmodium ovale. Los vectores de esta enfermedad son diversas especies del género Anopheles.

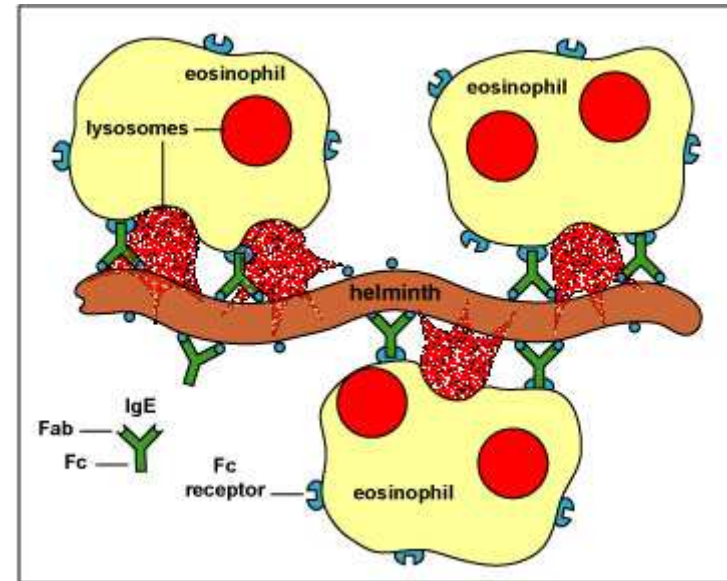


Nature Reviews | Immunology



# Trypanosoma cruzi





# HELMINTOS



# Helmintos

Parásitos obligados, completamente adaptados, que producen enfermedad subclínica y leve

- Inmunodepresión
- Adaptación incompleta
- Invasión masiva

Enfermedad AGUDA

\* MORBILIDAD

~~\* MORTALIDAD~~

# MECANISMOS INMUNOLÓGICOS CONTRA HELMINTOS

## RESISTENCIA NATURAL

### Factores del PARÁSITO

- presencia de diferentes estadios intraespecie
- competencia interespecie

### Factores del HOSPEDADOR

- edad
- sexo
- constitución genética
- raza
- nutrición

Hormonal

## MECANISMOS INMUNOLÓGICOS

### Inmunidad innata

- INFLAMACIÓN

### Inmunidad adquirida

- HUMORAL
- CELULAR



# Inmunidad ADQUIRIDA

- Objetivos {
1. Penetración de la cutícula
  2. Ataque en puntos débiles de la superficie

++++ R.I.H.

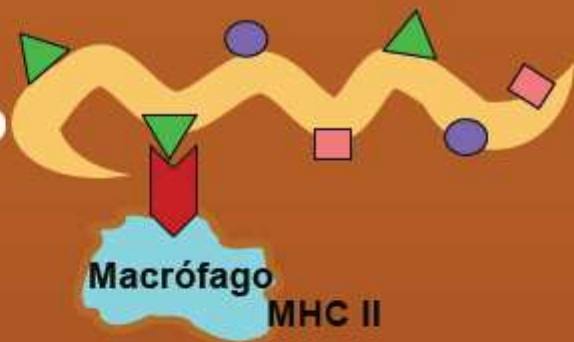
LTh<sub>2</sub>

R.I.C.

LTh<sub>1</sub>

# ++++ R.I.H.

## PRIMER CONTACTO



● ▼ ■ Antígenos del parásito

LTh1

Infestación crónica

LTh2

IL-4  
IL-10  
IL-13

Eosinófilos

Cél. cebadas

LB

Ig M IgG Ig A Ig E

Fijación a cél. cebadas



DEGRANULACIÓN

- **Acción DIRECTA**
  - a. neutralización de enzimas larvarias
  - b. bloqueo de poros bucal y anal
  - c. inhibición de la ecdisis y desarrollo larvario

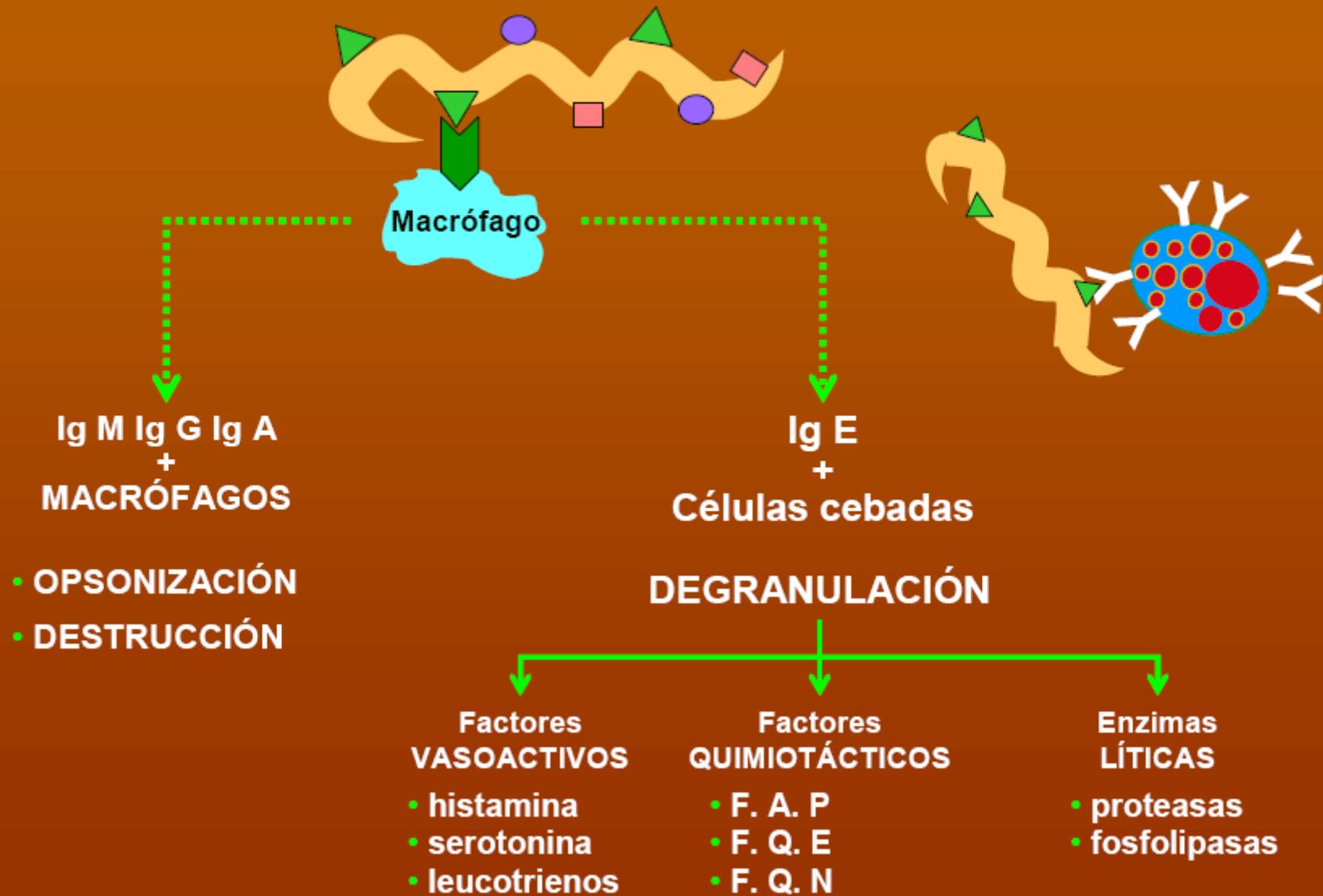
- **Acción INDIRECTA**
  - Opsonización → macrófagos
  - Fijación eosinofílica

- enzimas líticas
- eicosanoides
- citocinas (IL, TNF)
- radicales de oxígeno (explosión respiratoria)



++++ R.I.H

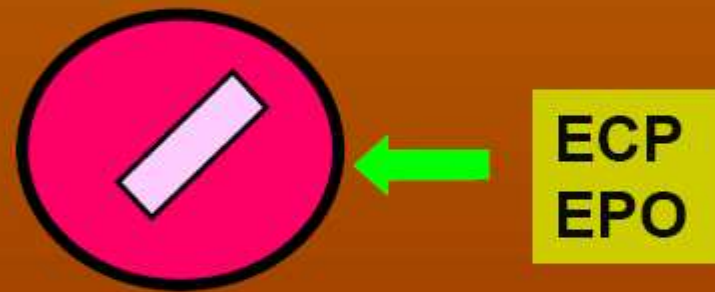
## SEGUNDO CONTACTO



## CONCLUSIÓN

### ENZIMAS EOSINOFÍLICAS Y DESTRUCCIÓN DE PARÁSITOS

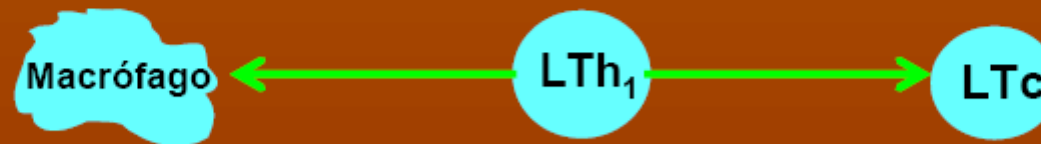
- ✓ Los eosinófilos se unen a los parásitos por receptores Fc propios, liberando el contenido de sus gránulos sobre la cutícula de los gusanos



- ✓ Proteína catiónica ( ECP): tóxica para la cutícula de parásitos
- ✓ Peroxidasa (EPO): cumple función antiparasitaria, al producir metabolitos del O<sub>2</sub> (superóxido, peróxido de hidrógeno y otros radicales libres)

# R.I.C.

- En general POCO EFECTIVA
- Puede ser funcional en determinadas circunstancias:
  - ✓ Helmintos con gran penetración en la mucosa.
  - ✓ Helmintos con períodos prolongados en tejidos (*Trichinella*, *Trichostrongylus*).
  - ✓ Helmintos con estadios incapaces de modular las inmunorreacciones del hospedador (quistes muertos de *Taenia solium*).

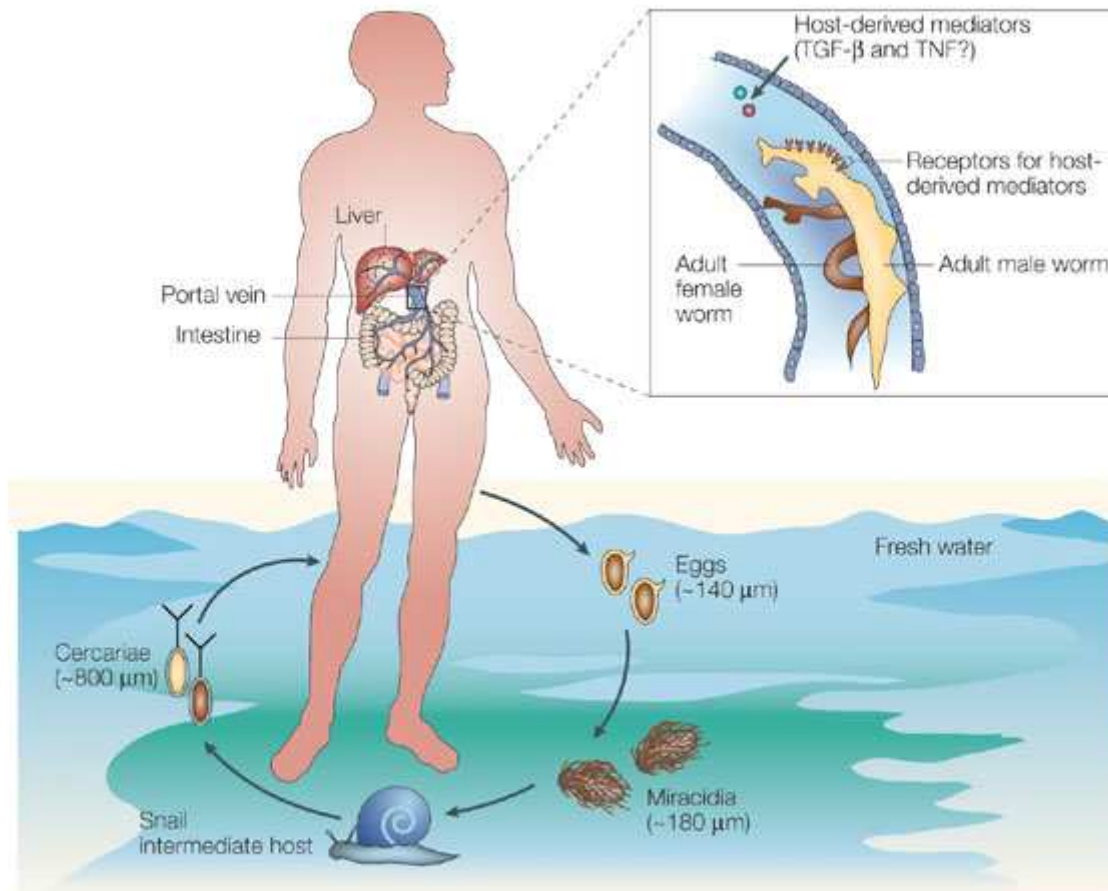


Dos mecanismos:

