



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**“EVASIÓN PARASITARIA AL
SISTEMA DEL COMPLEMENTO”**

Autora: Kine Toure Lam

Tutor: Dra. Alexandra Ibáñez Escribano

Convocatoria: Junio 2018

Índice

1. Resumen.....	1
Abstract.....	1
2. Introducción.....	2
3. Objetivo.....	8
4. Metodología.....	8
5. Resultados.....	8
6. Conclusiones.....	18
7. Bibliografía.....	19

1. Resumen

El sistema del complemento (SC) es el principal efector de la rama humoral del sistema inmunitario. La investigación del complemento se inició en la década de 1890 cuando J. Bordet demostró que el antisuero de oveja lisaba a la bacteria *Vibrio cholerae* y destruía su actividad bacteriolítica.

La investigación sobre el complemento incluye en la actualidad más de 30 proteínas solubles y unidas a células. Las actividades biológicas de este sistema afectan la inmunidad innata y adaptativa, y van mucho más allá de las observaciones originales de la lisis de bacterias y glóbulos rojos mediada por anticuerpo. Por lo general, el sistema del complemento es muy eficaz pero los parásitos han desarrollado diferentes mecanismos para evadirlo.⁽¹⁾

Abstract

The complement system is the main effector of the humoral branch of the immune system. Complement research began in the 1890s when J. Bordet demonstrated that the sheep antiserum lysed the bacterium *Vibrio cholerae* and destroyed its bacteriolytic activity.

Research on the complement currently includes more than 30 soluble and cell-bound proteins. The biological activities of this system affect the innate and adaptive immunities and go far beyond the original observations of antibody-mediated lysis of bacteria and red blood cells. In general, the complement system is very effective but the parasites have developed different mechanisms to evade it.

2. Introducción

El organismo, de forma general, se opone a la penetración y establecimiento de los organismos patógenos exteriores mediante una serie de barreras cuyo fin es el mantenimiento de la salud del individuo.

La primera de las barreras es la inmunidad innata, nativa o natural, cuyo primer nivel de protección está constituido por barreras físicas, como químicas. El segundo nivel lo forma la inmunidad innata inducida, en esta fase entran en juego moléculas y células, que mediante un proceso inflamatorio, logran en la mayoría de los casos, controlar, de forma inespecífica, a los agentes patógenos.

Dado que los factores anteriores se caracterizan por su inespecificidad, no discriminación e intemporalidad, puede darse el caso de que el organismo no logre superar esta inmunidad innata, entra en juego la inmunidad adquirida o adaptativa, cuyos mecanismos de activación empiezan a sucederse a partir de las 24h de la entrada del patógeno. La principal característica de esta inmunidad es su especificidad. Este tipo de inmunidad está mediado por los linfocitos y anticuerpos.⁽²⁾

Ambos sistemas defensivos actúan de manera coordinada y secuencial, comunicándose entre sí, mediante citoquinas.

El sistema del complemento forma parte de la inmunidad innata, consta de más de 30 proteínas solubles (producidas principalmente en el hígado), unidas a células que actúan como una cascada, las cuales cumplen las siguientes funciones (también los productos que resultan de su activación):⁽²⁾

- Lisis: los componentes terminales de la cascada dañan a los microorganismos introduciéndose en las membranas y produciendo poros en las mismas.
- Oponización: está mediada por moléculas que se unen covalentemente a la superficie de los patógenos y facilitan la acción de los fagocitos.
- Activación de la reacción inflamatoria: activación de mastocitos, los cuales liberan mediadores inflamatorios.
- Depuración de inmunocomplejos (IC): eliminación de los complejos antígeno/anticuerpo que se forman en el cuerpo como consecuencia de la respuesta adaptativa.

Otra función del complemento, pero que no está incluida en la figura siguiente es la potenciación de la respuesta de los linfocitos B.⁽²⁾

