

2ej
90



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

**MECANISMOS DE EVASION DE LA
RESPUESTA INMUNE EN
ENFERMEDADES PARASITARIAS**

TRABAJO MONOGRAFICO

Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

Presenta

ANA MARIA OVIEDO ALVAREZ

México, D. F.

1986



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

I.-	INTRODUCCION.....	1
II.-	OBJETIVO.....	3
III.-	CONCEPTOS DE INMUNOPARASITOLOGIA.....	4
	a) Ausencia de una respuesta inmune efectiva.....	11
	b) Inmunidad no esterilizante.....	12
	c) Inmunidad esterilizante.....	13
	d) Producción de Inmunoglobulinas no específicas.....	15
	e) Respuesta Inmune a infecciones parasitarias.....	16
	f) Endocitosis y mecanismos de defensa de las células del huésped.....	20
	g) La respuesta inmunológica contra algunos parásitos.....	23
	g.1) Esquistosomiasis.....	24
	g.2) Ascariasis.....	26
	g.3) Amibiasis.....	27
	g.4) Paludismo.....	28
	g.5) Leishmaniasis.....	30
IV.-	MECANISMOS DE EVASION DE LA RESPUESTA INMUNE.....	33
	A) Acciones evasivas de protozoarios intracelulares.....	36
	A.1) Primera categoría de parásitos intracelulares.....	36
	A.2) Segunda categoría de parásitos intracelulares.....	38

A.3) Tercera categoría de parásitos intra- celulares.....	38
B) Acciones evasivas de los Helmintos.....	42
IV.1 Enmascaramiento.....	43
a) Adsorción de antígenos del huésped -- por <i>Esquistosoma</i>	43
b) Adsorción de moléculas del huésped -- por <u><i>Entamoeba histolytica</i></u>	46
IV.2 Anticuerpos bloqueadores.....	47
IV.3 Receptores para la fracción cristalizable	49
IV.4 Células supresoras.....	50
IV.5 Moléculas citotóxicas.....	57
IV.6 Activador Policlonal.....	60
IV.7 Antígenos solubles.....	62
a) Desviación inmune.....	65
IV.8 Efecto anticomplementario.....	68
IV.9 Anticuerpos anti-idiotipo.....	70
IV.10 Digestión de Inmunoglobulinas.....	71
IV.11 Variación antigénica.....	72
a) Variación antigénica en Paludismo...	72
b) Variación antigénica en el nemátodo <u><i>Nippostrongylus brasiliensis</i></u>	82
c) Variación antigénica en <u><i>Entamoeba</i></u> -- <u><i>histolytica</i></u>	84
d) Variación antigénica en <i>Paramecium</i> ..	84
e) Variación antigénica en <u><i>Taenia solium</i></u>	86
f) Variación antigénica en tripanosomas	86

11.f.1.	Variación antigénica en cualquier parasitosis	91
11.f.2.	La estructura de los VSG's..	92
11.f.3.	Adhesión de los VSG's a la membrana celular	96
11.f.4.	Determinante de reacción cruzada.....	97
11.f.5.	Sustitución de VSG en la membrana celular.....	99
IV.12	Liberación de complejos inmunes.....	101
IV.13	Endocitosis de complejos inmunes.....	102
IV.14	Mimetismo molecular.....	103
IV.15	Superficie resistente.....	104
V.-	OTROS MECANISMOS DE EVASION QUE NO SE DEBEN DIRECTAMENTE A LA INTERACCION PARASITO-RESPUESTA INMUNE DEL HUESPED.....	105
V.1	Vía de entrada.....	105
V.2	Migraciones y localización definitiva....	105
V.3	Metamorfosis y mudas.....	105
V.4	Carga parasitaria y potencial reproductor	106
V.5	Actividad fisiológica	106
V.6	Inhibición de la fagocitosis.....	106
V.7	Granulomas.....	113
V.8	Efectos anti-inflamatorios.....	113
V.9	Modulación de Biomembrana.....	114
VI.-	FIBRONECTINAS.....	117
VII.-	VACUNAS.....	122
VIII.-	DISCUSION.....	128
IX.-	BIBLIOGRAFIA.....	131

I.- I N T R O D U C C I O N

Dentro de las principales parasitosis en los países no desarrollados como el nuestro, se encuentran entre otras el paludismo, la tripanosomiasis, la leishmaniasis, la amibiasis y esquistosomiasis.

En los últimos años, se ha dado mucha importancia al estudio de la inmunidad dirigida en contra de las enfermedades parasitarias, que ha venido a dilucidar algunas de las dudas que existen respecto al comportamiento de la respuesta inmune y de los agentes etiológicos en la relación huésped-parásito.

El papel de la inmunidad en el parasitismo es muy especial. La sobrevivencia de los parásitos como especie, depende de la existencia de sus huéspedes. En la mayoría de los casos, a pesar de que se induce una respuesta inmunológica en el huésped, el parásito sobrevive y continua su --- transmisión; esto es más característico cuando hay ausencia de una respuesta inmune.

Por otra parte, los parásitos raramente son eliminados totalmente de sus huéspedes por acción del sistema inmune. Esto muestra que la inducción de la inmunidad en el huésped, resulta del balance entre el tamaño y las actividades fisiológicas del parásito invasor.

Debido a estas observaciones, surgen varias preguntas: ¿Como sobreviven los parásitos a las acciones del sistema inmune?, ¿Que tipos de mecanismos de evasión realizan los diferentes parásitos?, ¿Como es posible demostrar los mecanismos de evasión inmune in vivo?, ¿Cuántos y/o cuáles mecanismos utiliza simultáneamente el parásito para sobrevivir?, ¿Existen enmascaramiento y mimetismo o son el mismo mecanismo?, ¿Que mecanismo(s) de evasión inmune emplearía(n) el(los) parásito(s) que circula(n) en sangre, un parásito intracelular, un parásito que sufre muchas mudas, un parásito con un gran potencial reproductor, un parásito tisular único?.

En este trabajo se pretende dar respuesta a todas estas interrogantes.

II.- O B J E T I V O

El objetivo primordial de esta monografía es dar -- una interpretación amplia de los trabajos realizados sobre los conceptos de inmunoparasitología que se han investigado en los últimos años y está basado en un tema poco difundido en el área científica y médica, que se considera de gran -- trascendencia para la salud pública.

Este estudio está enfocado principalmente a :

- Describir y discutir los posibles mecanismos de - evasión de la respuesta inmune, por medio de los cuales, los parásitos aseguran su sobrevivencia - por períodos prolongados en sus huéspedes inmuno-competentes.
- Recopilar la información bibliográfica actualiza- da que exista al respecto.
- Mostrar teóricamente si estos mecanismos se llevan a cabo in vivo y/o in vitro
- Discutir su aplicación para un mejor tratamiento y probablemente para erradicar o al menos prevenir algunas parasitosis en nuestro país.

III.- CONCEPTOS DE INMUNOPARASITOLOGIA.

La Inmunoparasitología es una disciplina en expansión y abarca el estudio de los aspectos inmunológicos de la relación huésped-parásito (protozoarios, metazoarios y ectoparásitos).

Esta actividad depende de cuatro factores:

- a) La creencia de que las infecciones parasitarias y enfermedades de importancia médica y veterinaria podrían ser controladas a base de vacunas.
- b) El interés de que los estudios sobre mecanismos de evasión de defensas (potencialmente agresivos por los parásitos) pueden proveer información de importancia biológica.
- c) El propio comportamiento de parásitos y el parasitismo.
- d) El reto de definir y explorar las funciones de infección parasitaria crónica por metazoarios, así como la respuesta de eosinófilos y anticuerpos IgE. (54)

De estos factores el de mayor interés en los últimos 15 años en la Inmunoparasitología, (en varios modelos de infecciones parasitarias), es aquel en el cual los parásitos pueden evadir la respuesta inmune que ellos mismos provocan.

Se ha definido la interfase huésped-parásito como -

una región en espacio y tiempo, donde hay una yuxtaposición química de los mecanismos regulatorios del huésped y el parásito. Esta yuxtaposición puede ser aceptada e incluida en la interacción entre el parásito y/o sus productos metabólicos con los elementos responsables de los mecanismos de defensa del huésped. (10,50)

El parásito es ofensivo a un grado tal, que los tejidos del huésped son dañados provocando inflamación. La inflamación es un mecanismo designado por naturaleza para defensa y reparación y que frecuentemente puede resultar en algunos casos peor que la agresión original; por ejemplo, diversos estímulos (paredes de células microbianas, complejos inmunes, linfocinas) provocan que los macrófagos liberen sus enzimas al espacio extracelular. Estos productos de los macrófagos, desempeñan un papel importante en el desarrollo de necrosis en los sitios de inflamación y por lo tanto en la patogénesis de ciertas enfermedades. La inflamación es benéfica porque constituye un mecanismo para destruir o limitar el desarrollo de patógenos infecciosos, aislando cuerpos ajenos y reparando tejidos dañados por agresión física o química. La combinación de enzimas líticas, anticuerpos, complemento, fagocitos y fibroblastos del huésped, pueden ejecutar una destrucción mayor que cada uno de ellos por separado. Todo esto es muy frecuente cuando están involucrados los órganos parenquimatosos, cardiovasculares, respiratorios y sistema nervioso. (77)

La inflamación y su secuela contribuyen materialmen-

te a las manifestaciones clínicas de muchas enfermedades -- helmínticas. (88)

Una vez que penetran los parásitos, sus huevos o secreciones químicas dentro de un órgano, provocan efectos de destrucción y/o desalojamiento de componentes del tejido residente, con hemorragia y flúidos de exudación dentro del tejido conectivo extravascular. Invariablemente hay una infiltración de leucocitos dentro del área afectada. Las actividades líticas de éstas células, algunas veces resultan en daño ulterior y alteración del tejido. La afluencia de leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos) es acompañada o seguida por la migración de monocitos de la sangre, los cuales se diferencian in situ a macrófagos fagocíticamente activos (histiocitos).

En la presencia de un antígeno parasitario, hay una acumulación local de linfocitos, que frecuentemente se acompaña de otras células del plasma, principalmente eosinófilos y con la aparición de fibroblastos funcionales, dando como consecuencia que se deposite colágeno nuevo. (50)

El sistema inmune del huésped, con sus moléculas y células efectoras reguladoras, pueden ser una influencia -- restrictiva sobre los parásitos; se puede esperar que los parásitos sean inmunogénicos y las respuestas inmunes involucradas mantengan las cargas de parásitos a niveles tolerables. (54)

Para describir el desarrollo evolucionario de la re-

lación huésped-parásito, se propuso el siguiente proyecto:

	CARACTERISTICA PRINCIPAL	CONSECUENCIAS
E S T A D O	1 Hipersensibilidad exage <u>rada</u>	Patología del hués <u>ped</u> , amenaza la <u>su</u> pervivencia del - huésped.
	2 Adaptación/tolerancia.	Sobrevivencia del parásito y del -- huésped.
	3 No antígenos, no inmuni <u>dad</u> .	Cargas grandes de parásitos amenazan al huésped a sobre <u>vivir</u> .

En un estado de "adaptación/tolerancia", los parásitos inducen una respuesta inmune, la cual impide que un gran número de ellos parasiten al huésped, pero las respuestas -- son generalmente inefectivas para la eliminación de parásitos en los huéspedes. Por supuesto, las respuestas inmunes -- también pueden ser responsables del desarrollo de inmunopatología en infecciones crónicas, así como de la protección de los parásitos y por consiguiente, cronicidad de exposición - antigénica. (54)

Las respuestas inmunológicas contra las estructuras

antigénicas de los parásitos, poseen diversas manifestaciones. Por ejemplo, en la leishmaniasis cutánea, la inmunidad y la protección completa contra la reinfección ocurre después de la infección primaria. En la babesiosis, la protección parcial contra la infección recurrente, da por resultado cifras bajas de parasitemia, la cual estimula la producción de anticuerpos protectores. En otros casos, la enfermedad puede ser el resultado de la misma respuesta inmunológica, tal es el caso de la respuesta celular que produce granulomas hepáticos en la esquistosomiasis, o en el choque -- anafiláctico mediado por anticuerpos posterior a la ruptura de un quiste hidatídico, etc. (31)

A su vez, la protección puede ser subvertida por la capacidad de algún parásito para disfrazarse como parte del "yo" con los antígenos del huésped, como ocurre con Schistosoma. La capacidad de los parásitos para adaptarse al medio del huésped es la esencia de un parasitismo fructífero, pero aumenta inconmensurablemente la dificultad para el desarrollo de los procedimientos de inmunización contra la infección parasitaria.

Estas respuestas variadas del huésped, requieren que la relación huésped-parásito sea elucidada con el fin de -- detectar cuándo pueden ser explotadas las respuestas inmunológicas a favor del huésped en el ciclo de vida del parásito.

Los antígenos parasitarios son excesivamente complejos y forman mosaicos complicadísimos. Cuando los animales

responden ante los múltiples determinantes presentes en estos antígenos, es difícil distinguir que determinantes inducen las respuestas humorales y cuales las celulares, así como cuales producen protección, cuales causan enfermedad en el huésped y cuales poseen escaso o nulo significado clínico, pero que son importantes para el diagnóstico. (31)

La inmunidad en un huésped infectado, puede ser dividida en componentes humorales y celulares. El componente humoral está representado por linfocitos B. Estos linfocitos derivan de precursores en la médula ósea y son el equivalente a los linfocitos tipo "bursal" en el pollo. Los linfocitos B bajo estimulación antigénica se transforman en células plasmáticas y producen inmunoglobulinas. (77)

El componente celular, el cual no es mediado por anticuerpos, está basado en linfocitos específicamente sensibilizados, derivados del timo. (31)

Las reacciones de hipersensibilidad retardada han sido de utilidad para definir la base celular de las respuestas inmunitarias mediadas por células, primordialmente la acción y la interacción de los linfocitos y macrófagos. Así los linfocitos T, cuya principal función es inducir la inmunidad mediada por células (CMI), juegan un papel importante en el reconocimiento del antígeno en la respuesta humoral de las células B.

En unas cuantas infecciones por protozoarios, tales como tripanosomiasis y malaria, los anticuerpos humorales -

sólo son protectores. En infecciones por *Leishmania*, solamente la CMI parece ser funcional como inmunidad protectora. Para la mayoría de las infecciones parasitarias, el huésped usa ambos mecanismos en su defensa contra el parásito.

La presencia de anticuerpos es frecuentemente equiparada con resistencia. Sin embargo, solamente algunos anticuerpos son activos en la inducción de un estado de resistencia y por lo tanto protectores. Esto se puede demostrar con la transferencia pasiva de suero inmune a huéspedes susceptibles y tenemos como resultado la protección contra una infección. (43)

La resistencia a microorganismos, incluyendo parásitos animales, se atribuye frecuentemente a una resistencia natural, la cual habitualmente es característica de las especies y no depende de la exposición previa con el organismo patógeno.

Muy poco se conoce acerca de los factores que determinan la compatibilidad huésped-parásito. Sin embargo, existen algunos modelos en los cuales los mecanismos naturales de resistencia a infecciones parasitarias se han analizado.

El significado de inmunidad específica adquirida en infecciones parasitarias, ha tenido gran discusión porque las respuestas clínicamente efectivas, (como las que ocurren en varias enfermedades bacterianas y virales) son raramente vistas. Sin embargo, esto es ahora una evidencia de que los parásitos son inmunogénicos y sensibilizan las vías efectivas.

ras inmunes convencionales del huésped. (15)

Las manifestaciones clínicas de resistencia específica adquirida, no son necesariamente de protección.

Se pueden distinguir las siguientes categorías de -- respuesta clínica:

a) Ausencia de una respuesta inmune efectiva.

Algunos sujetos humanos no desarrollan inmunidad efectiva contra tripanosomas africanos (T. brucei, T. rhodesiense, T. gambiense), aunque se menciona la existencia de portadores sanos.

Tampoco se ha discernido la inmunidad en encefalitis amebiana primaria.

Los individuos con tripanosomiasis sudamericana, pueden albergar al parásito de por vida, frecuentemente con signos progresivos de enfermedad debilitante.

Lo mismo ocurre en la leishmaniasis visceral humana, en la cual los registros de cura espontánea son raros y la inmunidad adquirida generalmente viene a manifestarse sólo después de la terapia con medicamentos.

Algunos huéspedes parecen permanecer totalmente susceptibles a la amibiasis hasta después de la convalecencia de una infección temprana. Varios nemátodos, incluyendo la larva migrans visceral e infecciones por linguatúlidos, persisten en el hom

bre por períodos muy largos. (15)

b) Inmunidad no esterilizante.

Varias infecciones parasitarias inducen una respuesta inmune y está asociada con la persistencia de los parásitos a una densidad relativamente baja. Este tipo de respuesta es característica de algunas infecciones helmínticas, tales como esquistosomiasis y triquinosis. En el caso de las protozoosis, este fenómeno de inmunidad clínica con persistencia de parásitos, ha sido referido como un antecedente de la enfermedad y se ha observado en algunos tipos de malaria humana, de simios y de aves. Por ejemplo, en la malaria humana producida por Plasmodium falciparum, la resistencia clínica es acompañada periódicamente de una parasitemia detectable, mientras que en otras malarías como la producida por Plasmodium inui en los monos rhesus, la parasitemia persiste con fluctuaciones menores sobre varios años. (15,89)

Otros ejemplos son vistos en la forma recidiva crónica de leishmaniasis cutánea humana, en infecciones por: Trichomonas foetus en toros, Trypanosoma cruzi en ratones, varias especies de Babesia y Theileria en ganado, coccidiosis aviar y toxoplasmosis en ratón. Los ungulados silvestres africa-

nos (mamíferos con casco o pezuña), pueden albergar tripanosomas potencialmente patógenos, tales como Trypanosoma brasiliensis, Trypanosoma rhodesiense, sin mostrar síntomas detectables, pero el papel de la inmunidad adquirida en esta situación, no ha sido establecido. (15)

c) Inmunidad esterilizante.

La inmunidad en algunas infecciones parasitarias, está asociada con la cura clínica, que provoca resistencia específica a largo plazo, dando la completa eliminación del parásito.

Esto probablemente ocurre en la leishmaniasis cutánea humana, en tripanosomiasis de la raza N'Dama de ganado cuerno corto, en infecciones de T. lewisi de las ratas y en infecciones de T. heileria parva de ganado indígena del este de Africa.

Entre las especies de parásitos de malaria, se encuentran Plasmodium berghei en ratas, Plasmodium berghei yoelli en el ratón y Plasmodium cynomolgi bastianellii en el mono rhesus, que inducen una inmunidad esterilizante (aquella que produce una completa eliminación del parásito y provoca resistencia específica duradera). (51)

El patrón de inmunidad adquirida no es constante para un parásito dado, pero muestra una amplia va

riación en diferentes huéspedes, por ejemplo, Plasmodium knowlesi produce malaria fulminante y fatal en los monos rhesus, Macaca mulatta, pero en los monos kra produce una inmunidad con persistencia de parásitos asociada con una parasitemia benigna.

M. fascicularis y Plasmodium berghei inducen inmunidad esterilizante en las ratas, pero en ratones provocan una infección rápidamente fatal. T. vivax frecuentemente es letal en ganado Zebú joroba grande, mientras que en el ganado cuernos cortos de un ható (porción de ganado) expuesto a infección a través de varias generaciones, muestran una respuesta inmune esterilizante. (51)

El mismo inóculo de Leishmania trópica puede causar una lesión transitoria en una persona y una infección crónica recidiva en otra. La magnitud por la cual la inmunidad adquirida determina estas respuestas clínicas diferentes al mismo patógeno no se ha establecido.

La inmunidad adquirida contra parásitos, ya sea asociada con una inmunidad clínica con persistencia de parásitos o a una respuesta esterilizante, es en general, específica de especie y cepa. Esto está bien establecido, por ejemplo, en algunos detalles en malaria humana y tripanosomiasis africana. La inmunidad adquirida en malaria es específi

ca de estado, puesto que la resistencia contra -- formas eritrocíticas no modifica el desarrollo -- exoeritrocítico de parásitos en el hombre, chimpan -- cés o changos, pero suprime la fase subsecuente. (15).

d) Producción de inmunoglobulinas no específicas.

La cantidad de inmunoglobulinas se incrementa con siderablemente en muchas infecciones por protozoa rios, pero solamente una pequeña proporción de és tas puede tener afinidad demostrable por el patógeno. La sugerencia que ha sido formulada, es que la síntesis de inmunoglobulina no específica puede resultar de la estimulación de linfocitos B -- por la interacción de los complejos antígeno-anti cuerpo con receptores del tercer componente del - complemento C_3 en sus membranas de superficie. Sin embargo, es difícil de explicar la frecuencia de cierta inmunoglobulina no específica sobre estas bases. Por ejemplo, en el oeste de Africa, -- los adultos viven en áreas hiperendémicas de mala ría, presentando niveles elevados de IgG total y específicamente de IgM total. En estos sujetos -- clínicamente inmunes, la proporción de síntesis - de albúmina es similar a aquella que presentan -- los sujetos europeos normales, pero la proporción

de IgG es siete veces mayor.

La síntesis de IgG se redujo aproximadamente en una tercera parte después de la terapia profiláctica contra malaria y solamente el 5% de la IgG total se combina específicamente con los antígenos de Plasmodium falciparum. Algunas de las inmunoglobulinas IgG restantes pueden ser anticuerpos contra otras variantes serológicas de Plasmodium falciparum o contra antígenos solubles de malaria presentes en el suero, ya que pueden ser liberados a la circulación por los diferentes estadios eritrocíticos del parásito. Sin embargo, esto muestra que una infección crónica de malaria estimula la producción de inmunoglobulina no específica, la cual justifica la alta incidencia de autoanticuerpos, aglutininas y probablemente también inmunoconglutininas en suero hipergammaglobulinémico de sujetos expuestos a malaria crónica. (15)

e) Respuesta inmune a infecciones parasitarias.

Se ha demostrado la presencia de anticuerpos específicos en varias infecciones parasitarias, por lo tanto no se puede considerar a los parásitos como microorganismos pobremente inmunogénicos, sin embargo, en muchas instancias, el anticuerpo tiene poca o ninguna función protectora.

Un gran incremento en gammaglobulina, principalmente de IgG, se observa en la leishmaniasis visceral. No son raras las concentraciones alrededor de 5g/100 ml. en paciente humanos. La caracterización de esta IgG es incompleta, pero la mayor parte no parece ser anticuerpos específicos. Igualmente remarcable es la elevación de IgM en la tripanosomiasis africana.

