

Citoquinas y Receptores en la Interacción Hospedero - Parásito

ANTONIO CRUZ

*Fundación Jean Dausset – Centre d'Etudes du Polymorphisme Humain
París, Francia.*

RESUMEN

El artículo presenta en su primera parte un breve recuerdo de algunas de las principales parasitosis que afectan la salud de millones de personas en el mundo. Tanto las protozoosis como las helmintiasis son analizadas desde el punto de vista clínico y epidemiológico. En su segunda parte, analizando las interacciones entre el sistema inmunitario humano y el parásito, distinguimos 2 tipos de las mismas: aquellas favorables a la sobrevivencia del parásito y aquellas que pueden ser mortales para el micro- o macroorganismo. Finalmente, recordamos que en la relación huésped - parásito, hay un fondo genético que puede determinar diferentes grados de susceptibilidad a la infección de parte del huésped y que por esa razón los actuales programas “genoma” revisten una gran importancia para el futuro control de estas enfermedades.

Palabras claves: Relaciones Huésped-Parásitos; Parásitos; Protozoarios; Helmintiasis.

CITOKINES, RECEPTORS AND THE HOST-PARASITE INTERACTION SUMMARY

This article presents first, a brief overview of some of the main parasitisms that affect the health of million people around the world. Both, the protozoosis and the helmintiasis are analyzed from a clinical and epidemiological viewpoint. Next, discussing the interactions between the human immune system and the parasite, we distinguished these into 2 types: those favorable to the parasite survival and those that can kill it. We remembered that in the host-parasite interaction, there is a genetic background which can determine some degrees of host susceptibility and because that the current “genome” programs carry a great importance for the control of these diseases.

Key words: Host-Parasite Relations; Parasites; Protozoa; Helminthiasis.

I. BREVE “PUESTA AL DÍA”

1. Impacto de las protozoosis y de las helmintiasis en la salud pública mundial y nacional

Las parasitosis constituyen un flagelo que amenaza la salud de 2 mil millones de personas en el mundo ⁽¹⁾ (Figura N° 1) y son un verdadero desafío a la vacunación.

Correspondencia:

*Antonio B. Cruz Cubas
Fundación Jean Dausset –CEPH
27, rue Juliette Dodu
75010 París – Francia
E-mail: cruz@cephb.fr*

a) Protozoosis.-

Se trata de infecciones provocadas por protozoarios, sea en un hospedero inmunocompetente o ante una perturbación del sistema inmunitario (ej: CD4 < 100 linfocitos/mL) en el contexto de una inmunodeficiencia adquirida ⁽²⁾. Los protozoarios (más de 50,000 especies descritas) ⁽³⁾ son seres unicelulares, eucariotes, con un tamaño inferior a las 50 :m (hay sin embargo excepciones, como el *Balantidium coli*, que mide 150 :m). Dos phylum (Sarcocistis y Apicomplexa), entre los seis dentro de los cuales se clasifica a los protozoarios, contienen las mas importantes especies patógenas para el ser humano.

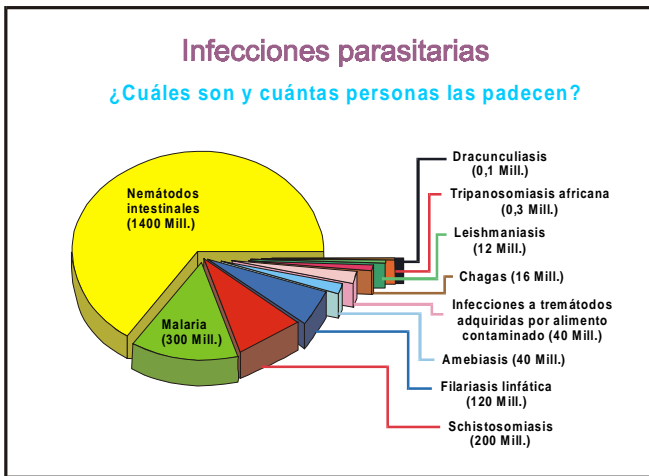


Fig. Nº 1.- Parasitosis en el mundo.

Toxoplasmosis

El reservorio animal de *Toxoplasma gondii* es el gato. Este protozooario (Phylum Apicomplexa, Coccidie) se multiplica en el epitelio intestinal de este mamífero cuyos excrementos contienen los ooquistes, éstos sobreviven y esporulan al aire libre (suelo húmedo) y son capaces de infectar, por ingestión, numerosos animales (en particular el ganado), provocando de esta forma una parasitosis sistémica crónica con presencia de quistes en los tejidos (4). La infección humana se produce sea a través de la ingestión de carne semicruda, parasitada, sea al ingerir otros alimentos (vegetales crudos) o por inhalación de aire contaminado en el cual se encuentran las deyecciones de gato. Después de la ingestión, los esporozoítos se transforman en trofozoítos que invaden el organismo (principalmente los ganglios, músculos, hígado y cerebro). En el caso de deficiencias del sistema inmunitario, la infección por *Toxoplasma* puede provocar encefalitis graves simulando a veces una neoformación cerebral. Ella puede atacar el feto durante una primoinfección de la madre. Esta infección puede ser el origen de diferentes manifestaciones patológicas en el feto: encefalitis, microcefalia, retinitis, neumopatía, hepatitis, púrpura. La primoinfección materna es detectada por la elevación de los niveles de anticuerpos y la existencia de IgM (2 exámenes sucesivos con un intervalo de 10-20 días) (5) (Figura Nº 2).

Tripanosomiasis africana

La tripanosomiasis está presente en África y en América. La africana es producida por *T. gambiense* en África

del oeste y *T. rhodesiense* en África del este. *Trypanosoma sp* pertenece al phylum Sarcomastigophora. La tripanosomiasis africana afecta 36 países, se estima que hay alrededor de 300 000 nuevos casos por año (1) y los países más afectados son Zaire y Angola (prevalencias de 70 y 80% en algunas aldeas). Esta enfermedad es transmitida por la mosca *Glossina palpalis* y se desarrolla con una fase inicial (fiebre, adenopatías, parásitos en la circulación sanguínea y linfática, niveles elevados de IgM) y una segunda fase con encefalopatía (en la cual el paciente presenta alteraciones del comportamiento, confusión, letargia, signos extrapiramidales, prurito) (6). Los parásitos están presentes en el LCR asociados con una meningitis linfocitaria.

Leishmaniasis

Se trata de una protozoosis de transmisión vectorial y cosmopolita (1). Tres son las formas principales de esta enfermedad: la forma cutánea (conocida también con el nombre de "Botón de Oriente") con un millón y medio de nuevos casos por año; la forma muco-cutánea (o "espundia") y la forma visceral (o Kala-azar) que provoca alrededor de 50 000 a 200 000 decesos por año. Una manifestación "difusa" es también observada en varios países. *Leishmania sp.* pertenece al phylum Sarcomastigophora.

Malaria

La Malaria es una infección provocada por un protozooario del genero *Plasmodium* (phylum Apicomplexa) (Figura Nº 3). Cuatro especies son patógenas para el hombre y una puede ser mortal (*P. falciparum*). Alrededor de 100 países en los 5 continentes son afectados por la malaria y aquellos que no tienen endemia palustre están confrontados cada vez más al paludismo de importación. Globalmente, cerca de 2 mil millones de personas (34% de la población mundial) están expuestas al riesgo de infección por *Plasmodium sp* (1).

