

# Respuesta inmune a parásitos

Disney Rosales-Borjas<sup>1</sup>, María A. Arévalo-Rosales<sup>2</sup> Librado Ortiz-Ortiz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Dr. Miguel Oraá, Guanare, Estado Portuguesa, Venezuela,

<sup>2</sup>Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

<sup>3</sup>Instituto 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

## IMMUNE RESPONSE TO PARASITES

### Resumen

Las enfermedades parasitarias constituyen uno de los problemas de salud más importantes en los países en desarrollo. En consecuencia, es necesario conocer la respuesta inmune (RI) que inducen en el hospedador para mejorar el control de estos padecimientos. Los parásitos poseen estructuras antigénicas y ciclos de vida complejos; además, las infecciones generalmente son crónicas, persistiendo por años o aún décadas, lo que influye de manera determinante en la RI, la cual puede producir con frecuencia más trastornos que el mismo parásito, como sucede en la esquistosomiasis, malaria y otras infecciones. En esta revisión se discuten algunos aspectos relevantes de la RI frente a parásitos.

**PALABRAS CLAVE:** Respuesta inmune, parásitos, protozoarios, helmintos

### Abstract

*Parasitic diseases constitute one of the main problems in developing countries. Therefore, the understanding of the immune response (IR) to parasite infections is essential to control these diseases. Parasites possess complex antigenic structures and life cycles; furthermore, infections are generally chronic, often persisting for years or even decades, influencing in an important manner the IR, as evidenced in malaria, schistosomiasis, and other infections. In this review we discuss some relevant aspects of the IR to parasites.*

**KEY WORDS:** Immune response, parasites, protozoa, helminths

### Introducción

La infección causada por un parásito estimula la respuesta inmune (RI), desde la innata hasta la humoral y celular, lo cual dependerá de cada microorganismo en particular, ya que estos pueden vivir en la sangre, dentro de los eritrocitos o macrófagos, o extracelularmente en intestino, bazo, hígado o músculo. Muchos de ellos pasan a través de ciclos de vida complicados, que pueden incluir migraciones en diferentes partes del hospedador. Otros, como la mayoría de los protozoarios, son transmitidos por un vector,

aunque algunos son adquiridos por ingestión como *Toxoplasma* spp., *Giardia* spp. y *Entamoeba* spp.

La infección parasitaria es controlada por genes dentro o fuera del sistema principal de histocompatibilidad (MHC), por ejemplo, el HLA-B53 protege de la malaria (1); el polimorfismo en *Nramp1* (*natural resistance-associated macrophage protein 1*) controla la susceptibilidad a la invasión de macrófagos por la *Leishmania* spp. (2); genes polimórficos en el cromosoma 5q31-q33, región que incluye a la interleucina (IL)-4 e IL-5, afectan la infección por *Plasmodium falciparum* y *Schistosoma mansoni* (3), mientras

que genes en el cromosoma 1 y 13, región que incluye la familia de las citocinas del factor de necrosis tumoral (TNF), presentan efectos importantes en la susceptibilidad a la infección por *Ascaris* spp. (4).

La RI innata es necesaria para la protección inmediata de infecciones y para organizar la respuesta celular de las células T y B de la RI adquirida o adaptable. Un componente esencial de la RI innata lo instituyen los receptores de reconocimiento para detectar patógenos, de los cuales se han descrito varias familias. La identificación microbiana de estos receptores principia la RI apropiada, incluyendo la captación y muerte de patógenos y/o la iniciación de vías de señalamiento intracelular que culmina en la activación de programas de transcripción de la RI.

La inmunidad adquirida, que constituye la base de la vacunación, se caracteriza por el reconocimiento específico de los antígenos extraños y el desarrollo de memoria hacia estos antígenos. Esta respuesta se clasifica en dos amplias categorías, la humoral y la celular. En general, podemos indicar que la RI humoral es importante en parásitos extracelulares, mientras que la celular está implicada en infecciones por microorganismos intracelulares, aunque la combinación de ambas es la que se presenta con más frecuencia durante las infecciones causadas por estos agentes patógenos.

### **Inmunidad innata**

La RI innata es la primera línea de defensa que detecta la presencia y tipo de infección. En ella participan células fagocíticas y asesinas naturales (NK). La identificación del parásito por células dendríticas foliculares determina el fenotipo de la respuesta adquirida. Por largo tiempo se le consideró como inespecífica y como función principal se le adjudicó la captación y digestión de estos organismos. Sin embargo, en los últimos años ha quedado claro que la inmunidad natural ostenta una especificidad considerable y es capaz de distinguir estructuras conservadas, las cuales son compartidas por un grupo importante de microorganismos. El examen que lleva a cabo la respuesta innata recae en un número en crecimiento de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) que identifican modelos moleculares

asociados a patógenos (PAMPs), cuya característica es poseer una estructura altamente conservada, la cual es invariable entre parásitos de una determinada clase, y que son vitales para la virulencia y la supervivencia del patógeno, de modo que estos no la pueden mutar para evadir la RI innata en el humano (5).

Los PRRs incluye una variedad de receptores, entre ellos: colectinas, pentraxinas, depuradores (*scavenger receptors*) en los macrófagos, transmembranales sobre la superficie celular o membranas vacuolares (lectinas de tipo C y receptores de tipo *Toll* o TLR) y sensores citoplásmicos (proteínas NACHT-LRR y helicasas ARN) (6).

### **TLR**

Los TLRs forman una familia de moléculas de reconocimiento que se localizan en la membrana plasmática o el endosoma de las células de mamíferos, y que tienen un papel importante en la identificación de estructuras conservadas presentes sobre los patógenos; en consecuencia su funcionamiento es relevante en la iniciación de la RI innata (7). Además, la activación de la RI innata determina generalmente la RI adquirida. La familia de los TLR, un grupo conservado a través de la evolución de 13 PRRs de mamíferos, 10 de ellos encontrados en humanos, nos ilustra de cómo la inmunidad innata y la adquirida son dependientes mutuamente (8). Los TLRs son proteínas transmembranales de tipo I caracterizadas por un dominio intracelular que tiene homología con el de los receptores para IL-1 (IL-1R), denominado TIR (Toll-IL-1R), y que son expresados por células inmunes innatas (células dendríticas, macrófagos y NK), células de la inmunidad adquirida (linfocitos T y B) y células no inmunes (células epiteliales y endoteliales, fibroblastos) (9, 10). La homología que existe entre la porción intracitoplásmica de los TLRs y el IL-1R, sugiere que podrían compartir una vía de señalización intracelular. En efecto, algunos de estos receptores utilizan una cascada de excitación similar que culmina en la estimulación de los factores de activación nuclear NF- $\kappa$ B y AP-1 (11).

El protozooario *Trypanosoma cruzi* posee una molécula Tc52 capaz de enviar señales a través del TLR2, ocasionando que las células dendríticas

maduren, secreten quimiocinas y desencadenen la RI innata del hospedador. Además, el ADN de *T. cruzi* provoca la producción de citocinas proinflamatorias a través del TLR9, que favorece una respuesta de células T de ayuda (Th) 1, con niveles elevados de IL-12 e interferón (IFN)- $\gamma$  (12). Opuestamente, el mismo TLR2 en *S. mansoni*, provoca el inicio del desarrollo de células dendríticas maduras capaces de inducir una réplica de células T reguladoras (Tregs), caracterizada por niveles elevados de IL-10, que resuelven la inmunopatología (13). En consecuencia, los TLRs en ciertas y determinadas condiciones favorecen la expresión de una variedad de citocinas que subsecuentemente amplifican la RI innata y dirigen la RI adquirida.