- Hipersensibilidad tardía: GRANULOMAS
- Citotoxicidad directa

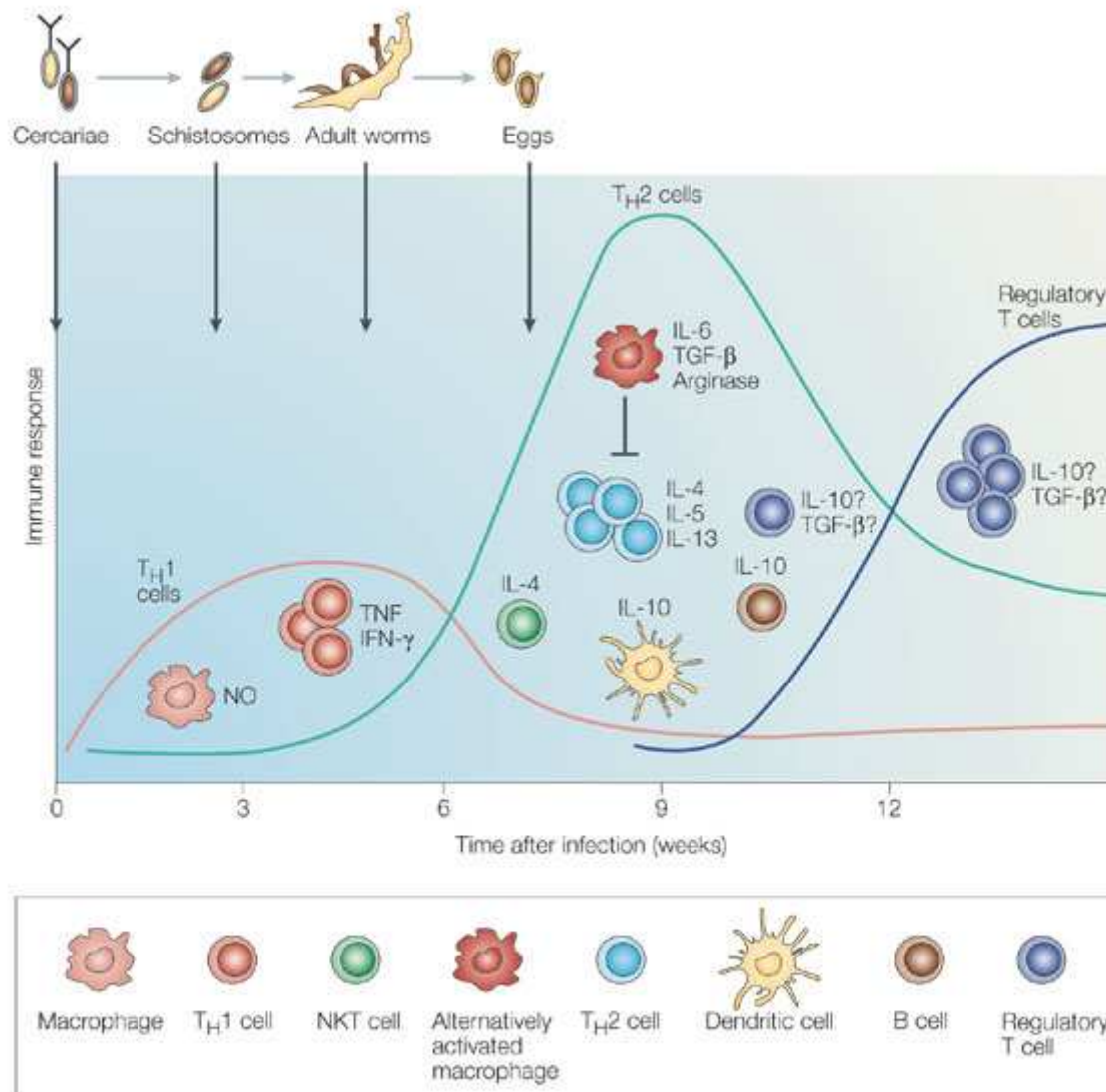


# Schistosoma sp



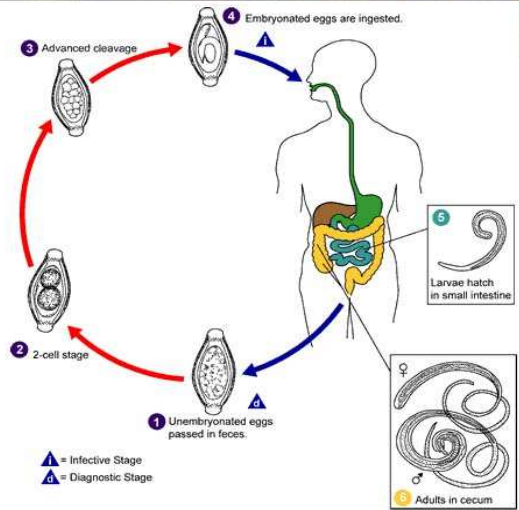
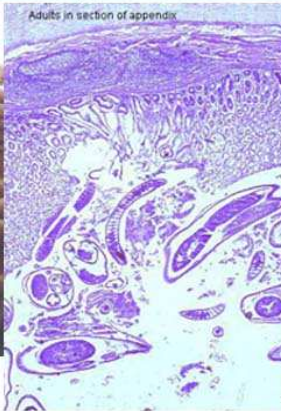
Infection of humans with *Schistosoma mansoni* is initiated by **cercariae, which burrow into the skin, transform into schistosomula, enter the vasculature and migrate to the portal system, where they mature into adult worms.**

*S. mansoni* adult worms mate in the blood vessels. The eggs, which have tough shells, are released by female parasites within the vasculature; they then cross the endothelium and basement membrane of the vein and traverse the intervening tissue, basement membrane and epithelium of the intestine (*S. mansoni* and *Schistosoma japonicum* eggs) or bladder (*Schistosoma haematobium* eggs) en route to the exterior. The passage of eggs to the outside depends on the host immune response. After they have reached fresh water, the eggs release a free-swimming larva (known as the miracidium), which actively seeks and penetrates its intermediate snail host. Asexual reproduction in the snail produces thousands of infective cercariae, which can then infect humans



After infection with *Schistosoma mansoni*, the initial immune response that develops is a **T helper 1 (T<sub>H</sub>1)-cell response**. As the worm develops and eggs are deposited, **natural killer T (NKT) cells are activated**, dendritic cells produce more interleukin-10 (IL-10) and less IL-12, and a **T<sub>H</sub>2-cell response develops**.

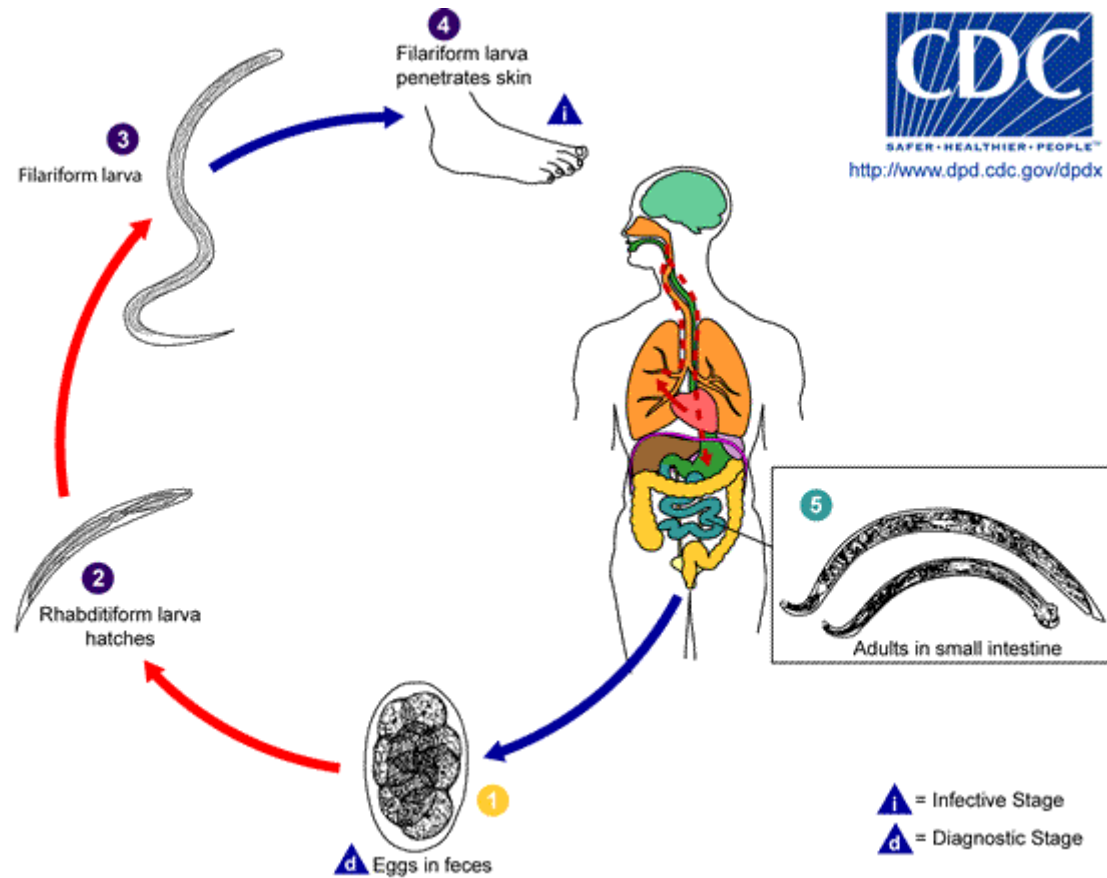
In addition, both B1 and B2 cells produce IL-10, in response to egg-derived antigens and worm-derived antigens, respectively. Furthermore, populations of alternatively activated macrophages and regulatory T cells also develop.