La poliquimiorresistencia creciente del hematozooario a los medicamentos antipalúdicos y la del vector a los insecticidas, agravan el problema planteado por el paludismo a la salud pública mundial. Cada año se producen a nivel mundial entre 300 y 500 millones de casos de paludismo que implican alrededor de 1 millón de decesos, especialmente entre los niños de menos de 5 años de edad (1). El acceso pernicioso (también conocido como neuropaludismo o malaria maligna) es el principal responsable de la mortalidad palustre (7) y se debe al secuestro de glóbulos rojos parasitados en la microcirculación

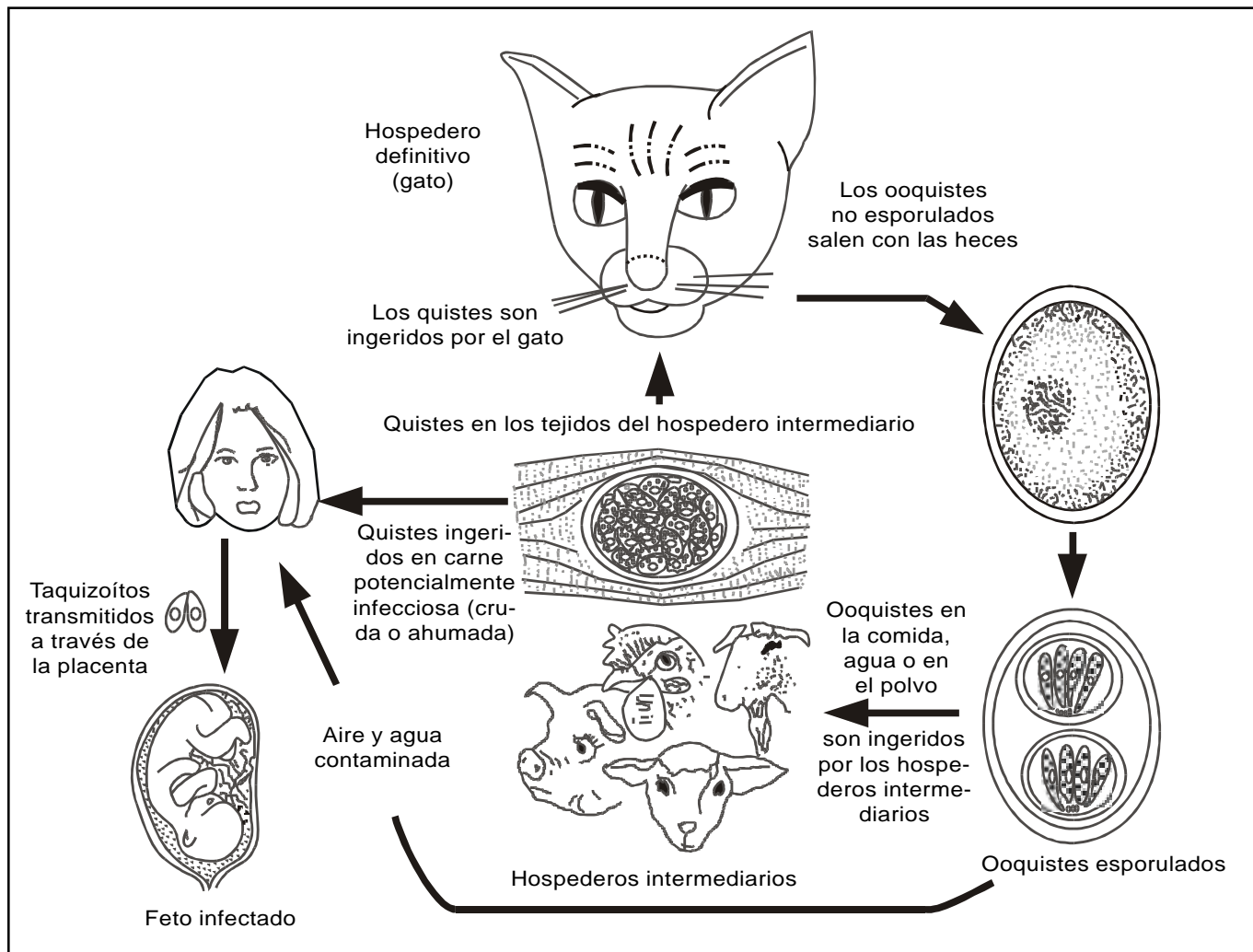


Fig. Nº 2.- Ciclo vital de *Toxoplasma gondii*.

cerebral. La citoadherencia, así como la formación de rosetas, son los 2 mecanismos identificados durante el paludismo cerebral exclusivamente provocado por *Plasmodium falciparum*. En el caso de la citoadherencia, compromete la molécula de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1), cuya expresión está aumentada en la célula endotelial por acción del TNF". La administración de anticuerpos anti-ICAM-1 inhibe las manifestaciones neurológicas en el caso del ratón. Otros mecanismos de la fisiopatología del paludismo cerebral conciernen al incremento en la adhesión de leucocitos a las células endoteliales, así por ejemplo, el neuropaludismo del ratón puede suprimirse mediante la administración de anticuerpos anti-LFA-1 (o CD11a o CD18, Lymphocyte

Function Associated Antigen-1), que es una proteína de membrana de linfocitos y fagocitos que participa en la adhesión de las linfocitos citotóxicos y las células NK a las células blanco y en otras interacciones célula-célula; el sustrato de LFA-1 en las células blanco es la molécula ICAM-1. Hay también LFA-2 [sinónimo por CD2] y 3) suprime el neuropaludismo del ratón. En el caso de los niños, el acceso palúdico coincide con una depleción transitoria de linfocitos T circulantes con alta densidad de expresión en la membrana de LFA-1 (8). Este fenómeno sugiere su redistribución en las regiones cerebrales.

Tripanosomiasis americana

T. cruzi, el agente responsable de esta afección conocida también con el nombre de "enfermedad de

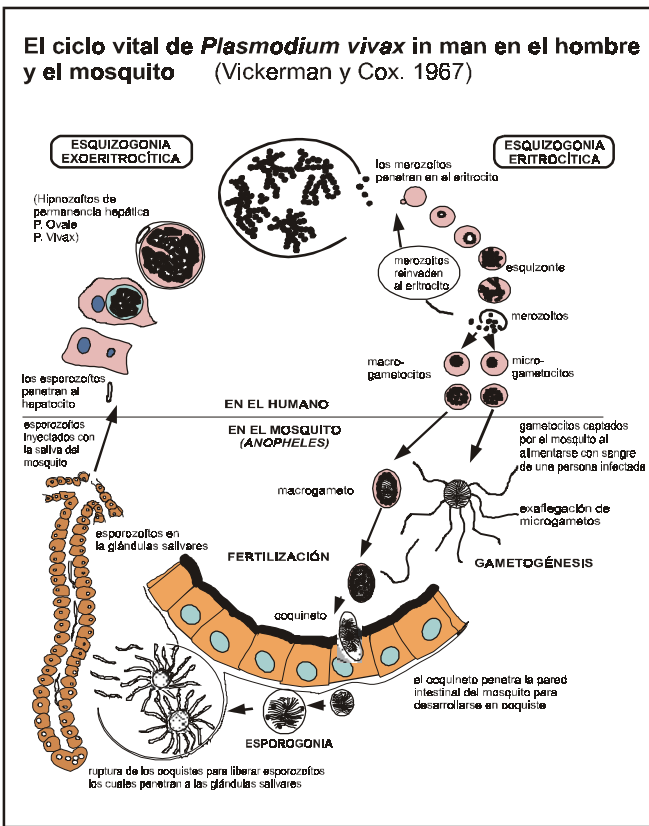


Fig. Nº 3.- Ciclo vital del *Plasmodium vivax* en el hombre y el mosquito (Vickerman y Cox, 1967).