TLR2, TLR4 y TLR9 reconocen productos del eritrocito infectado con *P. falciparum* (PfRBC). TLR9 enlaza la forma cristalizada de hemo liberado por *P. falciparum*, denominado hemozoina, y produce TNF, IL-6 e IL-12. Recientemente se ha descrito que la infección de ratones con *Plasmodium yoelii* activa las células Tregs, ocasionando un aumento en su función supresora. Es decir, los parásitos de la malaria requieren de TLR9 para activar a las células Tregs y en esta forma evadir la respuesta inmunitaria (14).

Los TLRs, junto con el receptor depurador CD36 y otros PRRs, tienen un papel importante en la activación de células dendríticas, que a su vez regulan positivamente moléculas coestimulantes, presentan antígeno a las células T y secretan citocinas que modulan la RI adquirida (15).

En *Toxoplasma gondii* se han aislado glucosilfosfatidilinositoles (GPIs), así como glucanas y estructuras de lípidos obtenidos de los GPIs, que excitan un gen en células de ovario del hámster Chino que favorece la expresión de TLR2 y TLR4. Lo interesante es que macrófagos de ratones deficientes en TLR2/4 no responden a los GPIs formando TNF- $\alpha$ , como lo hacen las células de animales normales, y son más susceptibles a morir cuando se desafían con *T. gondii* (16). Se ha identificado también una molécula derivada del *T. gondii* que es reconocida por el TLR11, y que contribuye a la resistencia a la infección por este parásito. El ligando es una proteína con un secuencia que muestra una homología con la profilina ubicada en otros protozoarios. La profilina activa las células dendríticas a través del

TLR11 generando una respuesta de IL-12 in vitro (17).

### Colectinas

Las colectinas son PRRs solubles que pertenecen a la superfamilia de lectinas de tipo C que contienen colágena (*collagen like lectins*). Las colectinas son proteínas oligoméricas involucradas en un rango de funciones inmunes que incluyen neutralización de virus, eliminación de bacterias, hongos, células apoptóticas y necrosadas; además participan en la regulación negativa de reacciones alérgicas y resolución de procesos inflamatorios. Su estructura básica incluye una región de colágena de triple hélice y una lectina homotrimérica en el carbono terminal o dominio de reconocimiento del carbohidrato (CRD). Los CRDs triméricos pueden identificar carbohidratos o patrones con carga presentes en microbios, alérgenos y células muertas, mientras que la región colágena puede interactuar con moléculas receptoras, presentes en una variedad de células inmunes, y en esta forma iniciar procesos de limpieza o eliminación. Las colectinas humanas intervienen en la RI innata a parásitos; entre ellas nos encontramos con: lectinas que enlazan manosa o MBL, conglutininas, y las asociadas al pulmón, específicamente, las proteínas surfactantes A (SP-A) y D (SP-D) (18).

Un grupo relacionado es el de la ficolinas que se encuentran en varios tejidos. Estas proteínas contienen un dominio tipo colágena y otro de tipo fibrinógeno. Las que tiene el suero son lectinas con una especificidad de enlace para la N-acetilglucosamina (GlcNAc). El dominio de tipo fibrinógeno es responsable del enlace a carbohidratos (19, 20).

La MBL es una proteína del suero que es codificada por el gen *MBL2* localizado en el cromosoma 10, y que principia la RI innata a patógenos microbianos al enlazarse a la superficie de parásitos que tienen GlcNAc o manosa. Cuando el MBL y las ficolinas reconocen al agente infeccioso, activan al complemento a través de la vía de las lectinas por medio de serin proteasas (MASPs), mientras que la SP-A y SP-D siguen otros mecanismos efectores, como opsonización directa, neutralización y aglutinación. Lo anterior limita la infección y al mismo tiempo orquesta la RI adquirida subsiguiente (21, 22).

En el humano, la deficiencia de MBL es la más común entre las inmunodeficiencias congénitas y se ha observado que predispone a infecciones, particularmente en niños e individuos inmunocomprometidos. En una población de Africa se encontró que la vía de la MBL del sistema del complemento, es crítica en la determinación de la susceptibilidad a la infección por *P. falciparum* y manifestación de malaria severa (23). Sin embargo, en un estudio en humanos realizado en Brasil, en una población urbana con epidemia de leishmaniasis visceral, se descubrió que la MBL parecía modificar la progresión del padecimiento, ya que podía favorecer la infección con patógenos intracelulares. En el estudio se evaluó el genotipo para MBL2 y los niveles de MBL en suero, tanto en individuos infectados con *Leishmania chagasi* como en sujetos sanos. Los genotipos con niveles elevados de MBL fueron más frecuentes en individuos con leishmaniasis visceral y en los que presentaron complicaciones clínicas, que en aquellos con infecciones asintomáticas (24).

#### Pentraxinas

Las pentraxinas no se relacionan estructuralmente con las colectinas e incluyen pentraxinas pequeñas como la proteína C reactiva, la proteína amiloide A y la P sérica que se producen en el hígado, y las pentraxinas largas como la PTX3 que se expresan en una variedad de tejidos (25). Estas pertenecen a una superfamilia de proteínas conservadas a través de la evolución, cuyo gen ha sido situado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q21-1q23) (26), caracterizadas por un motivo estructural, el dominio pentraxina. Esta familia de proteínas del suero está formada por cinco subunidades idénticas unidas de una manera cíclica no covalente. Las pentraxinas constituyen un componente esencial de la RI innata, con los reactivos de fase aguda, PCR y proteína amiloide de humanos y ratones. La PCR y la amiloide P pueden funcionar como opsoninas para una variedad de patógenos. Las pentraxinas reconocen residuos de fosforilcolina y/o fosforiletanolamina (27, 28), y activan la vía clásica del complemento (29).

Las infecciones parasitarias frecuentemente resultan en una destrucción de tejidos importante, a medida que los parásitos migran dentro del hospedador. Las reacciones inflamatorias

configuran una característica prominente de muchas enfermedades parasitarias (30). La proteína amiloide del suero tiene funciones de activación de leucocitos muy potentes, incluyendo quimiotaxia, incremento de la adhesión leucocitaria a células endoteliales y fagocitosis aumentada (31). La proteína amiloide A puede, in vitro, inhibir la inducción específica de anticuerpos a antígenos T dependientes, alterando la interacción entre la célula T y el macrófago (32). En un modelo experimental en ratones infectados con *Nippostrongylus brasiliensis* se demuestra que la incitación de una amplificación en la síntesis de reactantes de fase aguda establece una parte integral del componente humoral de la relación hospedador-parásito, aunque se desconoce el impacto de esta interacción (33).

#### Complemento

Las formas más simples de la RI innata están representadas por la presencia de factores solubles preexistentes, que pueden reconocer y destruir parásitos invasores. La vía alterna del complemento forma parte de los mecanismos de protección más antiguos e instituye la primera línea de defensa contra parásitos extracelulares; esta vía esta basada en el movimiento constante de C3b sobre todas las superficies, aunque esta molécula es normalmente inactivada por diferentes factores reguladores del complemento, como el factor H e I. Sin embargo, la superficie de un gran número de parásitos carece de estas proteínas reguladoras y pueden repeler al factor H y entonces degradar a C3b, dando lugar a la iniciación de una serie de eventos que conllevan a la activación de la cascada del complemento y formación del complejo de ataque a la membrana (MAC) (34).

En relación a la vía de las lectinas, los residuos de manosa sobre la superficie de algunos parásitos son reconocidos por proteínas que enlazan mananas, causando la activación del complemento. Independientemente de la vía de activación del complemento, la integración del MAC puede ocasionar la lisis directa del parásito, mientras que la deposición de los componentes del complemento promueve la opsonización de los parásitos por fagocitosis. Además, los fragmentos que se crean durante la activación del complemento son quimiotácticos y atraen células inmunes al sitio de

infección (35).