La concentración de IgM puede permanecer elevada después de la exposición a una infección que ya cesó y cuando se realizan pruebas de anticuerpos tripanosomidas, estas son negativas; esto demuestra que mucha de la IgM producida en la tripanosomiasis no es específica, y es posible que el parásito en alguna forma previene la inducción de la IgG, la cual normalmente extingue la respuesta de IgM. (15,58)

En todas las enfermedades parasitarias investigadas, los anticuerpos específicos se pueden demostrar por una gran variedad de técnicas. En general estas reacciones corresponden con el estatus clínico inmune, lo cual indica que, en adición a la inmunoglobulina no específica, se estimula la producción de anticuerpos específicos, teniendo una función no protectora. Tales anticuerpos se pueden dirigir contra serotipos del organismo presente en la infección, o contra antígenos solubles pre-

sentes en el suero, o contra varios metabolitos - y productos de degradación no presentes en la superficie del parásito, y así vivir intacto. (15)

Las respuestas inmunes son iniciadas por la interacción del antígeno con receptores específicos sobre la superficie de células linfoides, las cuales son ahora reconocidas como pertenecientes a dos - clases mayores: los linfocitos T que sufren transformación y mitosis, generando una población de - células específicamente reactivas con el antígeno inductor; y los linfocitos B que se diferencian - en células plasmáticas y secretan anticuerpos, pero este proceso habitualmente requiere cooperación con células T. Los mecanismos efectores generados por estas respuestas celulares, por consiguiente, caen dentro de dos categorías:

I) Aquellas mediadas por anticuerpos específicos y II) mediadas por linfocitos T específicamente - sensibilizados. (77)

Es cierto que los anticuerpos, en ciertas circunstancias, pueden actuar independientemente de células y que ciertas reacciones específicas mediadas por células son independientes de los anticuerpos. Existen también varios mecanismos efectores inmunes específicos, los cuales requieren la interacción de anticuerpos con células tales como: macrófagos, células K, o células cebadas. (15)

Las células cebadas, juegan el papel de células - intermediarias y esto es esencial en la citotoxicidad dependiente de los eosinófilos. (10)

En algunas enfermedades causadas por protozoarios y en infecciones helmínticas, los intentos para - transferir protección con suero hiperinmune o células sensibilizadas, no han tenido mucho éxito; los pocos resultados reproducibles han requerido altas dosis de suero inmune en relación al número de parásitos (por ejemplo, en malaria humana y - tripanosomiasis africana).

Se han encontrado anticuerpos que dañan o matan - a los parásitos in vitro, como en la malaria, en la tripanosomiasis africana, en la esquistosomiasis y en infecciones por nemátodos. Todas estas - enfermedades producen una inmunidad no esterilizante in vivo como una regla general, por consiguiente, los parásitos efectivamente sensibilizan al - huésped, pero aún así continúan sobreviviendo por períodos largos. (15)

Históricamente, la demostración de inmunidad adquirida contra Taenia taeniformis y Taenia pisiformis tiene un significado especial en la inmunoparasitología. No solamente por el alto grado de resistencia, la cual desafía a la infección en un sistema experimental, sino que también porque el suero de animales inmunes pueden conferir inmunidad

a receptores normales; además la transmisión de resistencia pasa de la madre a los descendientes; asimismo, si se inocula extracto de parásitos a otros animales, estos pueden ser inmunizados. (86)

Los tipos de inmunoglobulinas involucradas en la resistencia, se han determinado en algunos casos y hay nuevas evidencias de que los anticuerpos -- protectores pueden funcionar in vivo en una forma dependiente del complemento. La resistencia mediada por anticuerpos se ha mostrado en varias cestodiasis, incluyendo infecciones con mesocestoides e Hymenolepis.

Aunque su papel en la protección es menos clara, muchas clases de respuestas por anticuerpos, especialmente de la inmunoglobulina tipo E (IgE) se presenta en infecciones de Taenia, y algunas de estas tienen importancia diagnóstica. (86)

f) Endocitosis y mecanismos de defensa de las células del huésped.

Las células infectadas por protozoarios y bacterias son principalmente leucocitos polimorfonucleares y macrófagos. Los virus y un número mínimo de protozoarios pueden penetrar e infectar gran variedad de células. La endocitosis es el único modo de penetración intracelular de la bacteria, es

el más común para protozoarios y es responsable - para la penetración intracelular de varios virus. (77).

La endocitosis resulta de una interacción del -- agente extracelular con la membrana plasmática de la célula, la cual se invagina alrededor de su -- presa y la atrapa dentro de una vacuola intracito plásmica (fagosoma). El destino normal de este fa gosoma es fundirse con el lisosoma, las enzimas - hidrolíticas pueden digerir la sustancia endoci- tada.

Los fagocitos polimorfonucleares (PMN) y los ma-- crófagos, poseen una gran descarga enzimática, - la cual les permite inactivar y matar agentes in- fecciosos, tomándolos por endocitosis. (79)

En los fagocitos PMN, los lisosomas (gránulos azu rófilos) contienen: hidrolasas ácidas, lisozima , peroxidasa y proteínas catiónicas bactericidas.

El fagosoma se fusiona también con gránulos espe- cíficos, los cuales contienen hidrolasas neutras y alcalinas tales como fosfatasas, colagenasa, lí sozima, fosfolipasa y lactoferrina. Durante la fa gocitosis por los PMN, la vía de la hexosa mono-- fosfato es estimulada resultando en NADPH oxidado a NADP, por la enzima NADPH oxidasa, con consumo de oxígeno y producción de H_2O_2 . Esta explosión - metabólica es acompañada de una sorprendente acti

vidad microbicida, la cual parece estar mediada - por la acción colaborativa de H_2O_2 , peroxidasa y haluros tales como Cl^- , Br^- o I^- . Los PMN son de vida corta, y puede ser que ellos destruyan a los microorganismos invasores o viceversa. (79)

Los monocitos y macrófagos también son células antiinfecciosas, pero su papel es distinto al de -- los PMN. Estas células son de vida larga y en muchos casos intervienen después de los PMN. La actividad bactericida de los macrófagos parece es--tar relacionada al contenido lisosomal, el cual - carece de proteínas catiónicas bactericidas y puede ser el resultado de una interacción entre peroxidasa, H_2O_2 , y haluros como en el caso de los - PMN. Los macrófagos pueden ser activados y como - resultado hay una respuesta más satisfactoria contra los parásitos intracelulares, por medio de un proceso pobremente entendido, resultando ya sea - para la ingestión de material extraño y/o para la interacción con linfocitos inmunes estimulados o linfocitos estimulados por factores.

Después de que el parásito ha sido destruído, los macrófagos pueden digerir completamente al organismo invasor o sobrevivir con residuos indigeribles. (79)

Sólo con antígenos, pueden los inmunoparasitólogos estudiar la respuesta por anticuerpos de varios -

isotipos, las frecuencias de células B específicas, la hipersensibilidad de tipo retardado, la subpoblación de células T activadas, la localización anatómica de producción de anticuerpos y las respuestas inmunes específicas no inducidas o activamente suprimidas. (54)

g) La respuesta inmunológica contra algunos parásitos

Las respuestas inmunológicas contra los parásitos multicelulares son de hecho más complicadas que las respuestas inmunológicas contra los protozoarios, debido a que en los organismos multicelulares hay órganos altamente diferenciados y estructuras que causan respuestas inmunológicas adicionales. En general los antígenos primarios de los helmintos son productos intermediarios del metabolismo y otros productos secretorios, en lugar de componentes estructurales. Por ejemplo, los huevos de Schistosoma mansoni secretan antígenos únicos que inducen la formación de granulomas; los diversos estadios del desarrollo de los nemátodos, tienen antígenos específicos de cada etapa, a menudo los líquidos para las mudas, ante los cuales, el huésped responde en formas diversas; y los -- gránulos en los esficocitos, (células especiales), localizadas en el "cuello" de Trichinella spiralis

inducen la producción de anticuerpos específicos. Los nemátodos, céstodos y tremátodos, comparten todos ellos antígenos comunes. Las dos respuestas más frecuentes contra los helmintos son: I) La eo sinofilia y II) Los anticuerpos reagínicos IgE. Ambas dependen de las células T. Además, ciertos helmintos potencializan la respuesta inmunitaria contra los antígenos, quizá por productos comunes intermedios del metabolismo, que actúan como adyuvantes inespecíficos. (31,58)

g.1) Esquistosomiasis.

Generalmente se acepta que la respuesta inmunológica protectora contra los Schistosomas, durante el tiempo que permanece en la piel, está mediada por los anticuerpos.

Los antígenos que inducen la destrucción de la -- esquistosomula (larva de Schistosoma), probablemente proviene del gusano adulto. Sin embargo, las - evidencias más recientes indican que en esta parasitosis, como en otras producidas por helmintos, los mecanismos protectores humorales y celulares, actúan conjuntamente.(57)

La inmunidad se ha establecido, como una vía im--portante mediante la cual el huésped puede lograr su protección contra la reinfección, permitiendo al mismo tiempo, que el parásito original persis-

ta, esto es que Schistosoma mansoní en los huéspedes experimentales es capaz de recubrirse con materiales provenientes del huésped, como sustancias de los grupos sanguíneos y, consecuentemente puede existir en el huésped, disfrazado como parte del animal, mientras que las esquistosomulas invasoras son destruidas rápidamente o son inmovilizadas por la acción de los anticuerpos.(31)

Los anticuerpos IgG que inmovilizan o destruyen a las esquistosomulas, se han demostrado in vitro, pero estos anticuerpos no protegen contra la reinfección después de la transferencia pasiva. Por otra parte, ciertos sueros hiperinmunes han producido protección con éxito, lo cual hace surgir la posibilidad de que los anticuerpos de otra clase resulten protectores. De hecho, los trabajos recientes, demuestran que los anticuerpos IgE específicos provenientes de ratas infectadas con Schistosoma, pueden permitir a los macrófagos de las ratas normales que destruyan esquistosomulas in vitro. La destrucción de estas larvas, también puede ser inducida por el suero hiperinmune humano y por células nucleares de la sangre periférica. Los eosinófilos también pueden tener un papel importante en la respuesta protectora contra Schistosoma. Tienen actividad citotóxica contra los microorganismos recubiertos por anticuerpos, demos-

trable in vitro. La producción de IgE puede ser uno de los mecanismos mediante los cuales se logre protección, ya que se han encontrado títulos altos de anticuerpos reagínicos en hombres infectados. (58)

La inmunidad mediada por células, en general está deprimida en las personas con infección por Schistosoma. Por lo tanto, el significado de estos hallazgos no está claro aún, pero puede involucrarse a los linfocitos T supresores.

Las respuestas inmunológicas mediadas por células establecidas por el huésped contra los parásitos, producen muchas de las lesiones de la esquistosomiasis.

La hipersensibilidad y los anticuerpos protectores son producidos contra los antígenos complejos del gusano. (31)

g.2) Ascariasis.

La respuesta inmunológica más importante contra este parásito, puede ser la potenciación de la misma respuesta provocada por los antígenos propios del Ascaris (antígenos potencializadores) o bien la supresión de dicha respuesta contra otros antígenos (diferentes de los de Ascaris) durante la infección con este parásito.

A menudo, se presenta hipersensibilidad aguda con

tra los antígenos de *Ascaris*. Los anticuerpos -- contra *Ascaris* tienen valor diagnóstico si se tiene la larva migrans y se detectan sobre todo inmunoglobulinas clase E (IgE). (31,58)

g.3) Amibiasis,

La presencia de anticuerpos específicos no indica necesariamente la infección activa, sino que señala una exposición de Entamoeba histolytica en el huésped en algún tiempo. Las reacciones de Arthus y las pruebas cutáneas demuestran respuestas inmediatas en muchos enfermos, indicando la producción de IgE. (43)

A la fecha, hay poca evidencia de que las inmunoglobulinas confieran alguna protección, sólo se ha observado en animales de laboratorio.

La inmunidad mediada por células contra los antígenos de Entamoeba histolytica se pueden demostrar mediante las pruebas cutáneas, las cuales dan reacciones de hipersensibilidad retardada en muchos enfermos que no tienen evidencia sintomática del padecimiento, y los estudios recientes indican -- que los enfermos con abscesos amibianos del hígado tienen deprimida la inmunidad mediada por células contra los antígenos amibianos, aunque retienen su capacidad para responder a otros antígenos

en pruebas cutáneas como la estreptodornasa-estrep-
tocinasa. La inmunidad mediada por células regre-
sa después del tratamiento para los abscesos hepá-
ticos y habitualmente no hay recurrencia de la in-
fección. (31)

g.4) Paludismo

Las formas exoeritrocíticas del Plasmodium inducen
una respuesta inmunológica escasa y en ocasiones
nula, debido a que Plasmodium vivax y otras formas
recurrentes existen por períodos prolongados en la
fase exoeritrocítica si no aparecen formas sangui-
neas. (31)

Los parásitos en la sangre inducen respuestas in-
munológicas en el huésped, las cuales se han de-
mostrado por fijación de complemento y por inmu-
fluorescencia. (16)

Se cree que la respuesta inmunológica que conduce
a la protección, por lo general se debe a la pro-
ducción de anticuerpos independientes del comple-
mento, los cuales inhiben la entrada de los mero-
zoítos en el interior de los eritrocitos del hués-
ped. Se ha demostrado que en los individuos que
residen en las zonas endémicas, disminuye su para-
sitemia a medida que avanza su edad y que los ni-
ños nacidos en éstas regiones parece que estan --

protegidos durante su primer año de vida por las inmunoglobulinas IgG que atraviesan la placenta, provenientes de la madre inmunizada durante el embarazo. Aunque todas las clases de inmunoglobulinas se encuentran elevadas en el suero de los enfermos de paludismo, las cifras de inmunoglobulinas IgG son las que parecen proporcionar la mejor protección. No obstante, la resistencia innata no debida a las respuestas inmunológicas, puede contribuir a la protección.

En la infección palúdica, el sistema reticuloendotelial está hiperactivo, dando como resultado la eliminación de los eritrocitos desgastados, los parásitos, los eritrocitos parasitados y los productos metabólicos intermediarios del parásito. (31) Se requiere de un bazo intacto además de los anticuerpos para la protección del huésped, debido al aumento de la depuración del sistema reticuloendotelial, la cual es inespecífica. Dicha intensificación de la depuración, puede aumentar la respuesta inmunológica, pero no ser causada directamente por ella.

En forma alterna, la activación intensificada de los macrófagos podría estar mediada por las reacciones inmunológicas.

Por lo tanto, los sistemas específico e inespecífico, pueden actuar conjuntamente para producir -

respuestas incrementadas del huésped.

Las respuestas inmunológicas destructivas contra los eritrocitos alterados, corazón, tiroides o células parietales gástricas, debidas a los complejos antígeno-anticuerpo, pueden provocar daño mediado por la inmunidad durante la enfermedad. Ciertas respuestas inmunológicas también pueden proteger a los parásitos. (16)

Resumiendo, parece que los anticuerpos IgG no dependientes del complemento contra los antígenos de los merozoítos, constituyen la fuente principal de protección en la infección palúdica en el hombre adulto, aunque los diversos antígenos producidos durante la infección dan por resultado otros tipos de inmunidad aún no entendida. (31)

g.5) Leishmaniasis.

En la leishmaniasis cutánea, las respuestas inmunológicas humorales y mediadas por células, pueden actuar juntas para producir protección después de la infección.

La leishmaniasis cutánea producida por Leishmania trópica, produce una respuesta inmunitaria caracterizada por la síntesis de pocos anticuerpos, pero por una fuerte inmunidad mediada por células.

En la leishmaniasis cutánea, es la respuesta inmu

nológica del enfermo contra la infección la que determina primordialmente la forma que tomará la enfermedad clínica, no obstante la cepa del parásito puede determinar parte de la respuesta del huésped. Si el enfermo integra una respuesta inmunológica, mediada por células, adecuada pero no excesiva contra el parásito, resultará la curación de las lesiones y una protección sólida. Sin embargo, si la inmunidad mediada por células contra el parásito resulta inadecuada, el resultado puede ser la leishmaniasis cutánea difusa, un padecimiento diseminado en el cual hay poca oportunidad de curación espontánea. Por otra parte, una respuesta inmunitaria excesiva, mediada por células, produce leishmaniasis lupoides, en la cual se forman nódulos linfoides no ulcerados en el borde de la lesión primaria; estas lesiones persisten indefinidamente, aunque los parásitos no pueden demostrarse con facilidad. (28)

La respuesta inmunológica contra la leishmaniasis visceral (Kala-azar) es notoriamente diferente a la que ocurre en la leishmaniasis cutánea, aunque los parásitos sean morfológicamente indistinguibles.

La hipergammaglobulinemia policlonal masiva, con evidencia escasa o nula de inmunidad mediada por

células, es la regla en la leishmaniasis visceral. No hay relación cuantitativa entre la cifra elevada de inmunoglobulinas y los anticuerpos antiparásitos que además, no son específicos de especie. (31)

IV.- MECANISMOS DE EVASION DE LA RESPUESTA INMUNE.

Generalmente el huésped produce una respuesta inmune contra los parásitos que lo infectan. Sin embargo, los parásitos sobreviven y se puede manifestar la cronicidad de la infección; en algunas infecciones por metazoarios y protozoarios, este hecho se ha explicado por medio de mecanismos desarrollados por los parásitos para evadir, destruir, impedir o coexistir con respuestas inmunes potencialmente protectoras del huésped. (27,45)

Los parásitos tienen desarrolladas formas de evasión de la respuesta inmune.

Los mecanismos, los cuales permiten a los parásitos sobrevivir, pueden ser evaluados solamente en relación a -- las respuestas inmunes específicas, las cuales son provocadas en el huésped por la infección particular. (15)

Como regla general, los parásitos sensibilizan el -- sistema inmune del huésped, su sobrevivencia mucho depende de la evasión de los mecanismos inmunes. La vía por la que estos organismos evaden las consecuencias potencialmente letales de inmunización es una materia de fundamental interés biológico. Además se ha observado que los factores que favorecen la sobrevivencia de los parásitos en las infecciones naturales, también pueden operar en situaciones experimentales, las cuales son designadas a demostrar una acción protectora de anticuerpos antiparasitarios por medio de los mé

todos clásicos de transferencia pasiva de suero inmune o de células sensibilizadas. (15)

La evasión inmune; término que se emplea para explicar la sobrevivencia de los parásitos en huéspedes vertebrados inmunocompetentes, presenta diversos mecanismos que se pueden agrupar en:

- a) Recubrimiento del parásito con macromoléculas del huésped que no le causan daño. (27)
 - a.1) Enmascaramiento.
 - a.2) Anticuerpo bloqueadores.
 - a.3) Receptores para Fc.
- b) Producción de moléculas que evitan que la respuesta inmune cause daño. (27)
 - b.1) Células supresoras.
 - b.2) Moléculas citotóxicas.
 - b.3) Activador policlonal.
 - b.4) Antígenos solubles.
 - b.5) Efecto anticomplementario.
 - b.6) Anticuerpos anti-idiotipo.
 - b.7) Digestión de inmunoglobulinas.
- c) Superficie del parásito no dañable. (27)
 - c.1) Variación antigénica.
 - c.2) Liberación de complejos inmunes.
 - c.3) Endocitosis de complejos inmunes.
 - c.4) Mimetismo molecular.
 - c.5) Superficie resistente.

MECANISMOS DE EVASION

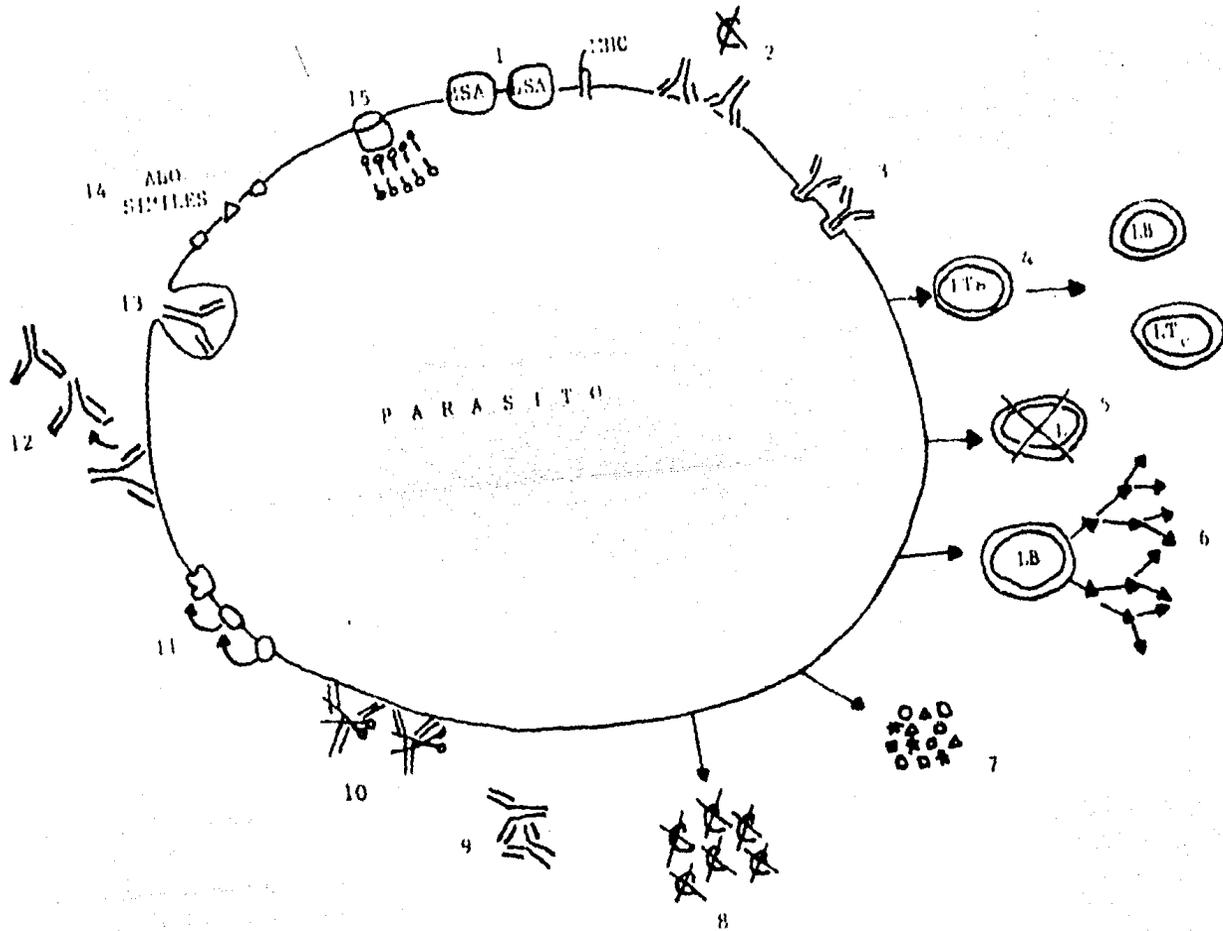


FIGURA No. 1

En la figura No. 1 se representan todos los mecanismos de evasión inmune. (27)

Todos estos mecanismos se pueden encerrar en tres categorías:

- I) Reducción neta de la antigenicidad del parásito.
- II) Modificación del medio intracelular.
- III) Modulación de la respuesta inmune del huésped por el parásito.