Chagas”, es un protozooario flagelado móvil transmitido por reduvidos (*Triatomas, Panstrongylus, Rhodnius*). En el estado inicial se observa una lesión cutánea o mucosa de inoculación (“chagoma”) acompañada de conjuntivitis, además de edema palpebral unilateral y adenopatía satélite (9), enseguida aparecen fiebre alta, miocarditis, hepatoesplenomegalia y edemas. En este estado, el parásito puede ser detectado en la sangre, médula ósea y ganglios. La evolución hacia la cronicidad ocurre posteriormente con signos de compromiso visceral profundo: miocardiopatía, megaesófago y megacolon.

b) Helmintiasis.-

Entre los helmintos patógenos para el hombre, se encuentran los nemátodos (gusanos redondos) y 2 tipos de gusanos planos (los tremátodos y los céstodos) (10). Entre los nemátodos, hay varios gusanos intestina-

les: ascaris, uncinarias, estrongiloides, tricocéfalos y oxiuros. Esta clase contiene también gusanos invasivos: triquina y filarias. Los tremátodos patógenos para el hombre son las duvas y los esquistosomas. Su desarrollo es complejo, con una fase de su ciclo en el molusco. Los céstodos agrupan las tenias, gusanos intestinales o parásitos invasivos (hidatidosis, cisticercosis).

Esquistosomiasis

Estos tremátodos están muy difundidos en África, Oriente Medio y América del Sur (*S. mansoni*). Hay 4 especies patógenas para el hombre (*S. mansoni, S. haematobium, S. intercalatum* y *S. japonicum*). El ataque génitourinario (revelado por hematuria, accesos de cistitis y complicaciones de tipo pielonefritis, hidronefrosis o insuficiencia renal) es provocado por *S. haematobium* (11). Las formas intestinales y hepatoesplénicas, provocadas por *S. mansoni* y *S. japonicum*, pueden ser origen de colitis y de cirrosis reactiva del hígado con hipertensión portal.

Filariasis

Las filariasis linfáticas son debidas a *Wuchureria bancrofti* o *Brughia malayi* y son transmitidas por mosquitos del género *Culex* (12). Están presentes en Asia, África y en América tropical. El gusano adulto alcanza 3 a 4 cm de largo y la hembra produce un gran número de pequeñas larvas (microfilarias de 0,2 mm aproximadamente) que migran hacia la corriente sanguínea durante la noche.

Oncocercosis

Es provocada por *Onchocercus volvulus*; parásito que se encuentra en algunas regiones de África o de América Central. La filaria es transmitida por mosquitos del genero *Simulie* (13). Los gusanos adultos se “apelotonan” y forman nódulos subcutáneos. Puede manifestarse también una dermatitis pruriginosa (“sarna filariana”) y lesiones oculares variadas (uveítis que puede evolucionar hacia la opacificación y la ceguera).

Ascariasis

Ascaris es un gusano difundido en el mundo entero. Se le encuentra en Europa y con mayor frecuencia en los países tropicales (14). Se trata de un gusano redondo de 15 a 30 cm de largo, que vive en el intestino grueso. Los huevos son excretados en las heces. En el suelo, nace una larva enquistada que es ingerida durante el consumo de legumbres crudas mal lavadas.

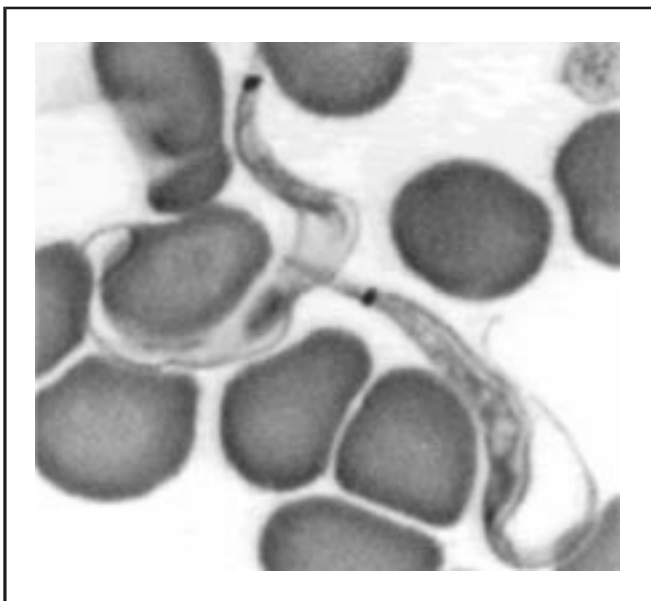


Fig. Nº 4.- Tripomastigotes de *T. Cruzi*.

Los huevos eclosionan y las larvas atraviesan la mucosa intestinal, llegan a los pulmones, atraviesan los alvéolos y suben hasta los bronquios y la tráquea; luego son deglutidas y terminan su maduración en el intestino, convirtiéndose en gusanos adultos; este ciclo dura aproximadamente 8 semanas.

2. Los protozoarios y los helmintos atraviesan por diferentes estados durante su ciclo de vida

El ciclo biológico de los parásitos se desarrolla tanto en el ser humano como en el vector. Se compone de varios estados que se diferencian en función del hábitat, de su composición antigénica y de sus competencias biológicas. “Trofozoíto” (en griego: “animal que come”) es una denominación general para el estado activo de varios protozoarios y está asociado con la patogénesis. En el caso de los hemoflagelados, los nombres de “amastigote”, “promastigote”, “epimastigote” y “tripomastigote” (Figura Nº 4) se utilizan para identificar diversos estados de “trofozoíto” que difieren por la presencia o ausencia del flagelo y la posición del quinetooplasto. Otros estados son el “merozoíto” (Figura Nº 5) (que resulta de la fisión de una célula multinucleada, el esquizonte) y los estados sexuales (gametocito y gametos) (véase las Figuras 1 y 2). Algunos protozoarios forman quistes que contienen una

o varias formas infecciosas. Estas variaciones representan factores de complejidad de la relación hospedero-parásito. Así por ejemplo, la diversidad antigénica de un parásito (15) es un factor clave contra el desarrollo de una respuesta inmunitaria eficaz. A menudo, los efectores contra un estado no son completamente eficaces contra el estado siguiente.

3. Características de la infección parasitaria: cronicidad, inmunidad no esterilizante, confinamiento de la infección, localización variable (intracelular, extracelular)

La morbilidad de la infección a menudo depende, no tanto del efecto patógeno directo, sino más bien de las reacciones inmunológicas que estimula. La característica esencial de la infección parasitaria es su cronicidad. Existe un equilibrio complejo y durable entre el parásito y su hospedero, en el cual la agresión parasitaria es limitada por la respuesta inmunitaria, sin lograr la eliminación del microorganismo. Esta inmunidad no esterilizante se traduce por una resistencia adquirida progresivamente en relación a una eventual reinfección. Hay ciertas parasitosis para las cuales la inmunidad implica una curación aparente: más que de una esterilización, se trata a menudo de un confinamiento de la infección; esto explica su reinicio oportunista en el caso de los enfermos afectados por el SIDA (toxoplasmosis, leishmaniasis cutánea) (16). Los parásitos difieren por su biología y su localización en el organismo (protozoarios extracelulares o intracelulares,

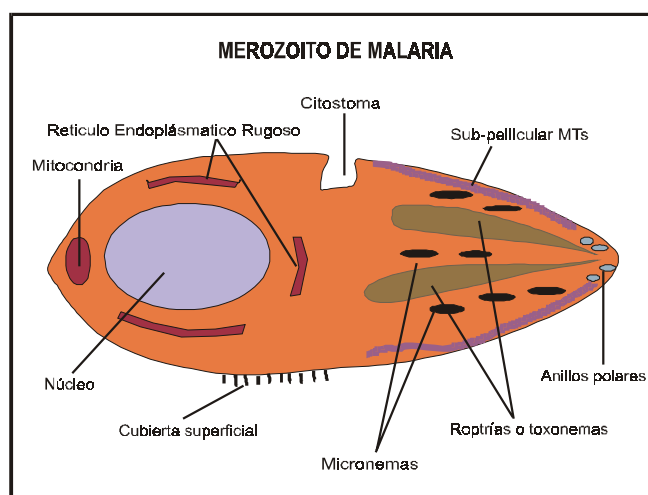


Fig. Nº 5.- Estructura de un merozoíto.

helminths de localización vascular, tisular o en la luz intestinal). Los protozoarios (seres unicelulares) se dividen en el huésped vertebrado y tienen así ciertas semejanzas con otros agentes infecciosos, mientras que los helminths, seres multicelulares, no se multiplican en el vertebrado pero presentan a menudo, dentro de él, una sucesión de estados de desarrollo asociados a profundos cambios metabólicos y estructurales, y emiten huevos y larvas.

