

Infecciones parasitarias: Mecanismos de evasión de la respuesta inmune

Disney Rosales-Borjas¹, Librado Ortiz-Ortiz²

¹Hospital Universitario Dr. Miguel Oraá, Guanare, Estado Portuguesa, Venezuela; ²Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, México, D.F. y Facultad de Medicina, Extensión Portuguesa, Guanare, Edo. Portuguesa, Venezuela

Recibido Julio 15, 2008. Aceptado Julio 30, 2008

PARASITIC INFECTIONS: EVASION MECHANISMS OF THE IMMUNE RESPONSE

Resumen

Este artículo revisa estudios actuales sobre los mecanismos que utilizan los parásitos para evadir la respuesta inmune y discute los procesos involucrados. Además, se describen algunos aspectos de la regulación inmune que lleva a cabo el parásito como un concepto global que incluyen supresión, diversificación y conversión de la respuesta inmune del hospedador en beneficio del patógeno.

PALABRAS CLAVE: Infecciones parasitarias, evasión de la respuesta inmune

Abstract

This article reviews current studies on the mechanisms used by parasites to evade the immune response and discuss some of the processes involved. In addition, some aspects of the immune regulation by parasites as a global concept that includes suppression, diversion and conversion of the host immune response to the benefit of the pathogen are described.

KEY WORDS: Parasitic infections, evasion of immune response

Introducción

A pesar de los variados dispositivos de protección que el hospedador elabora en contra de la gran cantidad de antígeno que el parásito presenta, este es capaz de sobrevivir por largo tiempo utilizando mecanismos de evasión que han desarrollado a lo largo de su existencia. La cronicidad de las infecciones parasitarias es una indicación de que el sistema inmune (SI) es incapaz de erradicar al parásito, y esto se debe a que el invasor posee los instrumentos para eludir la respuesta inmune (RI). En algunas parasitosis se conocen las bases moleculares de la evasión inmune, como en la tripanosomiasis Africana y la malaria, mientras que en otras las evidencias son claras pero los mecanismos se desconocen (1). En la Tabla 1 se presentan los dispositivos utilizados por algunos de ellos y como afectan al hospedador.

Un gran número de los distintos protozoarios pasan una parte o todo su ciclo vital como parásitos dentro del hospedador vertebrado, incluyendo al humano. Una vez establecidos, las diferentes especies de parásito presentan una gran habilidad para suprimir y/o desviar la RI del hospedador de tal forma que la infección es finalmente controlada y tolerada, pero no eliminada (2).

Un grupo importante de parásitos han desarrollado formas de evadir los efectos del complemento; ciertos estadios del tripanosoma Africano, específicamente, procíclicos y epimastigotes que se encuentran en la mosca tsetse, son altamente susceptibles a la vía alterna del complemento (VAC). Sin embargo, en el estadio metacíclico infectivo, despliegan una cubierta gruesa que constituye una barrera física protectora contra el complejo de ataque a la membrana (MAC), y al mismo tiempo cambian

Tabla 1. Mecanismos utilizados por algunos parásitos para evadir la respuesta inmune.

Parásitos	Principales estrategias de evasión	Resultado	Referencias
<i>Trypanosoma brucei</i>	Variación antigénica por VSG	Evasión de la RI	(4-6)
	Alteración en células T y B	Inmunosupresión	(7)
	Activación anormal de macrófagos	Macrófago anómalo	(8)
	Cambios en citocinas producidas por CD8 ⁺	T no responde	(3)
	Producción de un tipo de GP63	Resistencia a C	(9)
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Aumento en la actividad fagocítica	>T CD8 ⁺ y < TDR y TIR	(15)
	Anergia de células T	Inmunosupresión	(14)
	Producción de IgM bloqueadora	Bloquea IgG inhibidores	(13)
	Produce mucina que induce anergia de células T humanas	Suprime la respuesta de T, que es revertida por IL-2.	(16)
<i>Giardia lamblia</i>	Variación antigénica por VSP	Evasión de la RI	(18, 19)
<i>Entamoeba histolytica</i>	Inactiva el complemento	Evade la VAC	(22, 23)
	Elimina complejos Ag-Ac de su cubierta	Evade RI	(24)
	Supresión de IMC	Inmunosupresión	(25-27)
	Degradación de Acs por proteasas	Evade respuesta humoral	(20)
	Liberación de productos que actúan sobre macrófagos; produce PG2	Incapacita función de macrófago	(28)
	Induce citocinas Th1	Modula la RI	(28)
<i>Plasmodium falciparum</i>	Variación antigénica y/o polimorfismo	Evasión de la RI	(31, 32)
	Adherencia de eritrocitos infectados al endotelio vascular	Evita destrucción en bazo	(31, 32)
	Formación de anticuerpos bloqueadores	Bloquea Acs que inhiben la invasión de RBCs	(34)
	Mimetismo molecular	Altera reconocimiento inmune	(35)
	Anergia de células T	Inmunosupresión	(36)
Ligandos peptídicos alterados	Altera funciones de células T de memoria	(38)	

