



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud  
Carrera de Medicina**

**Año 2023  
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

***Relevancia de los alelos del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) clase II en la susceptibilidad o resistencia a la infección por Echinococcus granulosus. Revisión sistemática***

***Relevance of Human Leukocyte Antigen (HLA) class II alleles in susceptibility or resistance to Echinococcus granulosus infection. Systematic review***

**Alumno:**

**Facundo Martín Cardozo** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7742-642x>  
[Facundomartin.cardozo@alumnos.uai.edu.ar](mailto:Facundomartin.cardozo@alumnos.uai.edu.ar)  
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud  
Universidad Abierta Interamericana

**Tutor:**

**Andrea Florencia Maglioco** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7855-6071>  
[Andrea.Maglioco@uai.edu.ar](mailto:Andrea.Maglioco@uai.edu.ar)  
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud  
Universidad Abierta Interamericana

## **Agradecimientos**

*A mi madre, quien está presente de manera constante en todos los desafíos de mi vida; quién con su humilde humanidad, me da fuerzas para seguir y no abandonar.*

*A la Universidad Abierta Interamericana por haberme dado la oportunidad de cursar y finalizar la carrera de Medicina, por los conocimientos y experiencias compartidas que no se encuentran en los libros, por los docentes que han puesto tanto cariño a nuestra enseñanza, por el esfuerzo y valoración de cada uno de los alumnos, por la esperanza de ser buenos profesionales y ayudar al prójimo desinteresadamente; por la vida.*

*La Tesis Final y el Protocolo no hubiesen sido posibles sin la ayuda invaluable de mi tutora Andrea Maglioco que, con toda su experiencia, paciencia, dedicación, cariño y más paciencia, me ayudo de manera constante a realizar y finalizar el trabajo de investigación.*

# Relevancia de los alelos del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) clase II en la susceptibilidad o resistencia a la infección por *Echinococcus granulosus*. Revisión sistemática.

## Relevance of Human Leukocyte Antigen (HLA) class II alleles in susceptibility or resistance to *Echinococcus granulosus* infection. Systematic review.

Autores: Cardozo F., Maglioco A.

### Resumen

**Antecedentes:** La equinococosis quística es una zoonosis mundialmente distribuida, causada por el *Echinococcus granulosus*. El antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II ha sido asociado a la susceptibilidad o resistencia de esta enfermedad. El **objetivo** de esta revisión sistemática fue sintetizar la información sobre los alelos de HLA clase II asociados a la susceptibilidad o resistencia a la equinococosis quística. **Materiales y métodos:** Se realizó la búsqueda de trabajos científicos en PubMed (HLA AND Hydatidosis, HLA AND *Echinococcus granulosus*, Cystic echinococcosis AND HLA) y Google Scholar (HLA + hidatidosis, HLA + equinococosis quística, HLA + *Echinococcus granulosus*, HLA allele frequencies + cystic echinococcosis) y se seleccionaron según criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** Se obtuvieron 1176 resultados y se incluyeron en la revisión siete artículos (2004-2018), con muestras provenientes de medio oriente, norte de África y Letonia. Los alelos DR1, DRB1\*0403, DR8, DR10, DR52 y DQA1\*0101 se asociaron a resistencia frente a la enfermedad, mientras que DR3, DRB1\*0401, DR7, DR11, DR16, DRB1\*1701, DQB1\*0302 y DQA1\*0401 fueron asociados a susceptibilidad. **Conclusión:** Es necesario contar con mayor cantidad de estudios que contemplen diferentes poblaciones para identificar si los resultados sintetizados en esta revisión son representativos de otras regiones.

**Palabras clave:** *Echinococcus granulosus*; HLA; inmunología; antígenos, parásitos.

### Abstract

**Background:** Cystic echinococcosis is a worldwide disease caused by *Echinococcus granulosus*. The human leukocyte antigen (HLA) class II has been associated with susceptibility or resistance to this disease. The **purpose** of this study was to systematically review the studies that reported the association of different HLA class II alleles with susceptibility or resistance to cystic echinococcosis. **Materials and methods:** Scientific papers were searched in PubMed (HLA AND Hydatidosis, HLA AND *Echinococcus granulosus*, Cystic echinococcosis AND HLA) and in Google Scholar (HLA + hidatidosis, HLA + equinococosis quística, HLA + *Echinococcus granulosus*, HLA allele frequencies + cystic echinococcosis). Scientific papers were selected according to inclusion and exclusion criteria. **Results:** 1176 results were obtained, and seven articles published between 2004 and 2018 were included in the systematic review, with samples of patients from the Middle East and North Africa and Latvia. The DR1, DRB1\*0403, DR8, DR10, DR52 and DQA1\*0101 alleles were associated with resistance against cystic echinococcosis, while the DR3, DRB1\*0401, DR7, DR11, DR16, DRB1\*1701, DQB1\*0302 and DQA1\*0401 were associated with susceptibility. The presence of DR15 could be associated with resistance or susceptibility. **Conclusion:** A larger number of studies with different populations are needed to identify whether the results synthesized in this review are representative of other regions.