A) Acciones evasivas de Protozoarios intracelulares.

Los parásitos extracelulares obligados y facultativos pueden escapar de la destrucción intracelular (muerte rápida por los fagocitos PMN del huésped y macrófagos, por la liberación de exotoxinas como la estreptolisina y la leucocidina).

Los parásitos intracelulares usuales y obligados - tienen, sin embargo, desarrollados varios tipos de acciones evasivas, las cuales, les conceden el escape de las células de defensa del huésped y sobreviven y se multiplican en las células del huésped. (79)

A.1) Primera categoría de parásitos intracelulares.

Algunos agentes infecciosos son naturalmente resistentes a los mecanismos de muerte intracelular y

siguen la ruta normal de cualquier sustancia endocitada, terminando dentro de los lisosomas, en donde ellos pueden sobrevivir y multiplicarse. El mejor ejemplo conocido de tal proliferación intralisosomal es el de Mycobacterium leprae, el cual se multiplica dentro de los lisosomas de macrófagos y resiste a las hidrolasas lisosomales, probablemente por la estructura de lípidos y ceras de su pared celular. Además, parece contar para su proliferación intralisosomal con material nutritivo proveniente de la actividad digestiva de los lisosomas. (68)

Los experimentos con macrófagos peritoneales de ratón infectados por 12 y 36 h con M. leprae, demostraron que en el huésped de 36 h hay cambios dramáticos y selectivos que afectan las propiedades de los lisosomas. Hay un gran incremento en la fracción de hidrolasas ácidas (alfa-D-manosidasa, alfa-D-galactosidasa, N-acetil-beta-glucosaminidasa), proponiendo una fragilidad incrementada de las partículas. Además hay un cambio considerable con respecto a bajas densidades de los perfiles de distribución de lisosomas intactos.

Dentro de estos mismos agentes infecciosos, se pueden incluir a : Salmonella typhimurium, Listeria y la forma amastigote de Leishmania. El premas

tigote de Leishmania es neutralizado y digerido - por los macrófagos. (79)

A.2) Segunda categoría de parásitos intracelulares.

Otros parásitos intracelulares escapan a la muerte intracelular por prevención de la fusión de la vacuola fagosomal con el lisosoma. Estos pueden sobrevivir y multiplicarse en el fagosoma. Esta inhibición de la fusión fagosoma-lisosoma ha sido mostrada por M. tuberculosis virulento, Nocardia asteroides virulenta, Chlamidia, Toxoplasma gondii y las formas premastigote de algunas especies de Leishmania, cuando no infectan a los macrófagos, sino a otro tipo de células. (68,79)

En el caso de Toxoplasma gondii, esta inhibición puede llevarse a cabo siempre y cuando el microorganismo esté recubierto con anticuerpos específicos. (31)

El M. tuberculosis puede sobrevivir y multiplicarse en el compartimiento lisosomal, mostrando una resistencia natural a las hidrolasas lisosomales. (79).

A.3) Tercera categoría de parásitos intracelulares.

Incluye a los parásitos intracelulares que escapan de los lisosomas o de los fagosomas para multipli

carse dentro del citoplasma.

Unos cuantos agentes infecciosos evitan el sistema fagolisosomal, bien sea por invasión de células libres de lisosomas (como los eritrocitos) o por uso de la vía de penetración no endocítica. (79)

Los merozoítos de Plasmodium, penetran por la vía no endocitante a los eritrocitos, mediante un proceso activo semejante a la fagocitosis, probablemente mediado por una interacción específica entre componentes de la membrana de los merozoítos y de los eritrocitos. Los merozoítos atacan primero a la membrana del eritrocito, la cual viene condensada y entonces se invaginan hasta llegar a ser totalmente incorporados dentro de la célula roja, entre tanto se rodea por un fragmento de la membrana pericelular del eritrocito. Dentro de ésta vacuola el merozoíto se alimenta del citoplasma del eritrocito, ingiriéndolo en pequeñas porciones por medio de la vía del citostoma. Este material es digerido en una vacuola alimenticia (similar a los lisosomas) con la ayuda de proteasas ácidas.

La malaria entre sus huéspedes naturales, puede producir infecciones extremadamente largas, por ejemplo, especies de malaria humana producidas por Plasmodium vivax, Plasmodium falciparum y Plas-

modium ovale, tienen una duración natural de 2 a 3 años, y en ocasiones Plasmodium malarie puede persistir por un largo período de 50 años. Esta cronicidad de infección refleja un complejo y sutil balance entre la reactivación inmune del huésped, (generando respuestas potencialmente letales hacia el Plasmodium) y otros mecanismos originados por el parásito, que permiten la evasión de procesos inmunes. (79)

Entre los factores los cuales pueden promover la evasión inmune en el caso de Plasmodium se encuentran:

- a) Entrada rápida de esporozoítos a las células parenquimales hepáticas, donde algunos pueden persistir como formas exoeritrocíticas latentes.
- b) La localización intraeritrocítica del estadio del parásito en sangre.
- c) Variación antigénica, la cual puede promover la sobrevivencia de los parásitos eritrocíticos, pero es relativamente inefectiva por antigenicidad de especies comunes.
- d) Cambios marcados en la respuesta inmune relacionados a disfunción de macrófagos, activación de linfocitos policlonales y posibles efectos de anticuerpos linfocitotóxicos, antígenos solubles y complejos inmunes.

En huéspedes mamíferos, el desarrollo extra-eritrocítico dentro de las células parenquimales hepáticas no excita una reacción celular, así que las células del hígado infectado probablemente no expresan antígenos plasmodiales de superficie y el parásito es protegido del ataque inmune por su localización intracelular. (16)

Las células rojas maduras parasitadas acarrean antígenos plasmodiales de superficie, los cuales -- pueden interactuar con anticuerpos antimalaria para mediar: a) la lisis dependiente de complemento, b) la endocitosis por macrófagos y c) posiblemente anticuerpos dependientes de citotoxicidad mediada por células.

Muchas respuestas citotóxicas de células T, involucran el reconocimiento de productos de genes -- del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Los eritrocitos de los mamíferos poseen cantidades pequeñas o nulas de determinantes MHC detectables, las cuales pueden explicar el fracaso de los intentos para demostrar la citotoxicidad de las células T contra los glóbulos rojos parasitados. En términos de citotoxicidad, la célula roja puede ofrecer un sitio privilegiado para el desarrollo plasmodial. (16)

B) Acciones evasivas de los Helmintos. (60)

Se han propuesto cuatro métodos de evasión inmune para explicar la longevidad de infecciones helminticas:

- 1) Las sustancias potencialmente antigénicas liberadas dentro del huésped por el gusano no -- llevan a cabo la estimulación de la inmunidad porque no son reconocidas inmunológicamente; - el parásito produce secreciones, las cuales -- son antigénicamente muy parecidas a las moléculas del huésped y además, es demasiado poco el antígeno liberado para estimular la inmunidad.
- 2) Los parásitos tienen una acción directa sobre los mecanismos de defensa del huésped, la cual, es capaz de reconocer a los parásitos pero -- sin afectarlos; esto es, que la respuesta inmune es extraviada. Esto puede ocurrir si la inmunidad es dirigida contra antígenos que no son importantes para la sobrevivencia de los gusanos o si se está estimulando una respuesta errónea.
- 3) Los parásitos adoptan un disfraz semejjando moléculas del huésped y enmascarando a los antígenos cruciales.
- 4) Los gusanos responden a la inmunidad alterando la antigenicidad de sus antígenos.

IV.1.- ENMASCARAMIENTO.

a) Adsorción de antígenos del huésped por Schistosoma.

La esquistosomiasis es un excelente ejemplo de la evasión de la respuesta inmune por un parásito.

Los gusanos tremátodos responsables de esta enfermedad pueden sobrevivir por muchos años dentro de la vena del huésped vertebrado y son aparentemente imperturbados por -- las respuestas humoral y celular, las cuales son inducidas por ellos mismos. (13)

Varios mecanismos han sido postulados para explicar la sobrevivencia de Schistosoma en un medio inmunológicamente hostil. De estos mecanismos hipotéticos quizá el más intrigante es aquel en el cual Schistosoma puede protegerse -- asimismo del ataque inmune, por revestimiento de su superficie con moléculas originarias del huésped. Esta hipótesis -- está basada en la observación de que los gusanos que viven en un huésped, expresan sobre sus superficies, varias especies de antígenos específicos característicos del mismo huésped. La adquisición de estos determinantes puede proteger -- al parásito contra la respuesta inmune; las larvas de Schistosoma (esquistosomulas) al adquirir moléculas del huésped, pierden la capacidad de unirse a los anticuerpos dirigidos contra sus propios antígenos de superficie. (75)

Las observaciones iniciales concernientes a la adsorción de antígenos del huésped, fueron enfocadas a determinar la naturaleza de éstos, su origen y su función. (10)

Se ha observado que el parásito adquiere principalmente material del huésped en la forma de glucolípidos como lo son los antígenos de los grupos sanguíneos A, B, H, Lewis; glucoproteínas del huésped, determinantes como alfa 2 macroglobulina o inmunoglobulinas. Sin embargo, se ha demostrado recientemente la adsorción de determinantes antigénicos por las esquistosomas, controlados por las regiones K (loci genético en el complejo mayor de histocompatibilidad del ratón, que cifra a los antígenos H-2 que son detectables en el suero), por la región Ia (porción del complejo mayor de histocompatibilidad que contiene genes que controlan las respuestas inmunitarias) y también de algunos aloantígenos (no MHC) del huésped. (10,14,47,72,75,81)

La substancia común de estos antígenos del huésped, es un carbohidrato el cual se considera como sustrato de la glucosil transferasa, ya sea de origen del huésped o del parásito y que puede jugar un papel principal en este proceso de adsorción de antígenos del huésped.

En algunos casos se ha visto que los antígenos cambian si se transfiere al parásito a un huésped de otra especie.

La esquistosoma tiene una característica de estado, que es la presencia de material enzimático, ya que la

principal proteinasa de las cercarias presenta una especificidad diferente, indicando así una descarga enzimática después de la penetración por piel. (53)

Los materiales enzimáticos sobre la esquistosomula, inicialmente dividen a las inmunoglobulinas IgG en fragmentos largos, y son rápidamente hidrolizados en pequeños péptidos por la actividad de una proteasa y una peptidasa. El uso de varias enzimas substratos, además de las moléculas de IgG junto con inhibidores específicos de enzimas, tienen admitida la demostración de dos actividades proteínicas principales, una proteasa y una aminopeptidasa neutral. La existencia de éstas dos actividades proteínicas está relacionada con la ruptura de las inmunoglobulinas IgG. (10)

Usando la técnica de formación de rosetas EAC (de eritrocitos sensibilizados con antígenos (anticuerpos) y complemento alrededor de los linfocitos B humanos), se ha demostrado la presencia de receptores para las inmunoglobulinas IgG de diferentes especies de animales y beta 2 microglobulina humana sobre la superficie tegumental de la esquistosomula de Schistosoma mansoni, los receptores son específicos para la porción Fc (fracción cristalizante). Además, se ha demostrado que la porción Fc y la beta 2 microglobulina humana comparten el mismo sitio de unión sobre la superficie de la esquistosomula; esto se debe a la homología entre la beta 2 microglobulina y el tercer dominio (segmentos de cadenas δ o L que están plegados tridimensionalmente y -

estabilizados por enlaces disulfuro de la cadena gamma). La habilidad de la esquistosomula para unir anticuerpos IgG a su superficie y combinarlos con dichos receptores, indica - que las inmunoglobulinas son orientadas a presentar la región F(ab')₂ de la molécula hacia el medio que rodea al parásito.(10)

b) Adsorción de moléculas del huésped por Entamoeba histolytica.

Se ha observado que Entamoeba histolytica adsorbe in vitro, proteínas del suero de humanos y también de bovinos sobre su membrana de superficie.

El significado de la adsorción de éstas proteínas para Entamoeba histolytica no se ha establecido, pero en otros parásitos como Schistosoma, éstas moléculas enmascaran sitios antígenicos importantes, permitiendo al parásito escapar del sistema inmune del huésped. (59)

IV.2- ANTICUERPOS BLOQUEADORES.

En la superficie de varios parásitos se ha observado la presencia de inmunoglobulinas del huésped, sin producir daño aparente. No existen estudios detallados para demostrar si son anticuerpos específicos antiparásito. (47,81,87)

La naturaleza de la inmunidad protectora contra infecciones amebianas no se ha establecido. Aproximadamente el 50% de los pacientes con disentería amebiana, muestran niveles elevados de anticuerpos en suero, dirigidos contra los antígenos de Entamoeba histolytica. También se presenta hipersensibilidad de tipo retardado. Los trofozoítos activan la vía alterna del complemento humano y pueden ser lisados por medio de un efecto citopatogénico. Sin embargo, a pesar de las defensas inmune y natural, algunos de los trofozoítos pueden en muchas instancias sobrevivir en los tejidos y producir enfermedad clínica.

Se ha propuesto (que los anticuerpos inducidos por redistribución de superficie) que la evaginación y desprendimiento de antígenos de la membrana plasmática, pueden ser un mecanismo que permite al trofozoíto limpiar su superficie de anticuerpos adheridos y así sobrevivir en el huésped.

Se ha observado que parte de la población de Entamoeba histolytica que inicialmente fué susceptible a lisis inmune, adquirió resistencia a la lisis por anticuerpos auna-

dos al complemento humano, cuando las células fueron pretratadas con anticuerpos. (9)

La patogénesis de la amibiasis, puede ser similar a la patogénesis de un tumor en un huésped. En los pacientes con ciertos tipos de tumores, las células tumorales pueden estar circulantes en la sangre. Estas células son atacadas y destruidas por los macrófagos. En algunos pacientes, las sustancias bloqueadoras pueden ser antígenos tumorales o membranas de células tumorales, adheridas a los anticuerpos específicos en el suero y a los sitios receptores sobre los linfocitos inmunocompetentes. Esto produce que la respuesta inmunológica este dirigida contra el tumor y que sea inoperativa, dando lugar a que las células que pudieron haber sido destruidas en la sangre, queden libres para la metástasis. (81)

En algunos individuos, los anticuerpos bloqueadores o sustancias bloqueadoras, pueden formar complejos con anticuerpos específicos en la sangre o atacar sitios receptores específicos sobre la superficie de los linfocitos inmunes activados. A causa de que los linfocitos inmunocompetentes estan inactivados (debido a la situación antes mencionada), los macrófagos no son estimulados inmunológicamente, y esto convierte tolerante al huésped a la difusión de la amiba del intestino a los órganos internos, (43)

IV.3.- RECEPTORES PARA LA FRACCIÓN CRISTALIZABLE (Fc).

Usando la técnica de inmunofluorescencia, se detectó que Onchocerca volvulus tiene receptores sobre su superficie para la fracción cristalizable (Fc). (81)

Por medio de la técnica de rosetas, se demostró que Schistosoma mansoni tiene receptores específicos para la -- fracción cristalizable de las inmunoglobulinas IgG, y poseen la especificidad de receptores Fc gamma, como los descritos para las células eucarióticas. (78)

La adsorción de antígenos del huésped por Schistosoma, se considera generalmente como una evidencia circunstancial y un potente mecanismo, por el cual Schistosoma puede evadir la respuesta inmune. (3)

La aparición de los receptores antes mencionados, parece seguir un proceso dinámico durante el estadio temprano del ciclo de vida del parásito; se ha observado que aunque la cercaria esté en forma libre, no expresa estos receptores de superficie.

La máxima densidad de los sitios de unión se presenta en la esquistosomula de 3 h de edad, colectada después de la penetración a través de la piel. (78)

IV.4.- CELULAS SUPRESORAS.

Durante una parasitemia, las respuestas humorales es tan disminuidas en la producción de anticuerpos in vivo o por las respuestas de células formadoras de placas PFC (plaque forming cell), aunque el grado de depresión varía con la especie del parásito.

En la malaria existe una supresión de la inmunidad mediada por células. Estas diferencias se pueden relacionar a la ruta de sensibilización, puesto que la supresión de hipersensibilidad de tipo retardado, parece dependiente de la interacción de los antígenos con células del bazo en el huesped infectado. (85)

En los intentos para analizar las bases de la inmunosupresión están implicadas las células adherentes, las cuales son supuestamente macrófagos y se consideran inefectivos en su capacidad para procesar antígenos. (16)

La inmunosupresión involucra una interacción entre células T y macrófagos para producir mediadores inmunosupresivos.

Las células adherentes del bazo de ratones infectados con Plasmodium berghei o con Plasmodium yoelii, después del tercer día de infección, produce bajas cantidades de un factor activante de linfocitos (LAF) y también secretan una substancia, la cual suprime la respuesta de células espléni

cas normales contra fitohemaglutinina (PHA), concanavalina A y antígenos de malaria.

Aparentemente, en una relación natural huésped-parásito, no habrá ventajas hacia el parásito que provoque una inmunosupresión severa. La vida del huésped será amenazada por la infección intercurrente, particularmente cuando un estado nutricional subóptimo prevalece. La inmunosupresión crea una inhibición parcial de ciertas respuestas inmunes - antiparasitarias elegidas. (16)

Las respuestas inmunes suprimidas se han demostrado en infecciones por protozoarios, tales como malaria, babesiosis, tripanosomiasis y en infecciones parasitarias por metazoarios.

Tanto en la leishmaniasis cutánea como en la esquistosomiasis en humanos y en la tripanosomiasis en ratón, se demostró la presencia de una población de células adherentes que induce supresión de la respuesta de linfocitos a mitógenos. (62,64,67)

En infecciones helmínticas crónicas como la esquistosomiasis y filariasis, donde los parásitos viven por años, hay una modulación profunda de las funciones de los linfocitos T. Esto se refleja in vivo por la capacidad disminuida para producir anticuerpos en respuesta a una inmunización con toxoide tetánico y células rojas de carnero.

En estudios clínicos y experimentales, los macrófagos y células T supresoras se implican parcialmente como los --

responsables de ésta inmunosupresión. (26,91)

Se ha demostrado que los pacientes que padecen esplenectomía, tienen una modulación profunda no específica de las respuestas blastogénicas sobre linfocitos de sangre periférica. Esto es por las células T esplénicas supresoras, que afectan a las respuestas mitogénicas y antigénicas.

Recientemente se ha descrito un factor inhibitorio - derivado de Schistosoma (SDFI). Este factor tiene un peso molecular de 500-1,000 daltons, es termoestable, soluble en ácido tricloroacético (TCA) y no es citotóxico ni citostático; inhibe fuertemente la proliferación de linfocitos por mitógenos o antígenos de Schistosoma mansoni e inhibe fuertemente la degranulación de células cebadas tanto in vivo - como in vitro provocada por compuestos químicos o reacciones anafilácticas.

El SDFI presenta reacciones de identidad con el antígeno M del Schistosoma, es un antígeno mucopolisacárido circulante. El antígeno M por si mismo no tiene función inhibitoria, pero los anticuerpos contra este antígeno pueden inhibir la actividad del SDFI. (85)

Esta actividad inhibitoria sobre las células cebadas (la cual regula un mecanismo efector importante en la inmunidad hacia Schistosoma), junto con el papel inhibitorio -- previamente descrito del SDFI sobre la linfoproliferación, da un fuerte apoyo a la opinión de que la actividad farmacológica de sustancias inmunomoduladoras liberadas por Schistosoma, junto con la actividad de las células supresoras es

pecíficas y no específicas, representa un potente mecanismo y una característica esencial de la relación huésped-parásito. Por otro lado, se observó que al transferir células de ganglios mesentéricos de ratón infectado con Echinococcus -- granulosus a ratones normales, éstos últimos no presentaron una respuesta inmunológica cuando fueron inoculados con eritrocitos de borrego, esto sugiere la presencia de linfocitos T supresores en la población de células de los ganglios de los animales con hidatidosis. (2,10)

También en ratones se ha demostrado con Trypanosoma cruzi y Leishmania trópica, que la inmunosupresión se debe a la población de linfocitos T supresores. (37,49,55,73)

Se ha observado que en pacientes con leishmaniasis, no hay reacción a la prueba cutánea de Leishmania y que sus linfocitos no proliferan en presencia de antígenos leishmaniales, sin embargo, respondieron en forma normal a otros antígenos y a los mitógenos concanavalina A y a fitohemaglutinina. Estas observaciones se basan en el concepto de "anergia específica de antígeno" (incapacidad para reaccionar a una batería de antígenos comunes en pruebas cutáneas). (64)

Se ha demostrado que los pacientes con leishmaniasis cutánea difusa, tienen una anergia selectiva al antígeno -- leishmanial y que una célula supresora adherente es un mecanismo por el cual este estado inmunosupresivo selectivo es modulado.

El macrófago es la célula supresora más común, pero otras células especialmente células T supresoras, también -

pueden involucrarse. (64)

Se han encontrado células supresoras adherentes en otras infecciones crónicas, tales como la esquistosomiasis, filariasis y tuberculosis. Otros factores que se han demostrado que tienen influencia sobre la respuesta de linfocitos, incluye complejos inmunes y antígeno libre.

Es posible que algunas cepas de parásitos sean más efectivas que otras para producir leishmaniasis cutánea difusa, es claro que esta expresión de leishmania es el resultado de una modulación de la respuesta inmune del paciente, dependiendo de la edad, raza y sexo. (11)

Recientemente se ha observado que las prostaglandinas que están presentes en el cuerpo humano, tienen propiedades inmunoregulatorias. La prostaglandina E_2 en particular, se ha asociado con función supresora a mitógenos in vitro. El papel de la prostaglandina como un mediador de supresión en infecciones crónicas, no se ha definido totalmente.

Se sugiere que las prostaglandinas están involucradas como mediadores en la respuesta contra los antígenos leishmaniales y es restituida después de la adición de indometacín, es decir, las prostaglandinas producen el estado anérgico.

La supresión es invertida por el indometacín, sin embargo, este mismo efecto lo produjeron en forma similar otros inhibidores tales como la prostaglandina sintetasa. (64)

De este modo, se concluye que la anergia específica es causada por la leishmaniasis cutánea difusa.

La malaria en común con otras enfermedades causadas por protozoarios, esta asociada con alteraciones notables en la distribución de sus poblaciones de linfocitos en circulación, bazo y nódulos linfoides y además con cambios marcados en la respuesta inmune.