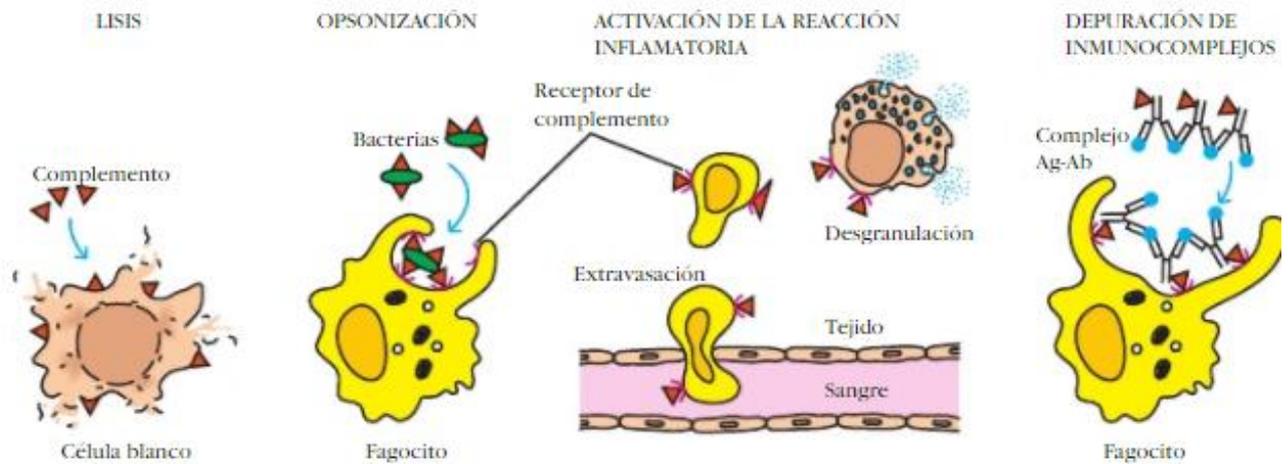


Figura 1: Funciones de los componentes del sistema del complemento. [Esquema de *Inmunología de Kuby*. T.J. Kindt, R. A. Goldsby, A.College. B. A. Ed. 2007.]

Los componentes séricos del SC están normalmente inactivos o con un nivel espontáneo de activación muy bajo. Existen varias formas de activar al SC, las cuales difieren en las moléculas iniciadoras pero luego convergen para producir el mismo grupo de moléculas efectoras.

Proteínas del complemento y sus funciones:

Unión a antígeno	C1q		
Unión a estructuras carbohidratadas	MBL (Lecitina de unión a manosa)		
	Ficolina	C1q	Properdina
Activación de enzimas	C1r	Bb	D
	C1s	C2a	MASP-2
Unión a la membrana y opsoninas	C4b	C3b	
Péptidos mediadores de la inflamación	C5a	C3a	C4a
Proteínas que atacan a la membrana	C5b	C6, 7, 8, 9	
Receptores del complemento	CR1, 2, 3, 4	CR1g	
Proteínas reguladoras del complemento	C1NH	MCP	I
	C4BP	DAF	P
	CR1	H	CD59

Figura 2: Proteínas del complemento y sus funciones. [Tabla de *The immune system de Garland science* P. Parham 3ªed.]

Activación del complemento:

Existen 3 vías de activación del complemento. La primera que se descubrió fue la de los complejos antígeno/anticuerpo, y por tanto, fue denominada vía clásica. La siguiente vía en descubrirse fue la alternativa, la cual podía activarse sólo con la presencia del patógeno. Por último, la más reciente es la vía de las lectinas, la cual se activa gracias a la unión de proteínas del tipo lectina que se unen y reconocen carbohidratos presentes en la superficie de los patógenos.

Para entender de una forma más sencilla la activación del SC, primero hay que conocer de manera esquemática su nomenclatura.

Las proteínas nativas fueron nombradas por su orden de descubrimiento en vez de su secuencia en las reacciones. La secuencia de reacción en la vía clásica es: C1-C4-C2-C3-C5-C6-C7-C8-C9. En aquellas proteínas que sufren escisión, los productos resultantes adquieren las letras a y b, como por ejemplo, C3 tras sufrir la escisión, C3a representa el fragmento pequeño y C3b el grande. La vía alternativa, al ser la última en descubrirse, a sus proteínas se les nombró con letras mayúsculas.⁽²⁾

1. Vía clásica

Constituye uno de los mecanismos efectores de la inmunidad humoral, que se activa por la unión del primer componente C1 a las regiones Fc de ciertas clases de anticuerpos, cuando están unidos a su antígeno. En humanos sólo fijan el complemento IgM, IgG1, IgG2, IgG3, mientras que IgG4 no lo hace. Esto ocurre porque, tras la unión del antígeno, hay cambios conformacionales en la estructura del anticuerpo, cambios que hacen accesible al componente C1 del complemento el sitio y fijación, situado en el fragmento Fc del anticuerpo (región constante). Otra de las condiciones que debe cumplirse para la activación del complemento es que el fragmento C1 debe unirse, al menos, a dos fragmentos Fc.⁽¹⁾

Esta vía se activa días después de la entrada en el organismo del patógeno y corresponde a una respuesta adaptativa.

Secuencia de activación:

C1 Molécula formada por C1q, la cual se une al anticuerpo que previamente se ha unido a los antígenos que expresa el patógeno, 2 moléculas de C1r y C1s.

C1r y C1s son dependientes de Ca^{++} , se combinan para formar la molécula C1r-C1s-C1s-C1r, que a su vez se unen a la C1q. Los anticuerpos tienen que estar unidos al C1 para que éste se active. Hacen falta:

- 2 IgG para unirse a C1
- Una sola IgM para unirse a C1

La unión de C1q al antígeno provoca un cambio conformacional en C1r, que a su vez activa a C1s con actividad proteolítica que actúa sobre C4 y la parte en dos.

C4 Es un heterotrímero que cuando se activa se separa en dos fragmentos, C4a (pequeño) y C4b (grande). C4b no tiene propiedad enzimática sobre C2, C1s actúa sobre C2 únicamente cuando C4b está fijado a la membrana, todo ello en presencia de Mg^{++} .