**Keywords:** *Echinococcus granulosus*; HLA; immunology; antigens, parasites.

## INTRODUCCION

La hidatidosis o equinococosis quística es una zoonosis parasitaria mundialmente distribuida causada por el *Echinococcus granulosus sensu lato*. El ciclo de vida de este parásito es complejo con distintos hospedadores (1). En el intestino del **hospedador** definitivo ( cánidos silvestres y perros domiciliarios) se desarrolla la forma adulta del parásito que libera los huevos al ambiente con la materia fecal. El **hospedador intermediario** (bovinos, ovinos, caprinos, cerdos y guanacos) se infecta al ingerir los huevos presentes en el ambiente. El ciclo parasitario se cierra cuando el hospedador definitivo se infecta al alimentarse de vísceras crudas de hospedadores intermediarios. El hombre es considerado **hospedador accidental** y adquiere la infección al ingerir los huevos de *Echinococcus granulosus* en alimentos, agua contaminada o a través del contacto estrecho con perros parasitados.

En el hospedador intermediario y accidental se desarrolla la fase larvaria (metacestode) con la formación de quistes hidatídicos (2). En los seres humanos, la enfermedad se caracteriza por el desarrollo de un quiste de crecimiento lento que ocurre con más frecuencia en hígado y en pulmón. El diagnóstico de la hidatidosis se basa en datos epidemiológicos, manifestaciones clínicas y métodos por imágenes. La serología puede ayudar al diagnóstico. (3).

La respuesta del humano a la infección por *Echinococcus granulosus* es muy variable, puede desarrollar alergias, transcurrir asintomática o ser fatal para el hospedador (4).

La habilidad del parásito para sobrevivir durante mucho tiempo en el hospedador, implica estrategias para subvertir o evitar respuestas inmunes protectoras desde el inicio de la interacción con el hospedador (5). Existen dos tipos de mecanismos: 1. El escape pasivo, en el que el parásito evita la respuesta inmunitaria. 2. La inmunomodulación, que es una interacción activa con el sistema inmunitario para reducir el impacto de una respuesta al parásito (6).

El complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) o sistema de antígeno leucocitario humano (HLA, human leukocyte antigen), está localizado en el brazo corto del cromosoma 6. Las moléculas clásicas de clase I (HLA-A, B, C) se expresan en la superficie de la mayoría de las células nucleadas del organismo y están formadas por una cadena pesada con tres dominios ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  y  $\alpha 3$ ) unida no covalentemente a la  $\beta 2$ -microglobulina  $\gamma$ . Los dominios  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  unen el antígeno que es presentado a los linfocitos TCD8+. Las moléculas de clase II (HLA-DR, DP, DQ) son dímeros compuestos por cadenas alfa y beta que unidas no covalentemente forman un sitio de unión al antígeno que es presentado a los linfocitos TCD4+ (7). La función principal del sistema HLA es la regulación de la respuesta inmune y la discriminación entre lo propio y lo extraño llevada a cabo por linfocitos T (selección negativa y positiva) (8).

La asociación de péptidos a las moléculas clase II, se realiza por la vía endocítica. Se internalizan moléculas por pinocitosis, fagocitosis o a través de vesículas y luego de su paso por endosomas tempranos, tardíos y lisosomas, se obtienen fragmentos peptídicos de longitud variable. En el retículo endoplásmico (RE) se realiza el ensamble de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de las cadenas clase II. Tres heterodímeros, de cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ , son asociados en el RE con un trímero de la cadena invariable, Ii, el cual es codificado en el humano en el cromosoma 5, dando lugar a un nanómero (9). Las cadenas invariables actúan como chaperonas para asistir el ensamble correcto de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  bloqueando el sitio de unión del péptido. El complejo nanomérico se transporta a través de la

red de Golgi a los endosomas tempranos. La degradación parcial de la cadena Ii por las hidrolasas endosomales permite que el complejo entre a los lisosomas. El fragmento de la cadena Ii da lugar a un péptido, CLIP, asociado a las moléculas de clase II en el compartimiento clase II (MIIC). CLIP mantiene una conformación inestable y es removido por la molécula HLA-DM. Así, el sitio de unión del péptido de las moléculas HLA clase II queda libre para la asociación de otros péptidos generados en la vía endocítica. El complejo péptido-clase II es entonces estable y se dirige a la superficie de la célula presentadora de antígenos (macrófagos, linfocitos B y células dendríticas) para ser reconocido por el linfocito T CD4+ a través de su receptor. Si ningún péptido se une al nicho, la molécula es inestable y degradada por proteasas en los endosomas.