Entre los PRRs tenemos también a los receptores del complemento, como CR3, involucrado en la adhesión de fagocitos, reconocimiento, migración, activación y eliminación de microbios (36). El CR2 es un receptor que sirve de interfase entre el sistema del complemento y la inmunidad adquirida. Además, actúa como un receptor para otros componentes o activadores de la inmunidad innata; uno de ellos, es el IFN- $\alpha$ , una citocina antiviral que se enlaza a CR2 e induce en células B un componente a partir de sus mARNs. Otros potenciales ligandos de CR2 son ADN y complejos que contienen ADN, como la cromatina, que pudieran estar implicados en enfermedades autoinmunes; en el LES se encuentran niveles aumentados de IFN- $\alpha$  y pérdida de tolerancia a antígenos propios que contienen ADN (37).

#### Lipoproteínas de alta densidad

Existen otros factores solubles que intervienen en la inmunidad innata a parásitos. Se ha descrito la participación de un complejo que contiene lipoproteínas de alta densidad (HDL) que parece haber evolucionado como parte del sistema inmune (SI) innato, y que en parte usa un estado oxidativo potenciado como un forma inespecífica de protección en contra de muchos patógenos, aunque en presencia de un estado inflamatorio sistémico favorece el proceso inflamatorio (38, 39). También, se ha reportado que HDL mediatiza un efecto citolítico sobre tripanosomas Africanos; este complejo, factor lítico de tripanosomas 1 o TLF1, está compuesto de varias apolipoproteínas comunes, así como de una proteína relacionada con haptoglobina (Hpr) (40-42). Otro componente citolítico es el TLF2 que tiene un peso molecular más grande, no parece ser una lipoproteína y es el factor tripanolítico en el suero humano normal (43, 44). Estos TLF son reconocidos por receptores que favorecen su captación y entrada a un componente intracelular ácido, donde se llevan a cabo procesos de oxidación que dañan al parásito (43). Aunque el TLF mata a *Trypanosoma brucei*, las subespecies que infectan al humano, *T.b. gambiense* y *T.b. rhodesiense* son resistentes a este factor, lo cual puede explicarse debido a que estas subespecies no internalizan al TLF, y además producen niveles

elevados de antioxidantes que los protegen de la actividad peroxidasa producida por el TLF. Esta resistencia se encuentra asociada a la expresión de un gen ligado a la resistencia sérica (*SRA*), cuyo producto es homólogo a la variante de una glicoproteína de superficie. La transfección de *SRA* a *T. brucei* le confiere resistencia al suero humano, identificando este gen como esencial para la adaptación de *T.b. rhodesiense* en humanos (45). Otra proteína unida con partículas grandes de HDL, denominada apoL-1, purificada del suero humano o recombinante apoL-1 expresada en células de mamífero, destruyen a *T.b. brucei* (46).

#### Citocinas

Las citocinas son proteínas y glicoproteínas producidas por linfocitos, macrófagos y células dendríticas que afectan el comportamiento de otras células y que participan en la regulación de la RI. La intervención de citocinas en la regulación de la inmunidad celular nos permite crear una matriz para entender como las diferentes poblaciones celulares interactúan para proporcionar una RI innata. En la inmunidad innata destacan la IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-12 y la quimiocina CXCL8. Entre ellas, el TNF- $\alpha$  está involucrado directamente en la inmunidad innata a *T. brucei*, ya que esta citocina se enlaza a una glicoproteína ubicada en el bolsillo flagelar del parásito, el que la endocita ocasionando una pérdida de la capacidad osmoreguladora y lisis. Este efecto es específico ya que no se presenta en los estadios en el insecto, y solo se observa en los parásitos aislados durante los picos de parasitemia. Además, en experimentos en ratones infectados con *T. brucei* donde se neutraliza el efecto del TNF- $\alpha$ , se aprecia un aumento de la parasitemia, aunque la represión de esta citocina parece actuar a nivel de inmunorregulación (47).

Las células NK colaboran de manera importante en la resistencia innata a numerosos parásitos a través de las citocinas que elaboran. Estos linfocitos granulares grandes exhiben varias funciones en común con los linfocitos T, tales como reconocer moléculas de clase I del MHC, mostrar funciones citotóxicas, fabricar IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-5, IL-10 e IL-13, aunque se distinguen de las T porque su desarrollo y función son independientes del reacondicionamiento genético y además por no tener receptores de reconocimiento antigénico. En

infecciones por algunos protozoarios, el control a largo plazo es dependiente claramente de las células T, y la producción temprana de IFN- $\gamma$  por las células NK puede ser un dispositivo relevante, el cual previene que los parásitos abrumen al hospedador antes del desarrollo de la respuesta adquirida. Los mecanismos de resistencia dependientes de las células NK son importantes en numerosos patógenos intracelulares como *Leishmania* spp., *Toxoplasma* spp., *T. cruzi*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium parvum* y *Plasmodium chabaudi*.

La propiedad de las células NK para elaborar IFN- $\gamma$  depende de otros ligandos solubles y enlazados a células. Entre ellos, el TNF- $\alpha$  y la IL-1 son cofactores significativos para la formación de IFN- $\gamma$  durante la toxoplasmosis (48). Asimismo, la coestimulación que tiene lugar en infecciones por *T. gondii* o *T. cruzi* favorecen la expresión de B7, un ligando para la molécula coestimuladora CD28. Las células NK activadas expresan CD28 y su interacción con B7 aumenta la producción de IFN- $\gamma$  mediado por la IL-12 inducida por las células NK, y la resistencia innata a *T. gondii*. Algunos parásitos como *Leishmania donovani*, previenen a los macrófagos infectados a manifestar moléculas coestimuladoras B7-1 y antígeno estable al calor sobre células presentadoras de antígeno (CPA), lo que les permite trastornar las respuestas óptimas de la inmunidad innata y adquirida (49).

La respuesta inicial de las células NK que se observa en un gran número de infecciones parasitarias es desconectada, y en este proceso participan la IL-10 y el factor de crecimiento transformante (TGF)- $\beta$ . La IL-10 puede actuar sobre los macrófagos e inhibir la expresión de la molécula B7 y la producción de TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-12. Además, contribuye a regular la proliferación y diferenciación de células B, cebadas y timocitos (50). El TGF- $\beta$  formado por varios tipos celulares, entre ellos macrófagos y células NK, inhibe la síntesis de IFN- $\gamma$  por las células NK y un aumento de la resistencia de *T. gondii*. Además, la elaboración de IL-10 y TGF- $\beta$  durante infecciones parasitarias puede antagonizar las funciones efectoras de los macrófagos activados con IFN- $\gamma$  y de esta manera incrementar la supervivencia de parásitos intracelulares (51). Hasta la fecha se desconoce si estos eventos son estrategias del parásito para evadir la RI o reflejan un balance de la

respuesta del hospedador para prevenir el desarrollo de una patología inmune.

### Inmunidad adquirida

El control de una enfermedad infecciosa depende del desarrollo y mantenimiento de dispositivos efectores específicos, los cuales requieren el reconocimiento de epitopos derivados del patógeno por células T y B, así como de la selección de los tipos apropiados de células T que organicen las respuestas ejecutoras. Estos dispositivos requeridos para la protección contra una infección determinada son variados y dependerán de las características específicas del parásito, tales como su localización y el número de estadios del ciclo vital dentro del hospedador, y la evasión y estrategias desarrolladas por el parásito.