C2 Cuando C2 ha sufrido el ataque proteolítico por parte de C1s se obtiene C2b y C2a, en esta ocasión son fragmentos pequeño y grande, respectivamente. C2a se une a C4b y se forma el complejo C4b2a al cual se denomina C3 convertasa.

C3 Es el más abundante de todos los componentes del complemento, en él convergen todas las vías de activación. Se trata de un heterodímero que por la acción de la C3 convertasa (C4b2a) se escinde en dos fragmentos:

C3a: tiene una función quimiotáctica, atracción de las células al lugar donde se encuentra el patógeno para producir inflamación.

C3b: Oponiza. La mayor parte del C3b, y al igual que ocurriría con C4b reacciona con el agua dando como resultado una molécula inactiva. Una pequeña porción, alrededor del 10%⁽¹⁾, se une covalentemente a la superficie de las células formándose un nuevo complejo, C5 convertasa formado por C4b2a3b.

C5 Es un heterodímero que tras sufrir el ataque proteolítico de la C5 convertasa desprende un pequeño fragmento, C5a, con actividad quimiotáctica y otro, C5b. Este C5b mantiene de forma transitoria una conformación capaz de unir a C6, formando un complejo estable C5b6 que fija a su vez a C7. El complejo C5b67 es muy lipofílico y se inserta en la bicapa lipídica de las membranas celulares, donde se convierte en un receptor de membrana de alta afinidad para C8. C8 se inserta en la bicapa y el complejo C5b678 queda así asegurado de forma estable a la superficie celular. C9 polimeriza en el sitio donde está C5b678 y forma poros en la membrana plasmática que provocan la lisis osmótica. ⁽¹⁾

2. Vía alternativa

La activación de esta vía se inicia por la presencia de ciertas moléculas sobre la superficie del patógeno. Corresponde a una respuesta innata y se desata en el mismo momento en que entra el patógeno en el organismo. Esta vía difiere de la anterior en cómo se genera la C3 convertasa, la cual no necesita de la presencia de anticuerpos.

C3b se produce constantemente en pequeñas cantidades por la C3 convertasa, pero no tiene efectos perniciosos debido a que se hidroliza a una forma inactiva rápidamente.

En condiciones normales, C3, en presencia de agua en el medio, se une al factor B, y así formar C3B. Éste es susceptible de la acción del factor D, que lo escinde en Ba y Bb, éste último se une a C3 para formar C3Bb, factor muy lábil, que para estabilizarse necesita unirse a la properdina (factor P). De esta forma el factor C3BbP conforma con la C3 convertasa de la vía clásica. A partir de este factor confluyen todas las vías de activación, es decir, las 3 vías difieren en la manera en que se activa el complejo C3 convertasa. ⁽²⁾

3. Vía de las lectinas

También denominada vía de las proteínas de fase aguda, se pone en marcha horas después de la entrada del patógeno y se trata de una respuesta innata inducida. ⁽²⁾

La activación se inicia por la unión de un complejo multimolecular de activación de vías de lectina a PAMPs (Patrón Molecular Asociado a Patógenos), principalmente estructuras de carbohidratos presentes en patógenos.⁽²⁾

Las proteínas de fase aguda, a las que se hace referencia en el nombre de esta vía, son secretadas por el hígado en situaciones de infección y poseen una amplia especificidad por las moléculas patógenas.

La proteína C reactiva (PCR) se une a los lipopolisacáridos de ciertas paredes bacteriana de esta manera opsoniza a la bacteria y activa a la cascada del complemento ya que se fija a C1q.

La lectina fijadora de manosa (MBL) es una proteína capaz de unirse a residuos hidrocarbonatos, preferentemente a los extremos de manosa, fructosa y glucosamina. A diferencia de la anterior lo que mimetiza este componente es el C1. La unión de estos restos carbohidratados, provoca un cambio conformacional, que se traduce en activación de unas serin proteasas, MASP-1 y MASP-2, que llevan finalmente la actuación sobre los fragmentos de C2 y C4 con la consiguiente formación de la C3 convertasa.⁽³⁾