La presentación de péptidos antigénicos endógenos o exógenos por las moléculas HLA clase I ó II a los linfocitos T, es la primera señal que necesita el linfocito para activarse. Sin embargo, se necesitan las señales de las moléculas coestimuladoras (CD3, CD28, CD4/CD8) para que el linfocito T realice la síntesis de citoquinas (IL2, IL6, IL1) y elimine a las células infectadas, lo que da origen a la inmunidad adaptativa (10).

Los antígenos HLA se describieron inicialmente en función de la reactividad en ensayos serológicos y se numeraron en orden de descubrimiento, pero los métodos serológicos solo pueden resolver una fracción de los alelos HLA porque alelos con diferentes secuencias de ADN pueden codificar para proteínas con reactividad serológica similar. Los polimorfismos en los genes HLA surgen debido a mutaciones puntuales, eventos de recombinación meiótica entre diferentes alelos de los mismos genes, y eventos de conversión de genes donde ocurre la recombinación entre diferentes genes. La nomenclatura más reciente incluye cuatro campos numéricos con referencia al alelo o grupo de antígenos (similar a la designación serológica), la secuencia de aminoácidos específica del alelo, la presencia de polimorfismos sinónimos y las diferencias en regiones no codificantes. Los métodos de tipificación molecular permiten tipificar el alelo HLA a diferentes niveles de resolución: baja resolución contempla solo la referencia al alelo y alta resolución distingue los alelos según la secuencia de la región de unión a péptidos de la molécula HLA (11).

El HLA se ha asociado a la susceptibilidad y resistencia frente a diferentes patógenos (tuberculosis (12), malaria (13), hepatitis B (14), influenza (15), dengue (16), leishmaniasis (17), chagas (18) y toxoplasmosis (19)).

Las diferencias en los alelos HLA de los distintos individuos podrían explicar la variabilidad de respuesta observada en la equinococosis quística y en distintas enfermedades no analizadas en esta revisión sistemática.

El objetivo de esta revisión sistemática fue sintetizar la información sobre los distintos HLA de clase II asociados a la susceptibilidad o resistencia a la equinococosis quística.

## MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron los motores de búsqueda PubMed y Google Scholar para la búsqueda de los trabajos científicos.

Se realizaron tres búsquedas en PubMed, sin restricción de año, utilizando filtro de especie humanos y las siguiente palabras claves utilizando el booleano AND. (20/11/2022)

1. HLA AND Hydatidosis
2. HLA AND *Echinococcus granulosus*
3. Cystic echinococcosis AND HLA.

Se realizaron cuatro búsquedas en Google Scholar, para contemplar trabajos relevantes que hayan sido publicados en revistas que no estén indexadas en PubMed. (29/11/2022)

Se utilizaron las siguientes palabras claves

1. HLA + hidatidosis
2. HLA + equinococosis quística
3. HLA + Echinococcus granulosus
4. HLA allele frequencies + cystic echinococcosis

Los trabajos científicos se seleccionaron según los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

### CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron trabajos científicos en inglés y español que reportaran la presencia de equinococosis quística en humanos; presentasen datos de HLA de clase II asociado a pacientes humanos con equinococosis quística y a individuos sin infección con equinococosis quística como controles.

### CRITERIOS DE EXCLUSION

Se excluyeron:

- 1) Reporte de casos.
- 2) Artículos que no pudieran ser leídos en su totalidad.
- 3) Artículos que no especificasen el alelo de HLA de clase II.
- 4) Artículos en otro idioma que no fuera inglés y español.

La selección de trabajos y la confección de tablas fueron realizadas por dos investigadores de forma independiente, todos los estudios fueron revisados de manera exhaustiva y sistemática.

### RESULTADOS

En PubMed se encontraron 48 registros y en Google Scholar 1128 trabajos, obteniendo 1176 resultados combinados de la búsqueda. Sólo 17 trabajos fueron elegidos en base al título y resumen; de los cuales 10 trabajos se encontraban accesibles en inglés o español. Mediante la revisión de trabajos completos y aplicación de criterios de inclusión, se incluyeron en la revisión sistemática 7 artículos publicados entre 2004 y 2018. (Anexo 1: Figura 1 y Anexo 2: Tabla 1).