Tabla 1. (Continuación)

Parásitos	Principales estrategias de evasión	Resultado	Referencias
<i>Toxoplasma gondii</i>	Formación de quistes, localización en sitios anatómicos inmunoprivilegiados Creación de vacuola parasitófora Cambio de antígenos durante diferenciación Regulación negativa de MHC clase II Estimulación de moléculas antiinflamatorias del hospedador Bloqueo de la transcripción de NFκB, fosforilación de MAPK, activación de STAT3	Evitar la RI Permite a taquizoitos residir y multiplicarse Evasión de RI Reduce presentación de Ag a T Control de la infección Mantener una relación H/P estable	(40) (39) (40) (42) (43, 44) (45)
<i>Leishmania</i>	Previene la producción de IL-12 en macrófago Infecta macrófagos sin producir IL-1 Induce células T supresoras Péptidos repetitivos Inhibición de formación de fagolisosoma y enzimas proteolíticas del lisosoma	Bloquea la respuesta Th1 protectora Defectos en IMC Evaden RI Interfieren con maduración normal de una RI efectiva Evade los procesos proteolíticos en macrófago	(50) (54) (55) (57) (46)
<i>Schistosoma</i>	Inducción de anticuerpos bloqueadores por los Ags de los huevecillos El tegumento del parásito adsorbe antígenos del hospedador (Ags de eritrocitos, clase I del MHC, complemento e Ig) Cambios estructurales en el tegumento	Bloquea la acción letal de IgE y subclases de IgG Su disfraz le permite evadir la RI Evasión de la RI	(62) (59) (61)
<i>Cysticercus cellulosae</i>	Producción de anexina B por <i>T. solium</i> causa apoptosis de eosinófilos	Prevención de ataque inmune por el hospedador	(63)

Abreviaturas: VSG, variantes glicoproteicas de superficie; RI, respuesta inmune; GP63, glicoproteína 63; C, complemento; TDR, respuesta timo dependiente; TIR, respuesta timo independiente; IL, interleucina; VSP, variantes proteicas de superficie; VAC, vía alterna del complemento; Ag-Ac, antígeno-anticuerpo; IMC, inmunidad mediada por células; PG, prostaglandina; RBC, eritrocitos; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; H/P, hospedador/parásito; Ig, inmunoglobulina.

de formas antigénicamente distintas a nivel de las glicoproteínas de superficie, lo que constituye el fenómeno conocido como variación antigénica, que permite la evasión inmune, dando como resultado una serie de olas de parasitemia. Los tripanosomas Africanos tienen en su superficie una glicoproteína que cubre al parásito (VSG), y que es inmunodominante para la respuesta de anticuerpo (Ac). El parásito tiene *cassettes* de genes VSGs que le permite regular cambios de diferentes glicoproteínas. El hospedador monta una RI frente al VSG¹ actual, pero el parásito cambia a VSG². Los parásitos que expresan el VSG² escapan la detección por Ac¹, por lo que son capaces de replicar y continuar la infección hasta que un nuevo Ac² se forma en contra del VSG². El proceso se repite, permitiendo que el parásito sobreviva por meses o años (3). El genoma de *Trypanosoma brucei* contiene cientos de genes VSG, de los cuales solamente expresa uno a la vez (4-6). Además, el parásito presenta otros mecanismos que le permiten soslayar la RI del hospedador, como: activación de macrófagos, comenzando una serie de eventos que dan como resultado una inmunosupresión (7); cambio en el patrón de citocinas producidas por la célula T e iniciado por el macrófago activado (8), y producción de una glicoproteína (gp)-63 que evade el efecto del complemento evitando la lisis del parásito (9).

En la tripanosomiasis americana, se observan propiedades parecidas. En *Trypanosoma cruzi*, el epimastigote del vector es susceptible a la VAC, mientras que el tripomastigote infectivo extracelular es resistente. Esta propiedad se debe a que el tripomastigote posee una gp160 que es homóloga a la proteína reguladora del complemento DAF (*decay accelerating factor*); en la misma forma que este factor, la gp160 se une a C3b e inhibe la captación de miembros subsecuentes de la cascada del complemento, previniendo la formación de la convertasa y lisis del parásito. Además, el enlace de C3b a la gp160 permite a una proteasa del parásito degradar a este complejo, lo cual puede