4. Las moléculas y las células de la inmunidad

a) Inmunidad Innata (inespecífica y no adaptativa).-

Es uno de los 2 grandes subsistemas inmunitarios de los mamíferos. Constituye la “primera línea” de defensa del organismo frente a una agresión (17) y es más rápido que el otro subsistema (el de la inmunidad adquirida) en la elaboración de una respuesta inmunitaria; en cambio no es específico del antígeno, y en esa medida es menos eficaz. Desde el punto de vista filogenético, es el más antiguo y “prepara el terreno” en el que debe actuar la inmunidad adaptativa. Entre sus componentes, están:

Complemento

Se trata de un conjunto de alrededor de 20 proteínas plasmáticas, cuya función es el control de la reacción inflamatoria (18). Varios de los integrantes del Complemento son proteínas de fase aguda. La activación por la vía clásica o alterna, produce péptidos que tienen el efecto siguiente (18):

- Oponización (recubrimiento) de microorganismos a fin de facilitar su captura por los fagocitos.
- Atracción de fagocitos hacia el sitio de infección (quimiotactismo).
- Aumento del flujo sanguíneo al sitio de la activación y aumento de la permeabilidad capilar a las moléculas del plasma.
- Lesiones de las membranas citoplásmicas de las células, de bacterias gramnegativas, de virus envueltos y de otros microorganismos que han inducido la activación. Esto puede lisar la célula.

Citoquinas

Son pequeñas moléculas (<30kDa), proteínas glicosiladas o no, secretadas por los linfocitos T colaboradores o por los macrófagos (aunque a veces son producidas por otros tipos de células, como por ejem-

plo, las células endoteliales). Existen alrededor de 30 citoquinas identificadas hasta la fecha (19) que actúan localmente con un efecto similar al de las hormonas, estimulando el sistema inmunitario.

Este papel de “mensajeros” entre las diferentes células inmunitarias, puede ser clasificado en 2 grandes tipos (20): Th1 (mediado principalmente por IL-2, IFN (, GM-CSF, LTa) y Th2 (mediado básicamente por IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13) (Figuras Nº 6 y 7). Las primeras (Th1) serían responsables de la hipersensibilidad de tipo retardado o DTH (siglas del inglés: “Delayed Type Hyperresponsiveness”) y de la inmunidad a mediación celular, y las segundas (Th2) de la respuesta humoral (producción de anticuerpos). La respuesta Th1 estaría también implicada en las infecciones intracelulares (p.ej. virales), mientras que las respuestas Th2 intervendrían ante una infección por bacterias de vida libre y por helminths. También es importante de señalar la existencia del fenómeno de “regulación cruzada” de estas 2 sub-poblaciones: cuando hay una estimulación de células Th1 se produce una inhibición de las células Th2 (y viceversa)(20). Igualmente, cuando la síntesis de anticuerpos está aumentada, la DTH es suprimida (Figuras Nº 8 y 9).

Macrófagos

Los macrófagos tisulares forman una red en varios órganos. Los receptores de manosa y fucosa, a nivel de monocitos/macrófagos humanos y murinos, pueden reconocer a los microorganismos que expresan estos azúcares. Los monocitos/macrófagos expresan otra molécula, el CD14 (21), receptor de complejos formados por el LPS junto con su proteína de ligación (LBP) presente en el suero normal. El CD14 participa en la captura de bacterias gramnegativas. Existen 3 tipos de receptores Fc de IgG sobre los macrófagos murinos y humanos (22): el RFc (1 (CD64), que tiene gran afinidad por las IgG; el receptor RFc (2 (CD32), que es de afinidad intermedia y finalmente el receptor RFcgIII (CD16), que presenta una afinidad muy pobre. Estos receptores ejercen probablemente diferentes funciones en la opsonización, fagocitosis y citotoxicidad. Los receptores de C3b (CR1, CD35) participan en la fijación de bacterias opsonizadas. Otras moléculas implicadas en la adherencia son el receptor de C3bi (CR3, CD11b, MAC-1) presente en la superficie de macrófagos activados y las integrinas LFA-1 (CD11) y p150/95 (CR4). Los antígenos de clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad

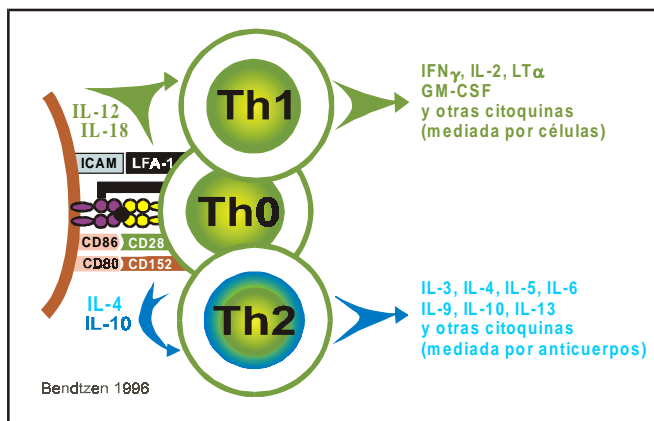


Fig. Nº 6.- Equilibrio Th1 - Th2.

(CMH) están presentes en la superficie de algunos monocitos/macrófagos, donde juegan un papel importante en la presentación del antígeno a los linfocitos T. Algunos macrófagos expresan un receptor de IgE de débil afinidad (RFc γ II, CD23). Además de estas moléculas, los monocitos y los macrófagos tienen igualmente receptores para las citoquinas como la IL-4, el IFN γ y el MIF. Por su intermedio, puede producirse una estimulación por las citoquinas producidas por los linfocitos T. Los monocitos/macrófagos producen también la IL-1, el TNF α , las prostaglandinas y diferentes componentes del Complemento.

Células Dendríticas

Se trata de células especializadas en el procesamiento y presentación de los antígenos (23). Su paso del estado inmaduro al maduro es provocado por el LPS, el TNF α , el CD40 "ligand", la IL-1B y también por el MCM ("Monocyte Conditioned Medium") compuesto por IL-1, IL-6, TNF y PGE2. Su crecimiento, activación y maduración son estimulados por las moléculas de ADN que contienen dinucleótidos CpG no metilados. A continuación, las principales características de estas células según su estado de maduración (24):

Células Dendríticas Inmaduras:

- Actividad endocítica fuerte.
- Síntesis de moléculas CMH I/II débil.
- CMH I/II citoplásmicas.
- Vida media de moléculas CMH II < 10 horas.
- Co-estimulación T débil.

Células Dendríticas Maduras:

- Actividad endocítica débil.
- Síntesis de moléculas de CMH I/II débil.
- CMH I/II exclusivamente en la superficie celular.
- Vida media de moléculas CMH II > 50 horas.
- Co-estimulación T fuerte.

Estas células sirven de enlace entre la inmunidad innata y la inmunidad adquirida.

Neutrófilos

Estas células constituyen el 90% de los polimorfonucleares circulantes y tienen un diámetro de 10 a 20 μ m (25). Presentan 2 tipos principales de gránulos: los azurófilos primarios (lisosomas) que contienen hidrolasas ácidas, mieloperoxidasa y muramidasa (lisosima), y los gránulos secundarios o gránulos específicos que contienen lactoferrina además de lisosima. Los microorganismos ingeridos son incluidos en vacuolas, los fagosomas, que se fusionan con los lisosomas y forman el fagolisosoma. La liberación de gránulos y de sustancias citotóxicas en el medio extracelular puede igualmente ser inducida por complejos Ag-Ac por intermediación de los receptores Fc.