# Trichuris trichiuria



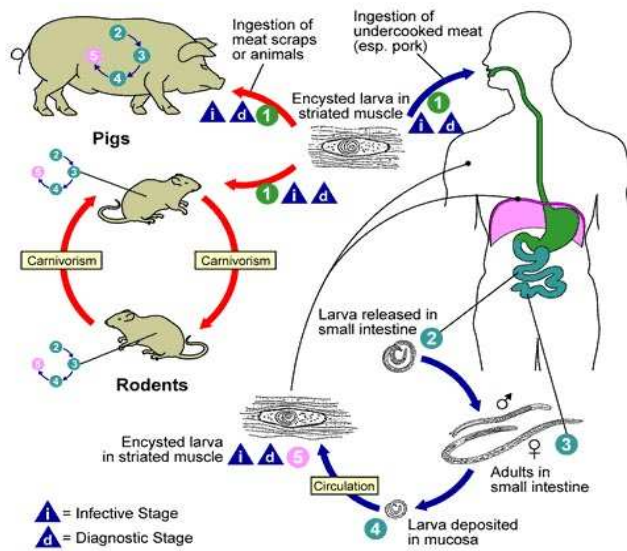
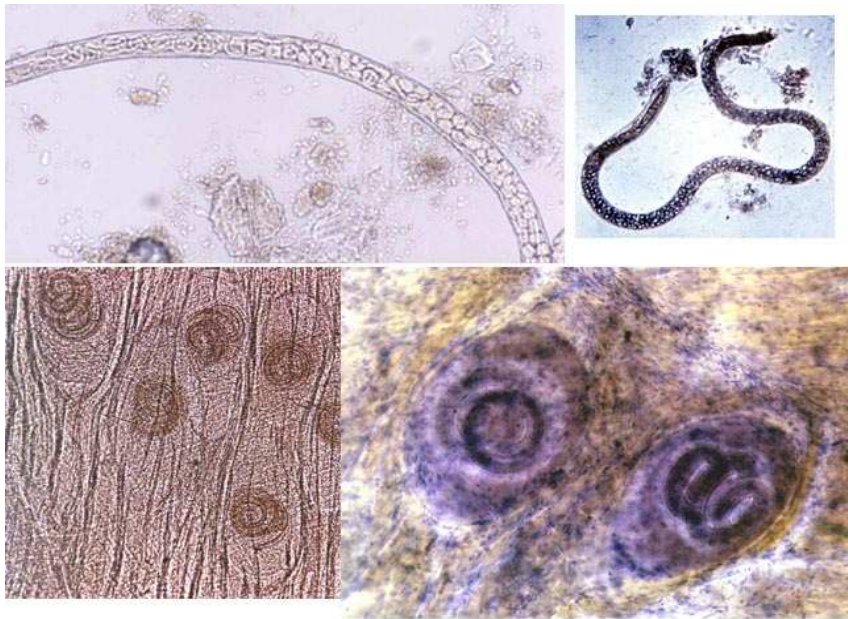
# Ancylostoma duodenale (uncinaria)



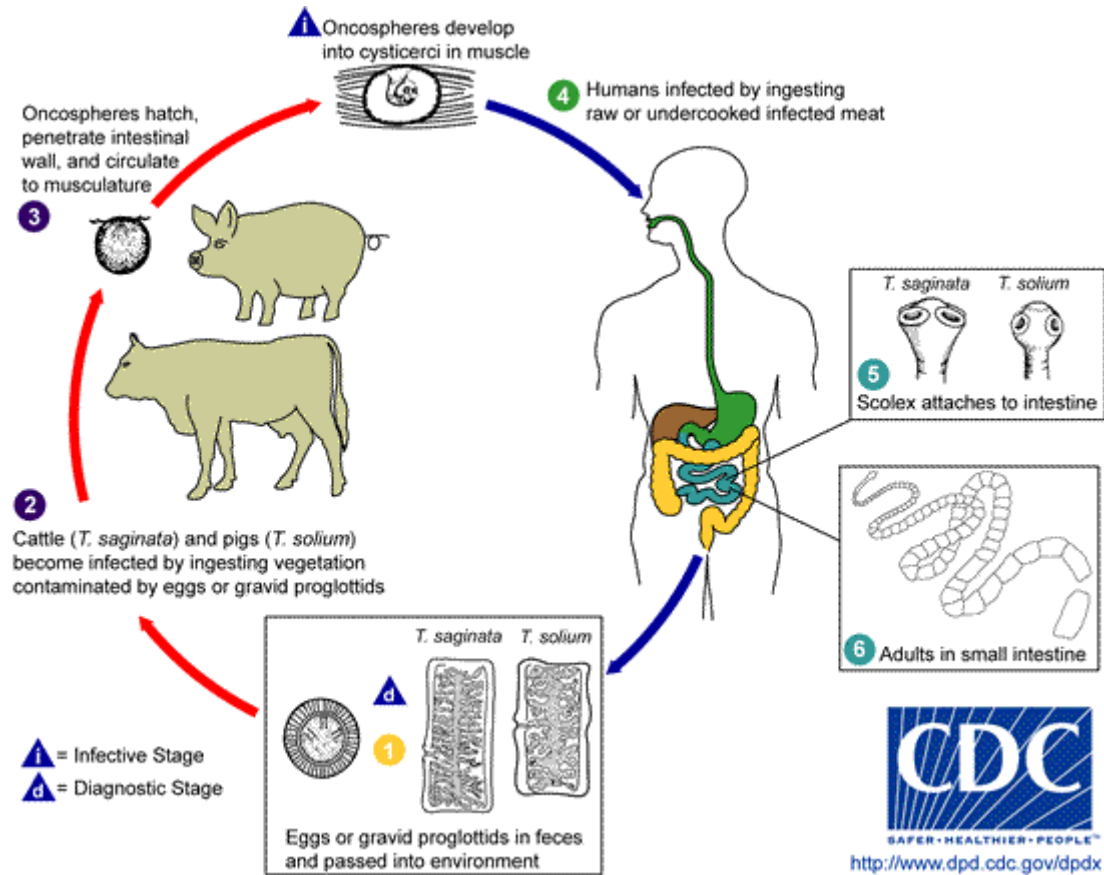
**Ancylostoma Sp.**



# Trichinella spiralis



# Taenias spp

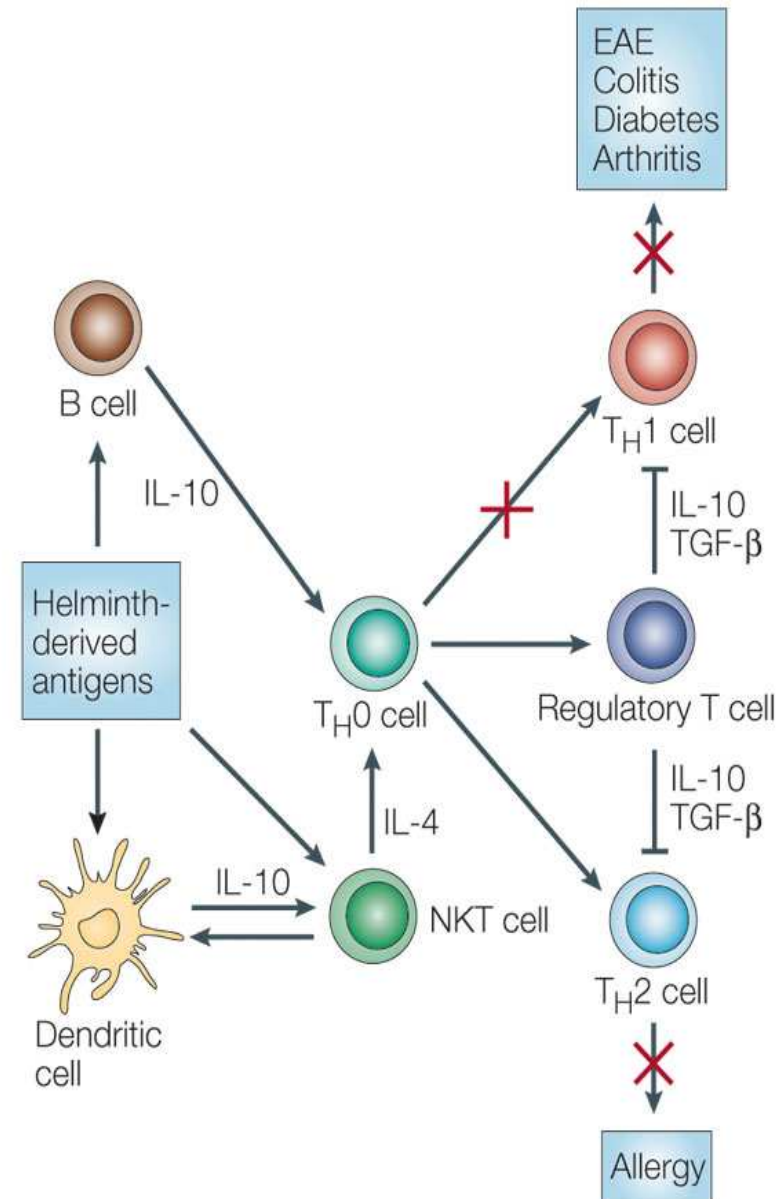


# Los helmintos y su relación con ALERGIA Y AUTOINMUNIAD

Table 1 | **Infectious agents, or their products, that prevent autoimm**

Agent or product	Autoimmune disease
<i>Schistosoma mansoni</i>	Type 1 diabetes Experimental allergic encephalomyelitis Graves' thyroiditis
<i>Schistosoma mansoni</i> eggs	Type 1 diabetes Experimental allergic encephalomyelitis Experimental colitis
Soluble <i>Schistosoma mansoni</i> egg and worm products	Type 1 diabetes
<i>Hymenolepis diminuta</i>	Experimental colitis
<i>Acanthocheilonema viteae</i> secreted product (ES-62)	Collagen-induced arthritis
<i>Trichuris suis</i>	Crohn's disease
<i>Heligmosomoides polygyrus</i>	Inflammatory bowel disease
<i>Trichinella spiralis</i>	Experimental colitis
<i>Trypanosoma brucei</i>	Collagen-induced arthritis
<i>Mycobacterium bovis</i>	Type 1 diabetes Experimental allergic encephalomyelitis
<i>Mycobacterium avium</i>	Type 1 diabetes
<i>Streptococcus sanguinis</i> *	Collagen-induced arthritis
<i>Bordetella pertussis</i>	Experimental allergic encephalomyelitis

\*Previously known as *Streptococcus sanguis*.





**RESUMIENDO..**



# Respuestas específicas a parásitos

Varían según el tipo de parásito

- **Protozoos:**

- Sobreviven en el interior de las células.
- Respuesta similar a las bacterias intracelulares y virus.

- **Metazoos (helmintos)**

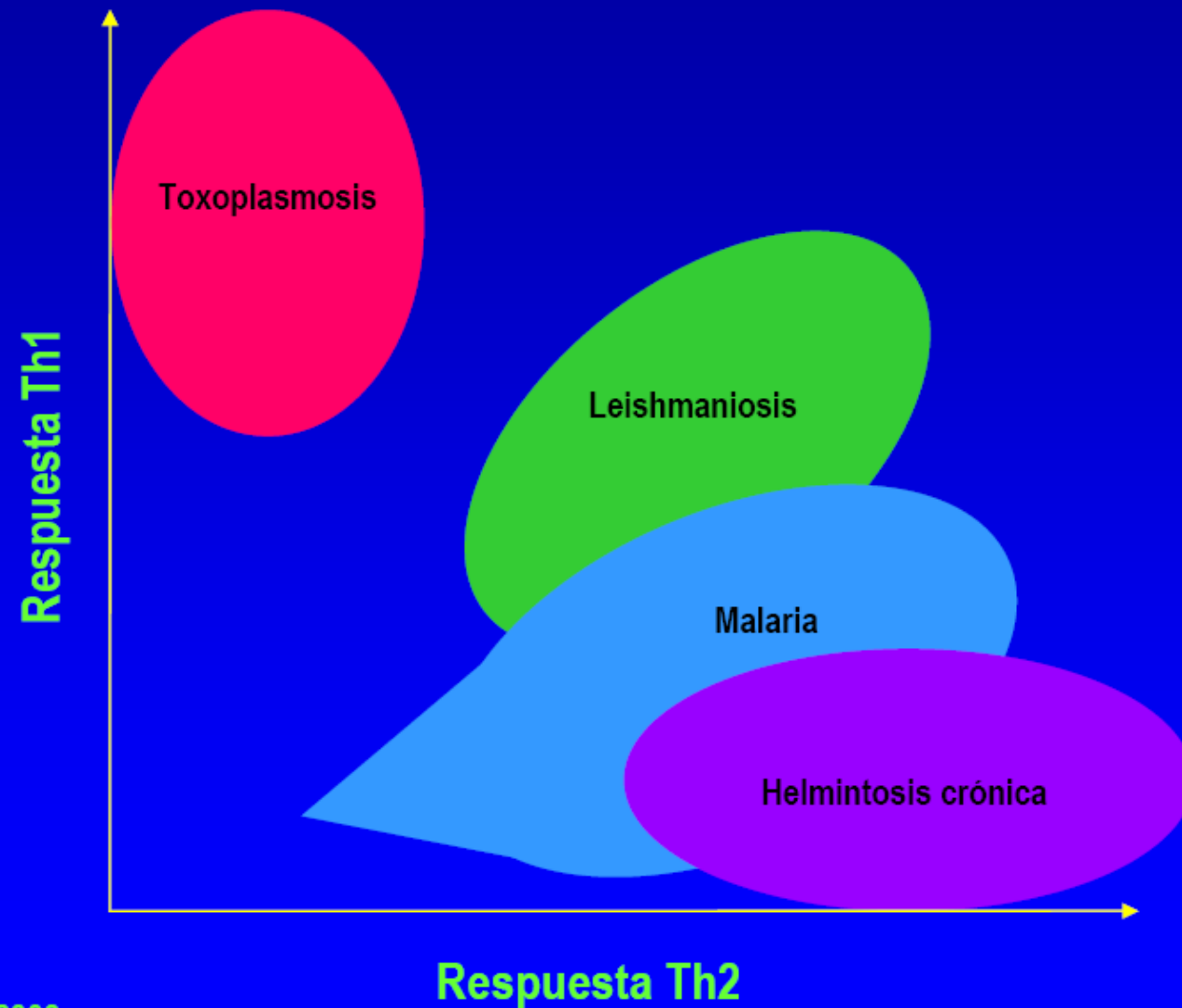
- Sobreviven en espacios extracelulares.
- Su eliminación depende de la respuesta de anticuerpos.