representar un mecanismo para evitar la lisis, así como la opsonización mediada por complemento (10). Es interesante mencionar que, cuando los epimastigotes son transfectados con la gp160 se vuelven resistentes a la lisis mediada por complemento (11). Asimismo, los animales infectados experimentalmente con *T. cruzi* muestran una activación policlonal que puede ser responsable de las anomalías en la síntesis y secreción de inmunoglobulinas (Igs) que han sido reportadas durante la infección en humanos con *T. cruzi* (12). Se ha observado que *T. cruzi* aumenta su resistencia a la eliminación mediada por Ac, durante su interacción con el SI del hospedador. Se ha propuesto que la IgM formada se enlaza a la superficie de los tripomastigotes e interfiere con el enlace de anticuerpos IgG inhibidores, previniendo así su eliminación (13). En relación a la inmunidad mediada por células (IMC), se ha descrito también una supresión mediada por células T (14), asociada con un aumento en la actividad fagocítica (15). Otro mecanismo de evasión de *T. cruzi* lo lleva a cabo a través de una glucosilfosfatidilinositol (GPI) anclada a la mucina (AgC10) que se une al macrófago e induce la secreción de interleucina (IL)-1 β pero no de IL-12 o factor de necrosis tumoral (TNF)- α , esenciales para la protección de la enfermedad de Chagas (16). Además, el tripomastigote de *T. cruzi* expone una fosfatidilserina que dispara una vía de señalamiento del factor de crecimiento transformante (TGF)- β que conduce a la desaparición de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) en los macrófagos infectados. Esta desactivación del macrófago favorece la supervivencia del parásito intracelular y puede ser una característica común de parásitos intracelulares obligatorios que tienen que enfrentarse a macrófagos activados (17).

Giardia lamblia presenta un mecanismo de evasión de la RI semejante al de los tripanosoma Africanos, a través de variantes proteicas específicas de superficie (VSP) que cambian de acuerdo a la presión selectiva que le

impone seguramente el huésped. El gran número de genes VSP le permite al parásito infectar un variado número de hospederos, y la variación antigénica expandir el rango de hospedadores del parásito (18, 19).

El protozooario *Entamoeba histolytica* produce normalmente una infección no patogénica en el intestino. Sin embargo, bajo determinadas circunstancias invade la superficie de las mucosas y en casos severos tejidos del hospedero, lo que resulta en el desarrollo de abscesos hepáticos. Estos eventos se han asociado con la capacidad citolítica que daña las células y tejidos del hospedador. Las proteasas que secreta degradan la IgG e IgA importantes para la protección, particularmente a nivel intestinal, donde la IgA secretora juega un papel relevante (20). La amiba activa la VAC (21); no obstante, escapa del efecto lítico del complemento y de la respuesta inflamatoria cuando invade los tejidos del hospedador por medio de moléculas reguladoras, y por inactivación de C3a y C5a (22, 23). Además, tiene una forma de escapar del efecto lítico dependiente de anticuerpo, polarizando las globulinas depositadas sobre su superficie hacia la región uroide, donde son espontáneamente liberadas como agregados moleculares (24). Asimismo, suprime la IMC que parece ser responsable de la protección en casos de amibiasis extraintestinal (25). Durante la invasión por *E. histolytica* el parásito parece controlar la RI modulando la función y el grupo de citocinas liberadas por los macrófagos y células T, con el propósito de lograr su supervivencia (26, 27). La amiba además produce prostaglandina E2, la cual en el macrófago aumenta los niveles de cAMP, disparando la vía de la fosfocinasa A, que a su vez inhibe la expresión de moléculas sobre la superficie del macrófago y la liberación por las células T de citocinas Th1, como IL-2 e IFN- γ , pero no de las citocinas Th2 (28).

Plasmodium despliega uno de los modelos más sofisticados para evadir la RI. Las variantes antigénicas del parásito no se

encuentran sobre la superficie del parásito, sino en la superficie de las células en donde *P. falciparum* se multiplica, el eritrocito. Los antígenos residen en proteínas grandes (220-350 kDa) denominadas colectivamente como PfEMP1 (*P. falciparum*-infected erythrocyte membrane protein 1), que son codificadas por genes denominados *var* (29, 30). Estas proteasas son secretadas por el parásito y encuentran su camino hacia la membrana del eritrocito, donde se concentran en estructuras que se conocen como botones (*knobs*). Estos botones se adhieren al endotelio vascular y evitan que los eritrocitos infectados sean destruidos en el bazo. Aunque este artificio evita su eliminación en dicho órgano, no impide que los botones sean reconocidos por el SI; no obstante, el *Plasmodium* usa la variación antigénica del PfEMP1 para minimizar las consecuencias de este ataque. (31, 32). El *Plasmodium* posee antígenos con repeticiones múltiples que pueden disminuir la maduración y afinidad de los anticuerpos al actuar como superantígenos e inducir una respuesta humoral policlonal T independiente (33). Una proteína de la superficie del merozoito (MSP-1) induce anticuerpos bloqueadores que se enlazan a la MSP-1, e impiden el enlace de anticuerpos con capacidad inhibidora (34). El mimetismo molecular que exhibe el parásito puede modular la RI celular, la liberación de citocinas y estar involucrado en alguna de las manifestaciones patológicas. La GPI se ancla a las MSPs e induce en macrófagos un aumento del TNF- α e IL-1, responsables de la fiebre y la producción de proteínas de fase aguda (35). Se ha reportado que algunos antígenos del *Plasmodium* pueden inducir inmunosupresión, aunque se desconocen los mecanismos responsables (36); no obstante, se ha sugerido que la acumulación en macrófagos de hemozoina producida por el parásito puede, en parte, inhibir sus funciones accesorias (37). Un estudio de la RI frente al circumesporozoito (CSP) insinúa que algunas cepas de *P. falciparum* contienen variantes del CSP, las cuales previenen el enlace

del epítipo original que reconocen las células T, a las moléculas del sistema principal de histocompatibilidad (MHC), alterando las funciones efectoras de la célula T de memoria (38). Esto adquiere relevancia si consideramos que los linfocitos T citotóxicos y la respuesta de memoria parecen ser esenciales para la protección y la inmunidad de larga duración, respectivamente.