Células "Asesinas"

Las células "asesinas" (o NK, "Natural Killers") representan hasta 15% de los linfocitos de la sangre y pueden ser definidas por la ausencia del receptor de antígeno (26), sea éste TcR ("T cell receptor": Receptor de linfocitos

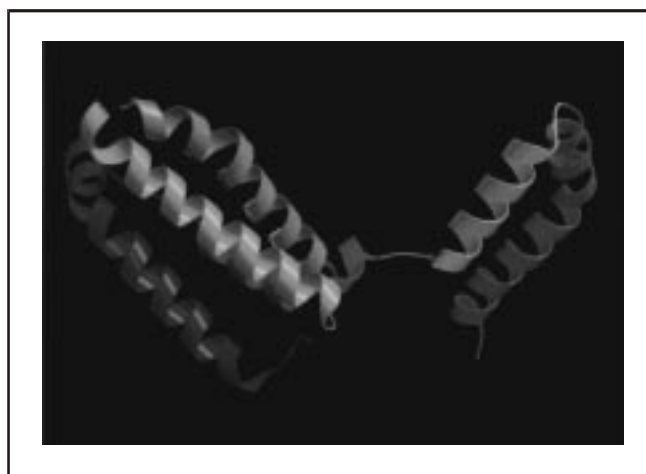


Fig. Nº 7.- Monómero de la interleuquina 10 (IL-10) humana (en estado nativo es un dímero).

T, se trata de 2 cadenas proteicas que participan en el reconocimiento del antígeno por parte del linfocito T cuando éste les es “presentado” por las moléculas HLA de clase I o II o por las moléculas CD1) o BcR (“B cell Receptor”: Inmunoglobulina, generalmente de clase M de la superficie del linfocito B, que funciona como receptor del antígeno). Ambos reconocimientos activan los linfocitos y éstos luego proliferan clonalmente. La mayor parte de los antígenos de superficie de las células NK se encuentran en la superficie de linfocitos de la línea T o de la línea mielomonocitaria. Un reactivo muy utilizado en la identificación de células NK es el AcM CD16. La molécula CD16 (o receptor Fc (RIII) está implicada en la activación de células NK.

b) Inmunidad Adquirida (gran especificidad y memoria).-

La inmunidad adaptativa o adquirida posee características propias: especificidad de su respuesta y memorización de la misma (27). Esto es posible gracias a un mecanismo de reconocimiento del Ag (ver más abajo) que interviene durante las primeras etapas de la interacción entre el hospedero y el agente infeccioso. Dos tipos de componentes son esenciales: los linfocitos y las inmunoglobulinas.

Linfocitos T y B

La célula clave del sistema inmunitario es el linfocito. En el caso del hombre adulto, se estima en 10^{12} el número de linfocitos (28). Ellos derivan de células “madres” o “totipotenciales” de la médula ósea y que constituyen, en función de su diferenciación, 2 tipos de poblaciones. Hay unos que adquieren sus características en la misma médula (linfocitos B), mientras que los otros resultan de una migración de precursores a través del timo (linfocitos T). Médula ósea y timo constituyen los órganos linfoides primarios, en oposición a los órganos linfoides secundarios (bazo y ganglios linfáticos). Es hacia estos últimos que migran los linfocitos y son los lugares donde se desarrollan las reacciones inmunitarias ante la ocasión de las confrontaciones con los antígenos extranjeros. Los 2 tipos de linfocitos ejercen su función de reconocimiento por intermedio de moléculas especializadas: las inmunoglobulinas o anticuerpos en el caso de los linfocitos B, los receptores T en el caso de los linfocitos T (Figura Nº 10).

Anticuerpos

Se trata de inmunoglobulinas sintetizadas por los linfocitos B en el curso del proceso de maduración

clonal que sigue a la interacción del BcR con una región dada del antígeno (epítipo) (26). La calidad de las inmunoglobulinas varía en función del periodo de respuesta. Clásicamente, se distingue la “respuesta primaria” de la “respuesta secundaria. La primera es de duración corta, poco o no memorizada, de isotipo IgM; la segunda es más larga, induce células de memoria y la conmutación isotípica que permite la formación de las IgG (29).

II. INTERACCIONES HOSPEDERO - PARÁSITO

a) Favorables a la supervivencia del parásito.-

Los mecanismos de supervivencia de los parásitos dependen de su biotopo en el humano. Ellos se orientan a evitar inducir respuestas inmunitarias capaces de rechazarlos, a inactivar los efectores de la inmunidad innata y adquirida, o a perturbar el desarrollo de algunas modalidades de respuesta de los linfocitos T específicos.

Lisis u opsonización a través de la vía alterna del Complemento

Los estados parasitarios extracelulares que viven en el hospedero vertebrado son resistentes a la acción lítica del Complemento (30). Esto supone una adaptación previa de la forma infecciosa previniendo su activación o la interferencia de moléculas parasitarias en la vía alterna. Un ejemplo de superficie no activadora está representado por las formas taquizoito del *Toxoplasma gondii*, en el cual la pared es pobre en proteínas o polisacáridos. La disociación de las C3 convertasas se debe, en el caso de *T. Cruzi*, a la neosíntesis de una glicoproteína de 87-93 kDa que tiene 50% de homología con el factor que retarda el crecimiento (DAF, “Decrease Accelerator Factor”) de los mamíferos. Las formas larvianas (schistosomulas) de *S. mansoni* se benefician de una protección análoga, pero por captación de las moléculas de DAF de su huésped o por clivaje de C3 por las proteasas parasitarias.

Resistencia anti-radicalaria

Las leishmanias poseen glicoproteínas de superficie que aseguran su penetración en el macrófago por intermedio de receptores del complemento, sin estimular la “explosión” oxidativa. Esto es posible gracias a los mencionados receptores: las formas virulentas se recubren de C3b (*L. major*) o de C3b inactivo (*L. donovani*), lo cual permite la implicación de recepto-

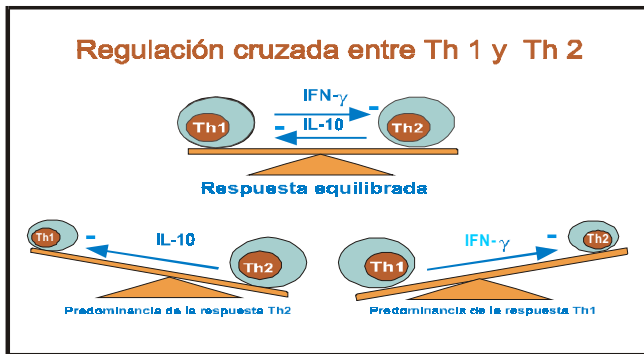


Fig. Nº 9.- Regulación cruzada entre Th1 y Th2.

res CR1 o CR3 de los macrófagos. La opsonización vía el CR1 no estimula “explosión” oxidativa agresiva para el parásito, el cual utiliza en su beneficio un mecanismo de defensa del hospedero a fin de ganar su lugar de residencia (31). En el caso del CR3, ciertas moléculas de superficie del promastigote pueden servir directamente de ligantes: el LPG se liga al sitio lectínico del CR3 mientras que la gp 63 o el C3bi se ligan al sitio C3bi; la ocupación de 2 sitios del CR3 induce la ingesta en ausencia de “explosión” oxidativa, contrariamente a lo que se produce si uno solo de los 2 sitios está implicado. Una vez ingeridas las formas residentes de las leishmanias, reducen la citototoxicidad mediada por radicales por acción de sus enzimas y el LPG. Este último pasa por la proteinkinasa C (PKC) para inhibir la transcripción de señales de activación (32).