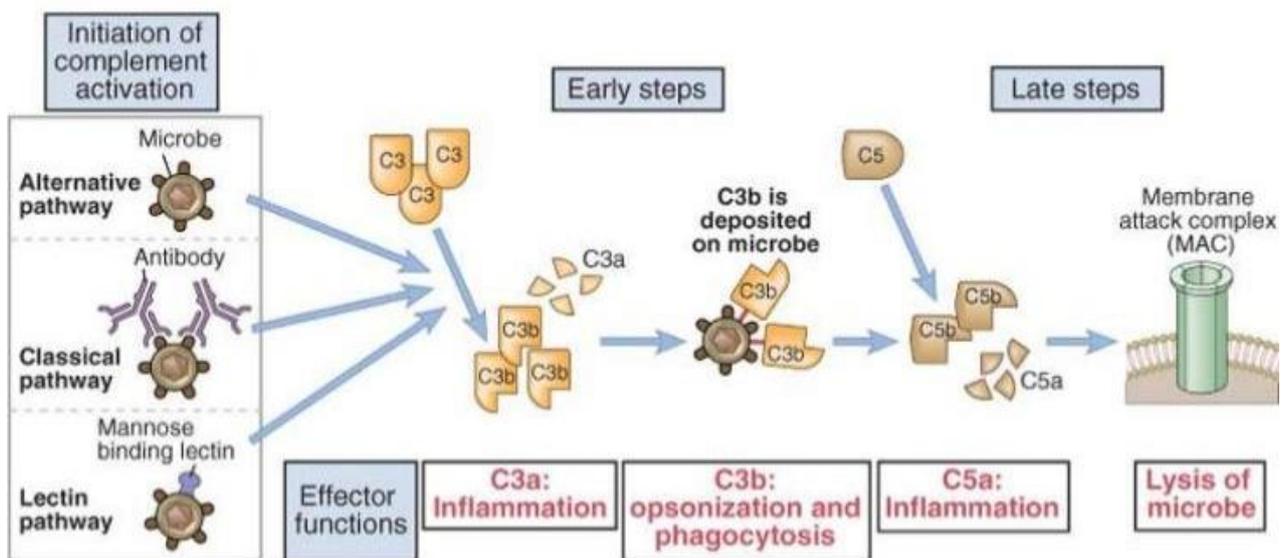


Figura 3: Esquema de vías de activación del Sistema del Complemento. [Ilustración de *Elsevier Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e.*]

3. Objetivo

El principal objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el funcionamiento del sistema del complemento y algunos de los mecanismos de evasión que poseen ciertos parásitos frente a él.

4. Metodología

Para el desarrollo de este trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica, para la obtención de los distintos mecanismos de evasión que emplean determinados parásitos para evadir al SC. Las principales bases de datos han sido sciencedirect, PubMed y Google académico. Se ha recurrido a su vez, a libros de Inmunología y Parasitología, para explicar los aspectos más teóricos; del SC y los distintos parásitos que lo evaden.

5. Resultados

Antes de exponer los diferentes mecanismos que poseen algunos parásitos hay que hacer especial mención a la regulación del sistema del complemento ya que es un punto imprescindible para que éste funcione de manera correcta y no permita la implantación de patógenos en el organismo.

Mecanismo de regulación del Sistema del Complemento:

Existen dos tipos de regulación, uno basado en la propia naturaleza lábil de los componentes, los cuales requieren unirse a otros para estabilizarse y una regulación basada en la actuación de proteínas reguladoras⁽¹⁾. Este último tipo de regulación es el más importante ya que, por ejemplo, la eficacia de la vía alternativa depende en gran medida de su capacidad de distinguir lo propio de lo no propio, es decir, permitir la unión de C3b sobre la superficie de las células extrañas y no sobre las propias⁽¹⁾. La vía

clásica también tiene que ser regulada, ya que los mecanismos que se han activado han de ser desactivados cuando ya no es necesario su acción.

- Inhibición de C1

El inhibidor de la C1 esterasa (C1inh) inhibe la formación de C3b convertasa de la vía clásica por su capacidad de unión a los fragmentos C1r y C1s. En los casos de deficiencia en C1inh, el C1 activado degrada elevadas cantidades de C2 produciendo un acumulo de C2b. Este factor es degradado anormalmente por plasmina lo que da lugar a C2-Kinina que es un potente vasodilatador y aumenta la permeabilidad vascular produciendo edemas.

- Inhibición de C4

El factor C4BP tiene la capacidad de captar C4b facilitando su disociación del complejo C4b2a e inhibiendo, por tanto, la actividad de convertasa de C3.

El factor I (FI) es una esterasa de tipo serina que circula en forma activada. El C4b disociado es susceptible de ser atacado por el factor I y ser degradado en C4c y C4d.

Los receptores de membrana DAF (factor acelerador de la degradación) y la MPC (cofactor proteínico de membrana) se encuentran ampliamente distribuidos en células inmunes y no inmunes. Tienen la capacidad de inhibir la unión, facilitar la disociación de C4b y C2a (DAF) o favorecer que el factor C4b pueda ser degradado. Estos receptores son de gran importancia en los mecanismos de prevención de lisis de las células autólogas.

- Inhibición de C3

La regulación de C3, al ser éste el factor central en la activación del complemento, es probablemente el mecanismo de regulación más importante.

El factor H (FH) es una proteína plasmática homóloga a la C4BP que tiene la capacidad de unir C3b en la fase fluida. El Factor I ataca entonces C3b liberando una pequeña fracción C3f y convirtiéndolo en iC3b. Por otra parte FH también promueve la disociación del complejo C3bBb. Un defecto en este tipo de regulación supone la aparición de autoanticuerpos que se une al complejo C3bBb estabilizándolo y haciéndolo resistente a la acción de FH.

