

Respuesta inmune a algunos parásitos extracelulares

Disney Rosales-Borjas¹, María A. Arévalo-Rosales², Librado Ortiz-Ortiz³

¹Hospital Universitario Dr. Miguel Oraá, Guanare, Estado Portuguesa, Venezuela

²Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

³Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, México y Facultad de Medicina, Extensión Portuguesa-ULA, Guanare, Estado Portuguesa, Venezuela

Recibido Agosto 30, 2008. Aceptado Septiembre 27, 2008.

IMMUNE RESPONSE TO SOME EXTRACELLULAR PARASITES

Resumen

En este reporte se hace una revisión de la relación huésped-parásito de algunos parásitos extracelulares que afectan a una parte importante de la población mundial.

PALABRAS CLAVE: Parasitos extracelulares, *Trypanosoma brucei*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Ascaris lumbricoides*, *Schistosoma spp.*, *Leishmania spp.*, *Taenia spp.*, *Cysticercus cellulosae*, *Brugia spp.*

Abstract

In this report we review the host-parasite relationship of some extracellular parasites that affect an important part of the world population.

KEY WORDS: Extracellular parasites, *Trypanosoma brucei*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Ascaris lumbricoides*, *Schistosoma spp.*, *Leishmania spp.*, *Taenia spp.*, *Cysticercus cellulosae*, *Brugia spp.*

Introducción

Los parásitos extracelulares constituyen un problema de salud pública alrededor del mundo, baste recordar que 740 millones de seres humanos están infectados con parásitos intestinales, particularmente en áreas rurales tropicales y en países de África, Asia oriental, América Central y Sudamérica. Anualmente, ascaris, nematodos intestinales y amibas disentéricas causan 195 000 muertes en el mundo (1, 2). Es obvio, que es necesario conocer la relación huésped-parásito para poder entender los mecanismos de infección y control de las enfermedades parasitarias. En esta breve revisión, se describen aspectos relevantes de la respuesta inmune a algunos protozoarios y helmintos extracelulares.

Protozoarios

Los parásitos protozoarios amenazan millones de

gentes alrededor del mundo. El tripanosoma Africano causa epidemias en donde la prevalencia ha alcanzado hasta el 50% en poblaciones como la República Democrática del Congo, Angola y Sudan, y la mortalidad de la enfermedad del sueño en esas comunidades fue considerada la primera o segunda causa de muerte, aún superior a la del SIDA. Asimismo, la amibiasis intestinal alrededor del mundo es frecuente; de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud se estima que aproximadamente 70,000 defunciones ocurren anualmente y que constituye la cuarta causa de muerte debida a infecciones por protozoarios después de la malaria, enfermedad de Chagas y leishmaniasis, y el tercer motivo de morbilidad luego de malaria y tricomoniasis (3, 4). Por otra parte, la WHO ha reportado que 200 millones de personas en Asia, África y Latinoamérica tienen síntomas de giardiasis, y que anualmente se presentan 500 mil casos nuevos (5). En consecuencia, es necesario conocer los diferentes

dispositivos que usan los protozoarios para producir enfermedad y en que forma el hospedador responde para tratar de controlar al parásito invasor.

En general, los parásitos extracelulares replican y/o persisten sobre la superficie de las mucosas o en tejidos, fuera de la célula 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 y celulares (6), que revisaremos a continuación.

Trypanosoma brucei

Los tripanosomas Africanos, como *T. brucei*, son protozoarios capaces de infectar una gran variedad de hospederos mamíferos. No obstante, los parásitos en sangre humana son rápidamente eliminados, con la notable excepción de dos subespecies de *T. brucei*, específicamente: *T.b. rhodesiense* y *T.b. gambiense*, cuyo crecimiento es responsable de la enfermedad del sueño. El padecimiento progresa de un primer estadio hemolinfático hacia un segundo meningoencefalítico, cuando el parásito irrumpe en el cerebro. La invasión cerebral por *T.b. rhodesiense* puede ocurrir durante la etapa aguda de la infección, mientras que la de *T.b. gambiense* tiene lugar en la etapa crónica por lo que puede tomar meses o años para que ocurra (7).