En otras infecciones parasitarias como la toxoplasmosis, el parásito se adhiere a las células del hospedador por medio de glucosaminoglicanas y las invade; el parásito permanece dentro de la vacuola parasitófora, alterándola de manera significativa al insertarle proteínas a través de la membrana, y previniendo que se fusione con el sistema vesicular de la célula del hospedador y en consecuencia de acidificarla o fusionarse con los lisosomas. El parásito se divide y las nuevas generaciones abandonan la célula para invadir otras (39). El *Toxoplasma* persiste a pesar de un SI funcional, debido a su capacidad de activar una RI adquirida intensa durante la fase aguda, que elimina la mayoría de los taquizoitos y que los obliga a una conversión hacia el bradizoito que se enquista y permanece predominantemente en el cerebro. Durante esta conversión de estadio, tiene lugar un cambio dramático en la composición antigénica. La expresión de antígenos estadio específicos es uno de los mecanismos claves por medio de los cuales el parásito se establece y mantiene de manera óptima (40). De igual manera, *T. gondii* tiene la capacidad de bloquear la respuesta potente del IFN- γ , y esto puede constituir uno de los mecanismos principales que le permiten sobrevivir en el hospedador (41). Asimismo, el parásito interfiere con la expresión de moléculas de clase II del MHC, lo que puede contribuir a la supervivencia intracelular y establecimiento de una infección persistente (42). Estudios en modelos in vitro e in vivo han demostrado la importancia del balance de las citocinas pro- (IL-12) y antiinflamatorias (IL-10) en el control de la infección por *Toxoplasma* (43). Si bien, una parte

de las manifestaciones clínicas del padecimiento es el resultado de la destrucción tisular directa por el parásito, los cambios inmunopatológicos mediados por las citocinas pueden también contribuir a la progresión de la enfermedad. Mientras que la IL-12 es importante en la iniciación de una IMC fuerte y efectiva frente a los taquizoitos, la IL-10 parece modular la síntesis tanto de la IL-12 como del IFN- γ , evitando una RI excesiva que pueda causar en el hospedador una inflamación extensa y daño tisular (44). Asimismo, el parásito ejerce en el macrófago, efectos marcados sobre la cascada de señales del factor nuclear- κ B (NF- κ B) y la proteincinasa activada por mitógenos (MAPK). El balance entre la activación e interferencia con el señalamiento proinflamatorio posiblemente refleja la necesidad de alcanzar un nivel apropiado de inmunidad que permite al hospedero y parásito mantener una relación estable (45).

La infección por *Leishmania* requiere de mecanismos que le permitan al parásito replicar en el hospedador y resistir, al menos inicialmente, los SIs innatos y adquiridos. Para lograrlo, el parásito invade los macrófagos del mamífero por medio de endocitosis mediada por receptores. El protozoario se multiplica en el pH bajo de los endolisosomas ricos en aminoácidos, a los cuales su organismo se adapta (46), y desde donde modulan el comportamiento de la célula para asegurar su supervivencia y determinar el progreso de la enfermedad (47). En los macrófagos infectados, las lipofosfoglicanas del parásito reducen la actividad de la proteincinasa C y proteintirosin cinasas, ocasionado una atenuación de la activación inmune inducida por IFN- γ (48). Otros efectos sobre el SI incluyen una reducción en los niveles de IL-12 producida por los macrófagos (49, 50), y cantidades elevadas de TGF- β e IL-10 elaboradas por macrófagos y células T (51). Las especies de *Leishmania* pueden utilizar catepsinas para activar al TGF- β , y aumentar su concentración para modular la respuesta local de iNOS y los niveles de arginasa, lo que les proporciona