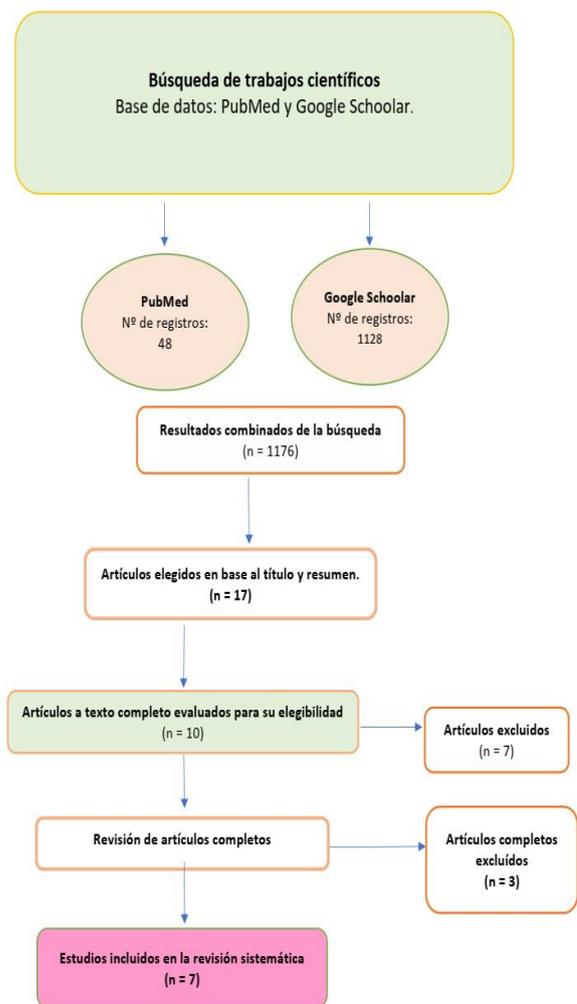


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de artículos.

Referencia	Zona geográfica	HLA clase II estudiado	Pacientes (número)	Edad (años)	Detección enfermedad	Localización del quiste	Estadificación del quiste	Individuos sanos (número)
Al-Ghoury AB y col. 2010 (20).	Yemen	DR1, DR3, DR4, DR7, DR8, DR10, DR11, DR12, DR13, DR14, DR15, DR16, DR51, DR52 y DR53.	66	<5 - >30	NR	Hígado, pulmón, otras localizaciones y combinación de localizaciones	< y > 5 cm	66
Laivacuma S y col. 2015 (21).	Letonia	HLA DRB1 *01:01, *15:01, *17:01,*04:01, *11:01,*13:01, *07:01, *08:01, *09:01, *10:01 DQB1: *02:01-2, *03:01, *03:02, *03:03, *04:01-2, *05:01, *05:02-4, *06:01, *06:02-8 DQA1: *04:01, *01:01	47	NR	Imágenes y serología.	NR	NR	100
Lazim H y col. 2015 (22).	Irak	DR *0308, *0319, *0403, *0435, *0456, *0459, *0701, *0717, *1101, *1107, *1109, *1122, *1137, *1165, *1302, *1374, *1401 DQ *0202, *0203, *0204, *0301, *0302, *0303, *0305, *0308, *0320, *0321, *0402, *0501, *0502, *0503, *0602, *0603, *0608	30	28-71	Imágenes	NR	NR	20
Hussein EM, y col. 2012 (23).	Arabia Saudita	DR1, DR3, DR4, DR7, DR8, DR9, DR10, DR11, DR12, DR13, DR14, DR15, DR16	33	< 10 - >30	Clínica, histopatología, imágenes y serología.	Hígado, pulmón y otras localizaciones, únicas o combinadas.	< y > 5 cm	33
Yalcin E y col. 2010. (24).	Turquía	DR1, DR3, DR4, DR7, DR8, DR9, DR10, DR11, DR12, DR13, DR14, DR15, DR16	81	3 - 18	Clínica, histopatología, imágenes y serología.	Hígado, pulmón y otras localizaciones, únicas o combinadas.	< y > 5 cm	81
Chakhtoura M y col. 2007. (25).	Líbano	DRB1*01	30	Mayores de 12	Clínica, imágenes y serología	Hígado, pulmón y otras localizaciones, únicas o combinadas.	NR	20
Azab M y col. 2004. (26).	Egipto	DR1, DR3, DR4, DR7, DR8, DR10, DR11, DR12, DR13, DR14, DR15, DR16	35	5 - 65	Clínica, histopatología, imágenes y serología.	Hígado, pulmón y combinación de ambas	< y > 5 cm	100

**Tabla 1**

*Descripción de los estudios incluidos en la revisión.*

*Se informan los HLA (antígeno leucocitario humano) de clase II analizados con la nomenclatura reportada en cada trabajo.*

La mayoría de los trabajos fueron realizados con muestras de pacientes provenientes de la zona del medio oriente y norte de África: Yemen, Arabia Saudita, Irak, Líbano, Egipto y Turquía; excepto otro localizado en Letonia.