Los mecanismos inmunes efectores se han clasificado tradicionalmente en dos categorías denominadas inmunidad mediada por células (IMCs) e inmunidad humoral. Actualmente debido al conocimiento de las bases celulares y moleculares de la RI, las respuestas efectoras se dividen en dos categorías basadas en las células T CD4<sup>+</sup> que las regulan. Los dos subgrupos principales de células T, específicamente, Th1 y Th2, producen un gran número de citocinas, aunque son definidos por un grupo único más pequeño. Así, las células CD4<sup>+</sup> Th1 elaboran IL-2, IFN- $\gamma$ , mientras que las Th2 forman IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Las respuestas mediadas por estas células se conocen como de tipo 1 o 2, respectivamente. Las de tipo 1 se asocian con la activación de células por IFN- $\gamma$ , la inducción de actividad citolítica por células T CD8<sup>+</sup> y la producción de anticuerpos fijadores de complemento. Las de tipo 2 se relacionan con un nivel elevado de anticuerpos neutralizantes, anticuerpos unidos a células, activación de células cebadas, eosinofilia, y supresión de las de tipo 1. La RI asociada a parasitismo puede echar mano de múltiples mecanismos efectores para eliminar al parásito, que algunas veces incluyen tipo 1 y 2. Estas pueden operar al mismo tiempo, durante diferentes estadios del ciclo celular, o en lugares distintos. El conocimiento de estos mecanismos efectores es necesario para el desarrollo de terapias efectivas en contra de las enfermedades parasitarias (52).

### Parásitos intracelulares

Un gran número de protozoarios distintos 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 (53).

Los parásitos intracelulares usan distintas estrategias para sobrevivir dentro de las células. El tripomastigote de *T. cruzi* expone una fosfatidilserina que dispara una vía de señalamiento del TGF que conduce a la desaparición de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) en los macrófagos infectados (54). *T. gondii* crea su propia vacuola parasitófora, la cual no se fusiona con lisosomas (55). Por otra parte, la *Leishmania* puede sobrevivir después de que el fagosoma se ha unido con los lisosomas, mediante factores que inhiben el impacto de las enzimas destructoras (56). Las consecuencias inmunológicas de estas diferencias explican porque las proteínas de *T. cruzi* y *Toxoplasma* parecen entrar más rápidamente a la vía de clase I, causando la generación de células T CD8<sup>+</sup> que contribuyen a su protección.

Todas estas infecciones están asociadas con la activación de células T CD4<sup>+</sup>, necesaria para la resistencia. Las CPAs pueden ser macrófagos o células dendríticas infectadas, o células que expresan moléculas de clase II y que han ingerido antígenos parasitarios o parásitos muertos, aunque la presentación del antígeno puede ser llevada a cabo por células no infectadas, ya que macrófagos infectados con *Leishmania* in vitro no son buenos presentadores de antígeno (57).

El mecanismo efector primario que conduce al control de patógenos intracelulares es la activación de macrófagos, que ocasiona una serie de cambios fisiológicos, que incluye la expresión aumentada de moléculas en la superficie celular, como las de clase II del MHC, un incremento en la fagocitosis, y la generación de moléculas tóxicas altamente reactivas. Dentro de éstas, los intermediarios del nitrógeno reactivo (RNIs) son particularmente importantes en el control de parásitos intracelulares, junto con otros agentes microbicidas efectivos como los intermediarios del

oxígeno reactivo (ROIs). El óxido nítrico es derivado del nitrógeno donado por la L-arginina en una reacción catalizada por la enzima iNOS. Los ratones iNOS<sup>-/-</sup> que son infectados con *L. donovani* son altamente susceptibles (58). No obstante, cepas *knock out* (KO) en iNOS son capaces de controlar la infección aguda con *Toxoplasma*, aunque sucumben en la fase crónica (59). La inducción por IFN- $\gamma$  de RNIs se ha postulado como un mecanismo principal de defensa del hospedador a patógenos intracelulares. Para probar esta hipótesis in vivo, el curso de una infección con *T. gondii* fue evaluada en ratones iNOS<sup>-/-</sup>. Como se esperaba, los macrófagos de estos animales desplegaron una actividad microbicida defectuosa contra los parásitos in vitro. Sin embargo, en contraste con animales IFN- $\gamma$ <sup>-/-</sup> o IL-12 p40<sup>-/-</sup>, los ratones deficientes en iNOS sobrevivieron la fase aguda de la infección y controlaron el desarrollo del parásito en el sitio de la infección. Esta resistencia temprana fue abolida por neutralización in vivo del IFN- $\gamma$  o IL-12 y marcadamente disminuida por depleción de neutrófilos, demostrando la existencia de mecanismos independientes de NO previamente no apreciados, operando contra el parásito durante la infección temprana. No obstante, a las 3-4 semanas post infección, los animales KO iNOS sucumbieron a *T. gondii*. En ese estadio la expansión de parásitos y la patología fueron evidentes en el sistema nervioso central aunque no en la periferia, sugiriendo que el papel protector de NO contra la infección intracelular es tejido específica más que sistémica (59). El papel de la IL-12 e IFN- $\gamma$  en la resistencia a infecciones por *T. gondii* se ha manifestado en ratones CD40<sup>-/-</sup>, ya que la interacción CD40 con su ligando CD40 (CD40L) involucra la regulación de la producción de IL-12 por los macrófagos y de IFN- $\gamma$  por las células T, funciones celulares efectoras asociadas con la inmunidad a *T. gondii* (60). Experimentos similares han sido realizados con *Leishmania*, los cuales apoyan el papel del IFN- $\gamma$  en la activación de macrófagos, y el requisito de señales adicionales como la de IL-12 y TNF- $\alpha$  (61).

Con base en estos y otros reportes podemos decir que, la IL-12 juega un papel importante en la RI protectora inicial contra parásitos intracelulares, al promover la formación de IFN- $\gamma$  y el desarrollo de respuestas de tipo I. Los macrófagos y las células dendríticas son fuente principal de IL-12 y

la infección con parásitos o la exposición a sus productos se cree inducen la creación de IL-12 (62, 63). Además, como ya se mencionó, existen otras vías de elaboración de esta citocina, como la que se lleva a cabo a través de la unión de CD40 que portan los macrófagos, con las células T que expresan el CD40L; la falta de cualquiera de estos dos elementos ocasiona una susceptibilidad a infecciones en ratones deficientes, la cual puede ser soslayada por la administración de IL-12 (64). Asimismo, la fabricación de IL-12 puede también tener lugar por medio de quimiocinas. En este sentido, se encontró que lisados de *Toxoplasma* estimulan la elaboración de ligandos, como ciclofilina C-18, un homólogo de MIP1 $\beta$ , el cual se enlaza con gran afinidad al receptor de la quimiocina CCR5 presente sobre las células dendríticas, lo que da lugar a la generación de IL-12 (65, 66). Así, ratones CCR5<sup>-/-</sup> infectados con *T. gondii* exhiben una respuesta inflamatoria disminuida que ocasiona una mayor carga parasitaria y finalmente la muerte (67).

*T. cruzi*, expresa un GPI que estimula marcadamente la producción de IL-12, la cual puede incitar a las células NK, que alteran la respuesta protectora y la inflamación crónica. En la infección aguda, las células NK limitan la parasitemia y durante la etapa crónica aumentan la respuesta de anticuerpos, afectando el resultado de la enfermedad de Chagas (68).