ventajas para sobrevivir (52, 53). La IL-1 es un mediador importante en la RI del hospedador en contra de desafíos por microorganismos, ya que la citocina proporciona una señal obligada durante la activación de las células T. *L. donovani* tiene la capacidad de evadir y suprimir la respuesta de IL-1 por el macrófago, lo cual puede estar relacionado con los defectos de la IMC que tienen lugar durante la infección con el parásito (54). Además, se ha postulado que *Leishmania* induce la presencia de células CD4⁺ supresoras que son necesarias para regular negativamente la inducción y expansión de células CD8⁺ protectoras (55). En este sentido, se ha involucrado a las células T reguladoras (T regs) CD4⁺CD25⁺ en la regulación de la RI frente a agentes infecciosos. La acumulación de estas T regs en sitios de infección crónica es responsable de la persistencia del patógeno, una situación que es necesaria para el mantenimiento a largo plazo de la respuesta de memoria (56). La *Leishmania* posee péptidos repetidos, uno de los cuales, el octámero p183 sintético, agrava el padecimiento al inducir células Th2, preferentemente en ratones BALB/c que son susceptibles. Las células del ganglio linfático de ratones inmunizados y estimulados con este péptido proliferan intensamente, particularmente células T CD4⁺, restringidas a moléculas de clase II del MHC, que secretan IL-4 pero escasa IL-2 e IFN- γ . Los ratones BALB/c inoculados con el péptido p183 y posteriormente desafiados con *L. major* desarrollan una enfermedad exacerbada significativamente (57). Además, *L. donovani* suprime en el macrófago, la expresión de moléculas de clase I y II del MHC. La supresión de los productos de los genes del MHC correlaciona con la duración e intensidad de la infección y no puede ser superada por la administración de IFN- γ . En consecuencia, *L. donovani*, trastorna una función crítica del macrófago que es necesaria para la inducción de la inmunidad mediada por linfocitos T (58).

La larga vida de los helmintos dentro de los hospedadores mamíferos indica que los

parásitos han desarrollado mecanismos sofisticados para evadir los efectos citotóxicos de la RI (59). Así, eluden los efectos del complemento sérico a través de inhibidores moleculares de la activación, y la capacidad que tienen para adquirir proteínas reguladoras sobre su superficie. El quiste hidatídico de *Echinococcus granulosus* se cubre con la proteína reguladora del complemento, el factor H del hospedador, y evita el efecto del complemento (60).

Los esquistosomas viven en la sangre, con residencia final en las venas que drenan el intestino grueso (*Schistosoma mansoni*), intestino delgado (*S. japonicum*) o la vejiga urinaria (*S. haematobium*). Su presencia induce la formación de anticuerpos que con la ayuda de macrófagos y eosinófilos protegen al hospedador de la infección por otros invasores, pero son incapaces de dañar a los gusanos ya establecidos. Los parásitos residentes se cubren con proteínas del hospedador para evadir la RI, como antígenos de grupo sanguíneo ABO o moléculas de clase I o II del MHC, evitando de esta manera ser reconocidos (59). Los anticuerpos en el suero de hospedadores infectados fallan a enlazarse a la superficie de los parásitos viables, aunque se enlazan fuertemente a los muertos, indicando que los primeros son capaces de modular su estructura a nivel de superficie de tal manera de prevenir su reconocimiento (61). En relación con este hallazgo, se ha reportado en un modelo de citotoxicidad dependiente de eosinófilos y mediado por IgG (ADCC), el papel de anticuerpos IgM (que no tienen actividad citotóxica) que bloquean la respuesta efectora de la IgG, pero no de IgE, sobre la superficie de blancos definidos; en un estudio realizado en niños clasificados como resistentes o susceptibles a reinfección, se encontró que en el suero de los primeros los niveles de anticuerpos IgM eran significativamente más elevados que en los resistentes (62).

Los metacéstodos de *Taenia solium* producen una anexina B1, cuyo gen ha sido

clonado. Las anexinas son una familia de proteínas que enlazan fosfolípidos en un proceso dependiente de calcio. En el parásito, la anexina se detecta en la capa que rodea el infiltrado granulomatoso del hospedador infectado. La anexina B1 se une a la superficie extracelular de los eosinófilos humanos y produce un flujo de calcio hacia la célula, que causa apoptosis, lo cual puede constituir una estrategia novedosa de los metacéstodos para prevenir el ataque inmune del hospedador (63).

En estudios *in vitro* se ha demostrado que la larva infecciosa o la microfilaria viable de *Brugia malayi* inducen la activación de células NK con secreción de citocinas durante las primeras 24 h, específicamente IFN- γ y TNF- α ; las microfilarias inducen la producción de IL-4 e IL-5, y finalmente apoptosis, lo cual puede proporcionar un mecanismo adicional de regular negativamente la RI del hospedador (64).

Conclusiones

La RI que se presenta después de una infección parasitaria es compleja. El organismo infectado desplaza todos los elementos de la inmunidad innata y adquirida con el propósito de eliminar al parásito. Por otra parte, el parásito trata de sobrevivir y para ello necesita no eliminar a su hospedador, lo cual implicaría su suicidio, por lo que intenta eludir la RI, de tal forma de establecer un equilibrio. En este proceso, tienen lugar una serie de eventos que el hospedador activa y donde están implicados sistemas de reconocimiento del agresor y activación de células y factores humorales, con el propósito de eliminar al parásito. Inicialmente estos dispositivos son iguales para cualquier microorganismo invasor; sin embargo, si el parásito resiste, el hospedador desarrolla nuevos elementos de la RI, los cuales van dirigidos de manera más específica hacia el agresor. No obstante, en muchos casos el parásito desarrolla asimismo formas de soslayar estos dispositivos, los cuales se describen brevemente en este artículo, y que le permiten

subsistir y desarrollar infecciones crónicas. Cuando todos estos intentos de eliminar al parásito o alcanzar un equilibrio en la relación hospedador/parásito fallan, el primero fallece.

