

CL. These included those that may increase the density of the sandflies **inside** the house (houses with three or less rooms (OR=4.4, 95% CI=1.4-13.8), houses with earth soil floor (OR=6.1, 95% CI=1.1-34.5), and ihole(s) in the wall instead of window(s) (OR=8.0, 95% CI=2.5-25.5)); factors that may increase the density of sandfly **around** the house (presence of a pond within 150 metres of the house (OR= 15.1, 95% CI=4.5-50.1), presence of woodland within 150 metres of the house (OR=4.4, 95% CI=0.8-23.2), and existence of an agricultural area within 200 metres of the house (OR=5.2, 95% CI=1.5-18.4)); and factors that may facilitate the vector and human **contact** (sleeping in the backyard for four or more months (OR=10.0, 95% CI=3.4-29.6), collecting water (OR=13.2, 95% CI=2.7-62.8), bathing (OR=8.9, 95% CI=1.5-50.7), and working or helping in a crop area (OR=5.7, 95% CI=1.5-20.7)). The risk factors identified in this study imply that transmission in the study area occurs in the intradomestic, peridomestic, and extradomestic environments. This suggests that measures targeted at intra and peridomestic transmission such as spraying insecticide or house modification would reduce the transmission of CL in our study area.

MR21. Filariasis en Balderrama, Provincia de Salta. Aspectos Epidemiológicos, año 1996. MARIO ZAIDEMBERG.

Sistema de Atención Primaria de Salud de Salta.

El Programa Nacional de Paludismo que centraliza el diagnóstico de síndromes febriles en el NOA y NEA a través del examen de gota gruesa, desde hace más de 12 años detecta en forma casual entre 5 a 7 casos anuales procedentes de los departamentos San Martín, Orán y Anta, y es probable que haya subregistro de acuerdo a manifestaciones de profesionales que trabajan en el área de Diagnóstico de algunas zonas de la provincia. Por lo tanto, dadas las limitaciones de la información disponible, no se cuenta con los datos necesarios para hacer una aproximación a la identificación de la incidencia de filariasis en la provincia.

A fines del año 1995 en el paraje Balderrama, zona sur de la provincia, departamento Metán se detectó un agrupamiento de 3 casos de microfilariasis por *Mansonella ozzardi*. Este hallazgo llamó la atención al conocerse la población del lugar, estimada en 30 personas, por lo que se decidió llevar a cabo un estudio tendiente a caracterizar clínica y epidemiológicamente la enfermedad en la zona.

En su mayoría la población estuvo constituida por los jefes de familia, sus mujeres y esporádicamente algún niño. La población joven y de escolares residía desde hace unos 5 años en el periurbano de la ciudad de Metán, distante unos 10 km., y sólo se trasladaba transitoriamente los fines de semana a la zona. De tal forma se estudiaron 16 pacientes que residían permanentemente en Balderrama y 16 que lo hacían en Metán. Se realizó un examen clínico, toma de muestra de sangre y un cuestionario estructurado para ser tomado por entrevista personal. Se recolectaron muestras de dípteros

hematófagos adultos, y se capturaron larvas en la ribera del río Balderrama y de otros sitios como potencial criaderos. Las muestras de sangre se obtuvieron por punción capilar (gota gruesa y frotis y micro-hematócrito) y por punción de venas del codo para el método de Knott, pruebas serológicas para Chagas (Hemaglutinación indirecta y ELISA), VDRL para sífilis. El cuestionario requería información sobre edad, sexo, lugar de nacimiento, ocupación, hábitos de vida, residencia anterior, características de la vivienda y peridomicilio; estado de salud actual y de los últimos años. Se indagó sobre la presencia de signos o síntomas como artralgias, mialgias, adenopatías, edemas, fiebre, calambres, cefaleas, astenia, sensación de frío en los miembros inferiores, etc. Se consideró que estaban presentes cuando su duración era igual o superior a 30 días. Se confirmó la presencia de infección cuando uno de los 3 métodos empleados era positivo. Los datos del cuestionario se procesaron y analizaron con el programa Epiinfo 5.01. Se usó la prueba del chi cuadrado, M-H, para realizar análisis estratificado de posibles asociaciones estadísticas con un nivel de significación de 5%. Se detectaron 16 pacientes positivos, 50.0%. La gota gruesa y el método de Knott concordaron en todos los casos. El micro-hematócrito en 14 (el índice de Kappa para este último fue de 0.88). De los 16 pacientes positivos, 12 vivían actualmente en Balderrama, 75% de los infectados. El análisis estratificado realizado de acuerdo a sexo, edad igual o mayor de 40 años y menor de 40, presencia de infección, procedencia de los pacientes, y ocupación, demostró que la edad mayor de 40 años, el trabajo rural y el vivir en Balderrama presentaron una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de estar infectado. La presencia de signos y síntomas estuvo asociada significativamente al riesgo de infección, aunque fueron inespecíficos. Se identificaron ejemplares del género *Culicoides paraensis* y del género *Simulium*.