# Mecanismos que regulan la polarización Th1/Th2

- **Helmintos:** Th2, IgE, Eo, Mastocitos
- **Protozoos intracelulares:** Th1

# INFECCIONES PARASITARIAS: MECANISMOS DE RESISTENCIA

## INMUIDAD ADAPTATIVA EN LAS INFECCIONES PARASITARIAS



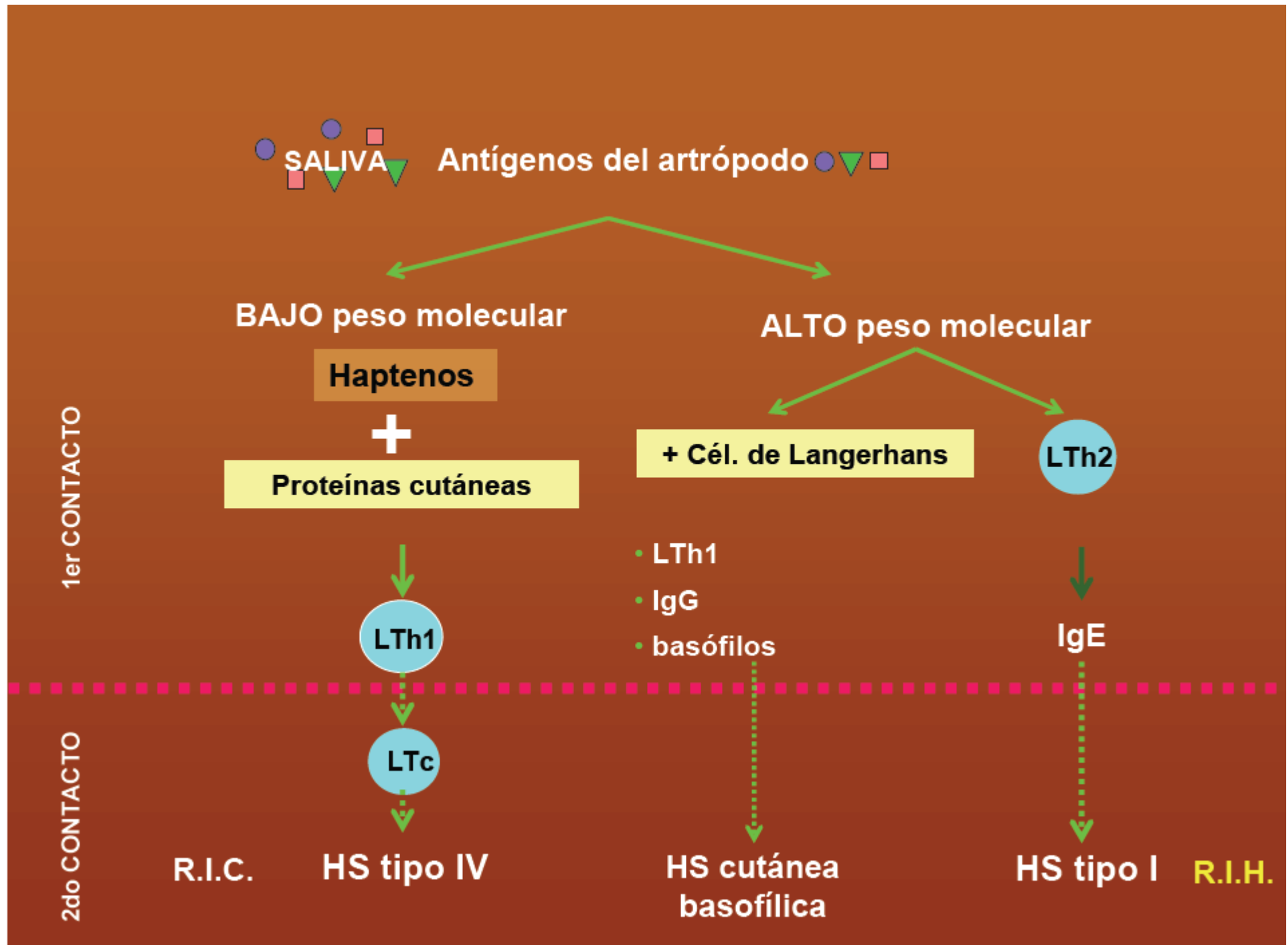
Adaptado de Garraud y col., 2003



	<b>EXTRACELULARES</b>	<b>INTRACELULARES</b>
<b>Respuesta predominante</b>	R. I. H.	R. I. C.
<b>Células “inductoras”</b>	LTh2	LTh1
<b>Citocinas mediadoras</b>	IL-4	IFN- $\gamma$
<b>Efecto</b>	Activación de LB y producción de anticuerpos.	Activación de macrófagos y LTc.
<b>Mecanismos principales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ opsonización y fagocitosis.</li> <li>■ activación del C' (vía clásica).</li> <li>■ ADCC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ fagocitosis.</li> <li>■ citotoxicidad directa.</li> </ul>

# INMUNIDAD CONTRA ARTRÓPODOS

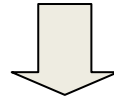






# **MECANISMOS PATOLÓGICOS DE LAS ENFERMEDADES PARASITARIAS**

**PARÁSITO**



**INICIO DEL  
PROCESO INFECCIOSO**

**1**



**INVASIÓN  
TEJIDOS**

**2**



**REPLICACIÓN  
Y  
DESTRUCCIÓN**

No producen toxinas  
extremadamente  
potentes como las  
bacterias

**3**



**ESTABLECIMIENTO DE  
LA ENFERMEDAD  
PARASITARIA**

Elaboración toxinas  
Lesión tisular mecánica  
Reacciones inmunopatológicas  
    Hipersensibilidad  
    Autoinmunidad  
Liberación de enzimas  
    Proteinasas  
    Fosfolipasas  
    Prot liticas s/neutrófilos

## HIPERSENSIBILIDAD

- **Hipersensibilidad tipo I:** *Trichomonas* (irritación e inflamación genital)
- **Hipersensibilidad tipo II:** *Babesia*, *Trypanosoma* (anemia)
- **Hipersensibilidad tipo III:** *Trypanosoma* (vasculitis, glomerulonefritis)
- **Hipersensibilidad tipo IV:** *Toxoplasma*

# **Producen infecciones crónicas**

- Débil inmunidad innata
- Alta capacidad evasora
- Resistencia a la respuesta específica
- Respuesta inmunitaria crónica
- Lesión tisular



Mosquito -el flebótomo llamado *Lutzomyia longipalpis*-

# Leishmaniasis



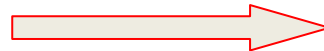


# RESPUESTA INMUNE

1



**Destrucción celular o tisular**



2



**Inicio Enfermedad clínica**



**Mantenimiento  
Enfermedad clínica  
(Supervivencia del parásito)**

**Mantenimiento enfermedad clínica ⇒ Supervivencia del parásito**

**Supervivencia del parásito ⇒ EVASIÓN DE LOS MECANISMOS INMUNES**



# **EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE**



Illustration: Don Smith

# PROTOZOOS

## 1.- Evitar el reconocimiento

- ❑ **Secuestro anatómico:** intracelulares (**Plasmodium sp, Toxoplasma gondii**), quistes (**Entamoeba**)
- ❑ **Enmascaramiento de antígenos (mimetismo):** Adquiere una cubierta con proteínas del huésped
- ❑ **Variación de antígenos de superficie:** Cambios específicos de estadio, variación continua de los antígenos de superficie, polimorfismo antigénico, liberación de su cubierta. **Trypanosoma brucei, Plasmodium sp, Giardia lamblia.....**
- ❑ **Convergencia (selección) en el tipo de antígenos**
  - ✓ Producción de antígenos muy semejantes a ciertas proteínas de su huésped
  - ✓ Producción de antígenos que no estimulan el sistema inmune (manchas ciegas)
  - ✓ Producción de antígenos fugaces (Ag que se regeneran cada pocas hs)
  - ✓ Producción de antígenos solubles

## 2.- Alteración de las respuestas inmunes

- ❖ Alteración de la recirculación linfática: **filariasis linfática**
- ❖ Inhibición de respuestas inmunes inducción de inmunosupresión: **Plasmodium sp, Trypanosoma cruzi**

## 3.- Resistencia a mecanismos efectores

- ❖ Complemento: activación (**T. gondii**), opsonización (**T. cruzi**), acción lítica (**L. major**)
- ❖ Lisis por macrófagos: Entrada por medio de receptores que no provocan estallido respiratorio, inhibición de la capacidad lítica.
- ❖ Anticuerpos : IgM (no tiene actividad citotóxica) bloquea la respuesta efectora de IgG pero no de IgE

# **EVASIÓN RESPUESTA INMUNE: parásitos intracelulares**

***Leishmania sp....***

**Evitan MUERTE INTRACELULAR en células altamente especializadas  
(MACRÓFAGOS)**

***Toxoplasma gondii,.....***

**Prevención de la FUSIÓN FAGOLISOSOMAL....**

**Resistencia a la DESTRUCCION en el fagolisosoma (enzimas  
lisosómicos)**

**SOBREVIVEN y además:**

**SE REPLICAN en el fagosoma o en el fagolisosoma y  
se extienden a otras regiones**

- La primera estrategia para evitar el reconocimiento al que son susceptibles en el medio extracelular es adoptar **un estilo de vida intracelular** como lo hacen *T cruzi*, *T gondii* y *Leishmania*, además de los estadios intrahepáticos de *Plasmodium*...
- ....una vez dentro de las células tienen que evitar la lisis por enzimas lisosomales y metabolitos tóxicos.



<b>Parásitos</b>	<b>Principales estrategias de evasión</b>	<b>Resultado</b>
<i>Trypanosoma brucei</i>	Variación antigénica por VSG Alteración en células T y B Activación anormal de macrófagos Cambios en citocinas producidas por CD8 <sup>+</sup> Producción de un tipo de GP63	Evasión de la RI Inmunosupresión Macrófago anómalo T no responde Resistencia a C
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Aumento en la actividad fagocítica Anergia de células T Producción de IgM bloqueadora Produce mucina que induce anergia de células T humanas	>T CD8 <sup>+</sup> y < TDR y TIR Inmunosupresión Bloquea IgG inhibidores Suprime la respuesta de T, que es revertida por IL-2.