Correspondencia: Dr. Librado Ortiz-Ortiz, e-mail: orlizfl@hotmail.com

Referencias

1. Zambrano-Villa, S., Rosales-Borjas, D., Carrero, J.C., Ortiz-Ortiz, L. 2002. How protozoan parasites evade the immune response. *Trends Parasitol.* 18:271-278.
2. Pfaff, A.W., Candolfi, E. 2003. Immune responses to protozoan parasites and its relevance to diagnosis in immunocompromised patients. *Eur. J. Protistol.* 39:428-434.
3. Donelson, J.E., Hill, K.L., El-Sayed, N.M.A. 1998. Multiple mechanisms of immune evasion by African trypanosomes. *Mol. Biochem. Parasitol.* 91:51-66.
4. Pays, E., Vanhamme, L., Pérez-Morga, D. 2004. Antigenic variation in *Trypanosoma brucei*: facts, challenges and mysteries. *Curr. Opin. Microbiol.* 7:369-374.
5. Taylor, J.E., Rudenko, G. 2006. Switching trypanosome coats: what's in the wardrobe? *Trends Genet.* 22:614-620.
6. van der Ploeg, L.H.T. 1987. Control of variant surface antigen switching in trypanosomes. *Cell* 51:159-161.
7. Darji, A., Beschin, A., Sileghem, M., et al. 1996. *In vitro* stimulation of immunosuppression caused by *Trypanosoma brucei*: active involvement of gamma interferon and tumor necrosis factor in the pathway of suppression. *Infect. Immun.* 64:1937-1943.
8. Paulnock, D.M., Collier, S.P. 2001. Analysis of macrophage activation in African trypanosomiasis. *J. Leukoc. Biol.* 69:685-690.
9. El-Sayed, N.M., Donelson, J., E. 1997. African trypanosomes have differentially expressed genes encoding homologues of the *Leishmania* GP63 surface protease. *J. Biol. Chem.* 272:26742-26748.
10. Tambourgi, D.V., Kipnis, T.L., da Silva, W.D. et al. 1993. A partial cDNA clone of trypomastigote decay-accelerating factor (T-DAF), a developmentally regulated complement inhibitor of *Trypanosoma cruzi*, has genetic and functional similarities to the human complement inhibitor DAF. *Infect. Immun.* 61:3656-3663.
11. Norris, K.A. 1998. Stable transfection of *Trypanosoma cruzi* epimastigotes with the trypomastigote-specific complement regulatory protein

