

Diagnóstico y respuesta inmune en neurocisticercosis

Blanca U. Restrepo, Ph.D.

CIB Grupo de Parasitología Molecular Medellín - Colombia

La neurocisticercosis (NCC) es una de las infecciones parasitarias más frecuentes del sistema nervioso central en el mundo (White, 1997). Su agente etiológico es el cisticerco del céstodo *Taenia solium*. Esta infección es endémica en muchos países en vía de desarrollo. Se estima que unos 5 millones de personas están infectadas, y la Organización Mundial de la Salud ha informado que en el mundo mueren 50,000 personas al año a causa de esta infección. Adicionalmente, muchas otras quedan inhabilitadas (Schantz, 1996). En Colombia la NCC es endémica en ciertas regiones, especialmente donde la disposición de excretas humanas es inadecuada. Estudios independientes han demostrado serologías positivas para cisticercosis en 25% de los pacientes con convulsiones (Departamentos de Nariño y Antioquia), en 13% de los pacientes admitidos a un servicio clínico de neurología (Cali, Valle del Cauca), y en 10% en una población endémica para esta infección (El Hato, Santander) (Arango et al., 1988; Franco et al., 1986; Palacio et al., 1997; Sanzón-Guerrero et al., 1991).

El ciclo de vida de la *T. solium* es complejo, y ocurre entre el hombre y los cerdos. En el humano se puede presentar la "teniosis", que es una infección intestinal con el parásito adulto, y la "cisticercosis" cuando el cisticerco o metacéstodo infecta diversos órganos, como el cerebro. El cerdo solo sufre la cisticercosis, y la ingestión de su carne infectada perpetua el ciclo del parásito en el humano. Nuestro grupo de investigación ha identificado cerdos infectados en la Costa Atlántica, y en los departamentos de Antioquia y Nariño.

Al presente estamos estudiando varios aspectos de la NCC, con dos objetivos: a) desarrollar un método serológico más efectivo con fines diagnósticos y epidemiológicos, y b) comprender mejor la patogénesis de esta infección mediante estudios inmunológicos. Para ello, se: (i) estudia la naturaleza de los epítopes en un grupo de glicoproteínas altamente antigénicas, para luego determinar la mejor forma para reproducirlas en grandes cantidades, y con ello desarrollar un método serológico mejorado, (ii) analiza el tipo de respuesta inmune que induce el parásito cuando habita el cerebro de un individuo con sintomatología severa, y (iii) complementa el estudio inmunológico de humanos, con el análisis de cerdos infectados naturalmente. A continuación se describen los resultados obtenidos hasta el presente en estos tres frentes.

El diagnóstico diferencial de la NCC es importante ya que esta infección se puede confundir con otras patologías del sistema nervioso central. Hemos identificado 5 glicoproteínas que tienen afinidad por la lectina *Lens culinaris* y que aparentemente son blancos ideales para el diagnóstico serológico de la NCC. El análisis por Western blot con suero de pacientes con NCC indica que las glicoproteínas de 12,16,18, 24 y 28 kD son altamente antigénicas y específicas para el cisticercos. Para determinar que tipos de carbohidratos están presentes, y cual es su probable contribución a la antigenicidad, se llevó a cabo una caracterización de estas moléculas. Los estudios de afinidad de lectinas y de deglicosilaciones enzimáticas sugirieron que cada uno de estos 5 antígenos tiene varias glicofomas de carbohidratos ligados vía asparagina (tipo N). Estos son del tipo híbrido, complejo, y probablemente ricos en manosa. Estos carbohidratos son responsables de al menos 30% del peso molecular aparente de las glicoproteínas nativas. No se detectaron azúcares unidos vía treonina o serina (tipo O). Las deglicosilaciones enzimáticas seguidas por un análisis por Western blot mostraron que de los cinco antígenos nativos solo se detectaron dos al final de la reacción. Esto indica que es posible que los carbohidratos contribuyan a la antigenicidad de algunas de las glicoproteínas, pero para ello será necesario purificarlas individualmente (Restrepo et al., 2000). Al presente se está obteniendo suficiente cantidad de cada una de estas moléculas purificadas para luego ver el efecto de la deglicosilación sobre su antigenicidad y peso molecular. Con esta información se definirá la factibilidad de producir estos antígenos por métodos recombinantes, ya que esta tecnología de punta ofrece grandes ventajas para producir antígenos proteicos, más no aún para epítopes sacarídicos.