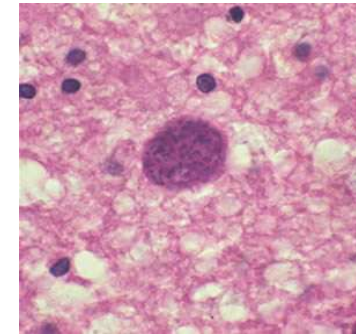
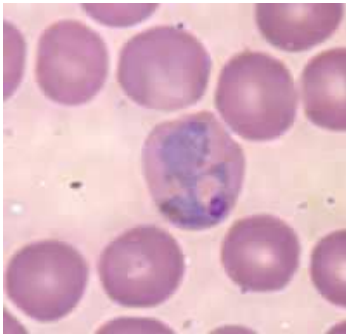
<i>Giardia lamblia</i>	Variación antigénica por VSP	Evasión de la RI
<i>Entamoeba histolytica</i>	<p>Inactiva el complemento</p> <p>Elimina complejos Ag-Ac de su cubierta</p> <p>Supresión de IMC</p> <p>Degradación de Acs por proteasas</p> <p>Liberación de productos que actúan sobre macrófagos; produce PG2</p> <p>Induce citocinas Th1</p>	<p>Evade la VAC</p> <p>Evade RI</p> <p>Inmunosupresión</p> <p>Evade respuesta humoral</p> <p>Incapacita función de macrófago</p> <p>Modula la RI</p>
<i>Plasmodium falciparum</i>	<p>Variación antigénica y/o polimorfismo</p> <p>Adherencia de eritrocitos infectados al endotelio vascular</p> <p>Formación de anticuerpos bloqueadores</p> <p>Mimetismo molecular</p> <p>Anergia de células T</p> <p>Ligandos peptídicos alterados</p>	<p>Evasión de la RI</p> <p>Evita destrucción en bazo</p> <p>Bloquea Acs que inhiben la invasión de RBCs</p> <p>Altera reconocimiento inmune</p> <p>Inmunosupresión</p> <p>Altera funciones de células T de memoria</p>

Parásitos	Principales estrategias de evasión	Resultado
<i>Toxoplasma gondii</i>	<p>Formación de quistes, localización en sitios anatómicos inmunoprivilegiados</p> <p>Creación de vacuola parasitófora</p> <p>Cambio de antígenos durante diferenciación</p> <p>Regulación negativa de MHC clase II</p> <p>Estimulación de moléculas antiinflamatorias del hospedador</p> <p>Bloqueo de la transcripción de NFκB, fosforilación de MAPK, activación de STAT3</p>	<p>Evitar la RI</p> <p>Permite a taquizoitos residir y multiplicarse</p> <p>Evasión de RI</p> <p>Reduce presentación de Ag a T</p> <p>Control de la infección</p> <p>Mantener una relación H/P estable</p>
<i>Leishmania</i>	<p>Previene la producción de IL-12 en macrófago</p> <p>Infecta macrófagos sin producir IL-1</p> <p>Induce células T supresoras</p> <p>Péptidos repetitivos</p> <p>Inhibición de formación de fagolisosoma y enzimas proteolíticas del lisosoma</p>	<p>Bloquea la respuesta Th1 protectora</p> <p>Defectos en IMC</p> <p>Evaden RI</p> <p>Interfieren con maduración normal de una RI efectiva</p> <p>Evade los procesos proteolíticos en macrófago</p>

# Secuestro anatómico

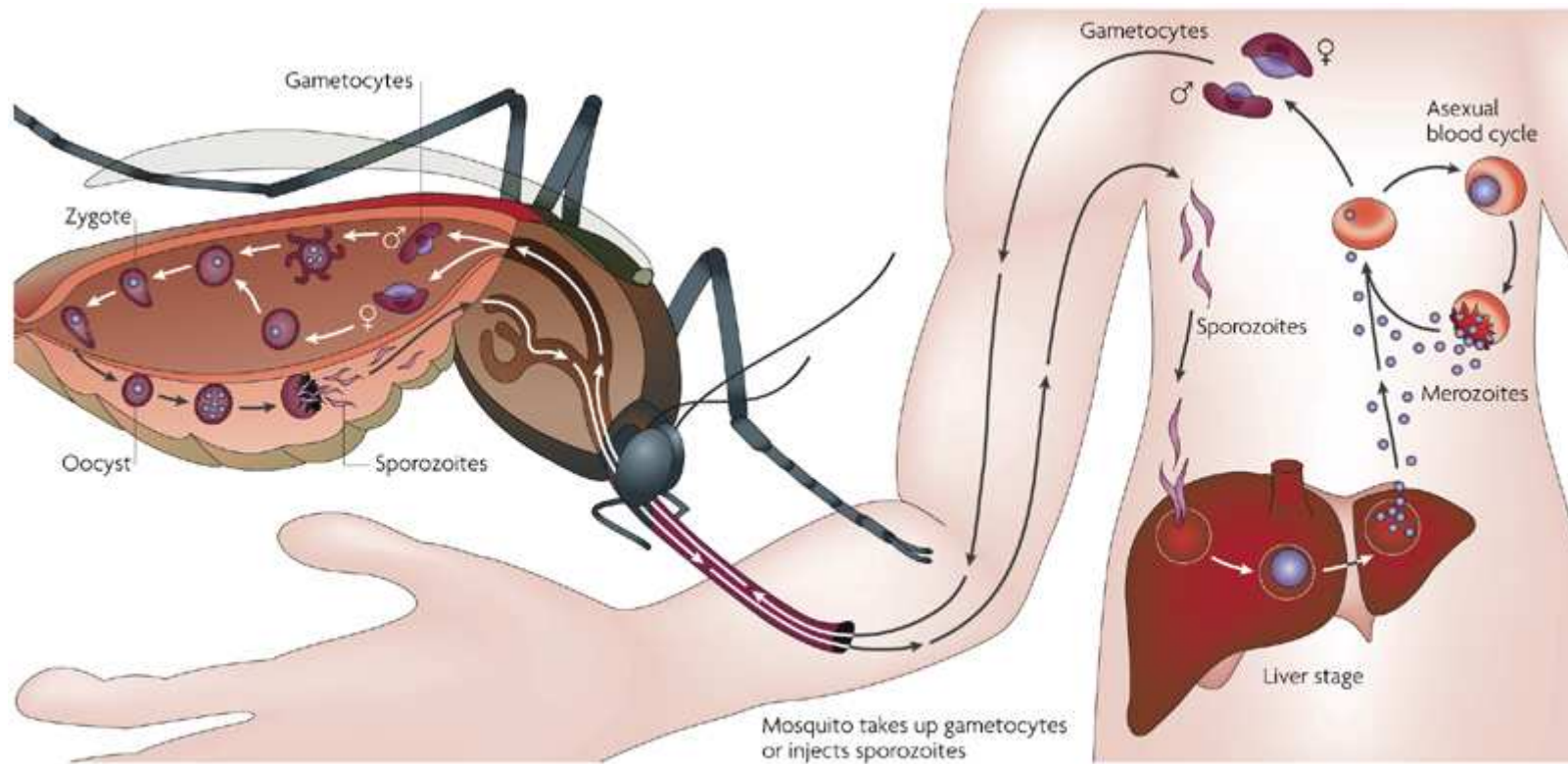
El objetivo del secuestro como estrategia de evasión inmune es esconderse del sistema inmune en nichos donde éste no puede penetrar o cuando lo hace puede ser frustrado.

**Plasmodium spp** tiene una etapa asexual intraeritrocitaria, al carecer los hematíes de moléculas de MHC I y II la presencia del *Plasmodium* *no será anunciada* al sistema inmune.



Otro protozoo intracelular que se oculta en sitios inmunológicamente privilegiados es **T cruzi**, *este parásito persiste dentro de tejido* cardíaco y tejido muscular a pesar de ser eliminado de la mayoría de otros tejidos; los miocitos infectados serían malos blancos para los Linfocitos T Citolíticos (CTL), pobremente accesibles para su homing y tendrían defectos intrínsecos en los mecanismos de eliminación inducidos por el sistema inmune. Un modelo similar se argumenta para explicar la persistencia de **Leishmania** *en fibroblastos y DC*.

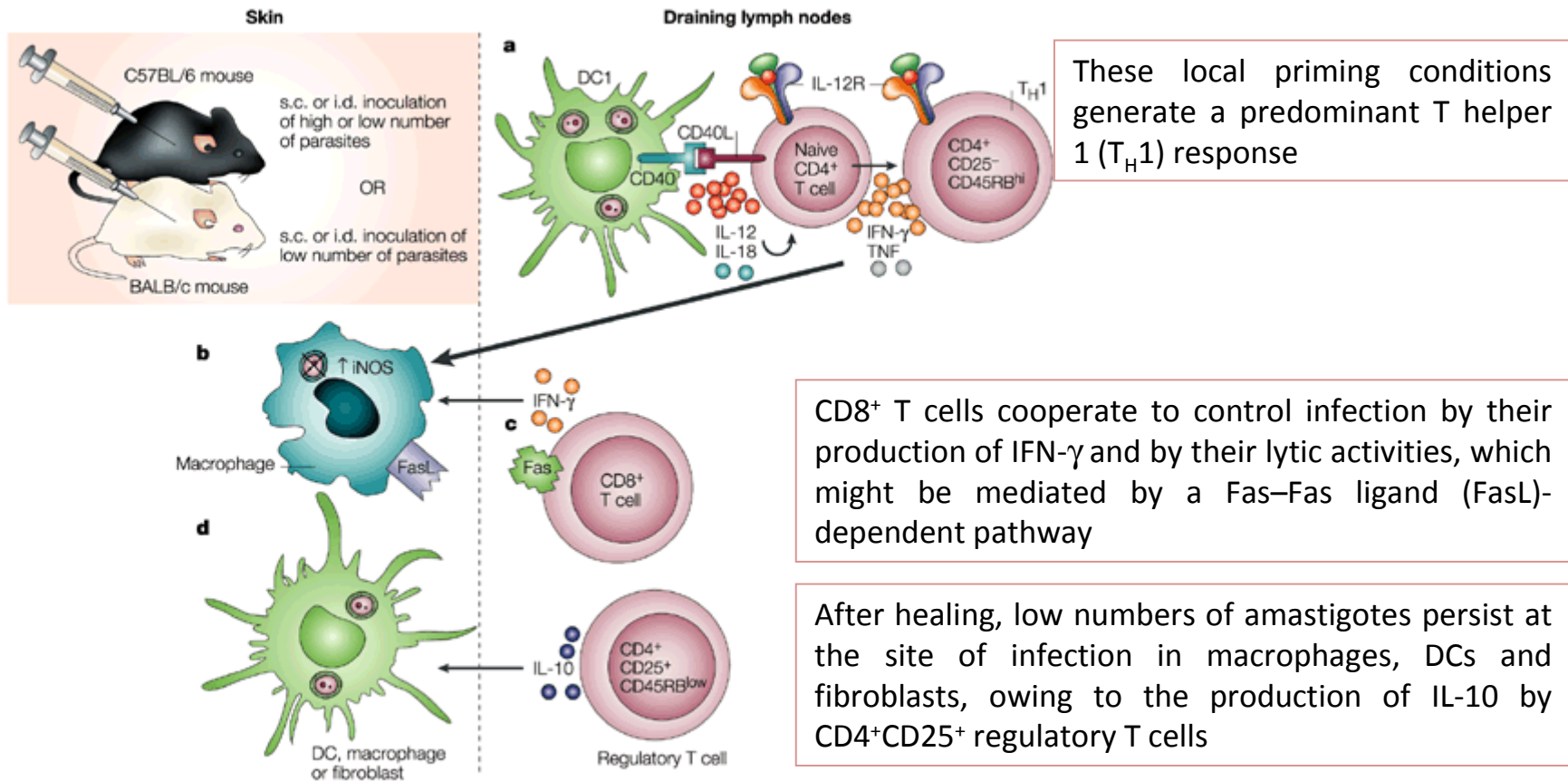
# Plasmodium falciparum



Nature Reviews | Genetics

# Latencia

- La **latencia** se alcanza cuando un determinado organismo deja de reproducirse para esconderse del sistema inmune, el objetivo de esto es minimizar la cantidad de antígenos que podrían ser reconocidos....
- En formas clínicas y experimentales de **leishmaniasis**, un pequeño número de organismos viables persiste dentro de tejido linfoide y dentro del sitio de la antigua lesión después de la cura espontánea.
- En zonas de infección crónica hay una alta frecuencia de **LTCD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>/CTLA-4<sup>+</sup>**.
- La activación de estas células es indudablemente aprovechada por *Leishmania para prolongar* su sobrevivencia pero también tiene un efecto beneficioso al modular la inmunopatología de la enfermedad.