Toxoplasma y *T. cruzi* resisten a la citotoxicidad por radicales gracias a la tripanothiona, complejo de glutation y de spermidina.

En el caso de *Plasmodium falciparum*, sus estados sanguíneos poseen una enzima, la Superóxido Dismutasa (SOD), que es capaz de neutralizar, al menos parcialmente, el potencial tóxico del peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y de otros radicales oxigenados (33).

Conmutación antigénica

La conmutación antigénica es definida como la aparición de variantes de un antígeno durante una infección y dentro de una población parasitaria clonal. Los tripanosomas africanos consagran 10% de su genoma a fin de poder conmutar la expresión de su glicoproteína de superficie (VSG), de la cual el 75% de aminoácidos puede variar y escapar así a los anticuerpos IgM que

han sido inducidos por la variante precedente. En efecto, cada VSG resulta de la expresión conmutante (frecuencia 10⁻²) en un sitio telomérico de un gen pulsado en un repertorio estimado en alrededor de 1000 genes y pseudogenes reagrupados en familias. Más de 100 variantes pueden suceder después de una infección monoclonal. Los plasmodios también pueden efectuar una conmutación antigénica. En este último caso, la variación antigénica (frecuencia de base de 2%) modifica las propiedades de citoadherencia de los glóbulos rojos infectados. El caso más conocido es el de los genes *var* que codifican las proteínas PfEMP (34). El repertorio de los genes *var* difiere de una clona a otra. La variación es además gobernada por la respuesta inmunitaria específica: los antígenos variantes de los esquizontes no representan sino una pequeña fracción de las proteínas expresadas por el parásito y aparecen en secuencia durante la parasitemia, pero la transferencia hacia un huésped que ha desarrollado una respuesta de anticuerpos en relación a una variante implica la conmutación inmediata. De esta forma, mientras que el hospedero elabora una respuesta eficaz en relación a los antígenos del estado infeccioso (esporozoíto de *Plasmodium*, tripomastigotes metacíclicos de *T. cruzi*, larvas L3 de filarias), el parásito se transforma a un estado antigénicamente diferente que no es reconocido por los efectores específicos del estado infeccioso, responsables del mantenimiento de la infección.

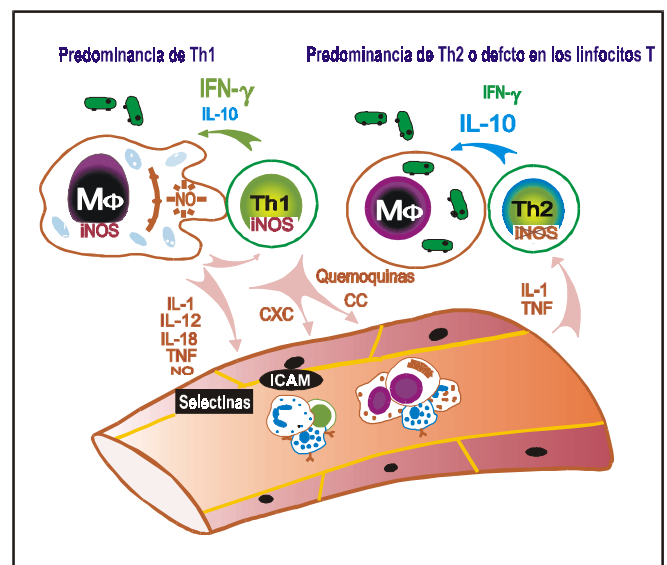


Fig. Nº 8.- Predominancia de la población Th1 o Th2.

Alteración de la capacidad de respuesta del linfocito T

El ejemplo más característico es el de los tripanosomas: el co-cultivo de linfocitos humanos con *T. cruzi* implica una supresión neta de respuestas proliferativas a las lectinas mitogénicas y a los anticuerpos anti-CD3 que no es restaurada por la adición de IL-2⁽³⁵⁾. La inhibición de expresión del receptor de fuerte afinidad por la IL-2 compromete las cadenas α y β y se observa aun después de la separación de linfocitos y de tripanosomas por un microfiltro. Se puede así entender que la inmunosupresión que caracteriza la fase aguda de la enfermedad de Chagas, facilita la diseminación del parásito en el organismo antes de su "secuestro" tisular. Esta supresión es agravada por la posibilidad de infección de los linfocitos T CD4⁺ y T CD8⁺ por *T. cruzi*, implicando una destrucción secundaria por un mecanismo de citotoxicidad a mediación celular, dependiente de anticuerpos. En el caso de *T. brucei*, también se bloquea la entrada en el ciclo celular de los linfocitos T co-cultivados con el parásito. Un producto de secreción parasitaria induce la proliferación de los parásitos pero inhibe la de los linfocitos por intermedio de la inducción de la secreción de IFN γ por las células CD8⁺.

Inducción de células supresivas

En el caso de la leishmaniasis cutánea, las variantes de *L. aethiopica* aisladas de pacientes afectados por la forma difusa de la leishmaniasis inducen una respuesta T supresiva, contrariamente a aquellos aislados de formas cutáneas localizadas⁽³⁶⁾. En el caso de la leishmaniasis visceral, se ha demostrado que una población de células CD45RO⁻ (un fenotipo atribuido a los linfocitos T inductores de supresión) inhibe la producción de IL-2 estimulada por la presencia del antígeno.

Activación policlonal

Se encuentran repeticiones estructurales en las proteínas expresadas en diferentes estados de desarrollo y en diversas localizaciones de varios protozoarios⁽³⁷⁾. En el caso del *P. falciparum*, la CSP (CircumSporozoit Protein, Proteína circumsporozoitaria), el RESA (Ring Erythrocytic Surface Antigen, Antígeno en anillo de la superficie del eritrocito) y antígenos solubles que son liberados durante la esquizogonia (se trata de un grupo de antígenos solubles, que se pueden detectar en el suero del paciente; "s" es un grupo de esos antígenos), entre otras proteínas plasmodiales, tienen secuencias repetidas,

"cross-reactivas" e inmunodominantes. Las personas impaludes elaboran así una fuerte respuesta en anticuerpos en perjuicio del reconocimiento de epítopes menores no repetitivos. Se estima que este conjunto de epítopes "cross-reactivos" interfiere con la maduración de clonas linfocitarias B de fuerte afinidad, preservando una proporción anormal de clonas mutadas y directa o indirectamente por la vía de la regulación idiotípica, previene el desarrollo de clonas dirigidas hacia los epítopes "menores".

Perturbación a nivel de la presentación del Antígeno

La eficacia de las CPA ("células presentadoras del antígeno") puede ser alterada por diversos mecanismos. Durante el paludismo, los sistemas fagocitarios son fuertemente solicitados y se constata una reducción del potencial de captación de partículas y de presentación del antígeno por parte de los macrófagos⁽³⁸⁾. Observaciones análogas han sido hechas en la tripanosomiasis africana. En la leishmaniasis visceral provocada por *L. donovani*, se inhibe el aumento de la expresión de moléculas de clase II del CMH en respuesta a los interferones: la transcripción de ARN mensajero de las cadenas α y β está bloqueada o se acumulan mensajeros no traducidos en el macrófago.

En otros casos, es la producción de moléculas reguladoras la que está perturbada. La producción de IL-1 está disminuida durante la infección por *T. cruzi* o *L. donovani*⁽³⁹⁾, en este caso por un péptido inhibidor de la activación macrofágica. Los tripanosomas de la enfermedad del sueño inducen la producción de prostaglandinas (PGE2) con efecto supresivo sobre la producción de IL-2 por los linfocitos T (que es restaurada en presencia de Indometacina)⁽⁴⁰⁾. El óxido nítrico (NO) producido por los fagocitos infectados, también ejerce un efecto inmunosupresor⁽⁴¹⁾.