El bazo del huésped en la malaria, produce un factor quimiotáctico de macrófagos, el cual puede determinar la infiltración característica de los macrófagos, mientras que en las áreas dependientes del timo periarteriolar del bazo, son "agotadas" las células T y además hay infiltración de células plasmáticas. Estos cambios están asociados con una respuesta inmune alterada, la cual puede favorecer la sobrevivencia de los parásitos. (16)

Aunque las respuestas inmunológicas deprimidas contra diferentes antígenos se pueden demostrar durante las infecciones palúdicas, el mecanismo de la inmunosupresión no está claro y puede resultar de la competencia antigénica causada por: 1) la ocupación previa de los macrófagos con la carga masiva de antígenos producida por los parásitos del paludismo, 2) por algún producto específico producido durante la infección, que actúe sobre los linfocitos T de los animales infectados y que son requeridos para establecer una respuesta protectora efectiva.

Se presume que el Plasmodium actúa sobre los macrófagos procesadores de antígenos. (31)

En el caso de la tripanosomiasis, se cree que el parásito actúa sobre el sistema linfoide.

No se sabe exactamente si la supresión en la tripanosomiasis resulta por: I) el agotamiento de las clonas de los linfocitos B, II) la presencia de linfocitos T supresores, III) una falta de linfocitos T cooperadores o IV) la disponibilidad de menos linfocitos T que pudieran interactuar con nuevos antígenos. (31)

IV.5.- MOLECULAS CITOTOXICAS.

La presencia de moléculas citotóxicas que eliminan o inactivan a las células del aparato inmunocompetente, se consideran como otros mecanismos de inmunosupresión. (1,25)

Los parásitos metazoarios son organismos multicelulares complejos y no es sorprendente, que los extractos de éstos parásitos tengan efectos citotóxicos o inhibitorios en células linfoides del huésped. Las enzimas digestivas y las moléculas del tipo lisolecitina, son buenos candidatos a ser las moléculas que realizan estos efectos.

Una demostración de citotoxicidad con un parásito -- destruído, no es razón suficiente para implicar moléculas tóxicas parasitarias como condición importante para la protección de los parásitos in vivo contra el ataque inmune celular.

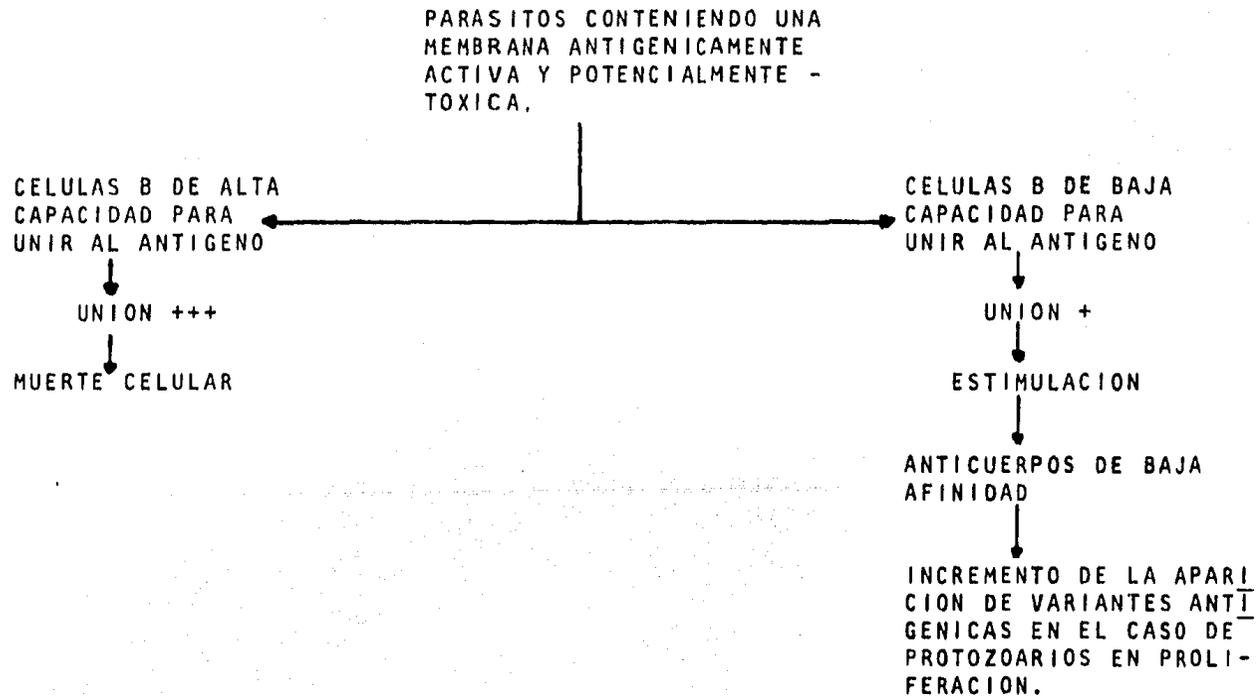
Una investigación para superficie tóxica y/o moléculas secretadas, se puede observar en el caso de los estadios de Fasciola hepática en migración por el hígado, puesto que la destrucción del tejido es muy obvia en la fasciolosis -- larval. Esto también se demostró con los trofozoítos patogénicos de Entamoeba histolytica. (54)

Se ha registrado una respuesta inmunológica alta contra la fosforilcolina en ratones infectados con larvas de Ascaris suum, (una infección nemátoda larval no natural). La

molécula fosforilcolina (PC) es de interés, ya que está relacionada a la lisolecitina, y parece estar presente en grandes cantidades en las larvas de Ascaris suum e induce habitualmente respuestas de anticuerpos de heterogeneidad marcadamente restringida, los cuales son del isotipo IgM. Sugestivo, pero lejos para concluir, se ha obtenido la evidencia de que la restricción de respuestas antifosforilcolina refleja un grado de inhibición de la expresión de las células B. De este modo, cuando la fosforilcolina se conjuga en grandes cantidades con un complejo dinitrofenil (DNP)-antígeno y se usa recientemente preparado, reduce la respuesta adoptiva secundaria antidinitrofenil de células B-DNP preparadas con anterioridad. (25)

Los parásitos tales como las larvas ascárides, pueden utilizar moléculas como la fosforilcolina para efectuar una supresión parcial de las respuestas de anticuerpos antiparasitarios de alta afinidad en sus huéspedes. (Fig. No. 2) (54)

FIGURA No. 2



Esto ocurre también teóricamente si las células T son los blancos de los antígenos tóxicos de los parásitos.

IV,6.- ACTIVADOR POLICLONAL.

Usando extractos de parásitos, se demostró la presencia de moléculas que inducen activación policlonal, agotando a la población de linfocitos no sensibilizados que pueden ser reclutables por la respuesta inmune protectora y/o induciendo la producción de anticuerpos no antiparasitarios. (12,33,40,74)

La malaria provee un potente estímulo para la síntesis de inmunoglobulinas, especialmente de las clases IgG e IgM. En adultos inmunocompetentes en el este de Africa, la producción de IgG es aproximadamente siete veces más grande que la de los europeos normales. La reducción en la síntesis de IgG por terapia profiláctica en la malaria, sugiere que aproximadamente un tercio del total de inmunoglobulina producida por sujetos inmunes, está relacionada a la infección de malaria y solamente el 5% aproximadamente tiene especificidad demostrable para Plasmodium falciparum. La síntesis de inmunoglobulina no específica, la cual puede incluir heterófilos y autoanticuerpos, sugirió la asociación de un mitógeno de células B con Plasmodium. (33)

En los sobrenadantes de cultivos de Plasmodium falciparum, se ha demostrado que estimulan la transformación de linfocitos de sangre periférica humana y de células esplénicas de ratón, sugiriendo la presencia de un mitógeno de orí

gen plasmodial.

Por otro lado, los extractos de Plasmodium falciparum no tienen efecto sobre las células B periféricas humanas y solamente estimulan la transformación de células T.

En el caso de tripanosomiasis, la activación de linfocitos policlonales puede contribuir a la inducción de una inmunosupresión similar a la observada en la malaria. (34)

IV.7.- ANTIGENOS SOLUBLES.

El término antígeno soluble es usado para describir ciertos productos de parásitos, los cuales son encontrados fuera de la estructura del propio parásito y en tejidos del huésped. (90)

En el plasma de huéspedes infectados por tripanosomas patogénicos africanos, así como en la superficie de éstos - parásitos, se ha encontrado que existen antígenos variables denominados 4S; si circulan o no en forma soluble no se ha establecido.

En el caso de malaria provocada por el Plasmodium falciparum, se liberan antígenos espontáneamente in vitro, sólo cuando se rompe el esquizonte maduro.

Un grupo de éstos antígenos (antígenos S), es encontrado regularmente en el plasma de pacientes con malaria, - otros antígenos pueden formar complejos con los anticuerpos preexistentes y entonces son removidos de la circulación. Los antígenos malariales son heterogéneos en sus propiedades físicas y serológicas y podrían ser modificados por componentes de los eritrocitos. Puede persistir por períodos prolongados en la circulación, pero los niños y adultos expuestos repetidamente a la infección de malaria, crean una respuesta a base de anticuerpos restringida a estos antígenos. Se ha reportado que existen antígenos con diferentes propiedades durante la fase aguda de otras infecciones de malaria. (90).

Babesia es otro parásito intra-eritrocítico, el cual libera antígenos en el plasma, que también pueden ser modificados por componentes eritrocíticos. (89)

En los nemátodos Haemonchus contortus, Trichinella spiralis y Schistosoma mansoni, también existen antígenos circulantes.

Es posible que los inmunógenos solubles liberados -- por el parásito, pudieran ser regualdores pasajeros de los macrófagos, y actuar directamente sobre los linfocitos reactivos contra el antígeno, pudiendo resultar una inmunosupresión por la competencia entre un antígeno soluble tolerogénico y su forma inmunogénica, siempre y cuando ambos estén presentes simultáneamente en el huésped.

La saturación del sistema reticuloendotelial con antígenos parasitarios y sus residuos, puede jugar una parte importante en la inmunosupresión temporal no específica.

Es posible que algunos de éstos antígenos puedan actuar directamente sobre los linfocitos T o B reactivos contra el antígeno y conducir a la tolerancia inmunológica como se encontró con formas monoméricas de varios antígenos de proteínas.

Alternadamente, la competencia puede ocurrir entre la forma libre tolerogénica de antígenos que son tomados po bremente por macrófagos y su macrófago asociado con su copia inmunogénica. (90)

En las infecciones helmínticas, también se ha demos-

trado la presencia de antígenos circulantes.

La competencia antigénica podría continuar después - de la liberación de una variedad de antígenos parasitarios hacia la circulación y ésto podría tener un efecto supresivo sobre la respuesta inmune del huésped contra la infección.

También se ha observado que la respuesta mediada por células contra huevos de Schistosoma mansoni, no se desarrolla típicamente en la progenie de ratones infectados con -- Schistosoma mansoni. Se sugiere que los antígenos solubles pueden haber cruzado la placenta y hacer tolerantes a los - ratones jóvenes.

Los estudios con hapteno (substancia que no es inmunógena, pero que puede reaccionar con un anticuerpo de especificidad apropiada), indican que los linfocitos T específicos acarreadores están involucrados en la supresión inducida por antígenos y se ha encontrado que las células T independientes de antígenos son relativamente ineficientes para inducirla, aunque existe alguna excepción. (92)

La competencia ocurre si los haptenos son ligados a los mismos o diferentes portadores, sugiriendo que la competencia no es por un portador que estimula específicamente a las células. (90)

Se postuló que la competencia por sitios sobre las - membranas de los macrófagos puede ocurrir, pero también se ha mostrado que la competencia entre dos antígenos particulares (células rojas) solamente ocurre si son administrados a diferentes tiempos, esto va contra la idea de que hay com

petencia por una célula precursora común. La alternativa parece ser que como el resultado de la estimulación de linfocitos por el inmunógeno dominante es una mezcla, se produce un factor inhibitorio no específico, el cual previene la expansión de otras clonas de células sensibles al antígeno, aunque estas se hayan estimulado con antígeno.

Tratando de relacionar estos descubrimientos contra infecciones parasitarias, se notó que el deterioro de la función de las células T, no es una característica de inmunosupresión durante la fase aguda de la malaria. (90)

a) La desviación inmune.

La desviación inmune es otra forma de inmunosupresión, inducida por antígenos, la cual puede resultar de la presentación simultánea de antígenos solubles parasitarios y formas particuladas.

Para explicar la desviación inmune, se postuló -- que la supresión de inmunocitos capaces de dar un tipo de respuesta contra un antígeno, son bloqueados por un proceso competente. La dificultad que se presentó en la investigación de estas situaciones, es que se requieren los antígenos definidos para excluir la posibilidad de que la hipersensibilidad de tipo retardado se dirija hacia un antígeno y la respuesta de anticuerpos ya sea a cada uno o a otros antígenos. (90)

Los posibles efectos de los antígenos solubles so

bre la respuesta inmune, pueden ser concebibles - debido a que los antígenos que son importantes para la sobrevivencia de los parásitos en la fase aguda de una respuesta inmune, pudieran existir en una forma libre soluble íntimamente asociada con el organismo mismo.

Una descarga de antígeno soluble podría bloquear o neutralizar una respuesta inmune efectiva.

En el suero de animales infectados con Trypanosoma brucei, se demostró por inmunodifusión radial, la presencia de antígenos VSG (glicoproteínas de superficie variable), sugiriendo que son los que pueden ocasionar la inmunosupresión asociada en la tripanosomiasis. Los antígenos solubles alternadamente, pueden participar en la evasión inmune, reaccionando con los anticuerpos antiparásito o los linfocitos sensibilizados y de esta manera bloquear a la respuesta inmune protectora. (22)

El cisticerco de Taenia solium, posee un antígeno denominado antígeno B, que por sus funciones de fibronectina puede participar en los mecanismos de evasión inmune, desviando a los anticuerpos "anti B" hacia otra estructura que no es el parásito. (22,65)

Se ha demostrado un antígeno soluble (Ag 5) en humanos y animales infectados con Plasmodium, que puede ser un antígeno modificado de los eritrocitos. (89)

Los antígenos solubles de malaria, se han detectado en el suero de varias especies de huéspedes infectados con Plasmodium. Algunos antígenos pueden ser originados por el esporozoíto, puesto que la incubación con suero inmune condujo a la acumulación de material fibrilar de superficie sobre los esporozoítos. Este material los cubre y posteriormente es desprendido. Otros antígenos plasmodiales en suero, son presumiblemente derivados de los estadios eritrocíticos.

A la fecha se han identificado una amplia diversidad de antígenos circulantes de Plasmodium falciparum. (89,90)

IV.8.- EFECTO ANTICOMPLEMENTARIO.

Una gran variedad de parásitos tienen la capacidad de activar al complemento por la vía alterna. Entre estos se incluyen a las familias de los helmintos y de los protozoarios. (35,61)

La activación del complemento puede tener tres consecuencias biológicas que afectan la relación huésped-parásito: dos (a y b) dan como resultado la defensa del huésped y la tercera (c) facilita la parasitemia.

Estas consecuencias son:

- a) La lisis directa del parásito independiente de anticuerpos.
- b) La inducción de la muerte del parásito mediada -- por células.
- c) Mediación de la parasitación de células rojas.

Los extractos de Taenia taeniformis y de Onchocerca volvulus tienen efecto anticomplementario ya que al incubarse con sueros frescos consumen complemento. Se ha observado que las larvas de esta Taenia consumen C_3 , y por otro lado también se ha observado que después de implantarse, liberan un proteoglicano polianiónico sulfatado que aparentemente es el que consume el complemento. (17,35,36,61,86)

También Entamoeba histolytica consume complemento --

por la vía alterna. (16)

Los gusanos adultos de Schistosoma, exhiben antígenos solubles, los cuales poseen una fuerte actividad anticomplementaria. Estos antígenos anticomplementarios de Schistosoma (SACA), se encontraron en fracciones con un peso molecular de 12-30,000 Daltons, y son capaces de activar al complemento a través de ambas vías: la clásica y la alterna.(56)

Estos antígenos están presentes en forma soluble en el suero de huéspedes infectados, (en períodos correspondientes a un decremento dramático en los niveles de complemento en suero), por lo tanto, deben jugar un papel importante en la regulación de la respuesta inmune. (10)

IV.9.- ANTICUERPOS ANTI-IDIOTIPO.

La presencia de anticuerpos anti-idiotipo se ha explicado como un mecanismo de regulación de la respuesta inmune.

Esto mismo podría aplicarse como un mecanismo de evasión inmune en el que se producen anticuerpos anti-IgG (específicos contra el parásito).

Se ha demostrado que en infecciones experimentales con Plasmodium berghei, existen anticuerpos anti-linfocito y que éstos pueden estar regulando la población de los linfocitos B sensibilizados contra el parásito. (66)

La aparición de anticuerpos citotóxicos dirigidos -- contra los linfocitos (autólogos y reactivos óptimamente a 15°C), se describió en una variedad de estados patológicos, y recientemente en el suero de pacientes infectados con --- Plasmodium falciparum y Plasmodium vivax. La relación de estos anticuerpos reactivos fríos para disminuir la cantidad de linfocitos circulantes es característico en la malaria. (16).

IV.10.- DIGESTION DE INMUNOGLOBULINAS.

Tetrahymena piriformis es capaz de romper a las inmunoglobulinas IgG que se encuentran pegadas a su superficie. Esto se ha demostrado debido a que los parásitos inmóviles por la incubación con suero antiparásito, recuperan su movilidad después de 1-2h y en el sobrenadante se encuentran cadenas digeridas de inmunoglobulinas IgG. (24)

En Schistosoma mansoni, se identificaron dos proteasas que probablemente participan en la digestión de inmunoglobulinas. (3)

IV.11.- VARIACION ANTIGENICA.

a) Variación antigénica en Paludismo.

Un ejemplo claro de este mecanismo de evasión de la respuesta inmune, se observa en la malaria, ya que el Plasmodium presenta variación antigénica en los diferentes esta
díos de su ciclo de vida.

La razón de que sujetos infectados con Plasmodium de
sarrollen anticuerpos contra el parásito y que sólo unos --
cuantos desarrollen inmunidad protectora contra el mismo pa-
rásito, es que el Plasmodium aún durante los breves perío-
dos en los cuales no está oculto del sistema inmune de su -
huésped humano (células del hígado o células rojas sangui-
neas) es adepto a evadir la respuesta inmune del huésped.
Los estudios de la biología molecular de Plasmodium, han co-
menzado a revelar como el parásito escapa de los mecanismos
de defensa. (32)

El parásito sufre una serie de cambios en su desarro-
llo y morfología, durante el transcurso de su ciclo vital -
en sus huéspedes, (tanto en humanos como en los transmisores).
El parásito padece una serie de transformaciones complejas.
Eventualmente, el esquizonte, se divide en pequeños merozoí-
tos eféricos (una vez que ha invadido a los hepatocitos).
En este momento se inicia el ciclo exoeritrocítico. Dentro

de los hepatocitos, el parásito se multiplica profusamente - haciendo aumentar de volumen a la célula parasitada y se transforma en esquizonte criptozoico apigmentado que contiene hasta 40,000 criptomerozoítos en Plasmodium falciparum y sólo - de 800 a 1,000 en las otras especies. (82)

Cada estadio desarrollado de Plasmodium tiene su forma característica y una serie de funciones diferentes. (30)

Para la biología molecular esto es insignificante, - ya que todos los estadios tienen el mismo genoma o complemento de genes; en cada estadio, una prte diferente del genoma está siendo expresada y diferentes genes son manifestados en una secuencia programada.

En el caso de Plasmodium, tales estudios se han enfocado a la superficie del parásito. Una razón es que las proteínas de las células de la cubierta son altamente específicas para cada estadio: cada una está expresada solamente en un estadio de desarrollo simple. Sus genes podrían, por lo - tanto, estar sujetos a regulación rigurosa, cuyos mecanismos son de considerable interés fundamental. La otra razón es -- que éstas proteínas son antígenos de superficie y son implicadadas en el accionamiento de la respuesta inmune del huésped. (32).

Antígenos de esporozoítos y merozoítos.

Los esporozoítos de diferentes regiones corporales - del mosquito (transmisor), exhiben diferencias antigénicas, la migración del intestino medio a las glándulas salivales -

se acompaña por un incremento infeccioso y por la expresión de un antígeno específico de estadio en la superficie del esporozoíto. Es difícil distinguir los componentes del esporozoíto de los componentes contaminantes. Se utiliza suero inmune para identificar antígenos de esporozoítos, algunos de los cuales dan reacción cruzada con parásitos intraeritrocíticos de las especies correspondientes. Estos antígenos comunes son revelados cuando el suero inmune es puesto en contacto con parásitos y los determinantes no expuestos sobre la superficie de los esporozoítos viables se vuelven accesibles al anticuerpo. (21)

Los antígenos de superficie del esporozoíto son estrictamente específicos para cada estadio y para cada especie en las malarías de roedores, simios y humanos; y pueden ser selectivamente examinados en órganos viables intactos del huésped.

Cuando los esporozoítos son incubados con sueros provenientes de animales inmunizados con esporozoítos irradiados con rayos X, hay un precipitado en forma de hilo, esto es conocido como reacción de precipitación del circumsporozoíto. Los determinantes antigénicos precipitantes del esporozoíto son confiados a esporozoítos infectivos maduros. La superficie antigénica involucrada es importante en la inmunidad protectora.