Los trabajos revisados presentaron diferencias en las características de la enfermedad (localización de quiste y tamaño), los pacientes analizados (edad) y métodos de detección de HLA utilizados.

La mayoría de los trabajos incluidos en esta revisión sistemática reportaron como método de detección de la enfermedad, la clínica, histopatología, imágenes y serología. Al-Ghoury y col. (20) no informaron el método de detección de la enfermedad. Lazim y col. (22) y Laivacuma y col. (21) no reportaron la localización del quiste, Azab y col. (26) presentaron datos de pacientes con localización de quiste solo en hígado y pulmón; mientras que los otros autores reportaron datos referentes a pacientes con quiste en hígado, pulmón, pero también en otras localizaciones. Sólo 4 trabajos, Al-Ghoury y col. (20), Hussein y col. (23), Yalcin y col. (24), y Azab y col. (26), informaron, además de la localización, el tamaño de quiste.

Yalcin y col. (24) evaluaron exclusivamente pacientes menores de 18 años; mientras que los otros autores reportaron datos de pacientes de una franja etaria más amplia, a excepción de Laivacuma y col. (21) que no informaron la edad de los pacientes. La mayoría de los trabajos seleccionados analizaron la presencia de alelos HLA-DRB1, Lazim y col. (22) analizaron también la presencia de HLA-DQ y Laivacuma y col. (21) analizan DQA1 y DQB1.

En referencia a los HLA de clase II reportados por los distintos trabajos, se puede agrupar los trabajos de Yalcin y col. (24), Azab y col. (26), Chakhtoura y col. (25), y Hussein y col. (23) como de baja resolución (11), y los de Laivacuma y col. (21) y Lazim y col. (22) como de alta resolución (11). Al-Ghoury y col. (20), para algunos de los alelos que reportaron, indicaron también el polimorfismo sinónimo.

Los investigadores reportaron resistencia y susceptibilidad a la infección por *Echinococcus granulosus* asociado a la presencia de determinados alelos HLA de clase II. (Anexo 3: Tabla 2).

Referencia	HLA clase II asociado a resistencia	HLA clase II asociado a susceptibilidad
Al Ghoury y col. 2010. (20).	DR1, DR8 y DR52	DR16
Laivacuma y col. 2015. (21).	DRB1*01:01 (DR1) DRB1*15:01(DR15) DQA1*01:01	DRB1*17:01 DRB1*04:01 DQB1*03:02, DQA1*04:01
Lazim y col. 2015. (22).	DRB1*0403	DR7 (DRB1*0701)
Hussein y col. 2012. (23)	DR1 y DR10	DR7 y DR16
Yalcin y col. 2010. (24).	DR1	DR15
Chakhtoura y col. 2007. (25).	DRB1*01(DR1)	NR
Azab y col. 2004. (26)	NR	DR3 y DR11

**Tabla 2:**

*Descripción de los alelos HLA de clase II asociados a resistencia y susceptibilidad a la equinocosis quística.*

De los alelos DRB1, se asociaron a la resistencia frente a la equinocosis quística: el DR1 por Al-Ghoury y col. (20), Laivacuma y col. (21), Hussein y col. (23), Yalcin y col. (24) y Chakhtoura y col. (25); el DRB1\*0403 por Lazim y col. (22); el R8 por Al-Ghoury y col. (20), DR10 por Hussein y col. (23), y DR52 por Al-Ghoury y col. (20) mientras que se asociaron a susceptibilidad: el alelo DR7, por los autores Hussein y col. (23) y Lazim y col. (22); el alelo DR3 y el DR11 por Azab y col. (26) y el alelo DR16 por Al-Ghoury y col. (20), y Hussein y col. (23). En particular Azab y col. (26) observaron que el alelo DR3 se asocia a quistes en pulmón, mayores a 5 centímetros con complicaciones. El alelo DR11 se asocia a curación de la enfermedad, según reportaron Yalcin y col. (24), en un estudio con seguimiento de pacientes entre 6 meses y 18 años. Laivacuma y col. (21) destacaron que la enfermedad es más severa en presencia de los alelos DRB1\*17:01, DRB1\*04:01, HLA-DQB1\*03:02 y DQA1\*04:01.

La evaluación del alelo DR15 presentó resultados controversiales. Laivacuma y col (21) reportaron el alelo DR15 (DRB1\*15:01) asociado a resistencia mientras que Yalcin y col. (24) reportaron DR15 asociado a susceptibilidad.

## DISCUSION

La hidatidosis o equinocosis quística es una enfermedad ampliamente distribuida por todo el mundo (27).