- cDNA confers complement resistance. *Infect. Immun.* 66:2460-2465.
12. Ortiz-Ortiz, L., Parks, D.E., Rodríguez, M. Weigle, W.O. 1980. Polyclonal B lymphocyte activation during *Trypanosoma cruzi* infection. *J. Immunol.* 124:121-124.
 13. García, I.E., Lima, M.R., Marinho, C.R. et al. 1997. Role of membrane-bound IgM in *Trypanosoma cruzi* evasion from immune clearance. *J. Parasitol.* 83:230-233.
 14. Ramos, C., Schadtler-Siwon, I., Ortiz-Ortiz, L. 1979. Suppressor cells present in the spleens of *Trypanosoma cruzi*-infected mice. *J. Immunol.* 122:1243-1247.
 15. Ortiz-Ortiz, L., Ortega, T., Capín, R. Martínez, T. 1976. Enhanced mononuclear phagocytic activity during *Trypanosoma cruzi* infection in mice. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 50:232-242.
 16. de Diego, J., Punzón, C., Duarte, M., Fresno, M. 1997. Alteration of macrophage function by a *Trypanosoma cruzi* membrane mucin. *J. Immunol.* 159:4983-4989.
 17. Damatta R.A., Seabra, S.H., Deolindo, P., et al. 2007. *Trypanosoma cruzi* exposes phosphatidylserine as an evasion mechanism. *FEMS Microbiology Letters* 266:29-33.
 18. Singer, S.M., Elmendorf, H.G., Conrad, J.T., Nash, T.E. 2001. Biological selection of variant-specific proteins in *Giardia lamblia*. *J. Infect. Dis.* 183:119-124.
 19. Nash, T.E. 2002. Surface antigenic variation in *Giardia lamblia*. *Mol. Microbiol.* 45:585-590.
 20. Que, X., Reed, S.L. 1997. The role of extracellular cysteine proteinases in pathogenesis of *Entamoeba histolytica* invasion. *Parasitol. Today* 13:190-194.
 21. Ortiz-Ortiz, L. 1978. Activation of the alternative pathway of complement by *Entamoeba histolytica*. *Clin. Exp. Immunol.* 34:10-18.
 22. Hamelmann, C., Urban, B., Foerster, B., Horstmann, R.D. 1993. Complement resistance of pathogenic *Entamoeba histolytica* mediated by trypsin-sensitive surface component(s). *Infect. Immun.* 61:1636-1640.
 23. Gutiérrez-Kobeh, L., Cabrera, N., Pérez-Montfort, R. 1997. A mechanism of acquired resistance to complement-mediated lysis by *Entamoeba histolytica*. *J. Parasitol.* 83:234-241.
 24. Calderón, J., Muñoz, M.L., Acosta, H.M. 1980. Surface redistribution and release of antibody-induced caps in *Entamoebae*. *J. Exp. Med.* 151:184-193.
 25. Ortiz-Ortiz, L., Zamacona, G., Sepúlveda, B., Capín, N.R. 1975. Cell-mediated immunity in patients with amebic abscess of the liver. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 4:127-134.
 26. Ghosh, P.K., Castellanos-Barba, C., Ortiz-Ortiz, L. 1995. Intestinal amebiasis: cyclic suppression of the immune response. *Parasitol. Res* 81:475-480.
 27. Talamas-Rohana, P., Schlie, Guzmán, M.A., Hernández-Ramírez, V.I., Rosales-Encina, J.L. 1995. T-cell suppression and selective in vivo activation of TH2 subpopulation by the *Entamoeba histolytica* 220-kilodalton lectin. *Infect. Immun.* 63:3953-3958.
 28. Betz, M., Fox, B.S. 1991. Prostaglandin E2 inhibits production of TH1 lymphokines but not of TH2 lymphokines. *J. Immunol.* 146:108-113.
 29. Smith, J.D., Chitnis, C.E., Craig, A.G. et al., 1995. Switches in expression of *Plasmodium falciparum* var genes correlate with changes in antigenic and cytoadherent phenotypes of infected erythrocytes. *Cell* 82:101-110.
 30. Su, X.-Z., Heatwole, V., Wertheimer, S.P., et al., 1995. The large diverse gene family var encodes proteins involved in cytoadherence and antigenic variation of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *Cell* 82:89-100.
 31. Mota, M.M., Jarra W., Hirst, E. et al. 2000. *Plasmodium chabaudi*-infected erythrocytes adhere to CD36 and bind to microvascular endothelial cells in an organ-specific way. *Infect. Immun.* 68:4135-4144.
 32. Craig, A., Scherf, A. 2001. Molecules on the surface of the *Plasmodium falciparum* infected erythrocyte and their role in malaria pathogenesis and immune evasion. *Mol. Biochem. Parasitol.* 115:129-143.
 33. Ramasamy, R. 1998. Molecular basis for evasion of host immunity and pathogenesis in malaria. *Biochem. Biophys. Acta* 1406:10-27.
 34. Nwuba, R.I., Sodeinde, O., Anumudu, C.I., et al. 2002. The human immune response to *Plasmodium falciparum* includes both antibodies that inhibit merozoite surface protein 1 secondary processing and blocking antibodies. *Infect. Immun.* 70:5328-5331.
 35. Schofield, L. Hackett, F. 1993. Signal transduction in host cells by a glycosylphosphatidylinositol toxin of malaria parasites. *J. Exp. Med.* 117:145-153.
 36. Cheresch, D.A., Haynes, D.H., Distasio, J.A. 1984. Interaction of an acute phase reactant, alpha 1-acid glycoprotein (orosomucoide), with the lymphoid cell surface: a model for non-specific immune suppression. *Immunology* 51:541-548.
 37. Morakote, N., Justus, D.E. 1988. Immunosuppression in malaria: effect of hemozoin produced by *Plasmodium berghei* and *Plasmodium falciparum*. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 86:28-34.
 38. Plebansky, M., Lee, E.A.M., Hill, A.V.S. 1997. Immune evasion in malaria: altered peptide ligands of the circumsporozoite protein. *Parasitology* 115:S55-S66.
 39. Sacks, D., Sher, A. 2002. Evasion of innate immunity by parasitic protozoa. *Nature Immunol.* 3:1041-1047.
 40. Kim, S.-K., Boothroyd, J.C. 2005. Stage-specific expression of surface antigens by *Toxoplasma gondii* as a mechanism to facilitate parasite persistence. *J. Immunol.* 174:8038-8048.
 41. Kim, S.-K., Fouts, A.E., Boothroyd, J.C. 2007. *Toxoplasma gondii* dysregulates IFN- γ -inducible gene