La superficie marcada de esporozoítos purificados, revela que la proteína de membrana inmunogénica de Plasmodium

tiene un peso molecular de aproximadamente 41,000 Daltons. La inmunoprecipitación de esporozoítos maduros de las glándulas salivales del mosquito, marcados con el mismo anticuerpo monoclonal, reveló la existencia de 3 polipéptidos específicos: Pb52, Pb44, Pb54. (21)

El antígeno de superficie codificado de los esporozoítos se llama "proteína de circumsporozoíto (CS)" y es específico de estadio, es sintetizado solamente en los esporozoítos. Es la proteína principal más sintetizada en las glándulas salivales del mosquito y cubre la superficie entera de la célula. (32)

Un pequeño fragmento del DNAc (DNA copia) del esporozoíto, podría incluir la región del gene codificado para la parte inmunoreactiva de la proteína CS; el epítoto. (Fig.No 3)

El epítoto mismo, puede ser una cadena de 12 aminoácidos repetidos y colocados unos tras otros. La secuencia del epítoto se ha determinado; la lectura del arreglo del gene de la proteína entera CS se ha establecido y los péptidos sintéticos se han construido para imitar la región inmunoreactiva de la proteína. Los datos de mapeo y secuencia, permitieron llegar a dos conclusiones: una fué que a pesar de la basta amplificación de la expresión de la proteína CS, conocida a tomar lugar durante el estadio del esporozoíto, el genoma del parásito contiene solamente un gene para la proteína. La otra conclusión fué que la región codificada del gene, difiere de la de muchos genes de eucariotes y no

es interrumpida por la intervención de secuencias no codificadas, que son removidas sólo cuando el RNAm es procesado. (32)

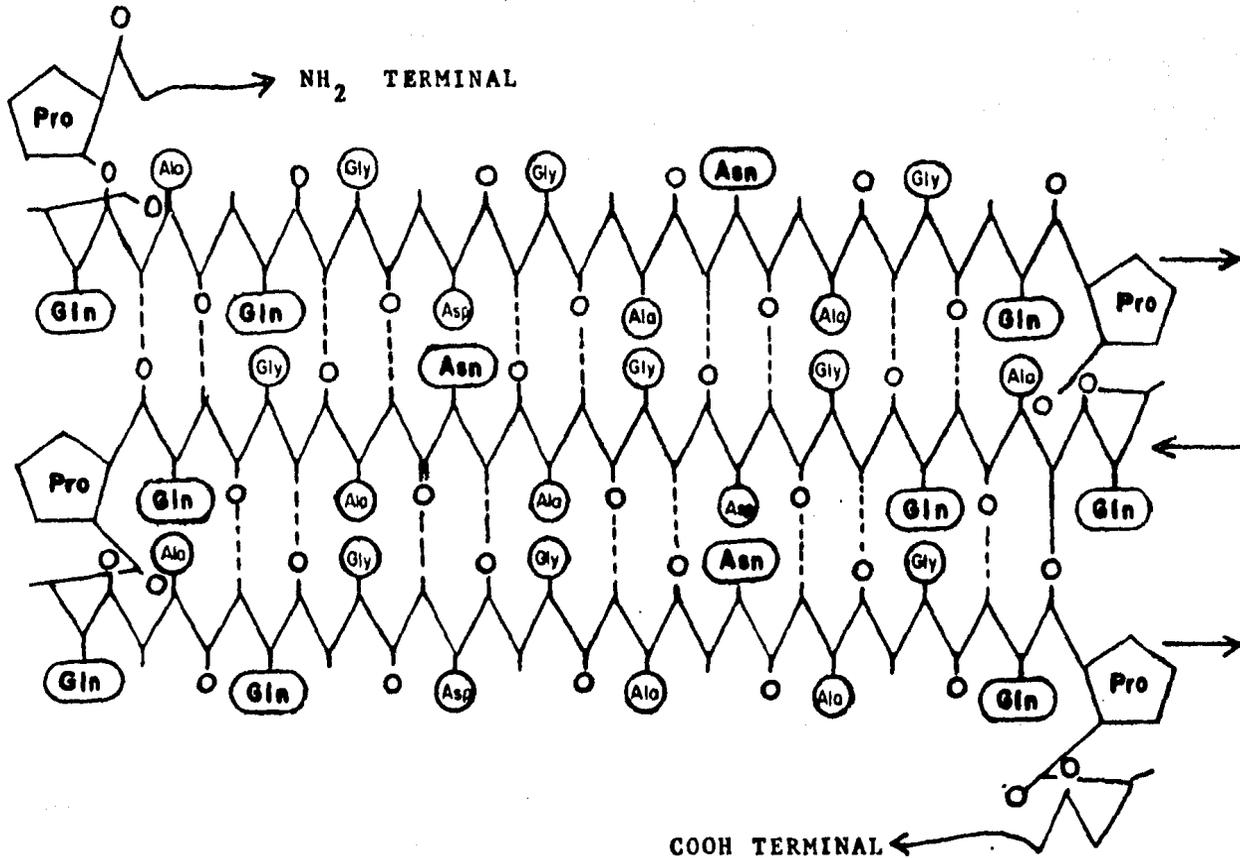
En la proteína CS (Fig. No. 3), el extremo izquierdo final (el NH_2 terminal) tiene una señal peptídica fuertemente hidrofóbica, que es una característica de las proteínas transportadas por medio de la membrana exterior de una célula. El otro extremo final (el COOH terminal) es una cola hidrofóbica, precedida por 4 aminoácidos (cisteínas), entre las cuales existen uniones disulfuro, que pueden enlazar segmentos de la proteína a una estructura globular o enlazar moléculas adyacentes a la proteína. (Fig. No. 4)

Las proteínas CS pueden tener propiedades físicas peculiares. Algunas de éstas propiedades pueden ser deducidas de la secuencia de aminoácidos de la unidad repetida.

El péptido de la región del epítipo, tiene 3 glicinas, 3 alaninas, 3 glutaminas y un ácido aspártico, una prolina y una asparagina. Todo esto está arreglado en dos dimensiones, de tal forma que los aminoácidos polares hidrofílicos están alternados con aminoácidos hidrofóbicos grandes. Esta alternación también es característica de la proteína principal de la seda, llamada "Fibroina". (32)

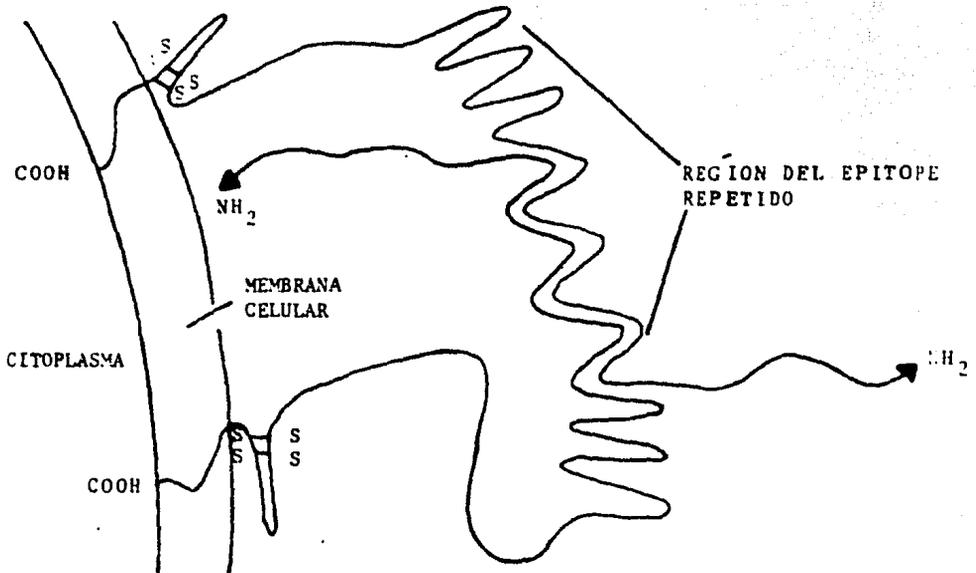
Si las repeticiones de una molécula de proteína CS simple pueden "zigzaguear", de tal modo, que formen una extensión, las moléculas adyacentes podrían ser capaces de interactuar en forma similar a como ocurre en el caso de la fibroina. Esto podría crear una estructura de superficie en la --

FIGURA No. 3



LA CONFIGURACION DE LA REGION DEL EPITOPE REPETIDO, PUEDE SER PREDICTADA POR SU SECUENCIA DE AMINOACIDOS.

FIGURA No. 4



La hoja Beta provee una superficie protectora ideal para un parásito invasor, puede estar formada por interacciones intra e intermoleculares. La cadena polipeptídica de una molécula de proteína CS puede doblarse y estar unida ella misma por puentes de hidrógeno o a la cadena doblada de una molécula adyacente. El dibujo sugiere como las moléculas encajadas en la membrana celular del parásito pueden interactuar a formar parte de una red, constituyendo la cubierta exterior del parásito.

cual, las moléculas cruzadas sobre ellas mismas interactuarán con una y otra para formar una red: una superficie protectora ideal para el parásito, siendo así más que una barrera física. (Fig. No, 4)

La proteína CS parece promover la evasión del esporozoíto de las defensas del huésped por medio del enfoque de la respuesta inmune concentrándola en un blanco simple para el detrimento (pérdida) de su habilidad a encontrar otros blancos.

Cuando se inyecta a un animal de laboratorio con esporozoítos, muchos de los anticuerpos liberados se dirigen contra la proteína CS y específicamente contra el epítipo en repetición. Esto sugiere que la cadena de la proteína está doblada de tal forma que solamente el 45% de la cadena que acarrea el epítipo en repetición está expuesta sobre la superficie. Por lo tanto, cada molécula de la proteína presenta al sistema inmune solamente un sitio vulnerable, pero este sitio está repetido 12 veces. Así el sistema inmune observa múltiples blancos idénticos sobre la misma molécula; cualquiera de los otros blancos potenciales está relativamente inaccesible.

El epítipo en repetición es esencialmente una trampa renovable y múltiple.

Se ha observado que los esporozoítos expuestos a los anticuerpos antiesporozoítos, manifestaron desprenderse de una discreta cubierta superficial. La cubierta es visible en micrografías electrónicas como una densa capa vellosa cir

cundando la célula; presumiblemente es la red de moléculas de proteínas CS. (32)

Existe la evidencia de que la cubierta de los esporozoítos es desprendida y restaurada continuamente por proteínas sintetizadas y secretadas de novo en la superficie.

Es notable que la proteína CS se produce en grandes cantidades, contabilizando del 10 al 30% del total de las proteínas sintetizadas por el esporozoíto en las glándulas salivales del mosquito. El sistema inmune, entonces, es forzado a realizar un ataque más grande que el normal, porque hay múltiples epítopes y porque la cubierta superficial es continuamente reemplazada. Además, las moléculas desprendidas, particularmente si están como una red, deben actuar como señuelo que engaña al sistema inmune para reconocerlos como parásitos vivos y así acabar con más anticuerpos.

Por otro lado, un parásito expuesto a anticuerpos por un largo tiempo, como en el caso del Trypanosoma, puede necesitar mantenerse cambiando sus antígenos de superficie, así que el sistema inmune no lo pueda destruir. Tal variación antigénica toma tiempo, sin embargo, una proteína que actúe como trampa inmune, puede proteger al parásito desde el momento en que aparece en el huésped. (32)

En malaria, se han realizado estudios de diferenciación antigénica cuantitativa y cualitativamente. Sólo un antígeno estuvo presente en trofozoítos, esquizontes y merozoítos.

otro fué restringido a esquizontes maduros y merozoítos.

Se detecto que los merozoítos no contienen glucoproteínas, por medio de estudios realizados marcando metabólicamente a Plasmodium falciparum con prolina H³ y analizando los polipéptidos marcados que durante la esquizogonia son sintetizados. Sin embargo, los merozoítos contienen una gran proporción de antígenos específicos de estadio. Se encontraron componentes de superficie de los merozoítos con un peso molecular de 22,000 a 150,000 D., polipéptidos de peso molecular de 105,000 a 150,000D.; estas moléculas pueden unir a los merozoítos a la membrana de los eritrocitos. Uno o más de estos polipéptidos de superficie, pueden estar involucrados en la adherencia de los merozoítos de Plasmodium falciparum a los glóbulos rojos. (21)

Trabajando con RNAm de los parásitos sanguíneos y -- con el suero de personas repetidamente expuestas al parásito, fué posible clonar y expresar un número de genes de antígenos de superficie de los merozoítos.

Uno de ellos fué el gene para un antígeno "S" del merozoíto, una proteína de superficie que forma una capa vellosa envolviendo al merozoíto. En el gene del antígeno S, la secuencia repetitiva es de 33 pares de bases y la secuencia se repite en más de 100 veces.

Como la proteína CS, el antígeno S parece ser una proteína que actúa como trampa inmune, que es continuamente secretada; muda y presenta un epítoto repetido al sistema inmune. Muchos de los péptidos en repetición incluyeron una -

prolina, aumentando la posibilidad de que zigzageando a una prolina se puede obtener una extensión beta plegada en todos los antígenos plasmodiales de superficie.

Esto muestra claramente que algunas de la mayoría de las proteínas de esporozoítos y merozoítos, son trampas inmunes y que los anticuerpos que ellos inducen, algunos no son protectores, es decir no incapacitan al parásito. (32)

Se reconoce la presencia de nuevos componentes sobre la membrana de eritrocitos infectados por esquizontes, además se observa que estas células pueden ser aglutinadas por suero de chanqos inmunes.

Se presume que el bazo puede modular la expresión antigénica del Plasmodium. (21)

Cuando los esquizontes se presentan en los glóbulos rojos, el antígeno está firmemente adherido a la membrana de éstos y puede ser removido por enzimas proteolíticas. Las infecciones de malaria, frecuentemente alteran las sialoglicoproteínas de la superficie de los glóbulos rojos. (32)

b) Variación antigénica en el nemátodo Nippostrongylus brasiliensis.

La variación antigénica se ha estudiado poco en parásitos helmínticos. Se ha observado que las larvas de Nippostrongylus brasiliensis infectivas tienen diferencias antigénicas.

Se ha observado que en ratas infectadas por pequeñas dosis repetidas diariamente, los gusanos adultos de Nippostrongylus brasiliensis son menos inmunogénicos y menos anti-génicos que los gusanos adultos en ratas que son infectadas una sola vez. Es decir, ocurre una adaptación que es fenotípicamente inducida y no es expresada en la descendencia de los gusanos adaptados.

No se ha acertado cual es el mecanismo que induce la adaptación, excepto que los gusanos adaptados tienen como característica, una copia de la isoenzima acetilcolinesterasa, aparentemente inducida por los anticuerpos antiacetilcolinesterasa presentes en el huésped, (60)

Actualmente, esta forma de variación antigénica es única para Nippostrongylus brasiliensis, pero sugiere que puede ser un factor responsable para la sobrevivencia de los helmintos en huéspedes inmunizados.

La multiplicación dentro del huésped y la longevidad de las infecciones por metazoarios es inverosímil para que pueda explicarse por variación antigénica encontrada en ciertas infecciones duraderas (largas). (60)

c) Variación antigénica en Entamoeba histolytica.

Un posible mecanismo de adaptación de Entamoeba histolytica a la respuesta inmune del huésped, puede ser una variación antigénica sobre su superficie como la descrita para el caso de Trypanosoma. (9)

El interés de estudiar los antígenos proteicos de la membrana de Entamoeba histolytica, se basa en el hecho de que los antígenos son el primer contacto directo del parásito con el huésped durante la infección amibiana.

La cantidad de proteínas de superficie en Entamoeba histolytica es muy pequeña; se considera de 10^{-13} g/célula (2.5% de la masa celular). (41)

Existen 6 antígenos proteicos demostrados y se presume que son proteínas semejantes, ya que a pesar de tener variación en el peso molecular de 3,000 a 30,000 daltons, tienen secuencias similares de aminoácidos. Estos antígenos son inmunogénicos. (41,59)

d) Variación antigénica en Paramecium.

El Paramecium tiene una característica especial, por medio de la cual, es capaz de cambiar de un estado a otro, cada estado está asociado con la expresión de un antígeno particular determinado por un gene. (4)

El sistema genético fundamental de la variación anti

génica en Paramecium, consiste esencialmente de una serie de genes en diferentes locus cromosomales con una serie de alelos a cada locus.

Cada gene tiene la habilidad potencial para determinar la formación de un antígeno particular. Un descubrimiento notable, es que una célula obtenida de la saliva del huésped, contiene muchos genes, los cuales determinan a ciertos antígenos, y por lo regular, los genes son expresados solamente por un locus simple, por lo tanto, se puede decir que un antígeno es controlado por un locus simple y se presenta en una célula a determinado tiempo. El número total de locus (y por lo tanto de antígenos) no es conocido con exactitud, pero en algunos casos se han encontrado hasta 12 diferentes.

La variación antigénica en Paramecium ocurre espontáneamente, es decir, bajo la influencia de un medio ambiente aparentemente uniforme.

Todos estos cambios involucran sustituciones en la actividad genética y pueden ser mediados por cambios en los factores citoplásmicos y del medio ambiente, son reversibles y no se altera la potencialidad de una línea celular para producir su orden característico de los antígenos. Los cambios genéticos no son radicales.

La inmovilización de antígenos reside en una proteína de peso molecular de 300,000 daltons aproximadamente, que probablemente consiste de 3 subunidades idénticas y además con 3 cadenas diferentes de polipéptidos.

La transformación de un tipo antigénico a otro, involucra la síntesis de nuevas proteínas de diferente composición y no es sólo la consecuencia de las moléculas de proteínas preexistentes.

La síntesis de las proteínas de los antígenos o al menos de los componentes que exhiben la especificidad del antígeno completo, toma lugar en el interior de la célula, -- probablemente sobre los ribosomas y después las sustancias producidas son (en alguna forma aún no entendida) transportadas al exterior de la célula y depositadas sobre la estructura de la superficie. (4)

e) Variación antigénica en Taenia solium.

Los cisticercos de Taenia solium presentan diferencias antigénicas, las cuales pueden deberse a que los cisticercos tienen diversos grados de desarrollo. (94)

f) Variación antigénica en Trypanosoma.

El tripanosoma africano es un protozooario microscópico, que aparece en parte de su ciclo vital como un parásito en la sangre de humanos y otros mamíferos. Es la causa de enfermedades neurológicas fatales, cuyo estado final en humanos es el mal del sueño entre otros. Es transmitido por la mosca Tse-tse que es el huésped intermediario. (23)

La clave del éxito del Trypanosoma es su habilidad para engañar al sistema inmune de los mamíferos. Un mamífero ordinariamente se defiende contra virus, bacterias o parásitos debido a la producción de anticuerpos específicos - dirigidos contra el antígeno o hacia ninguna molécula en específico, que se reconocen sobre la superficie del organismo extraño; los anticuerpos se unen al antígeno, neutralizando y destruyendo al organismo invasor.

Los parásitos tienen desarrollada una forma para evadir las defensas del huésped: se mantienen cambiando el antígeno que constituye su cubierta superficial. Con el tiempo el sistema inmune crea nuevos anticuerpos para unir a -- los nuevos antígenos, algunos Trypanosomas se han desprendido de su cubierta superficial y la han reemplazado por otra antigénicamente distinta. (23)

El sistema inmune que ya ha producido anticuerpos, - es incapaz de hacer frente a la infección y por consiguiente da origen a la proliferación de los parásitos.

Los parásitos que tienen involucrada esta estrategia de defensa son protozoarios unicelulares en un rango de 15 a 30 micras de tamaño. Existe un número de especies, las -- cuales son clasificadas en base a su morfología y a los huéspedes que ellos infectan, Las especies importantes que infectan a humanos son principalmente: Trypanosoma cruzi, Trypanosoma rhodesiense y Trypanosoma gambiense. Tres especies son importantes por su infección a ganado: Trypanosoma congolense, Trypanosoma vivax y Trypanosoma brucei.

Los tripanosomas ingeridos por una mosca Tsé tsé de la sangre de un mamífero infectado, se hospedan en el intestino medio de la mosca, donde empiezan a llevar a cabo una serie de cambios bioquímicos y estructurales. Durante el -- proceso pierden su cubierta superficial. Aproximadamente 3 semanas después aparecen en las glándulas salivales como la forma metecíclica, la cual posee una cubierta superficial - específica.

Cuando la mosca pica a un mamífero, los tripanosomas metacíclicos son introducidos al torrente sanguíneo del huésped, donde rápidamente se diferencian a la forma proliferativa.

En los humanos la infección puede ser aguda o crónica, dependiendo de las especies infectantes. En ambas formas la enfermedad primero afecta las células sanguíneas y glándulas linfoides, causando fiebre intermitente, una erupción cutánea e hinchazón. En este estadio es cuando inicia la batalla con el sistema inmune del huésped. Más tarde el parásito invade el sistema nervioso central, dando inflamación de las membranas exteriores del cerebro conduciendo a letargia, coma y por último la muerte. Los cambios de temperatura son paralelos con una elevación pronunciada y caída en el número de parásitos en la sangre. Las crisis tripanosómicas son debidas a la formación de anticuerpos en la sangre. Unos cuantos parásitos escapan a la destrucción porque llegan habitados a la acción de estos anticuerpos, y estos son los que causan las recaídas.

Se sabe que las clonas individuales de tripanosomas tienen diferentes cubiertas superficiales. (23,80)

Cada clona exhibe una proteína bioquímicamente diferente. Estas diferencias son marcadas y se sugiere que cada antígeno representa la expresión de un gene diferente. (23, 76)

La cubierta de superficie, consiste de una matriz de moléculas idénticas de glucoproteínas y son las mismas en todos los individuos de una clona única.

La secuencia de aminoácidos al comienzo de las glucoproteínas de cada clona, es específica y se observa que la secuencia es diferente en cada caso. apoyando de ésta forma la propuesta de Le Page: "que diferentes antígenos de superficie deben estar determinados por diferentes genes". Estos antígenos son nombrados ahora "Glucoproteínas Variables de Superficie" (VSG). (23,29,63,70,76,83)

Tempranamente en el curso de una infección, el sistema inmune genera anticuerpos formados para unir a la VSG -- particular que ve en la cubierta superficial de los parásitos invasores.

Los anticuerpos matan si acaso el 99% de la población parasitaria original. Unos cuantos tripanosomas escapan, debido a que tienen cambiando un gene diferente de VSG y estan cubiertos por una nueva cubierta de VSG's, a la cual el anticuerpo viable (disponible) no se puede unir.

Estas variantes individuales dan ventajas a la nueva población, que expresan el nuevo juego de VSG's, la nueva -

población crece mientras que el sistema inmune produce otro lote de anticuerpos, los cuales eventualmente tienen éxito otra vez matando un 99% de los parásitos. (23)

Tomando en cuenta lo antes dicho, se sugiere que el cambio de un VSG a otro, toma lugar espontáneamente. El sistema inmune del huésped no induce el cambio de VSG, más bien selecciona (por su habilidad para producir anticuerpos rápidamente hacia un nuevo antígeno en particular) una variante que inicia una nueva población.

El repertorio total de VSG's de un tripanosoma no es conocido exactamente, sin embargo, se sabe que Trypanosoma brucei codifica más de 200 glucoproteínas de superficie. En experimentos controlados, los tripanosomas derivados de una célula madre simple, tienen generados más de 100 VSG's distintos, ésto no indica que su complemento de genes VSG esté agotado. Recientemente se estimó que un organismo simple -- tiene cuando menos unos cuantos cientos o quizá miles de genes VSG (esto significa que de 5 a 10% del total de la capacidad genética de los parásitos, está dedicada a la variación antigénica). (5,8,83)

El pool de genes combinados de todos los tripanosomas, probablemente suministra la información genética para generar un número virtualmente infinito de VSG's antigénicamente distintos. Al menos 100 variantes diferentes de antígenos específicos VSG's, se pueden expresar en una población clonada. (63)

11.f.1.) Variación antigénica en cualquier parasitosis.