Los instrumentos innatos de defensa participan por medio del factor lítico de tripanosomas o apolipoproteína L-1 (apoL1), que posee un dominio de tipo iónico de colicina que forma poros, similar al de las proteínas apoptósicas de la familia del Bcl-2 (8, 9). Los tripanosomas Africanos contienen un receptor de superficie que reconoce el complejo de haptoglobina-hemoglobina (Hp-Hb), para internalizar al hemo que confiere al parásito resistencia a la explosión oxidativa de los macrófagos del hospedador. Sin embargo, el receptor no puede distinguir entre Hp-Hb y HDL3 que contiene enlazada a la apoL1 (Hpr), por lo que el parásito lo interioriza, y en el compartimento intracelular ácido la apoL1 se libera y se inserta en la membrana del lisosoma, donde la proteína genera poros aniónicos, con la subsiguiente lisis del tripanosoma por captación inicial de cloro y posterior de agua, que ocasiona una hinchazón

osmótica de la vacuola (10). Empero, *T.b. rhodesiense* y *T.b. gambiense*, han encontrado formas de soslayar la muerte por apoL1, y producir en el humano la enfermedad del sueño. En la primera subespecie, la resistencia es causada por un locus que transcribe una glicoproteína variable de superficie (VSG) truncada, asociada a la resistencia sérica o SRA, la cual en lugar de ser dirigida a la superficie del parásito como ocurre normalmente con las VSGs, es orientada hacia el lisosoma probablemente debido a su naturaleza defectuosa. En este compartimento se encuentra con la apoL1, neutralizando su actividad tóxica a través de una interacción entre sus hélices alfa anfipáticas (11). La estimación de la presencia o ausencia del gen *SRA* constituye el mejor marcador diagnóstico de la subespecie. Esta característica es de gran valor para la identificación de reservorios animales y determinación del parásito en el vector, la mosca tse-tsé (12, 13).

En las fases iniciales de la infección en el ratón, la activación de macrófagos resulta en la liberación de óxido nítrico (NO), y mediadores pro inflamatorios como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α y la interleucina (IL)-1. Se ha propuesto que los macrófagos son activados al interactuar con moléculas solubles de VSG y VSG-glicosilinositol fosfato (VSG-GIP), desprendidas durante la eliminación de los parásitos en los picos de parasitemia (14). El determinante GIP induce directamente la activación de macrófagos y la inducción de TNF- α después de la estimulación con interferón (IFN)- γ (15).

La respuesta inmune (RI) innata comienza por la identificación del parásito por medio de los receptores de reconocimiento de patrones de las células presentadoras de antígeno. Una de estas familias conocida como receptores de tipo *Toll* (TLRs) principia la cascada de señalización cuando se exponen a las moléculas del microorganismo, lo cual se asocia con el reclutamiento de una molécula adaptora intracelular conocida como MyD88. Entre sus funciones durante la fase inicial se encuentra la elaboración de citocinas inflamatorias y la activación del factor de transcripción NF- κ B, aunque la producción de interferón IFN- β parece no requerir de MyD88. Los animales deficientes en MyD88 son más susceptibles a infecciones que los animales normales. Lo anterior indica que los TLRs participan de una manera crítica en la

iniciación de la RI innata contra *T. brucei* (16).

Cuando la RI innata no es suficiente para eliminar al parásito, este crece y se multiplica en el torrente sanguíneo, mientras se manifiesta la RI adquirida. En el caso de protozoarios extracelulares como *T. brucei*, la protección es inducida por la RI humoral y celular. Las VSGs sobre la superficie del tripanosoma son reconocidas por los receptores específicos de las células B y T. En general, una respuesta de anticuerpos específicos mediada por las células B se genera frente a ciertos epitopos de las VSGs. La RI adquirida eventualmente mata a todas las clonas del parásito original a través de anticuerpos; no obstante, algunos espontáneamente cambian la VSG de su cubierta por alteración de su expresión genética, en un proceso conocido como conversión genética. Existen 806 genes diferentes que codifican por las VSGs (17). Cada gen *VSG* codifica por una VSG de estructura parecida pero extremadamente única, de tal forma que el sistema inmune la reconoce como un patógeno “nuevo”, dando lugar a una RI primaria que elimina al microorganismo portador de la nueva glicoproteína. El tiempo que le toma a cada RI primaria terminar con cada parásito antigénicamente diferente, le permite al agresor dividirse, multiplicarse y cambiar nuevamente su VSG de superficie, y causar con el transcurso del tiempo una infección crónica, con inflamación, fiebre, y la formación de complejos inmunes. Simultáneamente, el protozoario alcanza áreas más profundas y menos protegidas del cuerpo, como el cerebro, dando lugar a daño neurológico irreversible (18).

Las VSGs se asocian con la evasión de la RI, alteraciones en la red de citocinas y producción de autoanticuerpos. En ratones infectados, la VSG estimula principalmente al subgrupo de células T de ayuda (Th) 1. El ganado tolerante al parásito presenta una respuesta de células $T\gamma\delta$ y CD8 hacia los antígenos del tripanosoma, en sinergia con anticuerpos y secreción de varias moléculas (radicales, citocinas, prostaglandinas) (18, 19).