Polimorfismo antigénico y genético

Globalmente, el polimorfismo se presenta en los epítopes B (que presentan generalmente un cierto grado de reactividad cruzada) y sobre todo en los epítopes T. En el caso de *Plasmodium*, estos últimos corresponden por ejemplo a las regiones más variables del gen de la CSP⁽⁴²⁾. Junto a la inmuno-dominancia de los motivos repetitivos, este polimorfismo de los antígenos parasitarios puede explicar no solamente el carácter progresivo de la adquisición de la inmunidad, sino también el fracaso de los intentos de vacunación usando péptidos maláricos.

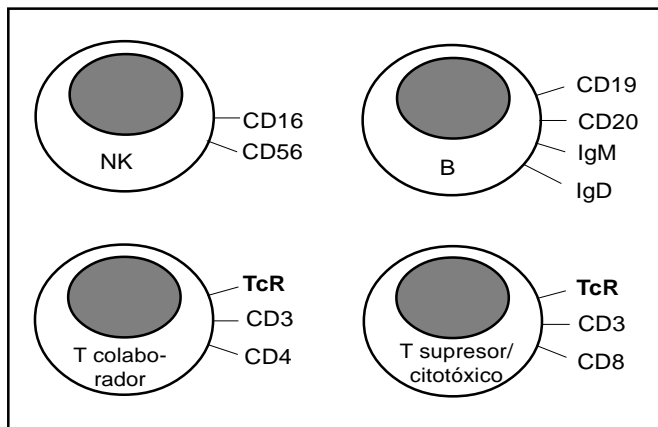


Fig. Nº 10.- Expresión de receptores de superficie de células del sistema inmunitario.

Inhibición a nivel del funcionamiento de la vacuola fagolisosomal

Los toxoplasmas inhiben la fusión entre los lisosomas y la vesícula parasitófora, descargando diversas organelas que permiten su penetración sin inducir la “explosión” oxidativa (43). El bloqueo de la fusión es, en ese caso, irreversible. *T. cruzi* por el contrario, se evade hacia el citoplasma antes que la fusión fagosoma-lisosoma se produzca y a la vez segrega una perforina (TC-Tox) activa en medio ácido, homóloga al C9 de los mamíferos.

b) Desfavorables a la sobrevivencia del parásito.-

Control de la infección por los macrófagos activados

En el caso del ratón, los macrófagos tisulares maduros activados por citoquinas, principalmente el IFN (, se convierten en citotóxicos en relación a las schistosomulas, las larvas de *Schistosoma* (44). El estudio de la protección inducida *in vivo* por la inmunización, ha revelado una correlación con este efecto citotóxico *in vitro* y asigna el déficit de los ratones P susceptibles a un solo gen autosomal.

Citotoxicidad anticuerpo-dependiente mediada celularmente

En la bilharziosis experimental de la rata, los macrófagos activados por las citoquinas se muestran igualmente capaces de destruir las larvas de *S. mansoni* (45), pero lo esencial de las reacciones de citotoxicidad está ligado a la colaboración de anticuerpos anti-parásito y de células que expresan el receptor por el Fc adecuado.

El control de la infección por *Toxoplasma* o *T. cruzi*, implica también la acción de anticuerpos en colaboración con una célula “asesina” linfoide (célula K) o no-linfoide (macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, plaquetas) (46). En el caso del hombre, si los linfocitos “asesinos” activados (LAK) pueden destruir al parásito, su “armamento” por anticuerpos amplía el efecto citotóxico. Una variante implica anticuerpos citofílicos (IgG1 e IgG3) en el paludismo humano: su fijación a los receptores Fc (de tipo I de los monocitos o macrófagos, inhibe el desarrollo ulterior de los plasmodios en el hematíe.

III. ASPECTOS GENÉTICOS Y GÉNOMICOS DE LA INTERACCIÓN HOSPEDERO - PARÁSITO

Importancia de los programas “Genoma” en el caso de los parásitos

El conocimiento de la integralidad del genoma de diversas especies de microorganismos abre perspectivas inmensas en el dominio fundamental y aplicado. En el caso de los protozoarios, su genoma permaneció poco conocido a causa de la dificultad que suponía su análisis (47). En efecto, los cromosomas no se condensan en ningún momento del ciclo celular. Con la técnica de electroforesis en campo pulsado, los cromosomas han podido por primera vez ser visualizados y separados por orden de talla, permitiendo así los primeros análisis del cariotipo de estos organismos. Actualmente, se piensa ya en la etapa “post-secuencia” y el primer problema que debe ser abordado es el del estudio de los genes para los cuales ninguna función puede ser predicha con su sola secuencia. Ellos representan alrededor de 45% de los genes identificados (48).

Las consecuencias en el dominio del diagnóstico y de la terapéutica de estos programas no serán pocas, como no lo será tampoco el progreso que se obtendrá en las ciencias básicas (biología, bioquímica, etc).

HLA y protección contra el paludismo

El estudio del paludismo por *Plasmodium falciparum* ha permitido establecer el papel motor de esta infección en relación a la frecuencia en ciertos países de Africa occidental de los alelos del CMH humano: el alelo HLA-Bw53, significativamente raro en las formas cerebrales del paludismo del niño, está sobre-expresado en las poblaciones impaludes del Africa. De la misma manera, el

haplotipo DRB1*1302 DQB1*0501 está implicado en la resistencia a la anemia palúdica (⁴⁹).

El gen *Lsh* en el caso de las leishmaniasis

El producto del locus *Lsh* corresponde al del gen *Nramp-1*. ("Natural resistance-associated macrophage protein", proteína de resistencia natural asociada al macrófago). El alelo "r" de este gen codifica una molécula transmembrana que aparentemente está presente en un compartimento subcelular (de tipo endosomal) de los macrófagos que son particularmente "buenos" respondedores a todas las señales de activación, entre ellas las del IFN γ . Los individuos que expresan el alelo "r" presentarían las poblaciones de macrófagos que podrían responder ante señales de activación, entre ellas las emitidas por los linfocitos Th1 (IFN γ , GM-CSF) (³²). El gen humano *Nramp-1* ha sido clonado, sólo lo expresarían los macrófagos, mas no los monocitos.

Esquistosomiasis y protección genética

Un gen codominante que controla la resistencia humana a la infección por *S. mansoni* ha sido puesto en evidencia por análisis de segregación (⁵⁰).

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

1. Los parásitos han desarrollado sus propias estrategias de defensa contra el sistema inmunitario humano.
2. Esta huella de las funciones inmunitarias sobre la biología del parásito tiene como corolario la huella del parasitismo en la diversidad genética de sus hospederos.
3. Teniendo en cuenta la complejidad de mecanismos inmunitarios de defensa, de eficacia a menudo parcial e intrincados con componentes inmunopatogénicos, es comprensible que las vacunas antiparasitarias se hagan esperar, a pesar de los esfuerzos internacionales.

Puede encontrar más información sobre este tema en las siguientes direcciones de Internet:

- <http://www.virology.net> (En inglés)
- http://www.brown.edu/Courses/Bio_160 (En inglés)
- <http://www.inonline.gsm.com/freedemo> (En inglés)
- <http://www.infobiogen.fr/services/deambulom/fr/cours> (En francés)

"El mundo que se despliega hoy día a nuestro alrededor, es el resultado de una contingencia. Los hechos no tienen, a priori, ninguna razón inevitable de ser como son. Ellos hubieran podido ser diferentes".

F. Jacob (Premio Nobel)

"Las enfermedades infecciosas representan hoy día cerca de 60% de la carga de morbilidad y de mortalidad en los países en desarrollo, mientras que en los países desarrollados las enfermedades no infecciosas constituyen el 85%".