La realización de estudios que permitan comprender con mayor exactitud el tipo de respuesta inmune asociada con la patología grave de la NCC, es fundamental para diseñar estrategias que limiten el desarrollo de respuestas

patológicas. Lo anterior está sustentado por estudios histológicos y radiológicos, los cuales indican que la severidad de los síntomas está íntimamente asociada con la intensidad de la respuesta inmune inducida por el cisticercos cerebral (Escobar, 1983; Rabiela-Cervantes et al., 1982). Para comprender mejor cuales son las células y mediadores solubles que participan en esta respuesta, hemos estandarizado la técnica de inmunohistoquímica en cerebros de pacientes infectados con el parásito. En estudios preliminares con cuatro tejidos se observó un predominio de células y citoquinas compatibles con un perfil citotóxico característico de los linfocitos T ayudadores tipo 1 (Th1). En estos casos no se observó la formación de granulomas (Restrepo et al., 1998). En estudios más recientes se seleccionaron casos donde ya se había formado un granuloma, indicativo de un proceso más crónico. Los resultados indicaron que los granulomas se asociaban con la presencia de parásitos en vía de desintegración. En todos los casos había una capa de fibrosis con colágeno tipo I y III, angiogénesis, y la presencia de un infiltrado inflamatorio intenso. Se encontraron células y citoquinas características de perfiles Th1 y Th2. Las Th1 fueron macrófagos, linfocitos T citotóxicos, IFN-g e IL-18. Aquellos elementos compatibles con una respuesta humoral, típica de helmintos, conocida como Th2, fueron plasmocitos, linfocitos B, mastocitos, IL-4 e IL-10. También se detectaron abundante cantidad del factor de crecimiento tumoral beta (TGF- β), el cual es inmunosupresor y promueve la fibrosis (Wahl et al., 1997). Estos datos sugieren que el reemplazo del tejido nervioso por colágeno es un proceso crónico, probablemente irreversible y que se asocia con la presencia de respuestas tipo Th1 y Th2, además del TGF- β . El desarrollo de estrategias modernas para el tratamiento de la NCC debería tener en cuenta la forma de prevenir este tipo de respuesta inmune asociada con patología. Esto es especialmente importante en pacientes que están infectados con el cisticercos pero que aún no presentan patología.

Los estudios inmunológicos en el humano están limitados por la localización cerebral del cisticerco. Esto hace que sea imposible hacer un seguimiento de la respuesta inmune a medida que el parásito muere e involuciona. Para complementar estos datos, estamos estandarizando, la técnica de

inmunohistoquímica en cerdos infectados naturalmente, donde es posible detectar parásitos viables y en diferentes estadios de desintegración. Hasta el presente, se ha logrado estandarizar una variedad de marcadores de superficie y de citoquinas, y se está comenzando a obtener información en cerdos infectados.

REFERENCIAS

Arango, J., E. Roldan, H. Vargas, F. Vasquez, G. Velez, A. Villegas, N. Ocampo, D. Botero, and J. Estrada. 1988. Condiciones higiénicas, anticuerpos humanos y porcinos contra *Cysticercus cellulosae* en 40 familias del municipio de San Vicente (Antioquia). *Revista Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana*.

Escobar, A. 1983. The pathology of neurocysticercosis. In *Cysticercosis of the central nervous system*. E. Palacios, J. Rodríguez-Carvajal, and J. M. Taveras, editors. Charles C. Thompson, Springfield, IL. 27-54.

Franco, S., M. Hincapie, O. Mejia, and D. Botero. 1986. Estudio Epidemiológico de epilepsia y neurocisticercosis. *Revista UIS Medicina*. 14:143-174.

Palacio, G., M. E. Tobón, O. Mora, J. L. Sánchez, M. Jiménez, and E. al. 1997. Prevalencia de neurocisticercosis en individuos afectados de epilepsia. *Rev neurol*. 25:1406-1410.

Rabiela-Cervantes, M. T., A. Rivas-Hernandez, J. Rodríguez-Ibarra, 5. Castillo-Medina, and F.M.

Canción. 1982. Anatomopathological aspects of human brain cysticercosis. In *Cysticercosis: Present stage of the Knowledge and perspectives*. A. Flisser, K. Willms, J. P. Lacleste, C. Larralde, C. Ridaura, and F. Beltran, editors. Academic Press, New York. 179- 200.

Restrepo, B., A. Obregón, M. Mesa, D. Gil, B. Ortiz, J. Mejía, G. Villota, A. Sanzón, and J. Teale. 2000. Characterization of the carbohydrate components of *Taenia solium* metacestode glycoprotein antigens. *International Journal for Parasitology*. in press.

Restrepo, B. I., P. Llaguno, M. Sandoval, J. Enciso, and J. M. Teale. 1998. Analysis of immune lesions in neurocysticercosis patients: central nervous system response to helminth appears Th1 like instead of Th2. *Journal of Neuroimmunology*. 89:64-72.

Sanzón-Guerrero, F., M. Belén-Morales, B. L. Delgado, and C. Martínez. 1991. Prevalencia de anticuerpos contra cisticercos en pacientes epilépticos. *Gaceta Médica Colombiana*. 22:98-101.

Schantz, P. 1996. *Taenia solium* Taeniasis/Cisticercosis is a potentially eradicable disease: developing a strategy for action and obstacles to overcome. In *Taeniasis/Cisticercosis por Taenia solium*. H. a. M. García, SM, editor. Editorial Universo, Lima. 360.

Wahl, S., M. Frazier-Jessen, W. Jin, J. Kopp, A. Sher, and A. Cheever. 1997. Cytokine regulation of schistosoma-induced granuloma and fibrosis. *Kidney Int*. 51:1370-5.

White, A. C., Jr. 1997. Neurocysticercosis: a major cause of neurological disease worldwide. *Clin Infect Dis*. 24:101 -1 3; quiz 114-5.