La variación antigénica en la tripanosomiasis es el proceso por medio del cual una cubierta antigénica es reemplazada por otra de diferente especificidad. En cualquier caso, la variación antigénica parece ser una propiedad de los parásitos para cambiar su capa superficial. Los organismos tomados de un medio de cultivo o de los vectores que transmiten la parasitosis, no poseen esta capa. (31,83)

La capacidad del huésped para responder a las variantes antigénicas múltiples con tal especificidad, podría explicar en parte la elevación de las cifras de inmunoglobulinas reportadas durante las infecciones. (31)

La variación antigénica en organismos parásitos o en cualquier otro organismo unicelular, puede llevarse a cabo por:

- Mutación y selección de mutantes.
- Recombinación genética.
- Cambios en la actividad genética.
- La adquisición o reemplazo de simbiontes, episomas o plásmidos.

11.f,2) La estructura de los VSG's.

Con la intención de determinar la secuencia parcial o total de los nucleótidos en los VSG's, se analizaron 15 cadenas de DNA complementario, y se encontró que cada VSG sintetizado consta de aproximadamente 500 aminoácidos. (23,80)

Las glucoproteínas específicas (VSG's), varían en peso molecular (53,000-65,000 Daltons), en composición de aminoácidos y en punto isoeléctrico. (23, 29,63,76,83)

De los 500 aminoácidos que las conforman, los primeros 20 o 30 constituyen una señal peptídica (una pequeña cadena de proteínas) cuya función es ayudar al VSG naciente a moverse a través de la membrana celular del tripanosoma.

La secuencia de los siguientes 360 aminoácidos, es absolutamente diferente en muchos VSG's y ésta región variable es probablemente la responsable de la diversidad antigénica parasitaria. Los últimos 120 aminoácidos (llamados el C terminal de la proteína) son muy similares en varios VSG's. En base a la similaridad en estas regiones homólogas, los VSG's pueden clasificarse en dos grupos homólogos. (23)

Por medio de una digestión trípica, se revelaron 2 regiones conformacionales: un fragmento largo N

terminal (peso molecular 48,000-55,000 Daltons) y uno o más fragmentos C terminal. (Fig. No, 5) (83)

Cada glucoproteína específica refleja una extraordinaria variación en la secuencia de aminoácidos en la región N-terminal. Las glucoproteínas tripticas derivadas de sitios internos, tienen un contenido que generalmente sólo es de manosa y glucosamina en la fracción carbohidrato. (39,83)

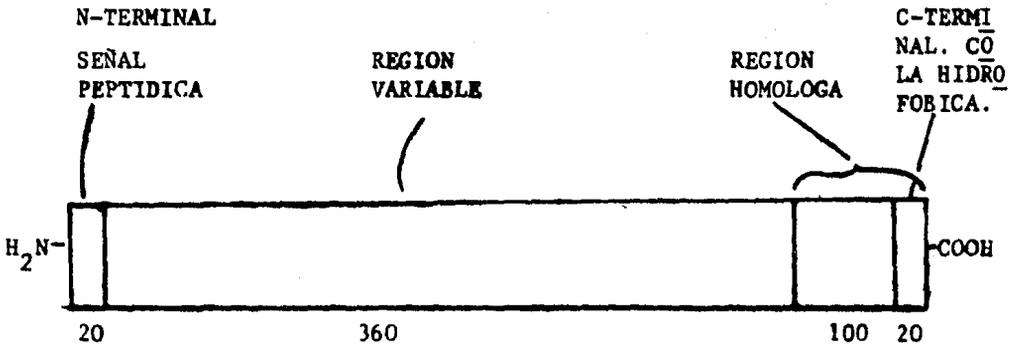
Un grupo de glucolípidos, todos derivados del C-terminal y conteniendo galactosa, manosa y glucosamina en la cadena de azúcar, muestran una considerable variación en el tamaño del carbohidrato. (39)

Puesto que cada péptido necesita una lisina o arginina terminal, se considera que éstas representan el C-terminal. Es interesante observar que -- hay alguna secuencia homóloga de aminoácidos entre estos péptidos. (23,39)

El análisis de la secuencia de nucleótidos de la clona correspondiente de cDNA, indica que la molécula es sintetizada con una porción caudal hidrofóbica. (39) (Fig. No. 6)

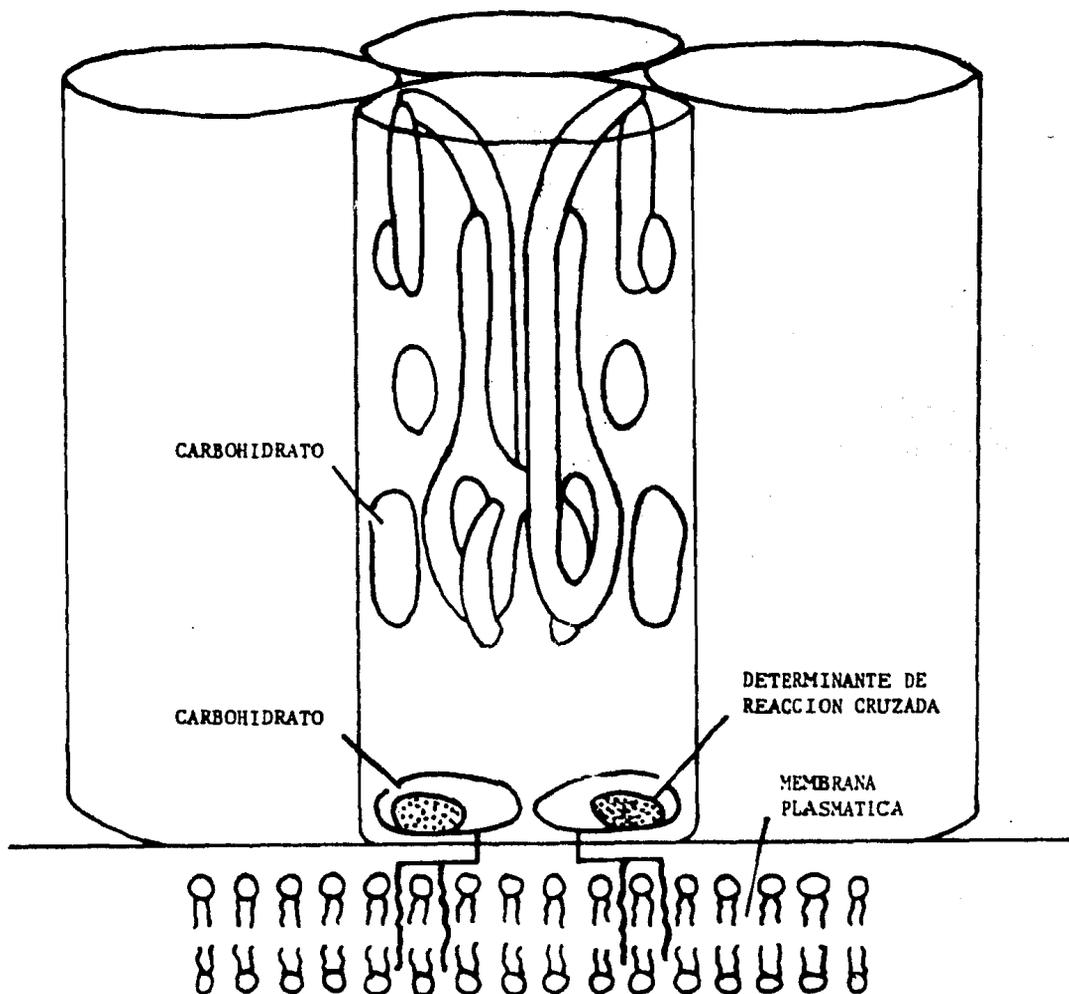
El análisis de las estructuras de las proteínas -- así como de los carbohidratos, nos dan información de la naturaleza de los grupos inmunodeterminantes y con esto, puede tenerse una idea sobre los posibles mecanismos que gobiernan la variación antigénica. (70)

FIGURA No. 5



La cadena proteínica de un VSG típico, esta compuesta de aproximadamente 500 aminoácidos. Los 20 primeros, los cuales son llamados "El N-terminal de la proteína, constituye una señal peptídica, la cual se separa de la proteína antes de que el VSG se implante en la membrana celular. Los siguientes 360 aminoácidos constituyen la región variable, la cual es diferente en cada VSG antigénicamente distinto. Los últimos 120 aminoácidos del C-terminal son absolutamente similares en cada dos grupos homologos de VSG's. Los últimos 20 aminoácidos de esta región están separados de la cadena y reemplazados por una molécula larga que ancla al VSG en la membrana celular.

FIGURA No. 6



Los VSG's de la cubierta superficial, pueden ser ensamblados como se indica en este dibujo especulativo. La estructura de la región variable de un VSG esta basada en datos obtenidos por cristalografía de rayos X. La región variable es un dímero o molécula doble, que parece ser un paquete de estructuras proteínicas llamadas - "alfa hélice". Las moléculas de carbohidrato flanquean el paquete. Dos carbohidratos más en la base del VSG pueden incorporar una pequeña molécula de azúcar: el - determinante de reacción cruzada. Ácidos grasos extendiéndose a partir de estos - dos carbohidratos parecen anclar al VSG en la membrana.

Solamente un tipo de antígeno esta construído sobre la cubierta superficial. Las moléculas de éste antígeno, sin embargo, muestran microheterogeneidad con respecto al peso molecular (probablemente causado por el diferente grado de glicosilación).

Se han llevado a cabo experimentos con diferentes lectinas para observar la aglutinación de los tripanosomas y se concluyó que:

- Las cadenas de azúcar están expuestas en la superficie.
- Manosa, galactosa y N-acetilglucosamina son constituyentes de los heterosacáridos, no así la fucosa y N-acetilgalactosamina. (70)

11.f.3. Adhesión de los VSG's a la membrana celular.

Generalmente es la secuencia peptídica en la región C-terminal de una proteína de superficie la que ancla a la proteína en la membrana celular, pero en el VSG es diferente. (23)

Los últimos 20 aminoácidos impares de la región son removidos en el VSG maduro y son reemplazados por una estructura conteniendo un oligosacárido poco usual (una molécula compleja de azúcar) que tiene un papel en la adhesión. (23)

Esto es muy similar en todos los VSG's, sin hacer

caso de su secuencia en la región variable, porque los anticuerpos producidos contra un oligosacárido une a todas las moléculas VSG.

Como los VSG son anclados a la membrana celular - por medio de una cola hidrofóbica, se requiere la acción de una proteasa específica para su liberación y purificación como una población homogénea de moléculas. El punto de anclaje está probablemente muy reducido a grupos glucosil que reaccionan en forma cruzada, esto puede representar una señal de reconocimiento para la proteasa. (39)

Cada proteasa debe tener una función in vivo, -- por ejemplo, en la aportación de moléculas hacia la cubierta superficial durante el cambio de un tipo de variante a otro o liberar complejos antígeno-anticuerpo.

La cola hidrofóbica puede adherir a la proteína - en la membrana celular. (39)

11.f.4 Determinante de reacción cruzada.

Los VSG's son empaquetados dentro de la cubierta superficial, de tal manera, que el dominio homólogo junto con el determinante de reacción cruzada no están expuestos, y el sistema inmune está activado por el dominio variable de la proteína. (23)

El determinante "reacción cruzada" parece que es

parte de una gran molécula oligosacárida, la cual está ligada a su vez a un fosfoglicérido que contiene dos cadenas de ácidos grasos. Es el ácido - quien penetra la membrana celular y sostiene al - VSG en el lugar correspondiente.

Los determinantes que reaccionan en forma cruzada se han detectado en los fragmentos C-terminal de los diferentes VSG's, sin embargo, esto puede representar regiones estructuralmente idénticas. Ta les regiones pueden ser responsables de la unión de varios VSG a la membrana propia. (76,83)

Tomando en cuenta esto, se han sugerido 3 posibles mecanismos para los desencadenantes que existen - en un tripanosoma para producir un gran número de antígenos variables:

- Cambios en un número limitado de genes por mutación o reacomodo de secuencia.
- Reacomodo de la secuencia de un número limitado de genes al nivel de RNAm por precursores - diferenciales.
- Expresión diferencial de una larga serie de genes diferentes. (83)

11.f.5 Sustitución de VSG en la membrana celular.

La razón de la sustitución de VSG en la membrana celular, es la habilidad que tienen para desprender su cubierta superficial rápidamente y esto es de vital importancia para el parásito. El tripanosoma tiene una enzima que puede partir la ligadura de los ácidos grasos, y de éste modo se libera el VSG de la membrana. (23)

Como todos los VSG, (sin importar su secuencia -- exacta), tienen la misma molécula de adhesión especializada y la misma enzima que lo libera de la membrana celular, también se tiene un mecanismo -- rápido y universal para despegar a un VSG de la cubierta y sustituírla por otra.

Es claro que unos cuantos cambios de aminoácidos, pueden bastar para generar VSG's antigénicamente distintos. Estos cambios probablemente toman lugar en sitios antigénicos particulares dentro de la región variable de 360 aminoácidos.

El cDNA es un gene VSG artificial, y sirve como -- una prueba con la cual se pueden localizar copias del mismo gene donde quiera que ellos puedan estar en el genoma del tripanosoma. (23)

Existe otra peculiaridad de los tripanosomas y organismos relacionados. El RNAm de los VSG's (y de muchas proteínas) comienzan siempre con la misma

secuencia específica de 35 nucleótidos. Esta secuencia no se encuentra en los genes correspondientes del DNA circundante al gene, y es codificado por una secuencia repetitiva del DNA separada del gene. (23,80)

IV.12.- LIBERACION DE COMPLEJOS INMUNES.

Algunos parásitos son capaces de liberar complejos inmunes a la circulación de los huéspedes parasitados. Los sueros de pacientes con esquistosomiasis crónica, suprimen la respuesta de células mononucleares de sangre periférica en individuos normales frente a ciertos mitógenos. La precipitación del suero con polietilenglicol, demostró la presencia de complejos inmunes que contenían C1q, C3, C4, IgG, -- IgM e IgA. Los complejos inmunes también inhiben la adherencia y citotoxicidad de las células de exudado peritoneal -- normal contra las microfilarias de Brugia pahangi. (44,45,-46,57)

Se ha observado que los llamados eosinófilos inmunes son capaces de matar a la esquistosomula de Schistosoma mansoni, en la ausencia de anticuerpos añadidos al sistema.

Secundariamente, un ensayo de rosetas con Schistosoma mansoni, demostró la presencia de anticuerpos citofílicos sobre la superficie de los eosinófilos.

Esto indica que la función efectora de los eosinófilos no es constante durante la infección, pero puede ser modulada y en ciertos períodos inhibida por complejos inmunes de Schistosoma mansoni.

La identidad del supresor (es) no es conocida, pero las observaciones repetidas de complejos inmunes circulantes en el suero humano en la esquistosomiasis, sugieren que éstos afectan la respuesta linfoproliferativa. (45,46)

IV.13.- ENDOCITOSIS DE COMPLEJOS INMUNES.

Es factible que los parásitos endociten complejos antígeno-anticuerpo superficiales. El recambio de membrana en las amibas, es aproximadamente cada 30 minutos; en este cambio de proteínas, podrían incluirse anticuerpos unidos a los antígenos de superficie. (No se han encontrado referencias al respecto. (27)

IV.14.- MIMETISMO MOLECULAR.

Fasciola hepática tiene el mecanismo enzimático necesario para producir antígenos de los grupos ABO. Hace varios años, se postuló la posibilidad genética del parásito para producir proteínas antigénicamente similares a las del huésped. (6,20)

La presencia de componentes del huésped en la superficie del parásito (mecanismo No. 1) podría, por lo menos - en algunos casos, explicarse por mimetismo,

IV.15.- SUPERFICIE RESISTENTE.

Onchocerca volvulus, tiene una capa de colágeno gruesa en su superficie que lo hace resistente a la respuesta inmune del huésped, (7)

En muchas infecciones por céstodos en tejidos, uno de los más importantes rasgos de la interfase huésped-parásito, es el contacto íntimo entre las membranas tegumentarias del parásito y las células del huésped. Sin tener ningún aparato digestivo o excretor especializado, los céstodos intentan todos los procesos de adsorción, excreción y secreción a través de una unión de las células tegumentarias sin ciliales de la membrana plasmática. Esta membrana podría -- también emplear elementos de defensa del huésped, y puesto que la pared celular o cápsula intervienen en la mayoría de las instancias, la relación entre los anticuerpos, complemento, células inflamatorias del huésped y la superficie externa de la larva, es la clave de la sobrevivencia en los tejidos. (86)

La interfase huésped-parásito, se efectúa por medio de un gran número de extensiones tegumentarias en forma de látigo y que sobresalen arriba de 5 μ m de la capa basal. (86)

V.- OTROS MECANISMOS DE EVASION QUE NO SE DEBEN DIRECTAMENTE A LA INTERACCION PARASITO-RESPUESTA INMUNE DEL HUESPED.

V.1.- Vía de entrada.

Los tripanosomas son inyectados directamente a la sangre, mientras que las uncinarias entran a través de la piel. La wuchereria, se aloja en el sistema linfático y las amibas en el aparato digestivo; por lo tanto tienen diferente contacto con el aparato inmunocompetente. (27)

V.2.- Migraciones y localización definitiva.

Esquistosoma migra por el hígado y pulmones antes de localizarse en las venas mesentéricas, mientras que trichinella se aloja y se enquista en el músculo esquelético. Leishmania vive dentro de los macrófagos, mientras que en la cisticercosis humana, generalmente, el parásito se ubica en sitios "inmunológicamente privilegiados" (cerebro y ojo). (27,82)

V.3.- Metamorfosis y mudas.

Plasmodium tiene esporozoítos, esquizontes, trofo

zoítos, merozoítos y gametocitos. *Ascaris* pasa -- por tres estadios larvarios (L1, L2 y L3) durante su migración antes de ser adulto. En éstas etapas crecen y mudan su cubierta protectora. (27,82)

V.4.- Carga parasitaria y potencial reproductor.

Plasmodium produce miles de protozoarios en sus ciclos esquizogónicos (asexuales), eritrocítico y exoeritrocítico; unos cuantos nódulos de parejas de onchocerca producen miles de microfilarias. (27)

V.5.- Actividad Fisiológica.

Trichinella y los cisticercos de *Taenia solium* viven encapsulados y poco activos comparados con el constante movimiento de tripanosomas o de microfilarias de nemátodos. (27)

V.6.- Inhibición de la Fagocitosis.

En el caso de *Toxoplasma gondii*, los organismos tienen algunas habilidades remarcables, incluyendo la capacidad de inducir la fagocitosis en células no fagocíticas y la habilidad para bloquear la liberación de los constituyentes lisosomales a la vacuola fagocítica. (38)

Los organismos patógenos tienen involucrada una - variedad de mecanismos para evadir el sistema fagolisosomal. Estos organismos pueden multiplicarse extracelularmente (como el *Mycoplasma*), y pueden evadir el sistema fagolisosomal por prevención de la adhesión o prevención del reconocimiento e ingestión, (42)

Los organismos que pueden proliferar sólo intracelularmente tienen desarrollados otros mecanismos; *Trypanosoma cruzi* lisa la membrana endocítica y entra al citoplasma; *Toxoplasma gondii*, previene la fusión fagolisosomal; *leishmania* parece soportar la presencia de los contenidos lisosomales.

Cuando los fagocitos mononucleares encuentran a un microorganismo, una serie de eventos por lo general conducen a su destrucción dentro del sistema fagolisosomal.

Estos eventos incluyen: primero, la adhesión del microorganismo a la superficie de la célula; segundo, reconocimiento del microorganismo, el cual -- conduce a endocitosis y la iniciación de los mecanismos microbicidas; tercero, fusión de lisosomas con la membrana fagosomal.

Estos procesos usualmente dan por resultado la ingestión del microbio. Los microorganismos que son capaces de producir enfermedad (patógenos), tie--

nen involucrados mecanismos que les permiten evadir este eficiente sistema. (42)

Los organismos tales como virus, protozoarios --- (triplanosoma, leishmania y toxoplasma) y algunas bacterias (Chlamydia), parecen involucrar mecanismos para utilizar el evento endocítico del sistema fagolisosomal y alcanzar la entrada a la célula. Una vez dentro de la célula, son capaces de persistir y multiplicarse por interrupción del -- proceso digestivo del sistema fagolisosomal.

Los mecanismos de adhesión celular, reconocimiento y entrada de estos microorganismos se han denominado como "Fagocitosis específica de parásito". (42)

En el caso de Trypanosoma cruzi, si el epimastigote o el tripomastigote entran a las células, su sobrevivencia es crítica. En el caso de leishmania, los premastigotes son mucho menos hábiles para sobrevivir en los macrófagos que los amastigotes, -- sin embargo, el premastigote parece entrar a los fibroblastos más rápidamente que los amastigotes.

Toxoplasma gondii tiene un mecanismo diferente de sobrevivencia: altera la membrana fagosomal en -- una manera tal que el lisosoma no se funde con el fagosoma. La membrana desarrolla otros cambios tales como la formación de microvellos y envuelve a la mitocondria y retículo endoplásmico con la mem

brana.

De alguna forma, el microorganismo resiste el daño de los productos metabólicos y enzimas dentro del fagolisosoma.