Aunque la mayoría de los estudios de muerte de parásitos intracelulares se han enfocado en el macrófago, es evidente que en las infecciones por *Toxoplasma* y *T. cruzi*, se requiere de otras células para eliminar a los parásitos y controlar la infección. Se ha sugerido que el NO de macrófagos activados en la cercanía, puede matar a parásitos en células no hematopoyéticas. Para distinguir entre estos dos mecanismos de IMCs, se construyeron quimeras recíprocas de médula ósea en ratones silvestres y en deficientes en el receptor del IFN- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ R) y su supervivencia se evaluó después de que se desafiaron con *T. gondii*, un parásito que invade tanto células hematopoyéticas como no hematopoyéticas; las conclusiones indicaron que la resistencia a *Toxoplasma* es dependiente de la expresión del IFN- $\gamma$ R en células hematopoyéticas como no hematopoyéticas, aunque se desconoce como se lleva a cabo este proceso en las últimas. Experimentos con quimeras paralelas con ratones

deficientes en el receptor para TNF, también señalaron una codependencia en ambas líneas celulares para un control óptimo del parásito. Por el contrario, en ratones quiméricos para iNOS, una enzima asociada con la actividad microbicida de macrófagos inducida con IFN- $\gamma$ , su expresión en células de origen hematopoyético fue suficiente para la resistencia del hospedador a la infección. Estos hallazgos sugieren que, en concierto con efectores derivados de la médula ósea, las células efectoras no hematopoyéticas pueden mediar directamente la fortaleza del hospedador a infecciones intracelulares en ausencia de iNOS, INF- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  endógeno (69).

La participación de células T CD8<sup>+</sup> en la defensa a parásitos intracelulares ha sido demostrada en modelos experimentales con *T. cruzi* y *Toxoplasma*, ya que animales desprovistos de estas células son muy susceptibles a dichos microorganismos. Estas células reconocen al antígeno en el contexto de antígenos de clase I del MHC que se expresa en casi todas las células, lo que le permite determinar si una célula se encuentra infectada. Las células T CD8<sup>+</sup> secretan citocinas, como IFN- $\gamma$  y pueden lisar células blanco a través de la liberación de moléculas como la perforina. Ratones KO para la perforina son muy susceptibles a la infección por *Toxoplasma*, en particular durante la fase crónica, cuando los quistes están presentes en el cerebro; sin embargo, su participación es menos importante durante la fase aguda, cuando los taquizoitos se encuentran multiplicando rápidamente. La protección se atribuye a la producción de IFN- $\gamma$ , la cual permanece sin cambios en los animales deficientes en perforina (70). Por otra parte, en ratones infectados con *T. cruzi*, el requisito de células T CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> e IFN- $\gamma$  es fundamental para la resistencia, ya que se ha observado que ratones KO para perforina y granzima B son inmunes a la infección por *T. cruzi*, aunque ambas contribuyen en el control del parásito; empero, la resistencia a la infección parece ser controlada por las moléculas CD95/CD95L, involucradas en la vía citotóxica (71, 72).

No obstante, la participación de las células T CD8<sup>+</sup> no es del todo conocida, ya que ratones deficientes en estos linfocitos son capaces de resolver una infección primaria con *L. major* (73). Posiblemente, la células T no son activadas durante

la infección ya que el parásito se localiza dentro del fagolisosoma, aunque estudios *in vitro* demuestran lo contrario. Sin embargo, se ha probado que intervienen de una manera importante en la resistencia a un desafío secundario y en la inducida por vacunación (74). Asimismo, experimentalmente se ha observado que macrófagos infectados no son lisados por las células T CD8<sup>+</sup>, aun cuando análisis en periodos de 24 a 72 h mostraron que los parásitos fueron muertos, lo que se atribuyó a la activación de los macrófagos por medio de IFN- $\gamma$  (75).

En relación al papel de los anticuerpos, los linfocitos B secretan anticuerpos específicos con la cooperación de los linfocitos Th2 y en menor medida por los Th1. Estos anticuerpos son capaces de erradicar ciertas infecciones por varios mecanismos: previenen la unión del microorganismo a sus receptores tisulares y celulares; neutralizan o inactivan directamente al microorganismo; inician la fijación y el sistema del complemento promoviendo la lisis de los microorganismos; favorecen la fagocitosis de los monocitos, macrófagos y polimorfonucleares a través de la unión a los FcR (opsonización), y principian las reacciones de citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC) de las células citotóxicas y eosinófilos. Una vez dentro de la célula el parásito se encuentra a salvo de los efectos del anticuerpo; aunque, en el interior del macrófago se confronta con los metabolitos de oxígeno liberados por el estallido respiratorio, y el NO. Este proceso es favorecido por las citocinas, lo que disminuye la entrada y supervivencia del parásito (76).

Algunos parásitos sueltan sustancias que producen una expansión inespecífica de clones de los linfocitos B (77). En la infección aguda por *T. cruzi* se observa una elevación de IgM, mayor que la que se presenta en el promedio de individuos sanos (78), y en malaria se evidencia también un aumento de IgM (79), mientras que en la leishmaniasis visceral se ha reportado un incremento de IgG (80).

El papel del anticuerpo en las infecciones por parásitos intracelulares se ha estudiado en modelos experimentales con *T. cruzi*, *Toxoplasma* y *Leishmania*. Se ha examinado que en cada caso, los anticuerpos específicos cubren a los parásitos cuando se movilizan de una célula a otra, o en el caso de *T. cruzi*, cuando el tripomastigote circula en

la sangre, funcionando como agentes líticos o bien como opsoninas, promoviendo la ADCC, bloqueándolos o modulando su invasión (81). Asimismo, se ha demostrado que ratones deficientes en linfocitos B mueren durante la infección secundaria por *Toxoplasma*, con una gran cantidad de taquizoitos en el cerebro y pulmones, indicando que las células B juegan un papel importante en la resistencia a la infección activa persistente, seguramente a través de la producción de anticuerpos específicos (82).

En infecciones por *T. cruzi* se ha advertido que la producción de anticuerpos, aunque secundaria en importancia a las respuestas celulares, es no obstante, absolutamente requerida y que las vías citolíticas mediadas por perforina y granzyma B no son necesarias para el control de la infección por *T. cruzi* (83).

En *Leishmania* se ha reportado que el curso de la infección por el complejo de parásitos de *Leishmania mexicana* (*L. amazonensis* y *L. pifanoi*), es modificada en ausencia de anticuerpos circulantes. Así, ratones mutantes en células B e infectados apenas desarrollaron lesiones, mientras que ratones silvestres presentaron daños importantes. En este estudio los autores usaron ratones genéticamente alterados para que no formaran anticuerpos circulantes, con o sin células B funcionales. Los experimentos diseñados permiten eliminar el papel crítico de la célula B en la presentación de antígeno en la patogénesis de la *Leishmania*. Además, muestran que los ratones deficientes en la cadena gamma, común a los receptores Fc (Fc $\gamma$ RI, Fc $\epsilon$ RI, y Fc $\gamma$ RIII), son refractarios a la infección con estos parásitos. Estas observaciones establecen un papel crítico para el anticuerpo en la patogénesis asociada con la infección por miembros del complejo de *L. mexicana* (84).

### Parásito extracelulares

La hipótesis de Th1/Th2 se ha propuesto para entender la regulación, patogénesis y defensa inmune del hospedador. Las respuestas Th1 son típicamente proinflamatorias, necesarias para eliminar patógenos intracelulares, entretanto las Th2 se han considerado reguladoras e importantes para eliminar organismos extracelulares (85). A pesar de esto, los patógenos extracelulares replican

y/o persisten sobre la superficie de las mucosas o en tejidos, fuera de las células del hospedador y pueden rápidamente difundir o establecer una infección. En este hábitat, ellos tienen que enfrentarse a varios mecanismos inmunes de defensa, como factores humorales (defensinas, lactoferrina, anticuerpos) y celulares (fagocitos y células T).