Son necesarios estudios a mayor escala para identificar exactamente las características del vector y del reservorio así como la dinámica de la transmisión; una población más numerosa contribuiría a aclarar los aspectos clínicos de esta filariasis.

Inmunomodulación en otras parasitosis

MR22. Inmunomodulación en Triquinosis. STELLA MARIS VENTURIELLO.

Cátedra de inmunología. Facultad de Farmacia y bioquímica. UBA. IDEHU-CONICET.

La respuesta del hospedador (H) a la infestación parasitaria es parte de un proceso de acomodación mutua que se ha desarrollado bajo una presión evolutiva y se manifiesta por la presencia prolongada del parásito (P) en el H durante largo tiempo, pese a una respuesta inmune activa.

Las parasitosis están caracterizadas por un *compromiso biológico* entre el P y el H permitiendo la sobrevivencia de ambos. Un gran número de mecanismos han sido

desarrollados para mantener o sobrellevar el equilibrio necesario para esta asociación H-P, tanto por parte del H como del P, donde la modulación de la respuesta inmune (Inmunomodulación) juega un importante rol de «equilibrio» entre los mecanismos inmunológicos de ataque y los mecanismos de escape parasitarios.

Los estudios inmunológicos de un modelo parasitario deben ser tomados en el contexto del ciclo evolutivo del P el cual envuelve un proceso dinámico de maduración y desarrollo con importantes variaciones inter e intraestadios.

Después de una infestación primaria por *T. spiralis* en un H habitual normal y permisivo, el P madura y se desarrolla al estado adulto, se desencadena una respuesta inmune (RI) celular y humoral con aparición de anticuerpos (Acs) y células de reconocimiento contra los diferentes estadios parasitarios: verme adulto, larva migrante o recién nacida y larva muscular. Se desencadena un proceso multifactorial que incluye varios isotipos de Acs, factores del complemento, mediadores solubles y diferentes poblaciones celulares, a pesar de lo cual la respuesta no es efectiva debido a los diferentes mecanismos de escape desarrollados por cada estadio P de la *T. spiralis*. Este proceso implica la **Modulación** de la RI del H para lograr el equilibrio H-P.

Entre estos mecanismos podemos citar: la reclusión anatómica por parte de la LM, eliminación de antígenos solubles con formación de inmunocomplejos circulantes, síntesis de Acs bloqueantes de los mecanismos inmunológicos efectores, eliminación de enzimas parasitarias que actúan sobre diferentes componentes solubles de la RI del H, variaciones antigénicas de la cutícula de la larva migrante, la inmunosupresión y la activación policlonal inespecífica de linfocitos B llevando al H a una hipergama-globulinemia esencialmente a IgE.

En conclusión la relación H-P en *Trichinella* es compleja porque ella implica varios sitios del organismo y estadios parasitarios de antigenicidad diferente. Se establece así una especie de competencia entre el H y el P, en donde el primero desarrolla una respuesta inmunitaria específica, el P cambia de estadio, de Acs de superficie y de localización escapando así a la respuesta protectora. Finalmente, el P se encapsula dentro de una fibra muscular donde reorienta el metabolismo celular de acuerdo a sus propias necesidades.

El estudio y entendimiento de cada uno de los mecanismos puestos en juego en toda relación H-P, no solo permitirá comprender la naturaleza del equilibrio H-P sino que fundamentalmente ayudará al desarrollo de métodos de diagnóstico y profilaxis más precisos y eficaces.

MR23. Estrategias de evasión en fasciola hepática. DIANA MASHI.

Departamento de Bioquímica Clínica, Parasitología y Bioquímica. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba.