Los receptores de membrana CR1, DAF y MCP actúan sobre el C3b de forma semejante a su actuación sobre C4b: inhiben la unión o facilitan la disociación C3bBb o actúan como cofactores del factor I en la degradación de C3b unido a la membrana (CR1, MCP). En este caso C3b también se degrada a iC3b, sobre el que el factor I puede seguir ejerciendo su actividad catalítica originando las fracciones C3c y C3dg.

Todos estos mecanismos inhiben la capacidad de C3b de formar convertasa de C5, así como de que C3b medie la adherencia celular. Sin embargo iC3b sí mantiene la capacidad de adherencia a células fagocíticas por los receptores de estas células para iC3b (CR1, CR3 y CR4).

- Inhibición del MAC

La proteína S (vitronectina) es una glucoproteína plasmática con capacidad para unirse al complejo C5b67 impidiendo que éste se una a la membrana celular.

CD59 es una proteína ampliamente distribuida en las membranas celulares que inhibe la inserción de C9 en el complejo C5b-8.

El factor de restricción homóloga (Homologous Restriction Factor, HRF) también está ampliamente distribuido en la membrana de las distintas células y presenta una función equivalente al CD59.

La capacidad de MAC de lisar las células puede ser modulada también por una proteína circulante llamada SP-40,40, esta es un heterodímero que ha sido aislado de complejos solubles C5-9. Podría ser un componente normal de MAC cuyo efecto principal sería controlar la capacidad de MAC de lisar las células.⁽¹⁾

Conociendo la regulación del complemento, podemos entender mejor los diferentes mecanismos de evasión que poseen algunos parásitos para evadirlo. Para ello, nos centramos en las diferentes estrategias que ponen en marcha los siguientes parásitos:

1. *Trypanosoma cruzi*
2. *Schistosoma mansoni*
3. *Leishmania major*

Trypanosoma cruzi

Trypanosoma cruzi es un protozoo flagelado, miembro de la familia *Trypanosomatidae* y es el agente causal de la enfermedad de Chagas. Tiene varios estadios morfológicos asociados a diferentes etapas del ciclo de vida: tripomastigotes (sanguíneo y metacíclico), epimastigote y amastigote.



Figura 4: Tripomastigotes de *Trypanosoma cruzi*

La enfermedad de Chagas es endémica en muchas zonas de Centroamérica y Sudamérica donde se calcula que hay entre 8 y 11 millones de personas afectadas. Los triatomíneos proliferan en casas en malas condiciones (por ejemplo, con muros de barro y techos de paja), razón por la cual las personas que viven en áreas rurales en algunos



Figura 5: Triatomino, vector de enfermedad de Chagas

países donde la enfermedad es endémica están expuestas a un mayor riesgo de contraer la infección. Los esfuerzos de salud pública dirigidos a prevenir la transmisión de esta enfermedad han reducido la cantidad de personas que contraen la infección por primera vez y, en algunas áreas, han detenido la transmisión por vectores. La infección contraída por el uso de productos derivados de la sangre, trasplante de órganos o transmisión congénita sigue representando una amenaza.⁽⁵⁾

Ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi*

Cuando el vector se alimenta de la sangre del hospedador vertebrado (HV) capta tripomastigotes circulantes en la sangre de éste, los cuales se transforman en epimastigotes y se multiplican. Posteriormente, al cambiar de localización pasan a ser tripomastigotes metacíclicos, que son la forma infectante para el HV (el vector permanece infectado toda su vida). El vector infectado pica al HV provocando una lesión sobre la cual defeca y deposita las formas infectantes. Los tripomastigotes metacíclicos son captados por los macrófagos de distintos tejidos donde son transformados en amastigotes que se multiplican y salen en forma de tripomastigotes al torrente sanguíneo (se dirigen a otras células para repetir proceso).⁽⁴⁾

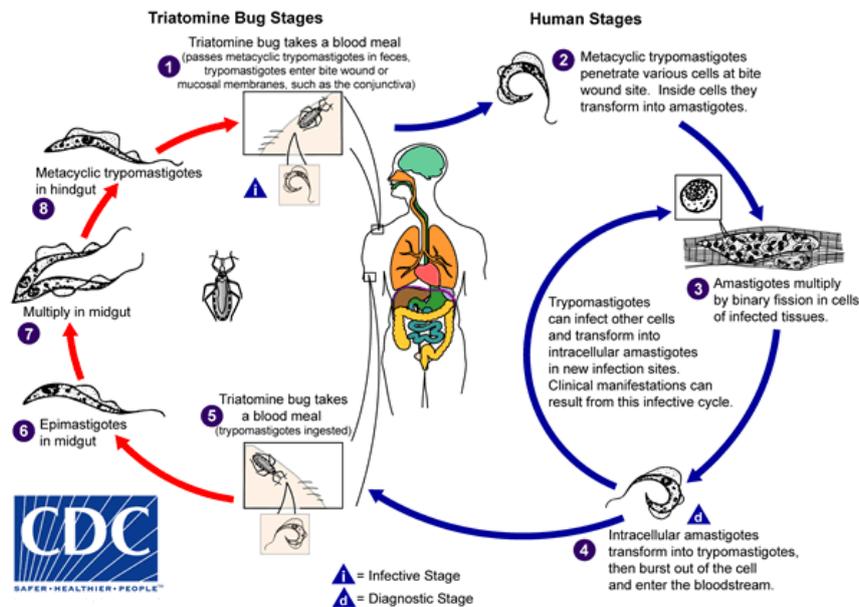


Figura 6: Ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi* en vector y huésped.
[Esquema de <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/biology.html>]