Los parásitos extracelulares generalmente son demasiado grandes para ser fagocitados. En estos casos, el hospedador frecuentemente desarrolla respuestas inflamatorias y de hipersensibilidad. Los eosinófilos y la IgE son regularmente activados para iniciar una respuesta inflamatoria en intestino o pulmones para eliminar a los parásitos (86). Durante la infección aguda puede presentarse una inflamación sistémica mediada por IgE y eosinófilos, mientras que la exposición arraigada a los antígenos del parásito puede causar una inflamación crónica a través de una reacción de hipersensibilidad tardía mediada por Th1/macrófagos, que puede resultar en la formación de granulomas (87). Las respuestas de células Th1/B aumentan la formación de IgE, células cebadas y eosinófilos, que pueden activar el proceso inflamatorio. El sistema inmune encuentra problemas en la eliminación de parásitos grandes. La respuesta primaria es de tipo inflamatorio para comenzar la expulsión, aunque frecuentemente los parásitos son ignorados.

Sin embargo, es necesario considerar el hecho de que no se conoce la RI que tiene lugar durante el estadio larvario de los parásitos extracelulares, como los que producen la filariasis, donde se ha reportado que las larvas infecciosas (L3) de *Brugia malayi* inducen una activación temprana de células Th1 obtenidas de individuos inocentes (*naive*). El conocimiento de esta respuesta temprana de T a las larvas de nemátodos es de gran importancia para la manipulación de la RI y resistencia a la infección (88).

Los parásitos extracelulares desarrollan la habilidad de evadir la lisis por complemento y la ADCC. Además, son capaces de modificar la presentación del antígeno y las funciones reguladoras de las células dendríticas y linfocitos T. Debido a la excreción de sustancias inmunoinhibidoras y moduladoras de citocinas del hospedador, los parásitos pueden suprimir tanto las respuestas de Th1 como de Th2. Recientemente,

parece que tanto protozoarios como helmintos han mostrado la capacidad de prevenir o promover apoptosis de células del hospedador de acuerdo a su conveniencia (89, 90).

La ADCC se observa en infecciones causadas por *T. spiralis*, *S. mansoni*, y las filarias. En el caso de la infección por helmintos, el anticuerpo se adhiere a la superficie del parásito cubierto con anticuerpo, por medio de sus receptores Fc y C3, y las células desgranulan, liberando sus contenidos tóxicos sobre el gusano. Los efectos del anticuerpo varían de acuerdo al isotipo involucrado (91, 92). Diferentes isotipos de anticuerpos pueden presentar distintos efectos sobre la infección por esquistosomas. La IgE e IgA se asocian con resistencia a la infección, apreciándose una relación inversa entre la cantidad de IgE en sangre y la reinfección (93). Se ha observado que IgG4 parece bloquear la acción de la IgE; en apoyo de lo anterior se ha visto que niños que tienen una IgG4 muy elevada son más propensos a la reinfección. El cambio hacia IgG4 parece ocurrir en el contexto de una respuesta de Th2 modificada que involucra la inducción de Tregs (94).

Los helmintos inducen una fuerte respuesta Th2, con la producción de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, donde participan mastocitos, eosinófilos, IgE e IgA, confirmando en esta forma su resistencia, mientras que la inducción de una respuesta Th1, con formación de IL-12, IL-18 e IFN- $\gamma$ , induce una susceptibilidad a la infección crónica (95).

## Conclusiones

La RI frente a infecciones parasitarias actúa en concierto desde el momento en que el microorganismo penetra en el organismo hasta que logra eliminarlo o alcanzar un estado de equilibrio y generar un banco de memoria celular que pueda contener encuentros futuros. La participación de la RI humoral y celular es evidente en las infecciones por protozoarios, donde influye considerablemente la localización del parásito.

En relación a los helmintos, es imperativo indicar que aunque normalmente no se multiplican dentro del hospedador, la RI participa de manera relevante, aunque limitada. En estos parásitos multicelulares la respuesta es principalmente del tipo 2; no obstante, reportes recientes señalan diferencias importantes respecto al desarrollo

y función de las células Th y otras efectoras que pueden mediar la inmunopatología y protección en respuesta a la infección con estos patógenos. Asimismo, es conveniente recordar que los parásitos presentan variados mecanismos que les permite soslayar la RI, logrando así su supervivencia en el hospedador.

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

## Referencias

- Hill, A.V., Elvin, J., Willis, A.C., et al. 1992. Molecular analysis of the association of HLA-B53 and resistance to severe malaria. *Nature* 360:434-439.
- Mohamed, H.S., Ibrahim, M.E., Miller, E.N. 2004. *SLC11A1* (formerly *NRAMP1*) and susceptibility to visceral leishmaniasis in The Sudan. *Eur. J. Hum. Genet.* 12:66-74.
- García, A., Marquet, S., Bucheton, B., et al. 1998. Linkage analysis of blood *Plasmodium falciparum* levels: interest of the 5q31-q33 chromosoma region. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 58:705-709.
- Williams-Blangero, S., VandenBerg, J.L., Subedi, J., et al. 2002. Genes on chromosomes 1 and 13 have significant effects on *Ascaris* infection. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 99:5533-5538.
- Medzhitov, R., Janeway, C.A. 1998. An ancient system of host defense. *Curr. Opin. Immunol.* 10:12-15.
- Goutagny, N., Fitzgerald, K.A. 2006. Pattern recognition receptors: an update. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2:569-583.
- Krishnan, J., Selvarajoo, K., Tsuchiya, M., et al. 2007. Toll-like receptor signal transduction. *Exp. Mol. Med.* 39:421-438.
- Roach, J.C., Glusman, G., Rowen, L., et al. 2005. The evolution of vertebrate Toll-like receptors. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 102:9577-9582.
- Delneste, Y., Beauvillain, C., Jeannin, P. 2007. Innate immunity: structure and function of TLRs. *Med. Sci. (Paris)* 23:67-73.
- Trinchieri, G., Sher, A. 2007. Cooperation of Toll-like receptors signals in innate immune defence. *Nat. Rev. Immunol.* 7:179-190.
- Billack, B. 2006. Macrophage activation: role of toll-like receptors, nitric oxide, and nuclear factor kappa B. *Am. J. Pharm. Educ.* 70:102-111.
- Ouaissi, A., Guilvard, E., Delneste, Y., et al. 2003. The *Trypanosoma cruzi* Tc52-released protein induces human dendritic cell maturation, signals via toll-like receptor 2, and confers protection against lethal infection. *J. Immunol.* 168:6366-6374.
- Layland, L.E., Rad, R., Wagner, H., da Costa, C.U. 2007. Immunopathology in schistosomiasis is controlled by antigen-specific T regulatory cells primed in the presence of TLR2. *Eur. J. Immunol.* 37:2174-2184.
- Hisaeda, H., Tetsutani, K., Imai, T., et al. 2008. Malarial parasites require TLR9 signaling for immune evasion by activating regulatory T cells. *J. Immunol.* 180:2496-2503.
- Ndungu, F.M., Urban, B.C., Marsh, K., Langhorne, J. 2005. Regulation of immune response by *Plasmodium*-infected red blood cells. *Parasite Immunol.* 27:373-384.
- Debierre-Grockieo, F., Campos, M.A., Azzouz, N., et al. 2007. Activation of TLR2 and TLR4 by glycosylphosphatidylinositols derived from *Toxoplasma gondii*. *J. Immunol.* 179:1129-1137.
- Yarovinsky, F., Zhang, D., Andersen, J.F., et al. 2005. TLR11 activation of dendritic cells by a protozoan profilin-like protein. *Science* 308:1626-1629.
- Haagsman, H.P., Hogenkamp, A., van Eijk, Veldhuizen, E.J. 2008. Surfactant collectins and innate immunity. *Neonatology* 93:288-294.
- Runza, V.L., Schwaeble, W., Männel, D.N. 2008. Ficolins, novel pattern recognition molecules of the innate immune response. *Immunobiology* 213:297-306.
- Misao, M., Teizo, F. 2001. Ficolins and the lectin complement pathway. *Immunol. Rev.* 180:78-85.
- Holmskov, U., Thiel, S., Jensenius, J.C. 2003. Collectins and ficolins: Humoral lectins of the innate immune defense. *Annu. Rev. Immunol.* 21:547-578.
- Matsushita, M., Fujita, T. 2004. The role of ficolins in innate immunity. *Immunobiology* 205:490-497.
- Holmberg, V., Schuster, F., Dietz, E., et al. 2008. Mannose-binding lectin variant associated with severe malaria in young African children. *Microbes Infect.* 10:342-348.
- Peres Alonso, D., Ferreira, A.F.B., Ribolla, P.E.M., et al. 2007. Genotypes of the mannan-binding lectin gene and susceptibility to visceral leishmaniasis and clinical complication. *J. Infect. Dis.* 195:1212-1217.
- Garlanda, C., Bottazzi, B., Bastone, A., Mantovani, A. 2005. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu. Rev. Immunol.* 23:337-366.
- Woo, P., Korenberg, J.R., Whitehead, A.S. 1985. Characterization of genomic and complementary DNA sequence of human C-reactive protein, and comparison with the complementary DNA sequence of serum amyloid P component. *J. Biol. Chem.* 260:13384-13388.
- Schwalbe, R.A., Dahlbäck, B., Coe, J.E., Nelsestuen, G.L. 1992. Pentraxin family of proteins interact specifically with phosphorylcholine and/or phosphorylethanolamine. *Biochem.* 31:4907-4915.
- Culley, F.J., Bodman-Smith, K.B., Ferguson, M.A.J. 2000. C-reactive protein binds to phosphorylated carbohydrates. *Glycobiology* 10:59-65.
- Jiang, H.X., Siegel, J.N., Gewurz, H. 1991. Binding and complement activation by C-reactive protein via the collagen-like region of C1q and inhibition of these reactions by monoclonal antibodies to C-reactive protein and C1q. *J. Immunol.* 146:2324-2330.
- Befus, A.D., Egwang, T., Gauldie, J. 1983. Inflammatory and immune response to parasites. *En, Immunology of the Lung.* J. Bienenstock, ed. McGraw-Hill, New York. Chap. 10.
- Suffredini, A.F., Fantuzzi, G., Badolato, R., et al. 2004. New insights into the biology of the acute phase response. *J. Clin. Immunol.* 19:203-214.
- Benson, M., Aldo-Benson, M. 1982. SAA supresion of immune responses in vitro: evidence for an effect on T cell-