"Le Monde", Jueves 25 de Noviembre de 1999

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Programa Especial de Investigación y de Formación concerniente las enfermedades tropicales (TDR). Organización Mundial de la Salud (OMS). Progresos 1995-1996. Ginebra, 1997. 147 pp.
- 2) Rosenheim M, Kapita BM. Définitions et classification. Sida. Infección a VIH. Aspects en zone tropicale. Paris: Ed. Ellipses/Aupelf; 1989.
- 3) Wery M. Protozoologie Médicale. Bruxelles: De Boeck Université; 1995.
- 4) Association Française de Professeurs de Parasitologie. Maladies parasitaires et fongiques. Paris: Ed. C et R; 1990.
- 5) Gentilini M. Diagnostic en Parasitologie. Paris: Ed. Masson; 1993.
- 6) Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La Maladie du sommeil. Génova: Ed.OMS; 1994.
- 7) Chen Q, Barragan A, Fernandez V, Sundstron A, Schlichtherle M, Szahlén A, et al. Identification of *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 (PfEMP1) as the rosetting ligand of the malaria parasite *P. falciparum*. J Exp Med 1998; 187(1): 15-23.
- 8) White NJ, Ho M. The pathophysiology of Malaria. Adv Parasitol 1992, 31: 83-173.
- 9) International symposium on the advances in knowledge of chagas disease 90 years after its discovery. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, 94, 1ed. Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1999.
- 10) Organisation Mondiale de la Santé. Lutte contre les trematodoses d'origine alimentaire. Paris: Ed. OMS; 1995.
- 11) Maizels RM, Holland MJ, Falcone FH, Zang X, Yazdanbakhsh M. Vaccination against helminth parasites - the ultimate challenge for vaccinologists? Immunol Rev 1999; 171: 125-47.
- 12) Peters W, Gilles HM. A colour atlas of tropical medicine & parasitology. Londres: Ed. Wolfe Medical; 1989.
- 13) Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Symptomatology, anatomopathologie, diagnostic de l'onchocercose. Génova: Ed. OMS; 1974.

- 14) **Ramiaramanana A.** Une expérience d'hygiène scolaire à Madagascar. Le retentissement de la bilharziose et de l'ascaridiose sur la croissance de l'enfant. Paris: Ed. Sorbonne; 1969.
- 15) **Janse CJ.** Chromosome size polymorphism and DNA rearrangements in *Plasmodium*. Parasitol Today 1993; 9(1): 19-24.
- 16) **Montagnier L, Khoury S.** SIDA : les faits, l'espoir. Ed. Méd-Édition. Paris, 1993.
- 17) **Fearon DT, Locksley RM.** The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. Science 1996; 272(5258): 50-3.
- 18) **Rosen FS, Steiner LA, Unanue ER.** MacMillan Dictionary of Immunology. Londres: MacMillan Press: 1998.
- 19) **Thomson A.** The cytokine handbook. Londres: Ed. Academic Press; 1998.
- 20) **Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL.** Two types of murine helper T-cell clone. I. definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol, 1986; 136: 2348-57.
- 21) **Fridman WH, Tartour E.** Cytokines and cell regulation. Mol Aspects Med 1987; 18(1): 3-90.
- 22) **Nelson DS, Alexander P.** Immunobiology of the macrophage. Londres: Ed. Academic Press; 1976.
- 23) **Institut Pasteur.** Cours d'Immunologie Générale. Paris: Ed. Institut Pasteur; 1997.
- 24) **Andre F, Zitvogel L.** Cellules dendritiques et immunothérapie antitumorale. Biotech Med 14: 12-17.
- 25) **Liu L, Zhang M, Jenkins C, MacPherson GG.** Dendritic cell heterogeneity in vivo: two functionally different dendritic cell populations in rat intestinal lymph can be distinguished by CD4 expression. J Immunol 1998; 161(3): 1146-55.
- 26) **Roitt IM, Brostoff J, Male DK.** Immunologie fondamentale et appliquée. Paris: Ed. MEDSI; 1985.
- 27) **Fougereau M.** Elements d'immunologie fondamentale. Paris: Masson; 1977.
- 28) **Bach JF, Avrameas S, Bach AM.** Allergie et Immunologie. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 1976.
- 29) **Male DK, Champion B, Cooke A.** Immunologie. Le système immunitaire et sa régulation. Paris: Medsi/McGraw-Hill; 1987.
- 30) **Capron A, Dessaint JP.** Molecular basis of parasite relationship: towards the definition of protective antigens. Immunol Rev 1989; 112: 27-48.
- 31) **Antoine JC, Lang T, Prina E.** Biologie cellulaire de Leishmania. Les leishmanioses. Paris: Ed. Aupelf-Uref/Ellipses; 1999.
- 32) **Bosque F, Belkaid Y, Leclercq V, Labastard M, Soussi N, Milon G.** Immunobiologie des interactions Leishmania sp./homme. Les leishmanioses. Paris: Ed. Aupelf-Uref/Ellipses; 1999.
- 33) **Das BS, Patnaik J, Mohanty S, Mishra S, Mohanty D, Satpathy SK, et al.** Plasma antioxidants and lipid peroxidation products in falciparum malaria. Am J Trop Med Hyg 1993; 49: 720-5.
- 34) **Lanzer M, Fischer K, Le Blancq S.** Parasitism and chromosome dynamics in protozoan parasites: is there a connection? Mol Bioch Parasitol 1995; 70: 1-8.
- 35) **Asensio V.** Neuropaludisme et monoxyde d'azote. Paris: Ed. Institut Pasteur; 1995.
- 36) **Liew FY, Cox FEG.** Immunology of intracellular parasitism. Londres: Karger; 1998.
- 37) **Schofield L.** On the functions of repetitive domains in protein antigens of Plasmodium and other eukaryotic parasites. Parasitol Today 1991; 7: 99-105.
- 38) **Turrini F, Ginsburg H, Bussolino F, Pescarmona GP, Serra MV, Aresè P.** Phagocytosis of Plasmodium falciparum - infected human red blood cells by human monocytes: involvement of immune and nonimmune determinants and dependence on parasite developmental stage. Blood 1992; 80(3): 801-8.
- 39) **Dinarello XA.** The biological properties of interleukin-1. Eur Cytokine Netw 1994; 5(6): 517-31.
- 40) **Chedid L.** Adjuvants of immunity. Ann Immunol Inst Pasteur 1985; 136D: 283-91.
- 41) **Moncada S, Nistico G, Higgs EA.** Nitric Oxide. International Meeting on Nitric Oxide: brain and immune system. Roma: Portland Press; 1993.
- 42) **Feagin JE, Lanzer M.** The three genomes of Plasmodium. Molecular Biology of Parasitic Protozoa. New York: IRL Press & Oxford University Press; 1996.
- 43) **Dessaint JP.** Immunologie de la relation hôte-parasite. 4^o Cours Annuel d'Immunologie de la Société Française d'Immunologie. Annecy. Paris 1992.
- 44) **James SL, Sher A.** Cell-Mediated Immune Response to Schistosomiasis. Curr Top Microbiol Immunol 1990; 155: 21-41.
- 45) **McManus DP.** The search for a vaccine against schistosomiasis—a difficult path but an achievable goal. Immunol Rev 1999; 171: 149-61.
- 46) **Dessaint JP.** Immunité anti-parasitaire: subversion de la réponse de leur hôte par les parasites. Lettre Infectiol 1995; 10(4) : 99-108.
- 47) **Anand R.** Preface. Techniques for the analysis of complex genomes. Londres: Academic Press; 1992.
- 48) **Fincham JRS.** Genetic Analysis. Principles, scope and objectives. Londres: Blackwell Scientific Publications; 1994.
- 49) **Hill AV, Allsopp CE, Kwiatkowski D, Anstey NM, Twumasi P, Rowe PA, et al.** Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria [see comments]. Nature 1991; 352(6336): 595-600.
- 50) **American Society of Tropical Medicine and Hygiene.** 46th annual meeting of the American Society of tropical medicine and hygiene. Am J Trop Med Hyg 1997; 57 3 Suppl.