Con respecto a la leishmania, se cree que las propiedades de la superficie del organismo, pueden permitir la resistencia del parásito a los contenidos lisosomales potencialmente dañinos. Se sabe que leishmania no inactiva a las enzimas lisosomales. (42)

Existen numerosas glucoproteínas sobre la superficie de la leishmania, (principalmente carbohidratos polianiónicos), los cuales son importantes en la protección del organismo. (11)

Algunos parásitos como es el caso de la leishmania, contienen materiales que inactivan a ciertos productos metabólicos potencialmente letales del huésped. Otro ejemplo es el toxoplasma, el cual contiene catalasa, dicha enzima es indicada para la protección contra la acción directa del peróxido de hidrógeno. Por otro lado, los promastigotes de leishmania, que no sobreviven bien en muchas células fagocíticas, contienen catalasa y son susceptibles a los sistemas metabólicos dependientes de oxígeno. (11,42)

Una característica única de leishmania, es el parasitismo intracelular de macrófagos por el esta-

dío de amastigote. Se sabe por algunos experimentos in vitro, que hay fusión fagosomal después de la entrada de los amastigotes a los macrófagos. Así, las leishmanias son parásitos del compartimento lisosomal en las células de sus huéspedes. (11)

En macrófagos no activados, leishmania parece resistir los procesos citolíticos lisosomales. (52) (Fig. Nos. 7 y 8)

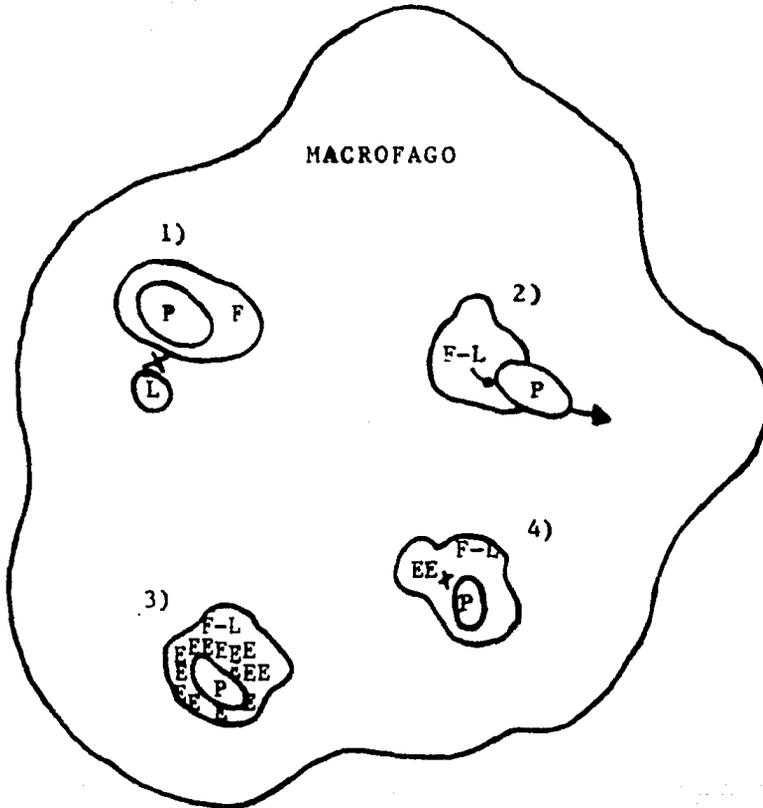
Al menos tres tipos de mecanismos son los que se han descrito, por medio de los cuales los microorganismos pueden ser protegidos de la destrucción intracelular:

- a) Evitando la formación de fagolisosomas. Por -- ejemplo, Toxoplasma gondii. (11)
- b) Escapando del aparato vacuolar de las células del huésped, para permanecer libres en el citoplasma. Por ejemplo, Trypanosoma cruzi. (11)
- c) Resistiendo procesos tóxicos del medio intrafagolisosomal, como en el caso de leishmania. (11)

Se han descrito mecanismos efectores, los cuales involucran péptidos pequeños, capaces de potenciar actividades celulares tales como la quimiotaxis, fagocitosis, blastogénesis, etc... (10)

FIGURA No. 7

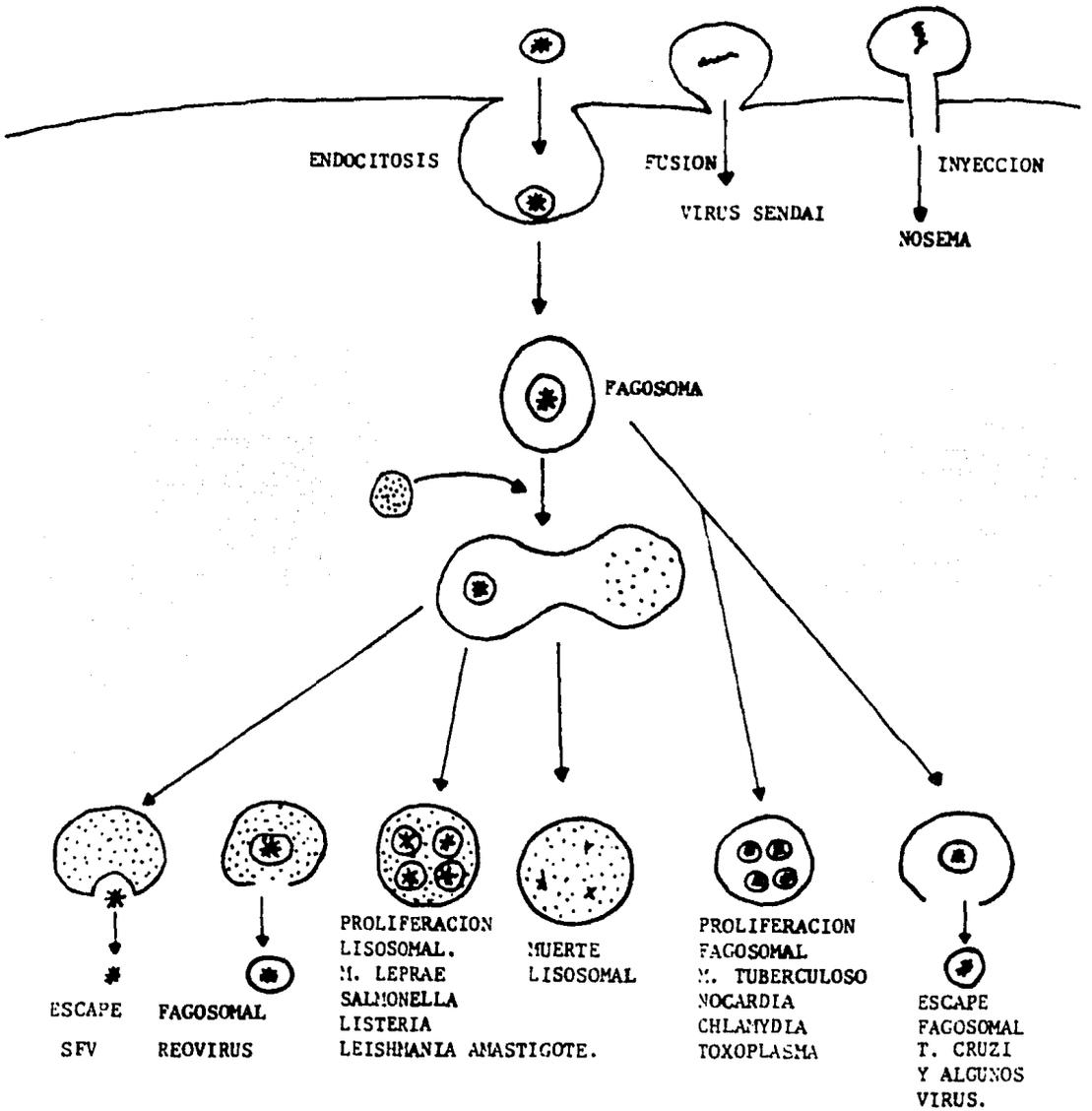
OTROS MECANISMOS DE EVASION



- 1) Inhibición de la unión Fagosoma-Lisosoma.
- 2) Escape del parásito del Fagolisosoma.
- 3) Inhibición de enzimas proteolíticas en el Fago-lisosoma.
- 4) Resistencia del parásito a las enzimas.

P= Parásito
 F= Fagosoma
 L= Lisosoma
 E= Enzimas

FIGURA No. 8



⊙ - BACTERIAS, PROTOZOARIOS O VIRUS.

REPRESENTACION ESQUEMATICA DE VARIOS MODOS DE PENETRACION CELULAR Y DE MECANISMOS DE EVASION SEGUIDOS POR BACTERIAS, PROTOZOARIOS Y VIRUS.

V.7.- Granulomas.

Las características de los granulomas (tamaño, duración, componentes) pueden estar regulados por los parásitos, como es el caso de la presencia de los huevos de Schistosoma mansoni en el hígado. (84)

V.8.- Efectos Anti-inflamatorios.

La introducción de modelos animales y las biopsias tempranas en humanos, permiten identificar un importante componente anti-inflamatorio en los estadios iniciales de las lesiones intestinales y hepáticas por Entamoeba histolytica. (48)

La focalización del exudado inflamatorio ocurre predominantemente como resultado de la atracción (efecto quimiotáctico) que el agente invasor, (sólo a través de la activación de mediadores endógenos), ejerce sobre las células inflamatorias.

Los monocitos responden a señales quimiotácticas de diversa índole, incluyendo las derivadas del sistema del complemento (C5a), así como de linfocinas (LDCF), Como Entamoeba histolytica es capaz de activar el sistema del complemento y es capaz, asimismo, de provocar la liberación de linfocinas (MIF) al entrar en contacto con linfocitos sensibles, los responsables del fenómeno quimiotáctico

están en principio presente, lo que conduce a estudiar la posibilidad de factores inhibitorios del fenómeno. (48)

La quimioquinesis que es el movimiento celular, no se lleva a cabo por sustancias atrayentes, sino que se realiza donde existe un aumento en la movilidad al azar y no tiene dirección.

Se sabe que el efecto quimioatrayente es quimioquímico y quimiotáctico.

Se cree que las amibas cultivadas axénicamente -- producen sustancias capaces de inhibir la quimioquinesis y la quimioquinesis de los monocitos humanos. El inhibidor de la quimioquinesis es termolábil. La capacidad de afectar la movilización de las células inflamatorias, es una vía mediante la cual este protozoario evade los mecanismos de defensa del huésped. (48)

V.9.- Modulación de Biomembrana.

La esquistosomula, que es la larva de Schistosoma mansoni, adquiere resistencia al daño frente a -- suero hiperinmune y complemento, después de haber penetrado en forma directa por piel o después de ser incubada con el suero hiperinmune. Esto puede crear cambios bioquímicos en el desarrollo esquistosomular, los cuales pueden estar correlacionados con su habilidad para evadir la inmunidad. (71)

El mayor cambio bioquímico en las esquistosomas después de la penetración por piel o incubación con suero, son alteraciones en la composición de lípidos de su cubierta. En otros sistemas biológicos, en los cuales se presentó un cambio similar en la composición de lípidos, esto se asoció con la resistencia al daño por el complemento.

Es posible que los esquistosomas sean hábiles para modular su membrana de superficie en la misma forma. Los cambios en la composición de lípidos durante la infección por Schistosoma mansoni, puede ser una consecuencia de la acción de una lipasa o fosfolipasa al pasar directamente por la piel o por el suero. (71)

Otros eventos a nivel de biomembrana del esquistosoma, se pueden considerar también como posibles mecanismos de evasión de la respuesta inmune del huésped.

Se sabe de varios lípidos, incluyendo a los anticuerpos, que son capaces de inducir la reagregación de partículas membranosas en el esquistosoma. Aunque en la presencia de complemento, este proceso puede conducir a la muerte del parásito, en otros casos, se encuentra un desarreglo de los agregados, el cual parece tomar lugar principalmente a nivel de espinas tegumentales.

Esto apoya a la teoría de que los esquistosomas a dultos, después de la unión de los ligandos inmunológicos y bajo ciertas condiciones, pueden restaurar la integridad de su membrana. (10)

VI.- F I B R O N E C T I N A S

Recientemente se ha caracterizado una clase de glucoproteínas de alto peso molecular, que se encuentran sobre las superficies de las células humanas, en el tejido conectivo y en fluidos extracelulares. (69,93)

Estas proteínas pueden tener papeles importantes en la adherencia celular, transformación maligna, función del sistema reticuloendotelial y diferenciación embriónica.

Estan formadas por subunidades de peso molecular de 200,000-250,000 daltons y son llamadas "Fibronectinas". (93)

Todas estas proteínas estan estrechamente relacionadas y probablemente dos de ellas son proteínas específicas: fibronectina de superficie celular y fibronectina del plasma. (69)

La fibronectina de superficie celular es un constituyente mayor de la superficie celular. Tiene una aparente subunidad de peso molecular entre 200,000-250,000 daltons.

La fibronectina del plasma, es una glucoproteína dimérica con subunidades polipéptidicas de 200,000-220,000 daltons y que circula en la sangre de los vertebrados. (93)

La interpretación de estos descubrimientos es que las fibronectinas tienen la función como proteínas adhesivas de unir a unas células con otras o con un substrato. Estas con

clusiones estan basadas en los experimentos in vitro utilizando sistemas modelo de adhesión celular, en los cuales la fibronectina purificada se encuentra para incrementar la adhesión celular o la adhesión al substrato sobre el cual crecen. (93)

Las fibronectinas o globulinas insolubles en frio, son glucoproteínas que se encuentran extra e intracelularmente y practicamente en todos los tejidos humanos. Su principal característica es en principio, que son proteínas con funciones biológicas múltiples. Regulan la formación y disolución de la fibrina y promueven la unión de agregados de fibrina a los monocitos. También participan en curaciones de heridas y las requieren los fibroblastos para interactuar con la fibrina, y se han llegado a considerar como opsoninas.

Las fibronectinas tienen sitios específicos de unión para la fibrina, colágeno, células y proteoglicanos..

La posibilidad de que un antígeno parasitario actuara como una molécula funcional sobre los constituyentes del huésped, con un amplio repertorio como el de las fibronectinas, mereció la exploración sistemática del antígeno B del cisticerco de Taenia solium, como una fibronectina. Esto condujo a aumentar el criterio principal usado para caracterizar a las fibronectinas; unión a colágeno, alineamiento in vitro de fibroblastos transformados y aglutinación de las células rojas sanguíneas.

Se concluyó que el antígeno B de Cisticercus cellulosae, tiene propiedades semejantes a las fibronectinas.

Tres nuevas teorías inmunológicas se presentan, puesto que proponen nuevos mecanismos involucrados en la relación huésped-parásito y son de interés para una perspectiva médica.

(65)

- Primero, las actividades fibronectínicas del antígeno B se pueden interpretar como las vías por medio de las cuales, el cisticercos se rodea de componentes del huésped, transformándolos en un nido biológico más favorable para él. Esta actividad ayuda al parásito a moderar su propia capacidad de destruir el tejido, y así previene o disminuye las respuestas inmunológicas en procesos inflamatorios provenientes del huésped. Los descubrimientos histológicos macro y microscópicos son consistentes con esta posibilidad, ya que muchos cisticercos aparentemente son circundados por una fina cápsula compuesta principalmente de colágeno, fibroblastos y de infiltrado inflamatorio muy raro. En un gran número de casos, los parásitos tienen formas de eludir el reconocimiento inmune del huésped, esto se ha revelado por medio de la serología y se puede decir que el sistema inmunológico del huésped está inconciente de la existencia del parásito.

La actividad de la fibronectina cerca del parásito, también ayuda al revestimiento del mismo con componentes del huésped, formando una pared que lo cubre. Los componentes de dicha pared son inofensivos al parásito y son los que tienen contacto posterior con las moléculas y células del sistema inmune. (65)

- Segundo, la alta afinidad del antígeno B hacia el colágeno, puede tener efectos de actividad fibronectínica aún en sitios lejanos al parásito, siendo así un medio efectivo de desviación del sistema inmune hacia el tejido conectivo del huésped. El efecto del antígeno B puede ser demostrado al menos cerca del parásito, apoyando otra forma de evasión inmune en la cisticercosis, impidiendo el acceso de los anticuerpos del huésped al cisticerco. (65)
- Tercero, la característica del antígeno B de unir colágeno, proporciona la capacidad potencial de inhibición de la vía clásica del complemento, por medio de una reacción con C1q en su región semejante a colágeno. Así, el antígeno B puede proteger al parásito del ataque inmunológico mediado por anticuerpos.

En resumen, el antígeno B de Cisticercus cellulosae, no es una molécula biológicamente sin trascendencia para el huésped o para el parásito, más bien es verdaderamente una proteína activa, con funciones similares a las fibronectinas, posiblemente involucrada en caminos nuevos en la relación huésped-parásito. (65)

VII.- V A C U N A S

Existe un aspecto importante acerca de las vacunas parasitarias y que hay que tomar en cuenta, este es la cuestión de la eficacia en las situaciones donde:

- a) La enfermedad es proporcional a la carga del parásito.
- b) El parásito es endémico.
- c) La presencia de unos cuantos parásitos no es de consecuencia para el huésped.
- d) La inmunidad a una reinfección disminuye rápidamente después de la eliminación del parásito.
- e) Las vacunaciones regulares son logísticamente imposibles, además hay que tomar en cuenta que las vacunas tienen un porcentaje de efectividad entre 90 y 95%.

Una respuesta inmune particular a un antígeno particular incluido en una vacuna, puede facilitar la inducción de otras respuestas inmunes más eficientes, esta respuesta puede proporcionar protección al huésped. (54)

El estudio de los genes de las proteínas que son antígenos de superficie, como en el caso de Plasmodium falciparum, es importante, no solamente para entender el mecanismo de expresión del gene específico de estadio, sino también

para el desarrollo de vacunas contra malaria específicas de estadio.

Tratando de imitar la región inmunoreactiva de la -- proteína de superficie de plasmodium, se han construido péptidos sintéticos y se inyectaron en ratones y conejos, observándose que son altamente inmunogénicos, es decir, estimulan la formación de anticuerpos. Estos anticuerpos dan una inmunidad protectora, por lo tanto, los péptidos pueden ser las bases para producir una vacuna antimalaria. (19,32)

Con la evidencia de que algunas de las proteínas de esporozoítos y merozoítos son trampas inmunes y que algunos de los anticuerpos que ellos inducen, no frenan el desarrollo del parásito, se puede concluir que las vacunas producidas para estimular los anticuerpos contra estos antígenos de superficie, no son los mejores candidatos para inducir inmunidad permanente. (18,32)

Hay tres estadios en los cuales una vacuna puede ser efectiva:

- Una vacuna antiesporozoíto, podría ser ideal: podría romper el enlace entre mosquito y hombre por la estimulación de la producción de anticuerpos capaces de atacar al esporozoíto en la iniciación de la infección, antes de que pueda alcanzar a -- las células del hígado.

- Una vacuna antimerozoíto, podría estimular un ataque sobre el parásito a media infección; en conjunción con una vacuna antiesporozoíto, podría establecer una segunda línea de defensa.
- Una vacuna antigametocito, podría romper el eslabón entre mosquito y hombre. (19,32)

También pueden existir medios de ataque contra el parásito cuando no está libre en el torrente sanguíneo. La oportunidad más favorable, puede presentarse durante la invasión a una célula del hígado o una célula roja sanguínea. Para reconocer y entrar a estas células, el parásito deberá detectar y explotar algunos receptores específicos sobre la superficie de la célula blanco. El esporozoíto o merozoíto puede estar equipado con una molécula de reconocimiento o puede recoger del suero del huésped una glucoproteína que sirva para este propósito. (32)

Una vez entendidos los detalles moleculares del proceso de invasión, puede ser posible el desarrollo de una molécula análoga del reconocimiento o un anticuerpo contra la molécula receptora de la célula. Cualquiera de los dos, se podría unir al receptor y así bloquear la invasión. Cuando la ruta precisa de invasión es conocida, puede ser posible el desarrollo de un agente que acabe con el parásito mientras permanece dentro de una célula hepática o sanguínea.

Los antígenos que están presentes en Trypanosoma cruzi, son capaces de reaccionar en forma cruzada con el corazón y el tejido nervioso del huésped, y se ha postulado que estos antígenos inducen autoinmunidad, la cual, causa la patología de la enfermedad de Chagas. (76)

Se conoce una glucoproteína de superficie celular -- con un peso molecular de 90,000 daltons, la cual está presente durante todo el ciclo de vida del parásito.

Esta glucoproteína no contiene antígenos de reacción cruzada, ni tiene evidencia de variación entre clones. Ambos hechos pueden apoyar el posible uso de esta glucoproteína - como una vacuna, sin embargo, la vacunación no produce inmunidad efectiva y el efecto de la inmunización sobre el curso de una infección crónica subsecuente no se ha determinado.

Se cree que la vacunación tiene futuro en el control de la enfermedad de Chagas, si la patología crónica se correlaciona con la extensión del tejido dañado durante la infección aguda. (76)

Se ha demostrado que es posible reducir la severidad de la enfermedad de Chagas en su fase aguda, por medio de la vacunación con fracciones subcelulares de epimastigotes (cuando el parásito sanguíneo es microscópicamente detectable). Este estadio de vida del parásito, puede ser cultivado in vitro con relativa facilidad y la protección alcanzada por inmunización con material de origen epimastigote, de

muestra la probable existencia de antígenos protectores comunes en diferentes estadios del ciclo de vida. (76)

Puede ser posible desarrollar una vacuna contra el tripanosoma metacíclico, ya que es el estadio final del parásito desarrollado en las glándulas salivales de la mosca Tsé tsé y son los parásitos metacíclicos los que son inyectados al torrente sanguíneo cuando una mosca pica a un mamífero. (23)

Se encontró que los parásitos metacíclicos pueden -- desplegar sobre su superficie solamente un subgrupo reducido de VSG (glucoproteínas variables de superficie). Se estudió el cDNA de varios VSG's metacíclicos y mostraron que las proteínas tienen aproximadamente la misma región C-terminal homóloga a los VSG's del torrente sanguíneo; aparentemente se unen a la membrana celular en la misma forma. Además los genes de los VSG's metacíclicos, parecen ser telómeros ligados, al igual que muchos genes de los VSG's del torrente -- sanguíneo.

Los medicamentos comunmente efectivos para el tratamiento de la tripanosomiasis, son extremadamente tóxicos y no pueden prevenir la reinfección, pero pueden encontrarse nuevas formas de quimioterapia. (80)

El tripanosoma no puede sobrevivir en un huésped mamífero sin su cubierta superficial; un fármaco que interfiera con el fosfoglicérido que liga al VSG en la membrana celular o que active a la enzima que libera al VSG, puede ser

un agente terapéutico efectivo. (23,80)

Un fármaco que interfiera con la síntesis de RNAm de los mamíferos, inhabilita selectivamente al parásito.

Los tripanosomas tienen dos organelos subcelulares - que parecen ser exclusivos de éstos parásitos: uno es el -- glicosoma, (una membrana limitada que contiene enzimas); la otra es el cinetoplasto, (subterminal posterior al núcleo y el cual está formado principalmente por DNA y mitocondrias). Un fármaco interfiriendo con una función metabólica de estos organelos con alguna otra vía metabólica única (que todavía no se descubre), puede matar al tripanosoma sin perjudicar a su huésped mamífero. (23,80,82)

VIII.- D I S C U S I O N

La impresión general que se puede obtener de este trabajo, es que cada parásito tiene diversas formas de sobrevivir en sus huéspedes inmunizados.

Haciendo un análisis de la información bibliográfica recopilada, se observa que existen varios autores que postulan una serie de mecanismos de evasión, algunos de ellos repetitivos entre sí. De ahí que se enumeraron los mecanismos comunes en las listas y que además tuvieron ciertas características como son: a) observar si el fenómeno por describir se lleva a cabo en la superficie del parásito, o b) si el parásito actúa controlando la respuesta inmune del huésped.

Estos mecanismos son el resultado de las interacciones entre dos seres vivos y que también son influenciados por el medio ambiente.

Muchas de las inferencias acerca de la respuesta inmune protectora contra los parásitos, (que están basadas en los modelos animales), no pueden ser aplicables a los humanos. Por lo tanto, debe tenerse extremo cuidado en la extrapolación de los datos (obtenidos en animales) a los humanos, especialmente cuando se trate de aplicar lo relacionado a los mecanismos de evasión de la respuesta inmune; aunque éstos sólo se han podido demostrar in vitro.

Por lo menos, en algunos casos la información que -- existe es suficiente para considerar a algunos de los mecanismos postulados como operantes en la relación huésped-parásito, refiriéndonos específicamente a la variación antigénica, inmunosupresión y enmascaramiento.