- macrophage interaction. *J. Immunol.* 128:2390-2392.
33. Lamontagne, L.R., Gauldie, J., Befus, A.D., et al. 1984. The acute phase response in parasite infection. *Nippostrongylus brasiliensis* in the mouse. *Immunology* 52:733-741.
34. Zipfel, P.F., Würzner, R., Skerka, C. 2007. Complement evasion of pathogens: common strategies are shared by diverse organisms. *Mol. Immunol.* 44:3850-3857.
35. Morgan, B.P., Harris, C.L. 1999. *Complement Regulatory Proteins*. Academic Press, San Diego, CA. p. 111.
36. McGuinness, D.H., Dehal, P. K., Pleass, R.J. 2003. Pattern recognition molecules and innate immunity to parasites. *Trends Parasitol.* 19:312-319.
37. Holers, V.M., Kulik, L. 2007. Complement receptor 2, natural antibodies and innate immunity: Interrelationships in B cell selection and activation. *Mol. Immunol.* 44:64-72.
38. Navab, M., Anantharamaiah, G., Fogelman, A. 2003. The role of high density lipoprotein in inflammation. *Trends Cardiovasc. Med.* 15:158-161.
39. Navab, M. Yu, R., Gharavi, N., et al. 2007. High-density lipoprotein: Antioxidant and anti-inflammatory properties. *Curr. Atheroscl. Rep.* 9:244-248.
40. Smith, A.B., Esko, J.D., Hajduk, S.L. 1995. Killing of trypanosomes by the human haptoglobin-related protein. *Science* 268:284-286.
41. Shiflett, A.M., Bishop, J.R., Pahwa, A., Hajduk, S.L. 2005. Human high density lipoproteins are platforms for the assembly of multi-component innate immune complexes. *J. Biol. Chem.* 280:32578-32585.
42. Nielsen, M.J., Nielsen, L.B., Moestrup, S.K. 2006. High-density lipoprotein and innate immunity. *Fut. Lipidol.* 1:729-734.
43. Smith, A.B., Esko, J.D., Hajduk, S.L. 1995. Killing of trypanosomes by the human haptoglobin-related protein. *Science* 268:284-286.
44. Raper, J., Nussenzweig, V., Tomlinson, S. 1996. The main lytic factor of *Trypanosoma brucei brucei* in normal human serum is not high density lipoprotein. *J. Exp. Med.* 183:1023-1029.
45. Xong, H.V., Vanhamme, L., Chamekh, M., et al. 1998. A VSG expression site-associated gene confers resistance to human serum in *Trypanosoma rhodesiense*. *Cell* 95:839-846.
46. Vanhamme, L., Paturiaux-Hanocq, F., Poelvoorde, P., et al. 2003. Apolipoprotein L-I is the trypanosome lytic factor of human serum. *Nature* 422:83-87.
47. Magez, S., Geuskens, M., Beschin, A., et al. 1997. Specific uptake of tumor necrosis factor-alpha is involved in growth control of *Trypanosoma brucei*. *J. Cell Biol.* 137:715-727.
48. Hunter, C.A., Bermudez, L., Beernink, H., et al. 1995. Transforming growth factor-beta inhibits production of interferon-gamma by natural killer cells: a role for transforming growth factor-beta in the regulation of T cell-independent resistance to *Toxoplasma gondii*. *Eur. J. Immunol.* 25:994-1000.
49. Kaye, P.M., N.J., Curry, A.J., Scott, J.C. 1994. Deficient expression of co-stimulatory molecules on *Leishmania*-infected macrophages. *Eur. J. Immunol.* 24:2850-2854.
50. Moore, K.W., O'Garra, A., de Waal Malefyt, P., et al. 1993. Interleukin 10. *Annu. R. Immunol.* 11:165-190.
51. Gazzinelli, R.T., Oswald, I.P., Hieny, S., et al. 1992. The microbicidal activity of interferon- $\gamma$ -treated macrophages against *Trypanosoma cruzi* involves an L-arginine-dependent, nitrogen oxide-mediated mechanism inhibitable by interleukin-10 and transforming growth factor- $\beta$ . *Eur. J. Immunol.* 22:2501-2506.
52. Romagnani, S. 2006. Regulation of the T cell response. *Clin. Exp. Allergy* 36:1357-1366.
53. 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.
54. 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.
55. Buzoni-Gatel, D., Werts, C. 2006. *Toxoplasma gondii* and subversion of the immune system. *Trends Parasitol.* 22:448-452.
56. Iniesta, V., Gómez-Nieto, C., Corraliza, I. 2001. The inhibition of arginase by N<sup>w</sup>-hydroxy-L-arginine controls the growth of *Leishmania* inside macrophages. *J. Exp. Med.* 193:777-783.
57. Courrent, N., Prina, E., Mougneau, E., et al. 1999. Presentation of the *Leishmania* antigen LACK by infected macrophages is dependent upon the virulence of the phagocytosed parasites. *Eur. J. Immunol.* 29:762-773.
58. Murray, H.W., Xiang, Z., Ma, X. 2006. Responses to *Leishmania donovani* in mice deficient in both phagocyte oxidase and inducible nitric oxide synthase. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 74:1013-1015.
59. Scharton-Kersten, T.M., Yap, G., Magran, J. Sher, A. 1997. Inducible nitric oxide is essential for host control of persistent but not acute infection with the intracellular pathogen *Toxoplasma gondii*. *J. Exp. Med.* 185:1261-1273.
60. Reichmann, G., Walker, W., Villegas E.N., et al. 2000. The CD40/CD40L interaction is required for resistance to toxoplasmic encephalitis. *Infect. Immun.* 68:1312-1318.
61. Taylor, A.P., Murray, H.W. 1997. Intracellular antimicrobial activity in the absence of interferon-gamma: effect of interleukin-12 in experimental visceral leishmaniasis in interferon- $\gamma$  gene-disrupted mice. *J. Exp. Med.* 185:1231-1239.
62. Park, A., Scout, P. 2001. IL-12: Keeping cell-mediated immunity alive. *Scand. J. Immunol.* 53:529-532.
63. Trinchieri, G. 2003. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 3:133-146.
64. Soong, L., Xu, J.C., Grewal, I.S. 1996. Disruption of CD40-CD40 ligand interactions results in an enhanced susceptibility to *Leishmania amazonensis* infection. *Immunity* 4:263-273.
65. Aliberti, J., Reis e Sousa, C., Schito, M., et al. 2000. CCR5 provides a signal for microbial induced production of IL-12 by CD8 alpha+ dendritic cells. *Nat. Immunol.* 1:83-87.
66. Aliberti, J., Valenzuela, J.G., Carruthers, V.B., et al. 2003. Molecular mimicry of a CCR5 binding-domain in the microbial activation of dendritic cells. *Nat. Immunol.* 4:485-490.
67. Khan, I.A., Thomas, S.Y., Moretto, M.M., et al. 2006. CCR5 is essential for NK cell trafficking and host survival following *Toxoplasma gondii* infection. *PLoS* 2(6):e49.