La RI humoral a las VSGs tiene secuelas inmunopatológicas. VSG induce activación policlonal de células B (PCBA) y en la infección humana se manifiesta en la generación de autoanticuerpos (20) y enfermedad por complejos inmunes (21). Además, durante el estadio de meningoencefalitis, tanto la respuesta específica de

IgM e IgG frente al tripanosoma, como la PCBA de IgM se han determinado en el líquido cefalorraquídeo (22). Estas inmunoglobulinas pueden derivar de células plasmáticas modificadas conocidas como células Mott o mórula en la sustancia blanca, y también de células plasmáticas que forman infiltrados perivasculares en el cerebro (23).

Se ha evidenciado experimentalmente que las células T CD4⁺ que responden a la VSG y otros antígenos del parásito, son la fuente celular principal de la producción de IFN- γ en la tripanosomiasis múrida (24), aunque las células T CD8⁺ y las NK también han sido propuestas como elaboradoras de esta citocina (25). En el modelo animal se ha demostrado que los macrófagos activados median la supresión de la respuesta proliferativa de células B y T y contribuyen a la inmunosupresión asociada a la tripanosomiasis (26), a través del NO, prostaglandina y liberación de TNF- α (27). Sin embargo, se desconoce en el humano el significado de la supresión inmune asociada con el padecimiento, aunque la propiedad pro inflamatoria de la TNF- α tiene múltiples blancos patológicos los cuales son consistentes con la patología observada en humanos y animales de investigación, incluyendo necrosis tisular, anemia, pérdida de peso, patología hepática, actividad locomotora reducida y morbilidad general (28). Asimismo, la respuesta inflamatoria mediada por TNF- α ha sido asociada a la penetración de parásitos a través de la barrera endotelial hematoencefálica, donde las alteraciones del sistema nervioso central (SNC) pueden ser exacerbadas por factores de origen parasitario o por la respuesta del hospedador hacia el agresor (29). En el laboratorio se ha advertido que animales infectados con cepas atenuadas y que sobreviven por períodos largos, muestran una transición hacia un perfil de respuesta celular tipo 2, con la producción de citocinas antiinflamatorias, entre ellas IL-10 y el desarrollo de macrófagos activados de manera alterna. La asociación de este tipo de RI con una infección relativamente benigna indica que, el mantenimiento de un medio de citocinas antiinflamatorias puede ser importante en la supervivencia de individuos con una infección crónica por tripanosomas (30).

La elaboración de citocinas en humanos con enfermedad del sueño es parecida a las obtenidas en animales de experimentación. Como se ha

descrito anteriormente, las consecuencias más serias y finalmente fatales de la enfermedad tienen lugar después de la invasión del SNC por los tripanosomas, durante la etapa tardía o meningoencefalítica, caracterizada por procesos inflamatorios. Esta etapa se asocia con un incremento de IL-10 e IL-6, pero no de TNF- α o IFN- γ . En la infección causada por *T.b. rhodesiense* la IL-10 e IL-6 son sintetizadas por el SNC (31, 32), y no se detecta TNF- α o IL-1. Por otra parte, en pacientes con *T.b. gambiense*, se obtienen cantidades aumentadas de IL-10, IL-6 e IL-8, y ausencia de IFN- γ o TNF- α (33), aunque en enfermos similares otros autores encuentran valores elevados de TNF- α , y en donde se aprecia una correlación significativa con la severidad del padecimiento (34, 35).

Se puede sugerir que la alteración de la respuesta inflamatoria juega un papel importante en la progresión y patología de la infección, donde el resultado final es determinado por el balance entre el disparo pro inflamatorio ocasionado por los componentes del parásito y los mecanismos reguladores antiinflamatorios que involucran a la IL-10 y el TGF- β (36).

Giardia lamblia

G. lamblia es un protozooario extracelular muy importante que causa diarrea aguda y crónica. Para evitar su remoción del intestino delgado, se mueve constantemente y adhiere para evitar ser eliminado por el peristaltismo. La capa mucosa protege a las células del epitelio de las enzimas digestivas del hospedador y previene que el parásito acceda al epitelio. En este aspecto, se ha demostrado in vitro que la mucina tiene un efecto negativo directo sobre el atado del microorganismo (37). La giardiasis es generalmente transitoria, lo que señala la existencia de una defensa efectiva del hospedador, aunque pueden ocurrir reinfecciones, lo cual podría estar vinculado con diferencias en el parásito infectante y/o una protección inmune incompleta (38).