Estrategias de evasión *Trypanosoma cruzi* ⁽⁶⁾

- Transialidasas y ácido siálico

T. cruzi presenta en su superficie un denso glicocálix cuya composición varía en función de la forma en q se encuentre. Presenta ácido siálico, gracias a la enzima transialidasa (TcTS), que toma el ácido siálico del hospedador y lo transfiere a mucinas del parásito. Es crucial esta actividad en la patogénesis ya que la unión de este ácido a la superficie permite la evasión al complemento.⁽⁷⁾

- Microvesículas

Los tripomastigotes metacíclicos inducen en las células sanguíneas la liberación al medio de fragmentos de membrana plasmática en forma de microvesículas. Éstas son capaces de formar un complejo en la superficie del parásito con la C3 convertasa, lo que da lugar a la estabilización y por lo tanto, inhibición. Además, incrementan la capacidad para invadir células, ya que transportan TGF- β , que aumenta la capacidad de invasión y contribuye a la fibrosis durante la fase aguda de la infección.⁽⁷⁾

- Calreticulina

Proteína de unión dependiente de calcio presentes en muchos organismos, la que se encuentra en *T. cruzi* se denomina TcCRT, con aproximadamente 50% de similitud con

la humana. Puede unirse a C1q y MBL con la consiguiente inhibición de la ruta clásica y de las lectinas. Por otro lado, TcCRT previene la unión de C1r y C1s a C1q.⁽⁸⁾

- Mímica de proteínas que controlan C3 convertasa

Los tripomastigotes expresan una proteína homóloga al DAF , denominada T-DAF (factor acelerador de la degradación de tripomastigotes) que se localiza en la superficie del tripomastigote e interfiere con la C3 convertasa, acelerando la regulación negativa de las rutas clásica y alternativa.⁽⁸⁾

- Proteína inhibidora de receptor C2 del complemento tri-funcional CRIT

T. cruzi activa la ruta de las lectinas mediante la unión de MBL o las ficolinas a su superficie. Sin embargo, los tripomastigotes expresan en su membrana una proteína que actúa como receptor de C2, denominada CRIT.

CRIT tiene una secuencia homóloga a C4, por lo que compite con éste por la unión a C2, cuando se produce esta unión, inhibe la activación de C2 por parte de C1s.⁽⁷⁾

Schistosoma mansoni

Es un trematodo que produce esquistosomiasis. Se distingue de otros trematodos por tener los sexos diferenciados.

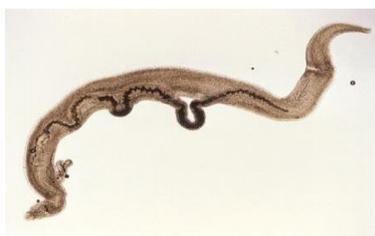


Figura 7: Hembra y macho de *Schistosoma mansoni*



Figura 8: Huevos de *Schistosoma mansoni*

La esquistosomiasis es una enfermedad parasitaria aguda y crónica causada por duelas sanguíneas (trematodos) del género *Schistosoma*. Se estima que al menos 206,5 millones de personas necesitaron tratamiento en 2016. El tratamiento de prevención, que se debería repetir durante algunos años, permite reducir y prevenir la morbilidad. Hay constancia de la transmisión de la enfermedad en 78 países.⁽⁵⁾

Ciclo biológico de *Schistosoma mansoni*

Los huevos de *Schistosoma mansoni* son liberados al medio a través de las heces humanas, al entrar en contacto con el agua y en condiciones favorables, se rompe la cubierta y libera el miracidio. Éste sólo puede ser captado por el hospedador intermediario (HI), en el interior de su HI sufre transformaciones hasta transformarse en las cercarias, que son las formas infectantes para el HV. Durante la penetración en la dermis del HV pierden las colas y se transforman en esquistosómulas que circulan por el torrente sanguíneo alcanzando el sistema portal, donde se convierten en adultos. Los adultos migran hacia las venas mesentéricas del intestino grueso donde depositan los huevos.⁽⁴⁾