68. Duthie, M.S., Wlekinski-Lee, M., Smith, S., et al. 2002. During *Trypanosoma cruzi* infection CD1d-restricted NK T cells limit parasitemia and augment the antibody response to a glycoposphoinositol-modified surface protein. *Infect. Immun.* 70:36-48.
69. Yap, G.S., Sher, A. 1999. Effector cell of both nonhematopoietic and hemopoietic origin are required for interferon (IFN)- $\gamma$ - and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ -dependent host resistance to the intracellular pathogen, *Toxoplasma gondii*. *J. Exp. Med.* 189:1083-1092.
70. Denkers, E.Y., Yap, G., Scharton-Kersten, T., et al. 1997. Perforin-mediated cytotoxicity plays a limited role in host resistance to *Toxoplasma gondii*. *J. Immunol.* 159:1903-1908.
71. Martin, D.L., Tarleton, R.L. 2004. Generation, specificity, and function of CD8<sup>+</sup> T cells in *Trypanosoma cruzi* infection. *Immunol. Rev.* 201:304-317.
72. Muller, U., Sobek, V., Balkow, S., et al. 2003. Concerted action of perforin and granzymes is critical for the elimination of *Trypanosoma cruzi* from mouse tissues, but prevention of early host death is in addition dependent on the FasL/Fas pathway. *Eur. J. Immunol.* 33:70-78.
73. Wang, Z.E., Reiner, S.L., Hatam, F., et al. 1993. Targeted activation of CD8 cells and infection of beta 2-microglobulin-deficient mice fail to confirm a primary protective role for CD8 cells in experimental leishmaniasis. *J. Immunol.* 151:2077-2086.
74. Gurunathan, S., Stobie, L., Prussin, C., et al. 2000. Requirements for the maintenance of Th1 immunity in vivo following DNA vaccination: A potential immunoregulatory role for CD8<sup>+</sup> T cells. *J. Immunol.* 165:915-924.
75. Smith, L.E., Rodrigues, M., Russel, D.G. 1991. The interaction between CD8<sup>+</sup> cytotoxic T cells and *Leishmania*-infected macrophages. *J. Exp. Med.* 174:499-505.
76. Janeway, C.A.Jr., Travers, P., Walport, M., Schlomchik, M. 2005. *Immunobiology*. 6th Ed. Garland Science, New York. pp. 409-445.
77. 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.
78. Schmuñis, G.A., Szarfman, A., Coarasa, L., Vainstok, C. 1978. Immunoglobulin concentration in treated human acute Chagas. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 27:473-477.
79. Nambei, W.S., Goumbala, M., Spiegel, A., et al. 1998. Imbalanced distribution of IgM and IgG antibodies against *Plasmodium falciparum* antigens and merozoite surface protein-1 (MSP-1) in pregnancy. *Immunol. Letters* 61:197-199.
80. Randi, M.L., Ruzzon, E., Tezza, F., et al. 2006. Monoclonal gammopathy in human leishmaniasis. *Nether. J. Med.* 64:50-51.
81. Lima-Martins, M.V.C., Sanchez, G.A., Krettli, A.U., Brener, Z. 1985. Antibody-dependent cell cytotoxicity against *Trypanosoma cruzi* is only mediated by protective antibodies. *Parasite Immunol.* 7:367-376.
82. Kang, H., Remington, J.S., Suzuki, Y. 2000. Decreased resistance of B cell-deficient mice to infection with *Toxoplasma gondii* despite unimpaired expression of IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , and inducible nitric oxide synthase. *J. Immunol.* 164:2629-2634.
83. Kumar, S., Tarleton, R.L. 1998. The relative contribution of antibody production and CD8<sup>+</sup> T cell function to immune control of *Trypanosoma cruzi*. *Parasite Immunol.* 20:207-216.
84. Kima, P.E., Constant, S.L., Hannum, L., et al. 2000. Internalization of *Leishmania mexicana* complex amastigotes via the Fc receptor is required to sustain infection in murine cutaneous leishmaniasis. *J. Exp. Med.* 191:1063-1067.
85. Bouros, D. 2007. Sexy and 17: Two novel pathways in immune regulation. *Pneumon* 20:216-218.
86. Gounni, A.S., Lamkhioued, B., Ochiai, K., et al. 1994. High-affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defence against parasites. *Nature* 367:183-186.
87. Pearce, E.J., MacDonald, A.S. 2002. The immunobiology of schistosomiasis. *Nature Rev. Immunol.* 2:499-511.
88. Babu, S, Nutran, T.B. 2003. Proinflammatory cytokines dominate the early immune response to filarial parasites. *J. Immunol.* 171:6723-6732.
89. Schaumburg, F., Hippe, D., Vutova, P., Luder, C.G.K. 2006. Pro- and anti-apoptotic activities of protozoan parasites. *Parasitology* 132:69-85.
90. James, E.R., Green, D.R. 2004. Manipulation of apoptosis in the host-parasite interaction. *Trends Parasitol.* 20:280-287.
91. Venturiello, S.M., Giambartolome, G.H., Constantino, N. 1995. Immune cytotoxic activity of human eosinophils against *Trichinella spiralis* newborn larvae. *Parasite Immunol.* 17:555-559.
92. Khalife, J., Dunne, D.W., Richardson, B.A., et al. 1989. Functional role of human IgG subclasses in eosinophil-mediated killing of schistosomula of *Schistosoma mansoni*. *J. Immunol.* 142:4422-4427.
93. Capron, M., Capron, A. 1994. Immunoglobulin E and effector cells in schistosomiasis. *Science* 264:1876-1877.
94. Naus, C.W., Kimani, G., Ouma, J.H., et al. 1999. Development of antibody isotype responses to *Schistosoma mansoni* in an immunologically naive immigrant population: influence of infection duration, infection intensity, and host age. *Infect. Immun.* 67:3444-3451.
95. Anthony, R.M., Rutitzky, L.I., Urban, J.F.Jr., et al. 2007. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat. Rev. Immunol.* 7:975-987.