La susceptibilidad o resistencia a la equinocosis quística involucra múltiples variables que dependen tanto del parásito y su variabilidad antigénica como de factores del hospedador como puede ser el tipo de HLA. El sistema HLA de clase II participa en la respuesta inmune al promover la interacción entre los epítopes de los patógenos y las células T del hospedador. En consecuencia, dependiendo del HLA del hospedador, pueden ocurrir diferentes respuestas contra el mismo antígeno.

La asociación de un determinado HLA con la susceptibilidad a una enfermedad se basa en la frecuencia del alelo observada en la población enferma en comparación con la frecuencia de dicho alelo observada en la población sana, por lo que puede ser relevante la frecuencia alélica presente en la población donde se realiza el estudio. En este sentido, Arrunategui y col. (28) determinaron que, en una población del sur de Colombia, los alelos HLA-DRB1\* más frecuente son DRB1\*04 (23%), seguido por los alelos DRB1\*01, 07, 13 y 15 (8,9 – 11,2 %), mientras que en Argentina Gonzales e Ianiro (29) reportaron los alelos DR1 (11,3%), DR4 (19,3%), DR11

(10,1%), DR13 (12,2%), y DR17 (10,1%) entre los más frecuentes en una población de Mar del Plata.

Algunos de los alelos asociados a resistencia o susceptibilidad a la equinococosis quística reportados en los artículos incluidos en esta revisión, también fueron descriptos asociados a otras patologías. Oliveira-Cortez y col. (12), en el año 2016, concluyeron que los alelos HLA-DRB1\*08:03, DQB1\*06:01, \*06:09 y \*01:01 fueron signados como susceptibles para tuberculosis pulmonar; mientras que los alelos HLA DRB1 \*07:01, DQB1\*03:01, 04:02, HLA-DQA1 \*04:01 y DQA1\*05:01 fueron signados como protectores contra la enfermedad. Yan y col. (14) reportaron que los alelos HLA-DR\*04 y DR\*13 están asociados a resistencia a hepatitis B. En un estudio realizado en el año 2018 en Brasil e India, por Singh y col. (17), se descubrió que el alelo HLA DRB1 \*0101, \*1501, \*1502 y \*1602 se asocia a resistencia, y DRB1, \*1404, \*1301, y \*1302 se asocia a susceptibilidad en la Leishmaniasis visceral. Otro estudio realizado por Osafo Addo y col. (13) en Ghana, África, señala que el alelo HLA DRB1\*04, se asocia a malaria severa en el norte de Ghana. Un estudio realizado en Argentina por Silvia García Borrás y col. (18) en el año 2009, estableció que el alelo HLA-DRB1 1103 podría estar asociado a resistencia a la enfermedad de Chagas, mientras que el alelo HLA DRB1 1503 se asocia a susceptibilidad y daño cardíaco en estos pacientes. Un estudio realizado por Paulo Shimokawa y col. (19) en Brasil, en el año 2016, demostró que los alelos HLA DQA1/DQB1 fetales podrían influir de algún modo en la gravedad de la toxoplasmosis congénita.

Los alelos HLA de clase I también se asociaron a la susceptibilidad o resistencia a la equinococosis quística. El antígeno HLA-B18 fue asociado a resistencia contra la equinococosis quística por Yalcin y col. (24); también el alelo HLA de clase I B\*14 se asoció a resistencia y el HLA de clase I B\*35 a susceptibilidad por Chakhtoura y col. (25).

Esta revisión tiene como limitación que sintetiza los estudios que asocian determinados alelos de HLA con la susceptibilidad o resistencia a la infección por *Echinococcus granulosus* que hayan sido publicados en inglés o español, no contemplando otros trabajos que hayan sido publicados en otro idioma que pudieran tener información relevante, al analizar poblaciones distintas que pudieran presentar frecuencias alélicas diferentes (30). Además, los distintos trabajos utilizan diferente tecnología para determinar los alelos de HLA de clase II y analizan diferentes alelos.

Los estudios analizados asociaron la presencia de DR1, DRB1\*04:03, DR8, DR10, DR52, DQA1\*01:01, con resistencia a la enfermedad y la presencia de DRB1\*17:01, DRB1\*04:01, DQA1\*04:01, DQB1\*0302, DR3, DR7, DR11, y DR16 a susceptibilidad a la equinococosis quística. La presencia de DR15 se asoció a resistencia o susceptibilidad, probablemente una mayor resolución de tipificación molecular permita aclarar la relación de DR15 con la susceptibilidad o resistencia a esta enfermedad.