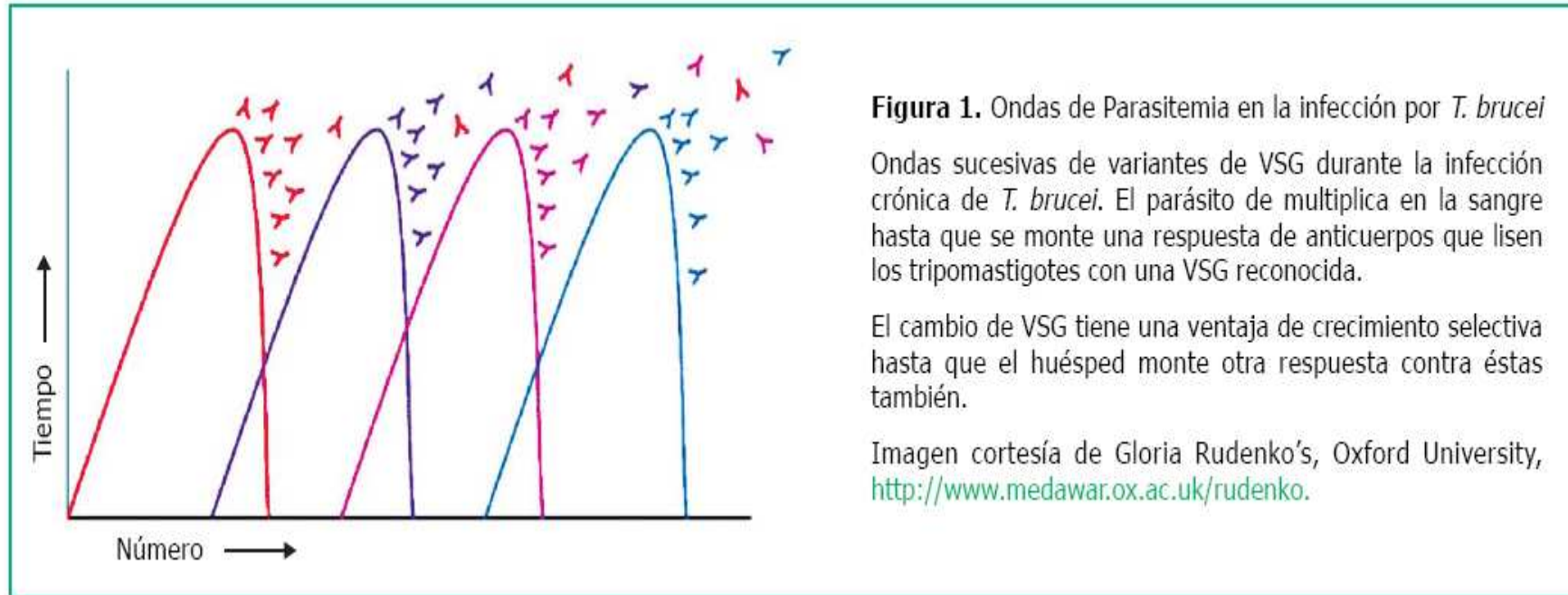




# Variación antigénica

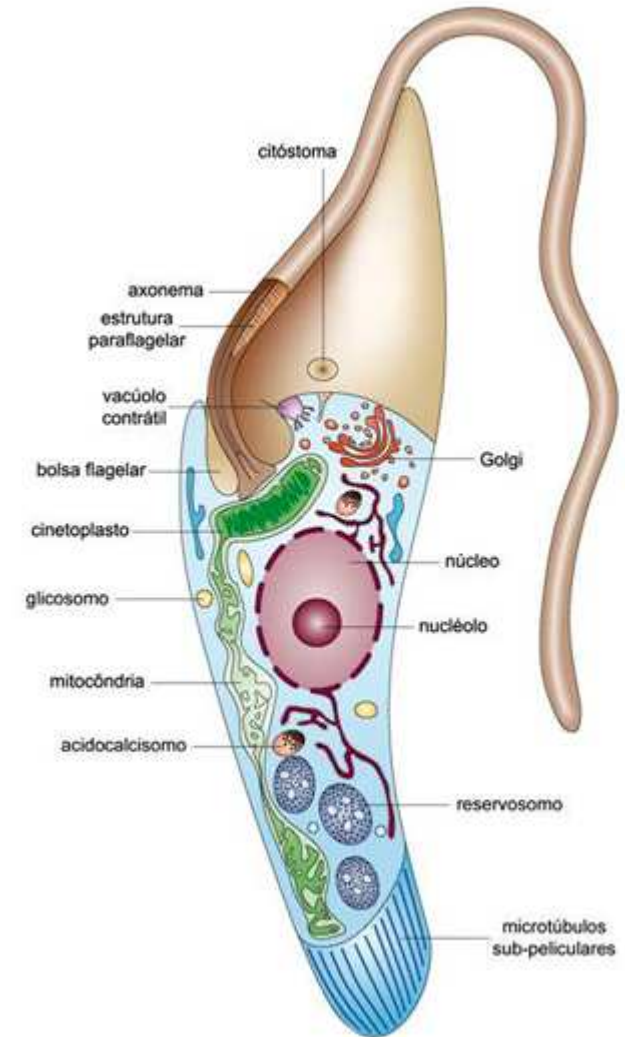
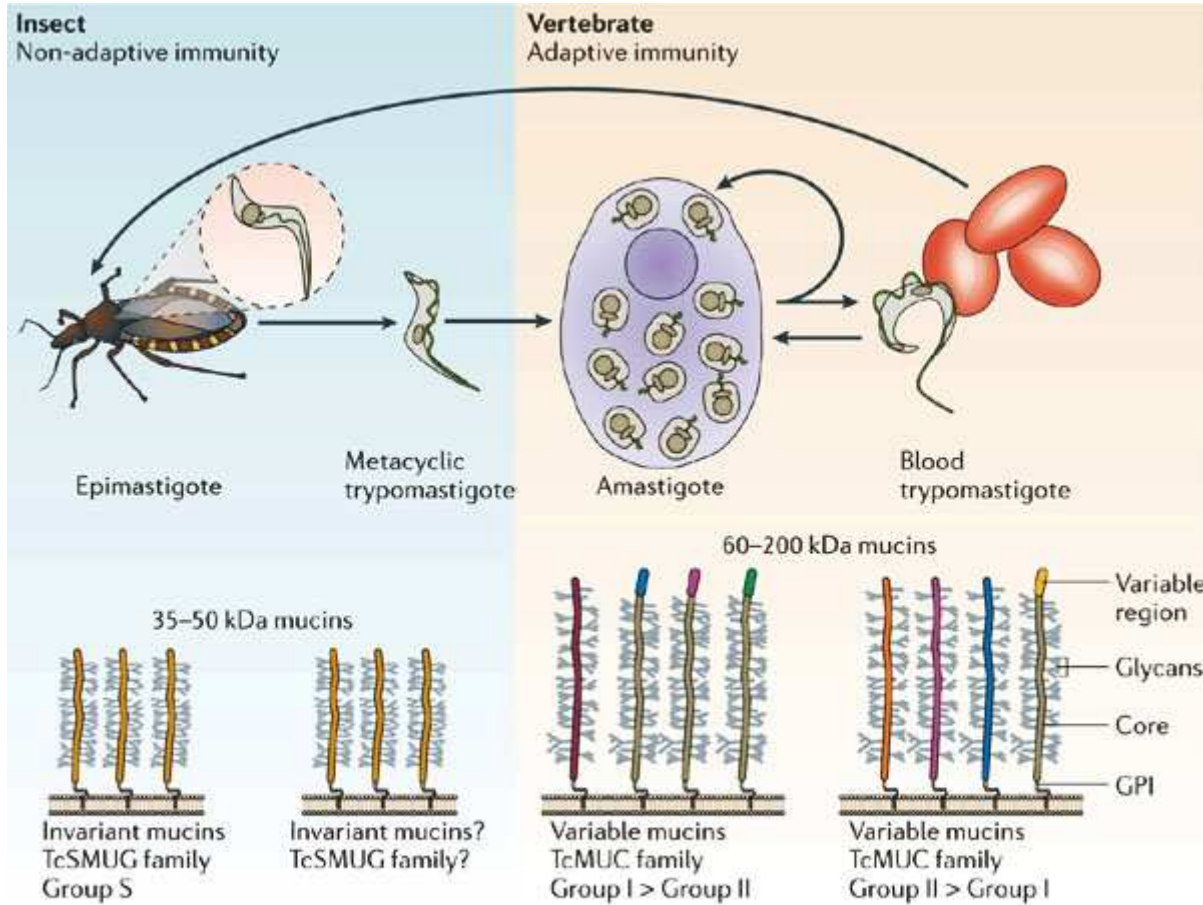
- *T. brucei* → VSG o Glucoproteínas específicas de variante
- *G. lamblia* → VSP (*VSPs, variant-specific cysteine-rich zinc finger proteins*)

# Variación antigénica: escape a la acción de los anticuerpos

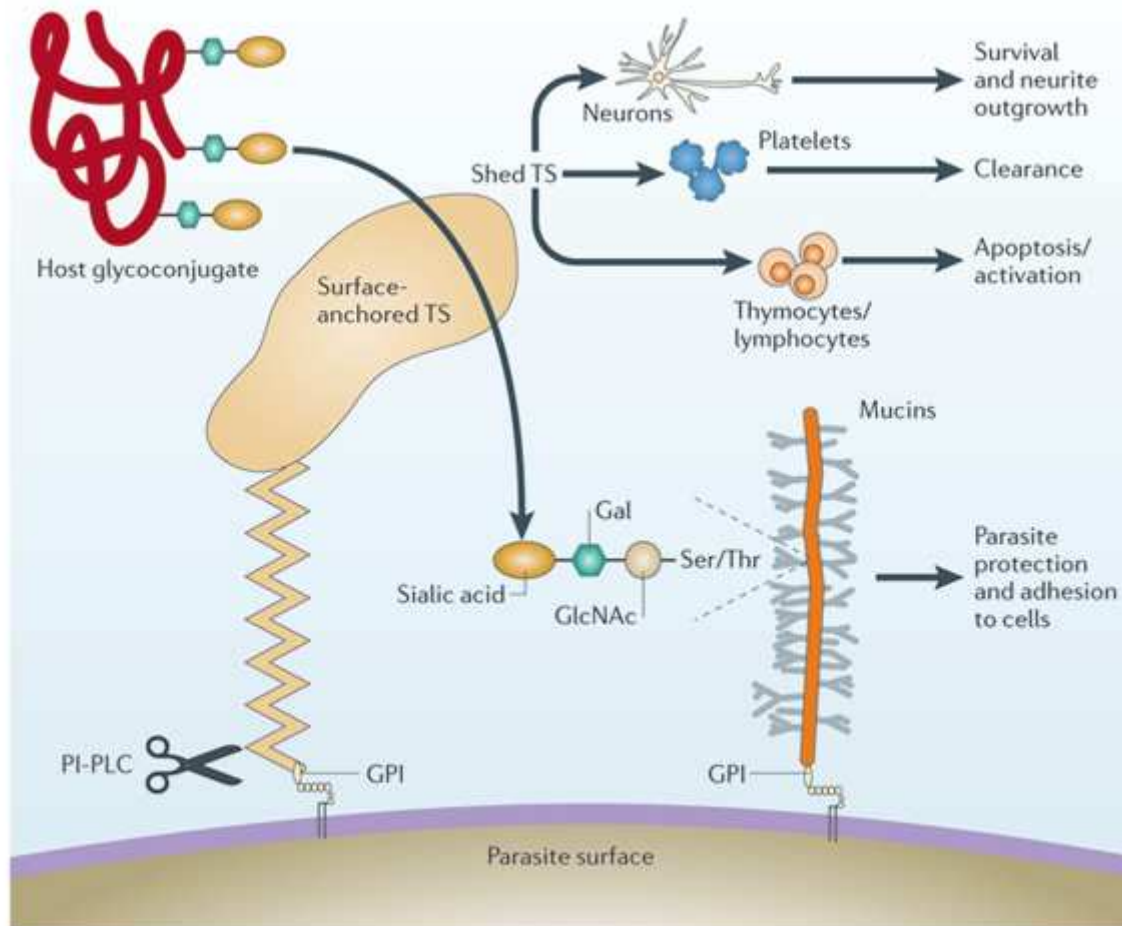


La variación antigénica es un importante y vital mecanismo de supervivencia en algunos protozoos como *T. brucei*, *Giardia* y *malaria*

# T cruzi y variación antigénica



# T cruzi y trans-sialidasa



Los niveles de actividad de la transialidasa son altos en las formas infectantes (tripomastigotos celulares), bajos en las formas de diferenciación presentes en el insecto vector (tripomastigotos metacíclicos y epimastigotos) y no se detecta actividad biológica en las formas de replicación intracelular (amastigotos).