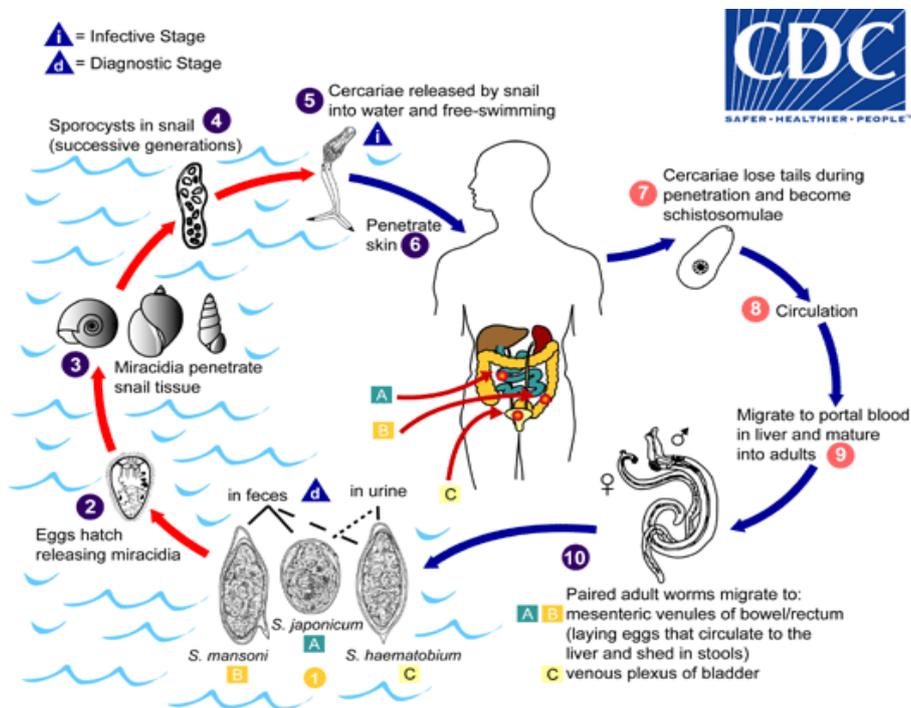


Figura 9: Ciclo biológico de *Schistosoma mansoni* [Esquema de <https://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/biology.html>]

Estrategias de evasión *Schistosoma mansoni* ⁽⁶⁾

- Receptor C3 y C2

La presencia de receptores de C3 en el tegumento de las hembras de *S. mansoni*, hacen que C3 se una a él y no se active la cascada del complemento. Lo mismo, con el receptor C2.

- Paramiosina

La paramiosina es una proteína situada en la superficie encargada de la inhibición del complemento. Presenta similitudes antigénicas y funcionales con el CD59 humano y es capaz de unirse a C8 y C9, impidiendo así la polimerización de éste último, lo cual impide el ataque a la membrana del parásito.

- Anticuerpos

La presencia de algunos anticuerpos en la superficie de *S. mansoni* anclados a ésta por el dominio FC, hacen que no se pueda fijar el complemento.

- Adquisición de inhibidores del complemento mediante la adsorción de células hospedadoras/suero con proteínas reguladoras del complemento

El parásito adquiere moléculas de DAF del hospedador que se sitúan en la superficie y aceleran la disociación de C3 convertasa y de C4b2a.

Leishmania major

Protozoo parásito del género *Leishmania*, agente causal de la leishmaniasis. Tiene dos estados biológicos, amastigote y promastigote, siendo éste último la forma infectiva. Se reconocen 3 tipos de leishmaniasis; cutánea, visceral y mucocutánea.

Leishmania major es la responsable de la leishmaniasis cutánea, la cual es endémica en más de 70 países del mundo, incluyendo España. Aparece principalmente en trópicos, regiones subtropicales y cuenca mediterránea. Se estima que anualmente se producen aproximadamente 1,5 millones de casos, principalmente en personas que viven en áreas endémicas (afectando también a viajeros).⁽⁵⁾



Figura 10: Promastigote de *Leishmania major*

Ciclo biológico de *Leishmania major*

El vector, hembras hematófagas de las especie *Phlebotomus* y *Lutzomyia*, deposita promastigotes metacíclicos en una lesión que le produce al HV. Estos promastigotes atacan a los macrófagos y en los fagolisosomas se transforman en amastigotes que proliferan e invaden otros tejidos y órganos. Cuando el vector pica al HV lo que capta son amastigotes que en su organismo sufren transformaciones hasta llegar a la forma infectante, promastigotes metacíclicos.⁽⁴⁾