- expression in human fibroblasts: insights from a genome-wide transcriptional profiling. *J. Immunol.* 178:5154-5165.
42. Lüder, C.G.K., Walter, W., Beberle, B., et al. 2001. *Toxoplasma gondii* down-regulates MHC class II gene expression and antigen presentation by murine macrophages via interference with nuclear translocation at STAT1. *Eur. J. Immunol.* 31:1475-1484.
43. Aldebert, D., Durand, F., Mercier, C., et al. 2007. *Toxoplasma gondii* triggers secretion of interleukin-12 but low level of interleukin-10 from the TPH-1 human monocytic cell line. *Cytokine* 37:206-211.
44. Denkers, E.Y., Gazzinelli, R.T. 1998. Regulation and function of T-cell-mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 11:569-588.
45. Denkers, E.Y., Butcher, B.A., Del Rio, L., Kim, L. 2004. Manipulation of mitogen-activated protein kinase/nuclear factor- κ B-signaling cascades during intracellular *Toxoplasma gondii* infection. *Immunol. Rev.* 201:191-205.
46. McConville, M.J., de Sousa, D., Saunders, E., et al. 2007. Living in a phagolysosome; metabolism of *Leishmania* amastigotes. *Trends Parasitol.* 23:368-375.
47. Gregory, D.J., Sladek, R., Olivier, M., Matlashewski, G. 2008. Comparison of the effects of *Leishmania major* or *Leishmania donovani* infection on macrophage gene expression. *Infect. Immun.* 76:1186-1192.
48. Olivier, M., Romero-Gallo, B.-J., Matte, C., et al. 1998. Modulation of interferon- γ -induced macrophage activation by phosphotyrosine phosphatases inhibition. *J. Biol. Chem.* 273:13944-13949.
49. Belkaid, Y., Butcher, B., Sacks, D.L. 1998. Analysis of cytokine production by inflammatory mouse macrophages at the single-cell level: selective impairment of IL-12 induction in *Leishmania*-infected cells. *Eur. J. Immunol.* 28:1389-1400.
50. Carrera, L., Gazzinelli, R.T., Badolato, T., et al. 1996. *Leishmania* promastigotes selectively inhibit interleukin 12 induction in bone marrow-derived macrophages from susceptible and resistant mice. *J. Exp. Med.* 183:515-526.
51. Bogdan, C., Rölinghoff, M. 1998. The immune response to *Leishmania*: mechanisms of parasite control and evasion. *Int. J. Parasitol.* 28:121-134.
52. Iniesta, V., Gómez-Nieto, C., Corraliza, I. 2001. The inhibition of arginase by N^w-hidroxy-L-arginine controls the growth of *Leishmania* inside macrophages. *J. Exp. Med.* 193:777-783.
53. Gantt, K.R., Schultz-Cherry, S., Rodríguez, N., et al. 2003. Activation of TGF- β by *Leishmania chagasi*: importance for parasite survival in macrophages. *J. Immunol.* 170:2613-2620.
54. Reiner, N.E. 1987. Parasite-accessory cell interactions in murine leishmaniasis. I. Evasion and stimulus-dependent suppression of the macrophage interleukin-1 response by *Leishmania donovani*. *J. Immunol.* 138:1919-1925.
55. Hill, J.O. 1991. Reduced numbers of CD4⁺ suppressor cells with subsequent expansion of CD8⁺ protective T cells as an explanation for the paradoxical state of enhanced resistance to *Leishmania* in T-cell deficient BALB/c mice. *Immunology* 72:282-286.
56. Belkaid, Y., Rouse, B.T. 2005. Natural regulatory T cells in infectious disease. *Nature Immunol.* 6:353-360.
57. Liew, F.Y., Millott, S.M., Schmidt, J.A. 1990. A repetitive peptide of *Leishmania* can activate T helper type 2 cells and enhance disease progression. *J. Exp. Med.* 172:1359-1365.
58. Reiner, N.E., Ng, W., McMaster, W.R. 1987. Parasite-accessory cell interactions in murine leishmaniasis. II. *Leishmania donovani* suppress macrophage expression of class I and class II major histocompatibility complex gene products. *J. Immunol.* 138:1926-1932.
59. Pearce, E.J., Sher, A. 1987. Mechanism of immune evasion in schistosomiasis. *Contrib. Microbiol. Immunol.* 8:219-232.
60. Díaz, A., Ferreira, A., Sim, R.B. 1997. Complement evasion by *Echinococcus granulosus*: sequestration of host factor H in the hydatid cyst wall. *J. Immunol.* 158:3779-3786.
61. MacDonald, A.S., Araujo, M.I., Pearce, E. J. 2002. Immunology of parasitic helminth infections. *Infect. Immun.* 70:427-433.
62. Khalife, J., Capron, M., Capron, A., et al. 1986. Immunity in human schistosomiasis mansoni. Regulation of protective immune mechanisms by IgM blocking antibodies. *J. Exp. Med.* 164:1626-1640.
63. Yan, H.L., Xue, G., Mel, Q., et al. 2008. Calcium-dependent proapoptotic effect of *Taenia solium* metacestodes annexin B1 on human eosinophils: A novel strategy to prevent host immune response. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 40:2151-2163.
64. Babu, S., Blauvelt, C.P., Nutran, T.b. 2007. Filarial parasites induce NK cell activation, type 1 and type 2 cytokine secretion, and subsequent apoptotic cell death. *J. Immunol.* 179:2445-2456.