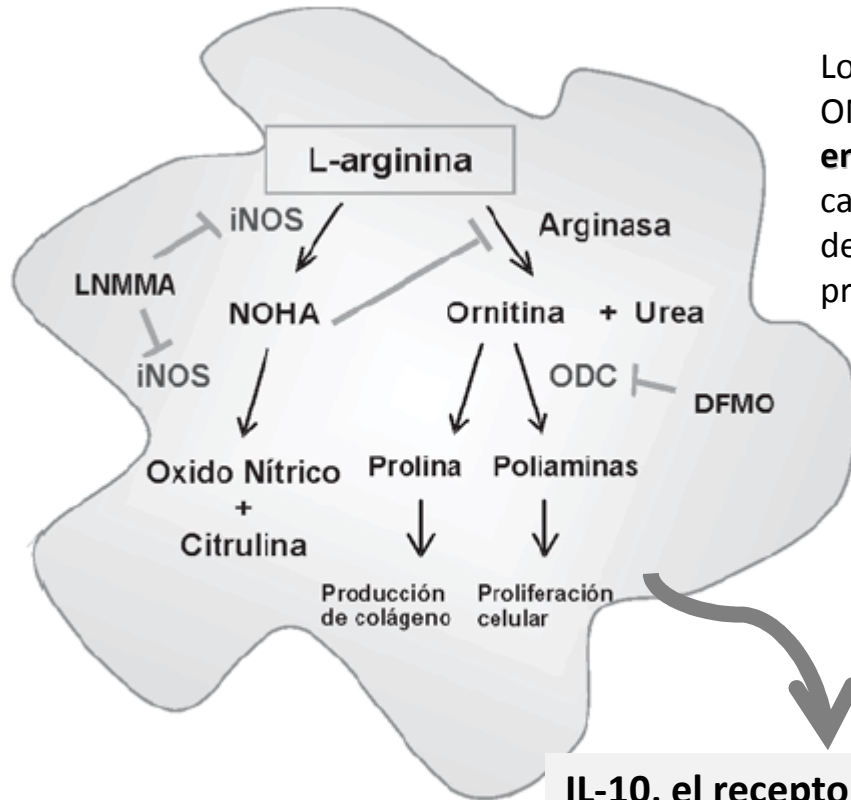
La **transialidasa de *T. cruzi***, es una enzima encargada de catalizar la transferencia de residuos de ácido siálico de las glicoproteínas y glicolípidos del huésped a la superficie de los tripomastigotos tisulares, liberada al medio extracelular por medio de una fosfolipasa C.

**La adquisición de residuos de ácido siálico es crítica para la supervivencia del parásito.**

Copyright © 2006 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Microbiology

## MΦ tratados con IL-4 asumen un "fenotipo de activación alternativa"

Los MΦaA, en contraste con los MΦaC, fallan en producir ON a partir de L-arginina, en virtud a la **inducción de la enzima arginasa** y estos MΦ tienen comprometida su capacidad para eliminar patógenos intracelulares. A través de arginasa se produce urea y ornitina, y luego poliaminas y prolina.

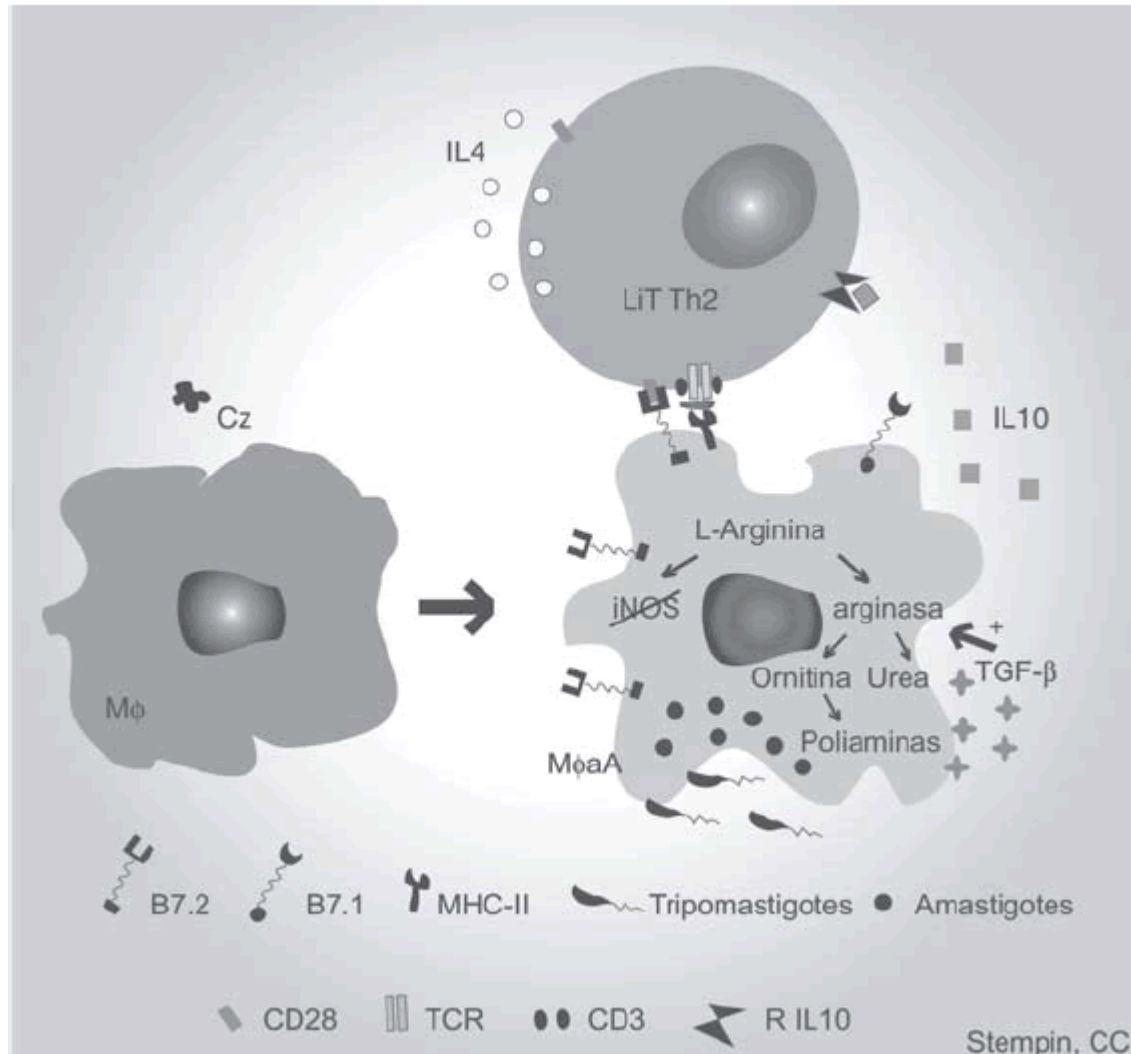
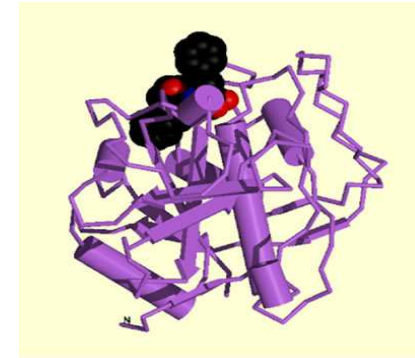


LNMMA: N-G-metil-L-arginina,  
DFMO: di-fluor-metil ornitina,  
ODC: ornitina decarboxilasa,  
NOHA: NG-hidroxi- L-arginina

**IL-10, el receptor antagonista de IL-1 (IL-1RA) y TGF-β**



# CRUZIPAÍNA activa al macrófago.....



Los MφaA ofrecen un ambiente propicio para que los amastigotes de *T. cruzi* se repliquen descontroladamente. Además los MφaA pueden favorecer el perfil Th2.

# Resistencia a mecanismos efectores

## Resistencia al ataque del complemento

- **T cruzi**: EPIMASTIGOTE susceptible a la VAC.
- **T cruzi**: TRIPOMASTIGOTE resistente a la VAC...
  - ❖ gp 160 = DAF
  - ❖ La unión de C3b a gp160 permite a una proteasa del parásito degradar este complejo y evitar lisis y opsonización.
- **T brucei**: produce la **gp63** que evade el efecto del complemento....



# HELMINTOS



# Evación de la respuesta inmune

## SISTEMA INMUNE

No produce resistencia totalmente exitosa a la infestación por helmintos



ADAPTACIÓN a existencia parasitaria obligada

## HELMINTOS

Superan o evaden la respuesta inmune



ADAPTACIÓN a los mecanismos defensivos del hospedador

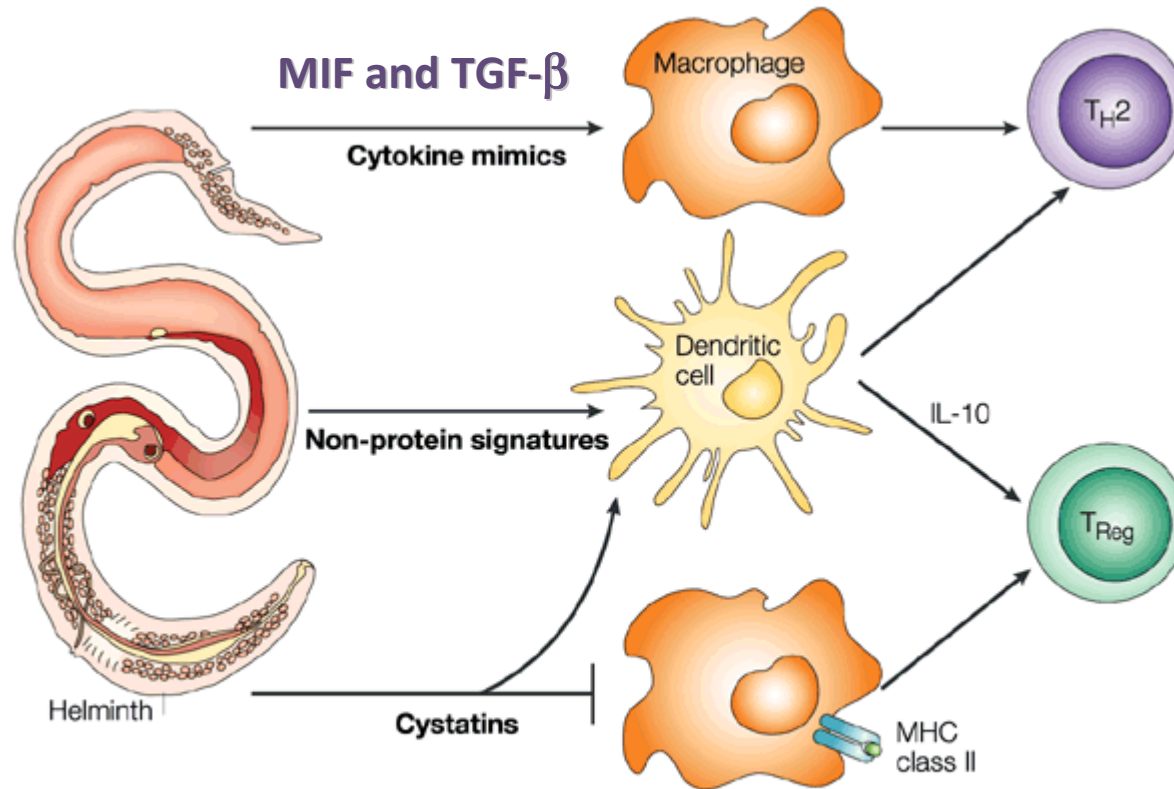
# Mecanismos de evasión

- ✓ **PÉRDIDA DE ANTIGENICIDAD** por selección natural (*Haemonchus*)
- ✓ **MIMETISMO MOLECULAR** de antígenos del hospedador (Plathelminetos)
- ✓ **ENMASCARAMIENTO** por adsorción de antígenos del hospedador (Tenias)
- ✓ **VARIACIÓN ANTIGÉNICA** (*Trichinella* cambia Ag cuticulares)
- ✓ **INMUNOSUPRESIÓN:**
  - Inducción de células supresoras específicas (Filarias)
  - Factores supresores (*Fasciola*, Filarias, Tenias, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus*)
  - Inmunosupresión inespecífica (*Trichinella*)
- ✓ **Descamación del glucocálix** (*Fasciola*)

<i>Schistosoma</i>	<p>Inducción de anticuerpos bloqueadores por los Ags de los huevecillos</p> <p>El tegumento del parásito adsorbe antígenos del hospedador (Ags de eritrocitos, clase I del MHC, complemento e Ig)</p> <p>Cambios estructurales en el tegumento</p>	<p>Bloquea la acción letal de IgE y subclases de IgG</p> <p>Su disfraz le permite evadir la RI</p> <p>Evasión de la RI</p>
<i>Cysticercus cellulosae</i>	<p>Producción de anexina B por <i>T. solium</i> causa apoptosis de eosinófilos</p>	<p>Prevención de ataque inmune por el hospedador</p>

- El quiste hidatídico de *Echinococcus granulosus* se cubre con la proteínas reguladora del complemento del hospedador, factor H y así bloquea el efecto del complemento.