Los mecanismos de inmuno-evasión desarrollados por parásitos son efectivos para reducir el efecto dañino generado por el sistema inmune contra ellos. El pro-

pósito de los parásitos es desarrollar un nicho en el huésped en el cual sean capaces de sobrevivir y reproducirse, sin un significativo deterioro de la viabilidad del organismo infectado. Recientes avances en inmunoparasitología destacan los mecanismos generados en beneficio del parásito. Entre ellos se encuentran la generación de supresión de las respuestas de células T y B; la interferencia con el balance de las respuestas T helper 1 y T helper 2; la liberación de enzima secuestradoras de radicales oxigenados. Las estrategias generales de inmunosupresión por parásitos pueden ser directas o fortuitas a través de productos metabólicos tóxicos y son ampliamente usadas por el parásito para establecer la infección. La supresión de la función de células B y T puede ser asignada a la generación de células supresoras o al efecto inmunosupresor por la acción directa de productos del parásito sobre componentes inmunes. Por ej. Se ha demostrado que cinco polipéptidos de los productos excretos secretados del gusano intestinal *Nematospirides dubius* causa una inmunosupresión generalizada de la proliferación de linfocitos T y B. Estos parásitos adultos regulan negativamente la producción de IL-9 e IL-10 de nódulos mesentéricos linfoides y causan reducción en la mastocitosis, permitiendo al parásito la sobrevida crónica. Pacientes infectados con *Trichinella spiralis* pueden modular la producción de anión superóxido, el cual podría deberse a un factor del nematodo que reduce los efectos antiparasitarios del estallido oxidativo. Extractos de *Ascaris suum* reducen las reacciones de hipersensibilidad de tipo demorada (HTD), la blastogénesis de células T e inhiben la IL-2, IL-4, IL-10 e IFN- γ por células T murinas. Por otra parte la manipulación del balance de las respuestas Thelper1 y Thelper2 a una respuesta menos efectiva, permite al parásito protegerse de la eliminación sin causar una inmunosupresión general que podría resultar en la muerte del huésped por patógenos secundarios oportunistas. *Dirofilaria immitis* produce un componente ES de 20 kDa el cual aumenta la respuesta de citoquinas tipo 2 y suprime las relacionadas de tipo 1. El nematode *Nippostrongylus brasiliensis* desarrolla un incremento en la producción de huevos y una disminución en la expulsión de gusanos adultos en presencia de IFN- γ e IFN- α , estas citoquinas interfieren con la producción de citoquinas tipo 2 las cuales son protectoras para el huésped. En *S. mansoni* la respuesta tipo 1 parece ser más efectiva para el clearance del parásito, sin embargo los huevos del parásito inducen una respuesta sistémica dominante tipo 2 la cual es menos efectiva para controlar la infección. Otro de los métodos usados por los parásitos para contraatacar los mecanismos del huésped es la generación de enzimas secuestradoras de los radicales oxigenados a los fines de evitar el efecto tóxico de los mismos. La glutatión transferasa (GST) es una enzima ubicua que se encuentra en casi todos los animales, y los parásitos helmintos no son una excepción. Aunque esta enzima es aparentemente responsable de funciones de la célula en general, esta podría funcionar como una proteína inumuno-evasiva en la infección por helmintos. Se ha demostrado la presencia de GST

en *Necator americanus*, y *Schistosoma mansoni*. Esta enzima podría funcionar como detoxificante de productos secundarios de la peroxidación de lípidos. Esto podría ser claramente un mecanismo muy importante para evitar los daños producidos por la ADCC y la degranulación por eosinófilos y mastocitos, reduciendo el impacto de los radicales reactivos en la interfase células inmunes-parásito.