Se considera que existen tres mecanismos que están estrechamente relacionados entre sí, estos son: a) enmascaramiento, b) receptores para la fracción cristalizante y c) mimetismo molecular. No se relacionaron en uno sólo, porque se creyó conveniente su desglose para ver las características de cada uno.

Independientemente de los mecanismos postulados de evasión de la respuesta inmune, resaltan otros mecanismos de evasión no debidos directamente a la interacción parásito respuesta inmune del huésped, puesto que los parásitos tienen diferentes vías de entrada, diferentes formas de acción una vez que se encuentran dentro de sus huéspedes, diferentes ciclos reproductivos, etc., y claro está que esto influye en la respuesta inmune que el huésped crea contra los parásitos.

Con respecto a las fibronectinas, se consideró conveniente referirse a ellas en un capítulo por separado, ya -- que son una clase de proteínas recientemente caracterizadas y que tienen un papel importante en lo referente a la eva--

sión de la respuesta inmune.

Estudiando todos estos conceptos en una forma más -- profunda tanto teórica como experimentalmente, se podrá llevar a cabo la producción de vacunas antiparasitarias, dado que como se ha mostrado con anterioridad, se puede concluir que es viable buscar una substancia ya sea propia del parásito o artificial para que funcione como vacuna, que actúe a nivel inicial de la infección o bien, a un nivel intermedio de la misma donde todavía no afecte gravemente al huésped. También puede ser factible el desarrollo de algún fármaco para una mejor quimioterapia.

IX.- B I B L I O G R A F I A .

- 1.- Albright, J.W. and Albright, J.F.: Trypanosome-media te suppression of murine humoral immunity independent of typical suppressor cells. *J. Immunol.* 124:2481-84, 1980.
- 2.- Allan, D., Jenkis, P., Connor, R.J. and Dixon, J.B.: A study of immunoregulation of BALB/c mice by Echino-coccus granulosus equinus during prolonged infection. *Parasite Immunol.* 3: 137-142; 1981
- 3.- Auriault, C., OuaiSSI, M.A., Torpier, G., Eisen, H. y Capron, A.: Proteolytic cleavage of IgG bound to - the Fc receptor of Schistosoma mansoni schistosomula. *Parasite Immunol.* 1: 33-44; 1981.
- 4.- Beale, G.H.: Genetics of antigenic variation in Para-mecium a model system. *Ciba Foundation Symposium 24* (New series) *Parasites in the Immunized Host: Mechanism of Survival*, Elsevier, Amsterdam. pag.21-27;1974.
- 5.- BernardS, A.: Trasnposable genes for surface glyco-- proteins in Trypanosomes. *TIBS* 1: 253-255; 1982.
- 6.- Ben-IsmaIl, R., Mulet-Clamagirand, C., Carme, B. y - Gentilini, M.: Biosynthesis of A,H, and Lewis blood group determinants in Fasciola hepática. *J. Parasitol.* 68: 402-407; 1982.
- 7.- Bird, A.F.: The development and organization of ske- letal structures in nematodes in: *The organization - of Nematodes* N.A.Croll, Ed.Academic Press,pag.118;1976.

- 8.- Borst, P. y Cross, G.A.M.: Molecular basis for Trypanosome antigen variation. Cell 29:291-303; 1982.
- 9.- Calderon, J. y Tovar-Gallegos, G.R.: Resistance to immune lysis induced by antibodies in Entamoeba histolytica. The Host Invader Interplay. H. Van den Bossche Ed. Elsevier/North Holland Biomedical Press. Amsterdam. pag.227; 1980.
- 10.- Capron, A., Auriault, C., Maxinque, C., Capron, M. y Torpier, G.: Schistosome mechanisms of Evasion. The Host Invader Interplay. H. VAN den Bossche Ed. Elsevier/North Holland Biomedical Press. Amsterdam, pages. 217-224; 1980.
- 11.- Chang, K.P.: Endocytosis of Leishmania-Infected Macrophages. Fluorometry of pinocytotic rate, Lysosome-phagosome-fusion and intralysosomal pH. The Host Invader Interplay. H.Van den Bossche Ed. Elsevier/North Holland Biomedical Press. Amsterdam, 231; 1980.
- 12.- Clayton, C.E., Sacks, D.L., Ogilvie, D.M. y Askonas, B.A.: Membrane fractions of Trypanosomes mimic the - immunosuppressive and mitogenic effects of living parasite on the host. Parasite Immunol. 1:241-249;1979
- 13.- Clegg, J.A.: Host Antigens and the Immune response - in Schistosomiasis. Ciba Foundation Symposium 24 (New series) Parasites in the immunized Host: Mechanisms of Survival. Elsevier, Amsterdam. pag. 161-176;1980
- 14.- Clegg, J.A., Smithers, S.R., Terry, R.J.: Acquisition of human antigens by Schistosoma mansoni during cultivation in vitro. Nature 232: 653-654;1971.

- 15.- Cohen, S.: The Immune response to parasites. A Ciba - Foundation Symposium. Elsevier Excerpta Medica. North Holland. pag. 3-20; 1974.
- 16.- Cohen, S.: Plasmodium-Mechanisms of Survival. The Host Invader Interplay. H. Van den Bossche ed. Elsevier/Noth Holland Biomedical Press. Amsterdam. 191-200; 1980.
- 17.- Coley, S.C. y Leid, R.W.: Effects of extracts of --- Onchocerca cervicalis from horses on the lytic activity of human, rat and equine complement. Clin. Immunol. Immunopathol. 23: 113-123; 1982.
- 18.- Coppel, R.L., Cowman, A.F., Lingelbach, K.R., Brown, G.V., Saint, R.B., Kemp, D.J. y Anders, R.F.: Isolate-specific S antigen of Plasmodium falciparum contains a repeated sequence of eleven aminoacids. Nature 306: No. 5945; 751-756; 1983.
- 19.- Dame, J.B., Williams, J.L., Mc Cutchan, T.F., Weber, J. Wirtz, R.A., Hockmeyer, W.T., Maloy, W.L.: Structure of the gene encoding the immunodominant surface antigen on the sporozoite of the human malaria parasite Plasmodium falciparum. Science, 225, No. 4662:593-599; 1984
- 20.- Damian, R.T.: Molecular Mimicry in Biological Adaptation Host-Parasite Interfaces. New York. Academic Press Inc, pag. 103-126; 1979.
- 21.- Deans, J.A. and Cohen, S.: Immunology of Malaria. Annual Review of Microbiol. Vol 37: 25-49; 1983.
- 22.- Diffley, P., Strickler, J.E., Patton, C.L. y Waksman, B.H.: Detection and Quantification of variant specific

- antigen in the plasma of rats and mice infected with Trypanosoma brucei brucei. J. Parasitol. 66:185-191;1980
- 23.- Donelson, E.J. y Turner, M.J.: How the Trypanosome -- changes its coat. Scientific American. 252(2):32-39 ; 1985.
- 24.- Eisen, H. y Tallan, K.: Tetrahymena piriformis recovers from antibody immobilisation producing univalent antibody fragments. Nature 270(8): 514-515;1977.
- 25.- Faubert, G.M.: Depression of the plaque-forming cells to sheep red blood cells by the newborn larvae of Trichinella spiralis. Immunology 30:485-489; 1976.
- 26.- Flisser, A., R. Pérez-Montfort, y Larralde, C.: The Immunology of human and animal cysticercosis; A review. Bull. WHO 57: 839-856; 1979.
- 27.- Flisser, A.: Relación huésped-parásito. Instituto de Investigaciones Biomédicas; Departamento de Inmunología; Universidad Nacional Autónoma de México; 1985.
- 28.- Fong, D. y Chang, K-P.: Surface antigenic change during differentiation of a parasitic protozoan, Leishmania mexicana: Identification by monoclonal antibodies. Proc. Natl. Acad. Sci. 79: 7366-7370; 1982.
- 29.- Frasc, A.C.C., Bernards, A., Van Der Ploeg, L.H.T., Borst, P., Hoeijmakers, J.H.J., Van Der Burg, J. y Cross, G.A.M.:The genes for the variable surface glycoproteins of Trypanosoma brucei. The Host Invader Interplay. H. Van den Bossche ed. Elsevier/North Holland Biomedical Press. Amsterdam, pag. 235; 1980.

- 30.- Freeman, R.R., Trejdosiewicz, A.J. y Cross, G.A.M.: Protective monoclonal antibodies recognising stage-specific merozoite antigens of a rodent Malaria parasite. Nature 284: 366-368; 1980.
- 31.- Fudenberg, H.H., Stites, D.P., Caldwell, J.L., Wells, J. Manual de Inmunología Clínica. Editorial Moderno, S.A. - 2a. edición, México, pag. 746-756. 1980.
- 32.- Godson, N.: Molecular approaches to Malaria Vaccines. Scientific American, Vol. 252(5): 32-39; 1985.
- 33.- Greenwood, B.M.: Immunosuppression in Malaria and Trypanosomiasis. A Ciba Foundation Symposium 24 (New Series) Parasites in the Immunized Host: Mechanisms of Survival Elsevier, Amsterdam. pag. 137-147; 1980.
- 34.- Greenwood, B.M.: Possible role of a cell mitogen in hypergammaglobulinaemia in Malaria and Trypanosomiasis. The Lancet 16: 435-436; 1974.
- 35.- Hammerberg, B. y Williams, J.F.: Interactions between Taenia taeniformis and the complement system, J. Immunol. 120(3): 1033-1038; 1978.
- 36.- Hammerberg, B., Dangler, C. y Williams, J.F.: Taenia taeniformis: Chemical composition of parasite factors affecting coagulation and complement cascades. J. Parasitology 66(4): 569-576; 1980.
- 37.- Handman, E., Coreding, R. y Mitchel, G.F.: Murine cutaneous Leishmaniasis: disease patterns in intact and nude mice of various genotypes and examination of some differences between normal and infected macrophages. Aust. J.

Exp. Biol. Med. Sci. 57: 9-29; 1979.

- 38.- Hirsch, J.G., Jones, T.C. y Len, L: Interactions in vitro between Toxoplasma gondii and mouse cells. A Ciba Foundation Symposium Parasites in the Immunized Host. Amsterdam: 205-220; 1980.
- 39.- Holder, A.A., Boothroyd, J.C. y Cross, G.A.M.: Trypanosome variant surface glycoprotein. The C-terminus of the protein in the location of antigenically cross reacting carbohydrate groups, of a putative membrane attachment sequence and the site of proteolytic processing. The Host Invader Interplay. H. Van den Bossche ed. Elsevier/North Holland, Biomedical Press. Amsterdam. 249-252; 1980.
- 40.- Hudson, K.M., Byner, C., Freeman, J., Terry, R.J.: Immuno depression, high IgM levels and evasion of the immune response in murine Trypanosomiasis. Nature 264:256-258; 1976.
- 41.- Jiménez, C.E., Olvera, S.J., Kumate, J., Ortíz, B.: Purificación parcial de algunos antígenos de superficie de Entamoeba histolytica. Investigación de la actividad biológica frente a sueros de pacientes con absceso hepático amibiano. Arch. Invest. Med. (Mex.)13(3):281-289; 1982.
- 42.- Jones, T.C., y Masur, H.: Survival of Toxoplasma gondii and other microbes in cytoplasmic vacuoles. The Host Invader Interplay. H. Van der Bossche ed. Elsevier/North Holland. Biomedical Press. Amsterdam: 157-163;1980.
- 43.- Kagan, I.G.: The Immunology of Amebiasis. Arch. Invest. Med. (Mex.) Vol. 4(1): 169-176; 1973.

- 44.- Kamal, K.A. y Higashi, G.: Suppression of mitogen induced lymphocyte transformation by plasma from patients with - hepatosplenic Schistosoma mansoni; role of immune complexes. Parasite Immunol. 4: 283-298; 1982.
- 45.- Karavadin, L.M. y Ash, L.R.: Inhibition of adherence and cytotoxicity by circulating immune complexes formed in - experimental Filariasis. Parasite Immunol. 4: 1-12; 1982.
- 46.- Kemp, W.M., Merritt, S.C., Bogucki, M.S., Rosier, J.C. y Seed, J.R.: Evidence for adsorption of heterospecific -- host immunoglobulin on the tegument of Schistosoma mansoni. J. Immunol. 119: 1849-1854; 1977.
- 47.- Kemp, W.M., Damian, R.T., Greene, N.D. y Lushbaugh, W.B.: Immunocytochemical localization of mouse alpha 2-macroglobuline like antigenic determinants on Schistosoma mansoni adults. J. Parasitol. 62: 413-419; 1976.
- 48.- Kretschmer, R., Salinas-Carmona, M.C., López, O.M., Avila M.E.: Efecto de Entamoeba histolytica sobre la quimiotaxis de monocitos humanos. Arch. Invest. Med. (Mex.) 11: 147-151; 1980.
- 49.- Liew, F.Y., Hale, C. y Howard, J.G.: Immunological regulation of experimental cutaneous Leishmaniasis V. Characteristaion of effector and specific suppressor T cells. J. Immunol. 128: 1917; 1982.
- 50.- Lumsden, R.D.: Morphological aspects of Host-Parasite interaction: some observations on the mammalian inflammatory response to Helminth parasitism. Host-Parasite Interfaces. pags. 49-70; 1980.

- 51.- Mackaness, G.B.: Cellular resistance to infection
Immunology 54: 230-245; 1983.
- 52.- Mael, J.: The Biology of the Macrophage-Leishmania interaction. The Host Invader Interplay. H. Van der Bossche ed. Elsevier/North Holland. Biomedical Press. Amsterdam, pags. 165-175; 1980.
- 53.- McLaren, D.J., Clegg, J.A. y Smithers, S.R.: Acquisition of host antigens by young Schistosoma mansoni in mice: Correlation with failure to bind antibody in vitro. *Parasitol.* 70: 67-75; 1975.
- 54.- Mitchell, G.F.: Responses to Infection with Metazoan - and Protozoan parasites in mice. *Advances in Immunol.* Vol. 28: 451-500; 1980.
- 55.- Mitchell, G.F., Curtis, J.M., Handman, E. y Mckensie, J.F. Cutaneous Leishmaniasis in mice: Disease patterns in reconstituted nude mice of several genotypes infected with Leishmania trópica trópica. *Aust. J. Esp. Biol. Med. Sci.* 58: 521-532; 1980.
- 56.- Muller-Eberhard, H.J. y Schreiber, R.D.: Molecular Biology and Chemistry of the alternative pathway of Complement. *Advances in Immunol.* 29: 38; 1980.
- 57.- Murrel, K.D. y Graham, C.E.: Shedding of antibody complexes by Strongyloides ratti (Nematoda) larvae. *J. Parasitol.* 67: 476-480; 1983.
- 58.- Norman, S. Philip: Significado clínico de la IgE. *Educación Médica Continúa. Tribuna Médica.* pag. 9-19; 1980.

- 59.- Noya, G.O., Warren, L.G. y Gohd, R.: Serum proteins in the plasma membrane of Entamoeba histolytica. Arch. Invest. Med. (Mex.) 11(1): 109-114; 1980.
- 60.- Ogilvie, B.M.: Antigenic variation in the nematode Nippostrongylus brasiliensis. A Ciba Foundation Symposium 24 (New series): Parasites in the Immunized Host: Mechanism of Survival. Elsevier, Amsterdam; 81-100; 1974
- 61.- Ortiz-Ortiz, L., Capin, R., Capin, N.R., Sepúlveda, B. y Zamacona, G.: Activation of the alternative pathway of complement by Entamoeba histolytica. Clin. Exp. Immunol. 34: 10-18; 1978.
- 62.- Ottesen, E.A.: Modulation of the host response in human Schistosomiasis. I Adherent suppressor cells that inhibit lymphocyte proliferative responses to parasite antigens J. Immunol. 123: 1639-1644; 1979
- 63.- Pays, E., Delronche, M., Lheureux, M., Bloch, J., Gannon, F. y Steinert, M.: Cloning and characterization of cDNA sequences coding for two variant specific antigens of Trypanosoma brucei brucei. The Host Invader Interplay.- H. Van der Bossche ed. Elsevier/North Holland. Biomedical Press. Amsterdam; 241-244; 1980.
- 64.- Petersen, E.A., Neva, F.A., Oster, Ch.N. y Díaz, H.B.: Specific inhibition of lymphocyte-proliferation responses by adherent suppressor cells in diffuse cutaneous Leishmaniasis. New.Engl. J. Med. 306: 387-392; 1982.
- 65.- Plancarte, A., Flisser, A., Larralde, C.: Fibronectin-Like properties in antigen B for the cysticercus of Taenia solium. Cytobios. 36: 83-93; 1983.

- 66.- Playfair, J.H.L. y De Souza, J.B.: Lymphocyte traffic and lymphocyte destruction in murine Malaria. Immunology 46: 125; 1982.
- 67.- Ramos, C., Lamoyí, E., Feolì, M., Rodríguez, M., Pérez, M., y Ortíz-Ortíz, L.: Trypanosoma cruzi: Immunosuppressed response to different antigens in the infected mouse. Exp. Parasitol. 45: 190-199; 1978.
- 68.- Remington, J.S., Merigan, T.C.: Interferon: Protection of cells infected with intracellular protozoan (Toxoplasma gondii). Science Vol. 161: 804-806; 1981.
- 69.- Rennard, S.L., Hunninghake, G.W., Bitterman, P.B. y Crystal, R.G.: Production of Fibronectin by the human alveolar macrophage: Mechanism for the recruitment of fibroblast to sites of tissue injury in interstitial diseases. Medical Sciences. 78(11): 7147-7151; 1981.
- 70.- Risse, H.J., Reinwald, E. y Rautenberg, P.: Variant specific surface antigens of Trypanosoma congolense. The Host Invader Interplay. H. Van der Bossche ed. Elsevier North Holland. Biomedical Press. Amsterdam; 245-248; 1980
- 71.- Rumjanek, D.: Biochemical adaptation during Schistosoma mansoni infection. The Host Invader Interplay. H. Van der Bossche ed. Elsevier/North Holland. Biomedical Press. Amsterdam; 139-142; 1980.
- 72.- Santoro, F., Ouassí, M.A. y Capron, A.: Receptors for complement (C1q y C3b) on the immature forms of Schistosoma mansoni. IR. C.S. Med. Sci. 7: 576; 1979.

- 73.- Scott, M.T.: Delayed Hypersensitivity to Trypanosoma cruzi in mice: specific suppressor cells in chronic infection. *Immunology* 44: 409; 1981.
- 74.- Sealey, M. y Ortíz-Ortíz, L.: Cellular immunity in Cysticercosis. A review. En Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives. Eds. Academic Press. 565-574; 1982.
- 75.- Sher, A., Hall, B.F. y Vadas, M.A.: Acquisition on Murine Major Histocompatibility Complex Gene Products by Schistosomula of Schistosoma mansoni. *J. Exp. Med.* 148: 46-57; 1978.
- 76.- Snary, D. y Scott, M.: A cell surface aglycoprotein -- from Trypanosoma cruzi capable of inducing protective immunity. The Host Invader Interplay. H. Van der Bossche ed. Elsevier/North Holland. Biomedical Press. Amsterdam pag. 253-255; 1980.
- 77.- Soulsby, E.J.L.: Lymphocytes and Parasites. The reaction of the host to parasitism. pag. 211-223; 1980.
- 78.- Torpier, G., Capron, A. y Ouaiissi, M.A.: Receptor for IgG (Fc) and human β_2 microglobulin on Schistosoma mansoni achiostomula. *Nature* 278: 447-449; 1979.
- 79.- Trouet, A., Tulkens, P., y Schneider, Y.J.: Subcellular localization of Infectious Agents: pharmacological and pharmacokinetic implications. The Host Invader Interplay. H. Van der Bossche ed. Elsevier/North Holland. Biomedical Press. Amsterdam; 31-44; 1980.

- 80.- Turner, M.J.: Biochemistry of the variant surface glycoproteins of salivarian Trypanosomes. *Advances in Parasitol.* Vol. 21: 69-153; 1982.
- 81.- Varela-Díaz, V.M. y Coltorti, E.A.: The presence of host immunoglobulins in hydatid cyst membranes. *J. Parasitol.* 59(3): 484-488; 1973.
- 82.- Velazco, O., Tay, J., Lara, R., Gutiérrez, M.: *Parasitología Médica*. Francisco Méndez Cervantes Ed., México, V-XXII; 1982.
- 83.- Vickerman, K., Barry, J.D., Hajduk, S.L. y Tetley, L.: Antigenic Variation in Trypanosomes. *The Host Invader Interplay*, H. Van der Bossche ed. Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam: 179-189; 1980.
- 84.- Warren, K.S.: Modulation of Immunopathology in Schistosomiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 21: 546-557; 1980.
- 85.- Wedderburn, N.: Immunodepression produced by Malarial infections in mice. *Ciba Foundation Symposium 24 (New Series) Parasites in the immunized host: Mechanism of Survival*. Elsevier, Amsterdam: 123-133; 1974.
- 86.- Williams, J.F., Picome, J. y Engelkirk, P.: Evasion of Immunity by cestodos. *The Host Invader Interplay*. H. Van der Bossche ed. Elsevier/North Holland Biomedical Press. Amsterdam.: 205-216; 1980.
- 87.- Wilms, K., y Arcos, L.: Taenia solium; Serum proteins on the cysticercus surface identified by an ultrastructural immunoenzyme technique. *Exp. Parasitol.* 43: 396-406; 1977.

- 88.- Willms, K., Merchant, M.T.: The inflammatory reaction surrounding Taenia solium larvae in pig muscle: ultra structural and light microscopic observations. Parasite Immunol. 2: 261; 1980.
- 89.- Wilson, R.J.M. y McGregor, I.A.: Immunoglobulin characteristics of antibodies to Malaria S-antigens in man. Immunology 25: 385-398; 1973.
- 90.- Wilson, R.J.M.: Soluble Antigens as blocking antigens. Ciba Foundation Symposium 24(New Series): Parasites in the immunized host: Mechanism of Survival. Elsevier, - Amsterdam: 185-196; 1974.
- 91.- Workshop report: Suppressor cells in infectious disease. Parasite Immunol. 4:299-304;1982.
- 92.- Wyler, J.D., y Postlethwaite, E.A.: Fibroblast stimulation in Schistosomiasis. J. Immunol. 180(3): 1371-1375 1983.
- 93.- Yamada, K.M. y Olden, K.: Fibronectins-adhesive glycoproteins of cells surface and blood. Nature 275:179-184; 1978.
- 94.- Yakoleff-Greenhouse, V., Flisser, A., Sierra, A. y Larralde, C.: Analysis of antigenic variation in cysticercal of Taenia solium. J. Parasitol. 68(1):39-47;1982.