# Alteración de la respuesta inmune

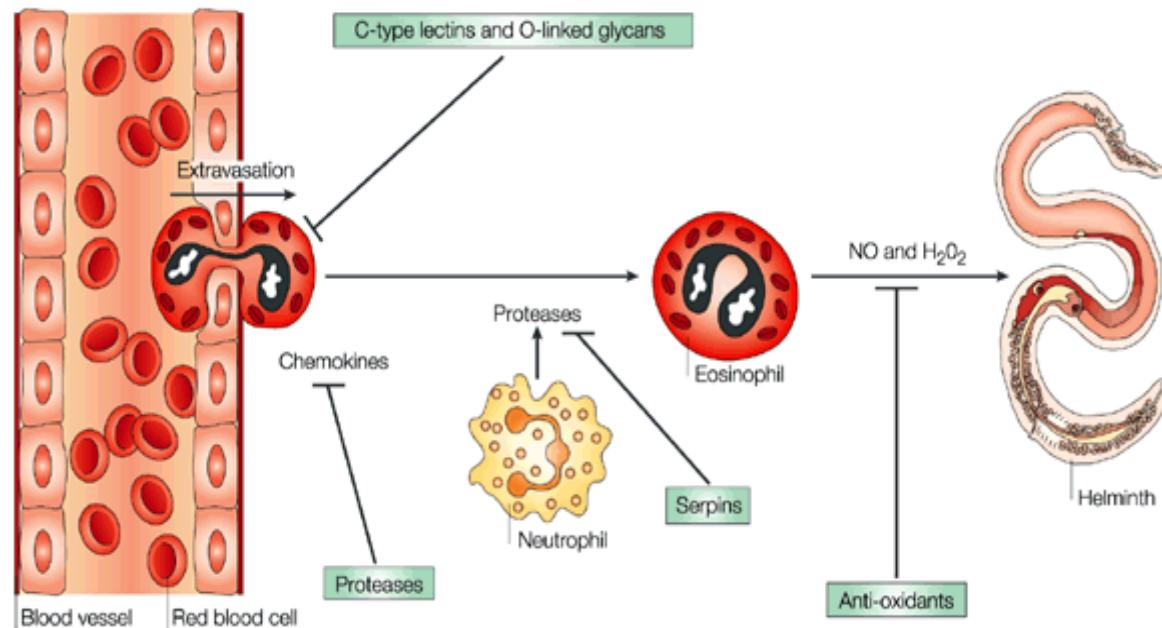


Non-protein signature molecules (for example, from *Schistosoma mansoni*) such as **phosphatidylserine (PS)** and **lyso-PS**, **phosphorylcholine** and a range of **glycans (such as di-N-acetyl-difucosylated lactose, lacto-n-fucopentaose III and lacto-N-neotetraose)** can interact with dendritic cells and result in the induction of both T<sub>H</sub>2- and regulatory T (T<sub>Reg</sub>)-cell phenotypes.

Helminths also **produce prostaglandins PGD<sub>2</sub> and PGE<sub>2</sub>**, which can have similar effects on accessory cells.

Nature Reviews | Immunology

# Los helmintos que residen en tejidos generan una respuesta anti-inflamatoria .....



# Los helmintos modifican la respuesta alérgica

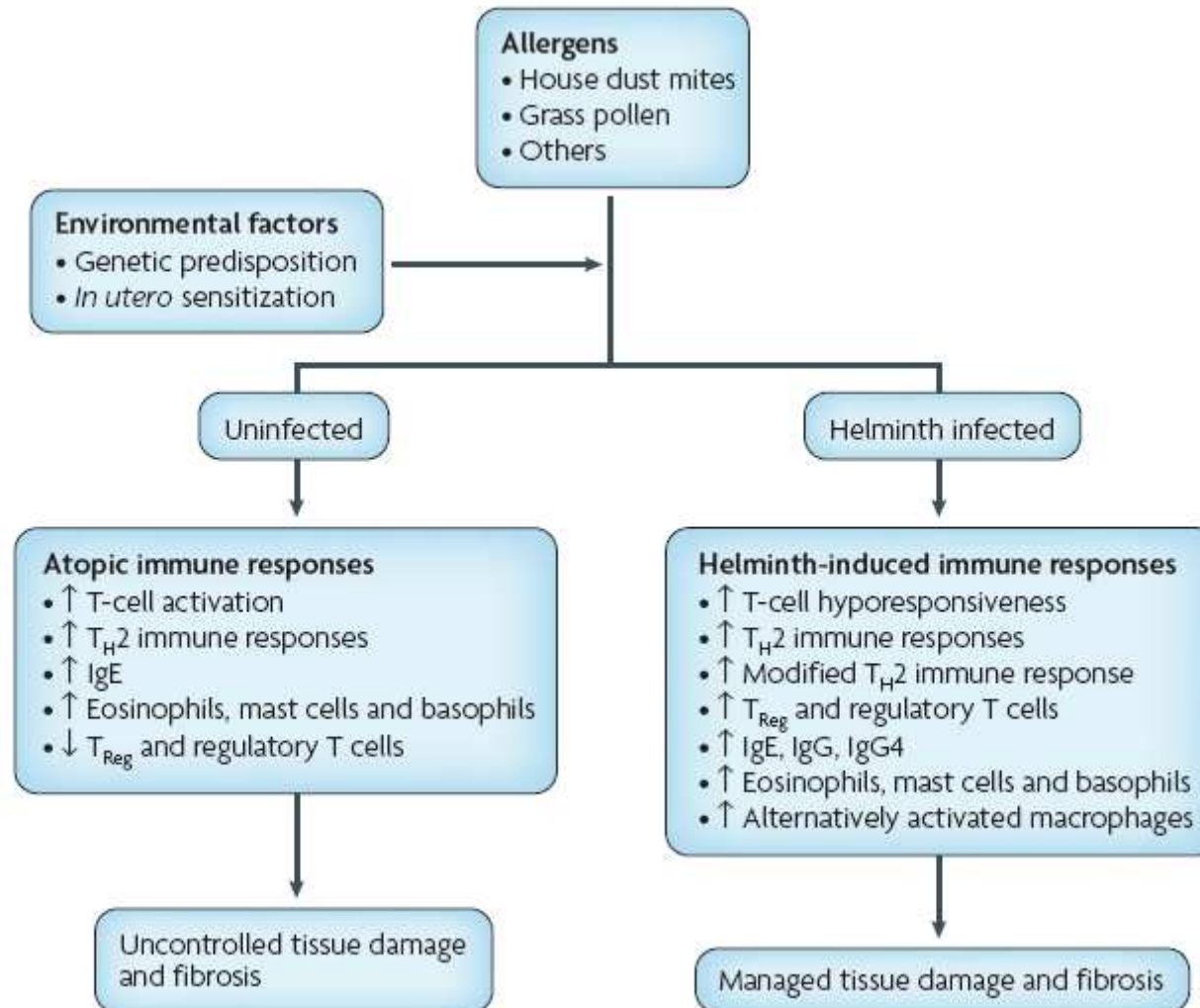


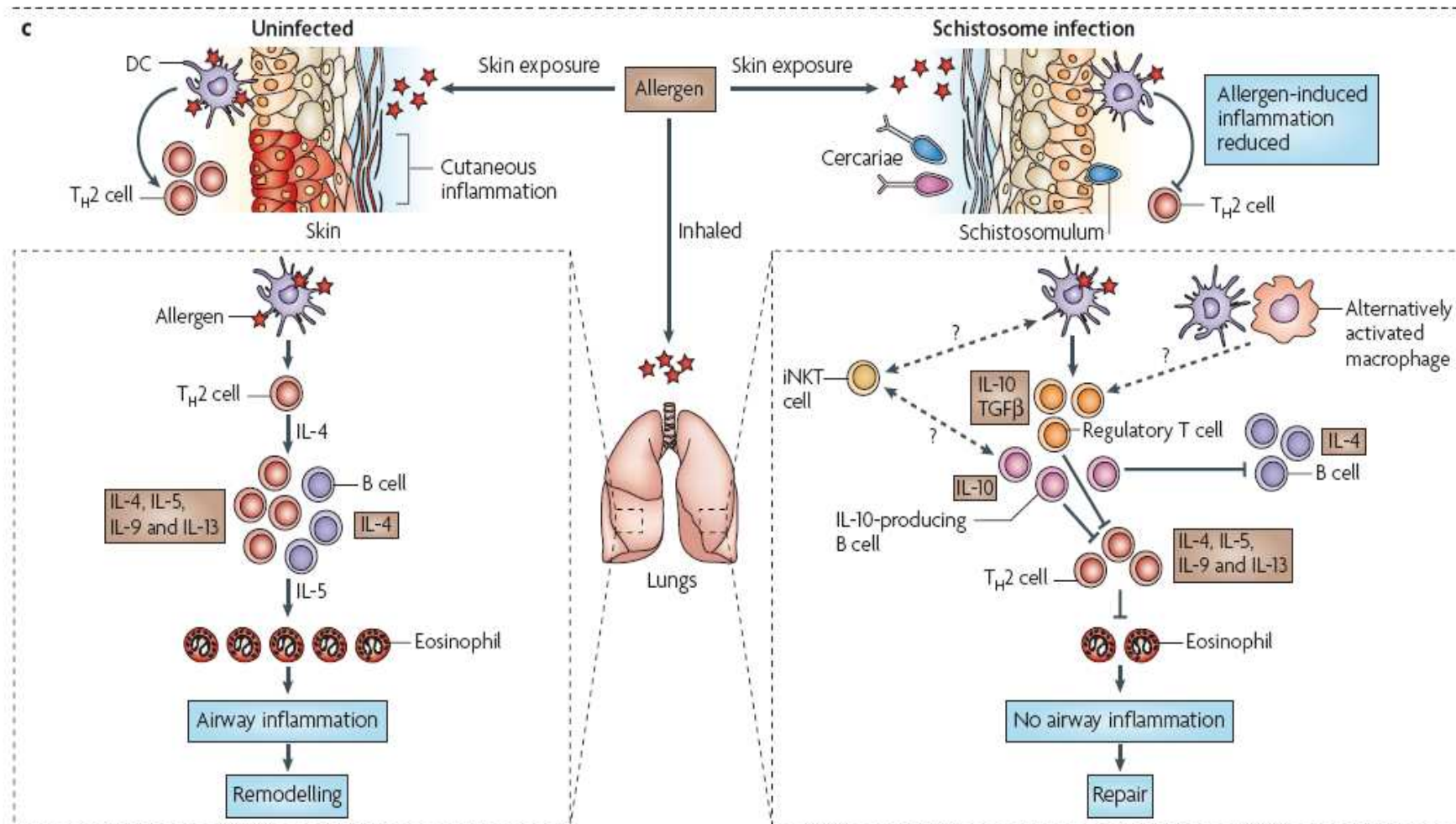


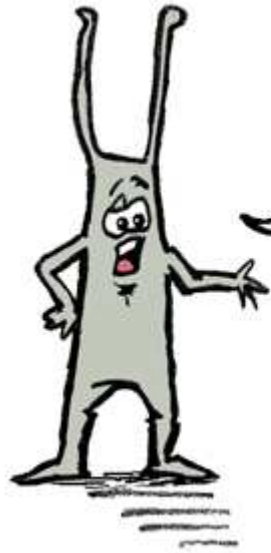
Table 1 | **Characteristics of an allergic T<sub>H</sub>2 response versus a modified T<sub>H</sub>2 response**

Immune effectors	T <sub>H</sub> 2 allergic response	Modified T <sub>H</sub> 2 response	
		Exposure to cats	Helminth infection
T <sub>H</sub> 2 cell : regulatory T-cell ratio	T <sub>H</sub> 2 cells > regulatory T cells	T <sub>H</sub> 2 cells < regulatory T cells	T <sub>H</sub> 2 < regulatory T cells
IL-10	+	+++	+++
IL-5	+++	++	+
IL-4	+++	+++	++++
IL-13	+++	+++	++++
IgE	+++	+++	++++
IgG4	+	+++	+++

+ represents an arbitrary scoring system. IL, interleukin; T<sub>H</sub>2, T helper 2.

c





HEY... I'M BUSY,  
WHAT CAN I SAY.

**Gracias....**