Estos hallazgos pueden ser relevantes para el desarrollo de vacunas para esta enfermedad en humanos, pero es necesario contar con una mayor cantidad de estudios que contemplen otras poblaciones y determinen los alelos de HLA de clase II, en forma similar, para poder identificar si estos resultados son generalizables a la mayoría de las regiones donde la enfermedad es endémica.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Armiñanzas C, Gutiérrez-Cuadra M, Fariñas MC. *Hidatidosis: aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos*. Revista Española de Quimioterapia (2015) Jun;28(3):116-24. Español. PMID: 26032995.
2. Kim HJ, Yong TS, Shin MH, Lee KJ, Park GM, Suvonkulov U, Kovalenko D, Yu HS. Phylogenetic Characteristics of *Echinococcus granulosus Sensu Lato* in Uzbekistan. Korean J Parasitol.;58(2):205-210. doi: 10.3347/kjp.2020.58.2.205. Epub (2020). PMID: 32418392; PMCID: PMC7231821.
3. *Guía para el equipo de salud Nro 11*. (2012). Dirección de Epidemiología - Ministerio de Salud de la Nación ISSN 1852-1819 / ISSN 1852-219X
4. McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. *Echinococcosis*. Lancet. (2003);362(9392):1295-304. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14573-4. PMID: 14575976.
5. Grosso, G., Gruttadauria S, Biondi A, Marventano S, Mistretta A, (2012). *Worldwide epidemiology of liver hydatidosis including the Mediterranean area*. *World Journal of Gastroenterology*, 18(13), 1425. doi:10.3748/wjg.v18.i13.1425.
6. Riffkin, M., H. F. Seow, D. Jackson, L. Brown, and P. Wood. (1996). *Defence against the immune barrage: helminth survival strategies*. Immunol. Cell Biol. 74:564-574.
7. APA, PARIS, L.S.C & Garcia D:L:F (2004). *El complejo mayor de histocompatibilidad humano*. Sistema HLA, 2, 25-30.
8. Pérez RM. *Procesamiento y presentación de antígeno por moléculas MHC clase I y clase II*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. (2006);44(Suppl: 2):7-10.
9. Pieters J. *MHC class II restricted antigen presentation*. Curr Opin Immunol (1997); 9(1):89-96.
10. Weenink S, Gautam AM. *Antigen presentation by MHC class II molecules*. Immunol Cell Biol (1997);75(1):69-81.
11. Madden K, Chabot-Richards D. *HLA testing in the molecular diagnostic laboratory*. Virchows Arch. (2019) ;474(2):139-147. doi: 10.1007/s00428-018-2501-3. Epub (2018). PMID: 30515565).
12. Oliveira-Cortez A, Melo AC, Chaves VE, Condino-Neto A, Camargos P. *Do HLA class II genes protect against pulmonary tuberculosis? A systematic review and meta-analysis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. (2016) Oct; 35(10):1567-80. doi: 10.1007/s10096-016-2713-x. Epub 2016. PMID: 27412154.
13. Osafo-Addo AD, Koram KA, Oduro AR, Wilson M, Hodgson A, Rogers WO. *HLA-DRB1\*04 allele is associated with severe malaria in northern Ghana*. Am J Trop Med Hyg. (2008); 78(2):251-5. PMID: 18256425.
14. Yan ZH, Fan Y, Wang XH, Mao Q, Deng GH, Wang YM. *Relationship between HLA-DR gene polymorphisms and outcomes of hepatitis B viral infections: a meta-analysis*.