Nosotros trabajamos con *Fasciola hepática*, trematodes hermafrodita, que durante su migración por peritoneo y penetración por el parénquima hepático libera un gran número de productos de excreción-secreción (PES). Algunos autores han descrito mecanismos de regulación de la respuesta inmune por estos PES, como el recambio del glicocalix del tegumento, el recambio y la excreción del complejo antígeno-anticuerpo del tegumento del parásito y la liberación de enzimas similares a papaína o catépsina B. Con estos antecedentes decidimos conocer la participación de los productos excretos-secretos de *F. hepática* en la modulación de la respuesta inmune celular y la generación de algún probable mecanismo evasor, estudiando particularmente su efecto sobre la modulación de la respuesta mediada por $Li\ T$ a antígenos del parásito y a antígenos no relacionados, la influencia de los PES de *F. hepática* en la modulación de las principales funciones de células accesorias peritoneales como así también la caracterización de estos productos. Se pudo demostrar que la inoculación de los PES de *F. hepática* en ratas induce en el bazo células T con actividad supresora de la respuesta de HTD a antígenos propios y extraños y que estos productos además, ejercen una acción supresora de respuesta proliferativa a mitógenos de células esplénicas de ratas normales, con participación en este fenómeno del peróxido de hidrógeno y el radical anión superóxido. Respecto al segundo punto también demostramos que durante la infección en ratas con metacercarias de *Fasciola hepática* se encuentran disminuidas la actividad fagocítica de células peritoneales y se encuentra alterada su capacidad presentadora de antígenos. Siendo responsable de la modulación negativa de estas funciones los PES del parásito. Para conocer si durante la infección con el parásito se observaban también esos fenómenos supresores descritos, en una segunda etapa se correlacionaron durante los diferentes días post-infección, la modulación de la respuesta proliferativa a mitógenos con la variación en la producción de metabolitos oxigenados en especial el NO y también los hallazgos histológicos en el hígado de las ratas. También en esta etapa se observaron fenómenos supresores, ya que hubo una disminución transitoria de la respuesta proliferativa a Concanavalina A el día 7 post-infección, coincidente con los hallazgos histológicos que revelaron un infiltrado celular en el mismo día post-infección, como indicativo de la presencia del parásito en hígado. También se observó una disminución del NO en células peritoneales en los días 7 y 14 post-infección, lo que podría ser interpretado como un mecanismo del parásito para evitar la acción tóxica de este metabolito, responsable de la muerte de larvas en otros helmintos como *S. mansoni*. La causa de la supresión

transitoria observada el día 7 p.i en este caso, sería la participación del NO y del peróxido de hidrógeno como mediadores no específicos de supresión. Los PES también participaron de la disminución en la producción de NO por las células peritoneales tanto de ratas normales como infectadas. Tomando estos resultados en conjunto, se estima que en la fase temprana de la infección con *F. hepática* se genera una inmunosupresión transitoria mediada en parte por NO y peróxido de hidrógeno. Esta regulación negativa podría ser parte de una fase de inducción de un mecanismo inmunosupresor complejo, el cual favorece la sobrevivencia del trematode. La liberación de los PES durante su fase de migración por peritoneo, y comienzo de la penetración en hígado generarían en macrófagos peritoneales la disminución en la producción de NO, alteración en la fagocitosis y en la capacidad presentadora de antígenos, permitiendo al parásito evitar la respuesta inmune contra él. Por otra parte, al estudiar la composición de estos productos en geles de poliacrilamida al 10% con SDS se observó una composición glicoproteica compleja con un rango de bandas comprendido entre 14-150 kDa. El fraccionamiento de estas bandas en cuatro rangos y su posterior ensayo en cultivo de células esplénicas de ratas demostró que la fracción con PM comprendido entre 12-23 kDa ejercieron una acción supresora sobre la respuesta proliferativa a Con A. Finalmente en resultados recientes encontramos que el secuenciamiento del extremo carboxilo terminal de una proteína de 23 kDa (comprendida en el rango que resultó supresor), presentó homología con GST de *S. mansoni*. Esta enzima fue descrita ya en *F. hepática* por Howell y col. y Hillyer y col., sin embargo estos autores la obtuvieron a partir de homogenatos del parásito y no a partir de los productos de excreción-secreción como es nuestro caso. Por este motivo nos resultó interesante su purificación ya que abre expectativas sobre el posible rol dual de esta enzima en *F. hepática*. Posiblemente podría ejercer su actividad detoxificante en el parásito y de ese modo evitar la acción tóxica de metabolitos tales como el NO, siendo una molécula inmunoevasora.

MR24. Inmunopatología en Leishmaniasis cutánea Americana. FELIX J. TAPIA

Instituto de Biomedicina, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Apartado 4043, Caracas 1010A.

La leishmaniasis cutánea americana (LCA) constituye un excelente modelo para investigar los extremos de la relación hospedador/parásito, al conformar un espectro de enfermedad con características clínicas, histológicas e inmunológicas diversas. En un extremo del espectro se sitúa la leishmaniasis cutánea localizada (LCL) caracterizada por una inmunidad celular efectiva que tiende a eliminar al parásito, y en el otro extremo la leishmaniasis cutánea difusa (LCD) o forma diseminada, la cual se identifica por un estado de anergia selectiva que la incapacita a reaccionar frente a los parásitos *Leishmania* (Convit y col., 1972; Convit & Pinardi, 1974; Castés y col., 1983, 1984). Una tercera entidad,