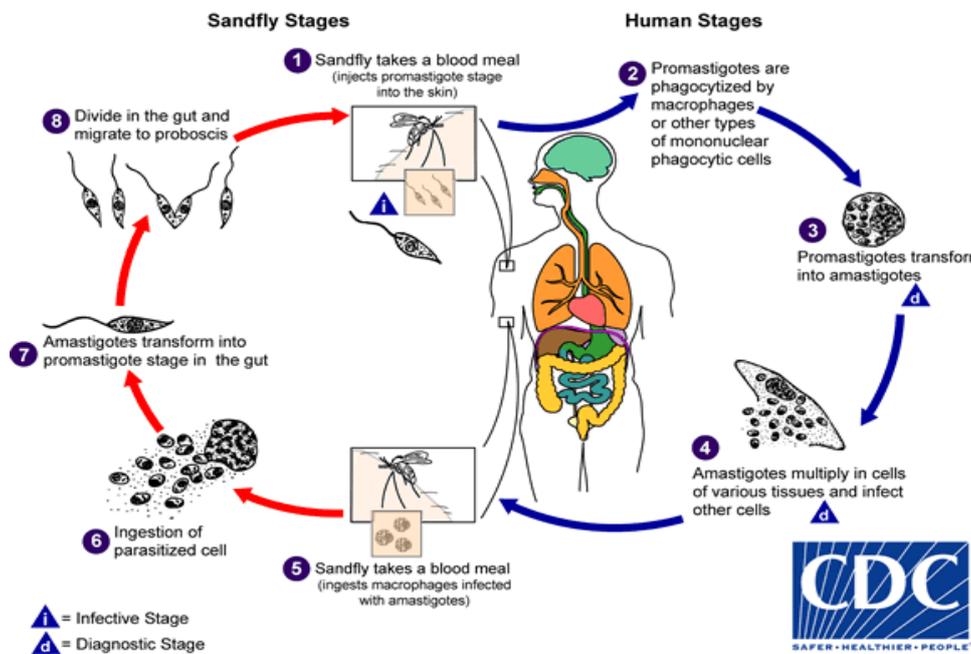


Figura 11: Ciclo biológico de *Leishmania major* [Esquema de <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html>]

Estrategias de evasión *Leishmania major* ⁽⁶⁾

- Liberación complejo C5-C9

Se produce una liberación espontánea del complejo C5-C9 de la superficie del parásito, que puede estar causado por la elongación de la cadena de fosfoglicanos situada en la superficie de lipofosfoglicano (LPG).

- Fosforilación de componentes del complemento

L.major posee unas proteínas quinasas, más presentes en promastigotes metacíclicos, son las encargadas de fosforilar grandes componentes del complemento (C3, C5 y C9) con la consiguiente inhibición de la vía clásica y alternativa.

- Supresión de la síntesis de moléculas anti-Leishmania

Los dos principales mecanismos por los que se activa la acción antimicrobiana de *Leishmania* son, liberación de superóxido por los neutrófilos y macrófagos vía NADPH oxidasa y la síntesis de óxido nítrico de L-Arginina y oxígeno molecular catalizado por NOS-2. *L.major* es capaz de interferir en las dos vías, ya que al introducirse en los macrófagos reduce drásticamente la producción de superóxido o peróxido de hidrógeno, por lo que no se activa la función antimicrobiana.

- Inhibición de presentación de antígeno y estimulación de células T

La activación de linfocitos T helper tipo I por células presentadoras de antígeno requiere de la expresión de CMH clase II en la superficie, interacción del par receptor-ligando coestimulador (B7/CD28, CD40/CD40L, CMHII/CD4) y presentación del péptido por CMH II. El mecanismo por el que *L.major* inhibe la unión entre CMH II y CD4 es todavía confuso.

- Modulación de la producción de citoquinas

Las citoquinas derivadas de macrófagos que inhiben la destrucción intracelular de *L.major* son: TGF- β e IL-10. La expresión de TGF- β se ve incrementada en pacientes con lesiones crónicas cutáneas y a su vez, los promastigotes estimulan la producción de IL-10 por parte de los macrófagos.

6. Conclusiones

Los diferentes parásitos que se han explicado son capaces de evadir, una de las primeras barreras que ofrece el cuerpo humano frente a las infecciones, el sistema del complemento. Esta capacidad de resistencia frente a otros factores de virulencia hacen posibles las infecciones que producen dichos parásitos.

Sabiendo los puntos dónde son capaces de evadir la acción del sistema del complemento, puede resultar interesante para la búsqueda de nuevas vacunas y fármacos contra las infecciones producidas. Esto se ve dificultado ya que en muchas de las estrategias de evasión se desconoce su completo mecanismo de acción.

7. Bibliografía

- (1) INMUNOLOGÍA de Kuby. T.J. Kindt, R. A. Goldsby, A.College. B. A. Osborne. McGraw Hill 7ª Ed. 2014
- (2) INMUNOBIOLOGÍA de Janeway. K. Murphy, P. Travers, M. Walport. Ed. MacGraw Hill. (7ª Ed). 2009
- (3) Mannose-binding lectin (MBL)-associated serine protease (MASP)-1 contributes to activation of the lectin complement pathway. J Immunol. Takahashi M, Iwaki D, Kanno K, Ishida Y, Xiong J, et al. 2008;180:6132–6138.
- (4) <https://www.cdc.gov/spanish/index.html>
- (5) Microbiología y Parasitología Humana. Romero Cabello, R. (2007).. Ed. Médica Panamericana. S.A. 3ª Ed. Mexico DF.
- (6) Evasion of pathogens by avoiding recognition or eradication by complement in part via molecular mimicry Molecular Immunology R. Wurzner.
- (7) Osorio L, Ríos I, Gutiérrez B, González J. Virulence factors of Trypanosoma cruzi: who is who? Microbes and infection 14 (2012) 1390-1402
- (8) Cestari I, Evan-Osses I, Schlapbach J, de Messias-Reason I, Ramirez M. Mechanism of complement lectin pathway activation and resistance by trypanosomatid parasites. Molecular immunology 53 (2013) 328-334