- World J Gastroenterol. (2012); 18(24):3119-28. doi: 10.3748/wjg.v18.i24.3119. PMID: 22791948; PMCID: PMC3386326.
15. Ochoa EE, Huda R, Scheibel SF, Nichols JE, Mock DJ, El-Daher N, Domurat FM, Roberts NJ Jr. *HLA-associated protection of lymphocytes during influenza virus infection*. Virol J. (2020);17(1):128. doi: 10.1186/s12985-020-01406-x. PMID: 32831108; PMCID: PMC7444183.
16. Alagarasu K, Mulay AP, Singh R, Gavade VB, Shah PS, Cecilia D. *Association of HLA-DRB1 and TNF genotypes with dengue hemorrhagic fever*. Hum Immunol. (2013); 74(5):610-7. doi: 10.1016/j.humimm.2013.01.027. Epub (2013). PMID: 23380141.
17. Singh T, Fakiola M, Oommen J, Singh AP, Singh AK, Smith N, Chakravarty J, Sundar S, Blackwell JM. *Epitope-Binding Characteristics for Risk versus Protective DRB1 Alleles for Visceral Leishmaniasis*. J Immunol. (2018) 15;200(8):2727-2737. doi: 10.4049/jimmunol.1701764. Epub (2018). PMID: 29507109; PMCID: PMC5893436.
18. García Borrás S, Racca L, Cotorruelo C, Biondi C, Beloscar J, Racca A. *Distribución de alelos HLA-DRB1 en pacientes argentinos con miocardiopatía por enfermedad de Chagas*. Immunol Invertir. (2009); 38(3-4):268-75. DOI: 10.1080/08820130902766589. PMID: 19811437.
19. Shimokawa PT, Targa LS, Yamamoto L, Rodrigues JC, Kanunfre KA, Okay TS. *HLA-DQA1/B1 alleles as putative susceptibility markers in congenital toxoplasmosis*. Virulence. (2016);7(4):456-64. doi: 10.1080/21505594.2016.1150401. Epub 2016. PMID: 26856406; PMCID: PMC4871673.
20. Al-Ghoury AB, El-Hamshary EM, Azazy AA, Hussein EM, Rayan HZ. *HLA class II alleles: susceptibility or resistance to cystic echinococcosis in Yemeni patients*. Parasitol Res. (2010);107(2):355-61. doi: 10.1007/s00436-010-1868-0. Epub (2010). PMID: 20424860.
21. Laivacuma S., Eglite J., Derovs A., Viksna L. *Distribution of HLA allele frequencies in patients with cystic echinococcosis in Latvia*. Experimental and Clinical Gastroenterology. (2018);159(11): 14–18. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-14-18.
22. Lazim H. Al-Taie, Qasim Sh. Al-Mayah, Samir Sabaa, & Batool Hassan. (2015). *Genotyping of HLA Class II Alleles Associated with Some Immunological Markers in Patients with Hydatidosis*. World Journal of Pharmaceutical Sciences, 3(12), 2323–2327.
23. Hussein EM, Al-Mohammed HI, Al-Mulhim AS, Aboulmagd E. *HLA class II DRB1 resistance and susceptible markers in hydatidosis Saudi patients in association to the clinical course and gender*. J Egypt Soc Parasitol. (2012) ;42(3):573-82. doi: 10.12816/0006342. PMID: 23469632.
24. Yalcin E, Kiper N, Tan C, Ozcelik U, Dogru D, Cobanoglu N, Kose M, Pekcan S, Aslan AT, Ersoy F. *The role of human leucocyte antigens in children with hydatid disease: their association with clinical condition and prognosis*. Parasitol Res. (2010) ;106(4):795-800. doi: 10.1007/s00436-009-1719-z. Epub (2010). PMID: 20111876.
25. Chakhtoura, M., Al-Awar, G., & Abdelnoor, A. (2007). *Human leukocyte antigen (HLA) associations, antibody titers and circulating immune complexes in patients with cystic echinococcosis*. Acta Parasitologica, 52(4). doi:10.2478/s11686-007-0053-9.
26. Azab, M. E., Bishara, S. A., Ramzy, R. M. R., Oteifa, N. M., El-Hoseiny, L. M., & Ahmed, M. A. (2004). *The evaluation of HLA-DRB1 antigens as susceptibility markers for unilocular cystic echinococcosis in Egyptian patients*. Parasitology Research, 92(6), 473–477. doi:10.1007/s00436-004-1073-0.
27. Deplazes P, Rinaldi L, Alvarez Rojas CA, Torgerson PR, Harandi MF, Romig T, Antolova D, Schurer JM, Lahmar S, Cringoli G, Magambo J, Thompson RC, Jenkins EJ. *Global Distribution of Alveolar and Cystic Echinococcosis*. Adv Parasitol. (2017); 95:315-493. doi: 10.1016/bs.apar.2016.11.001. Epub 2017. PMID: 28131365.
28. Arrunategui AM, Villegas A. Ocampo A, Rodriguez L, Badih A. *Frecuencias alélicas, genotípicas y halotípicas del Sistema HLA clase I y II en donantes de una población del suroccidente colombiano*. Acta Médica Colombiana. (2013).
29. Gonzalez V, Ianiro J. *Frecuencias de antígenos de HLA en la población de Mar del Plata y la zona concurrentes al Hospital privado de Comunidad*. Servicio de Laboratorio. Área de Inmunología e Histocompatibilidad. Hospital Privado de Comunidad. Mar del Plata. Volumen 15, número 1, (2012).
30. Mack SJ, Tu B, Lazaro A, Yang R, Lancaster AK, Cao K, Ng J, Hurley CK. *HLA-A, -B, -C, and -DRB1 allele and haplotype frequencies distinguish Eastern European Americans from the general European American population*. Tissue Antigens. (2009) Jan; 73(1):17-32. doi: 10.1111/j.1399-0039.2008.01151.x. Epub (2008). PMID: 19000140; PMCID: PMC3495166.