En relación a la inmunidad innata, y en particular a las especies de oxígeno reactivo (ROS) y NO, *Giardia* es un parásito microaerofílico facultativo que tiene una capacidad limitada para detoxificar y neutralizar ROS, la cual se lleva a cabo en las células epiteliales del intestino y que pueden ser relevantes en la RI innata (39). Estudios

in vitro con arginina deiminasa recombinante muestran que las proteínas secretadas por *Giardia* pueden inactivar factores inmunes innatos, como la producción de NO, indicando que el contacto del parásito con las células epiteliales dispara la liberación de enzimas metabólicas, que en el humano pueden facilitar la colonización efectiva del intestino delgado (40).

El protozooario también exhibe variantes proteicas específicas (VSPs) importantes, causado por la presencia de proteínas en dedos de zinc ricas en cisteína, que reemplaza con cierta frecuencia por otras VSPs, lo que coincide con la aparición de anticuerpos específicos (41). El patrón de infección en humanos y animales de experimentación no presentan el oleaje cíclico esperado de parásitos que aumentan y disminuyen en número y que manifiestan VSPs únicos. No obstante, in vivo, los cambios en la expresión de VSPs ocurren dentro de la población debido a la selección de VSPs por mecanismos inmunes y no inmunes, como susceptibilidad a proteasas (42), defensinas, y lactoferrina que poseen actividad frente a *Giardia* (38).

La selección de las VSPs por procesos inmunológicos es apoyado por el cambio que ocurre al mismo tiempo que aparece la respuesta humoral, y además porque esta no sucede en ratones neonatales o adultos con inmunodeficiencia combinada severa (ratones SCID), aunque se aprecia en ratones desprovistos de células T (desnudos), implicando que en la variación antigénica participan mecanismos mediados por células B (43). El objetivo de la variación antigénica parece ser la presentación de una gran variedad de VSPs al hospedador, propiciando una infección inicial exitosa o una reinfección. En animales de experimentación, la inmunidad a este protozooario tiene lugar en dos fases, específicamente, una temprana, durante las primeras dos semanas e independiente de células B, donde la inflamación es mínima o nula, indicando que la defensa está actuando localmente, seguida de otra dependiente tanto de anticuerpo como de la inmunidad mediada por células (44).

Los trofozoitos no parecen invadir los tejidos y las superficies de las mucosas son estimuladas por los antígenos de *Giardia* durante toda la vida del parásito. En este sentido, la inmunidad al parásito se encuentra asociada estrechamente con el tipo de RI generada por el tejido linfóide

asociado a las mucosas (MALT) (44), particularmente con la IgA secretora (IgAs) quien debe jugar un papel relevante durante la infección. La importancia del MALT se pone de manifiesto por la gran población de células plasmáticas productoras de anticuerpo que secretan principalmente IgAs, aunque la inmunidad mediada por células, como veremos más adelante, tiene también un rol destacado en este tejido. Se han reportado anticuerpos IgAs en saliva y leche materna y estos últimos parecen proteger infantes frente a *Giardia* (45). En estudios llevados a cabo en saliva de niños infectados con *G. lamblia* se ha descrito que la IgAs reconoce antígenos de 170, 105, 92, 66, 32, 29 y 14 kDa (46). En una investigación similar, se ha encontrado que un antígeno de 8kDa es identificado de manera específica por la saliva de individuos parasitados (47).

Se observa también la producción de anticuerpos en suero y los individuos con inmunodeficiencia donde existe una anomalía en la formación de anticuerpos, tienden a adquirir una infección crónica. En pacientes con hipogammaglobulinemia se advierte que la prevalencia de quistes de *Giardia* en las heces es significativamente más alta que en hospederos inmunocompetentes (48); además, se ha evidenciado que la mayoría de estos pacientes presentan diarrea crónica (49). Similarmente, se ha reportado giardiasis sintomática en pacientes con hipogammaglobulinemia común variable adquirida, donde la IgG e IgA están disminuidas, pero donde puede manifestarse una anomalía de las células T (50). No obstante, niños con una deficiencia severa de células T debido a una aplasia del timo (síndrome de Di George) no son más susceptibles a la giardiasis y su morbilidad es comparable con la de niños inmunocompetentes (51). Sin embargo, estudios llevados a cabo en animales de experimentación revelan que los mecanismos dependientes de células T son esenciales para controlar la infección aguda y que estos son independientes de la formación de anticuerpos y de las células B (52). En general, podemos decir que las observaciones en pacientes inmunocomprometidos y en animales de experimentación indican que el desarrollo de giardiasis sintomática no puede asociarse con un brazo particular de la RI.

Trofozoitos de *G. lamblia* sensibilizados con

anticuerpo específico, activan al complemento del suero a través de su vía clásica, y ejercen un efecto letal sobre los parásitos, sugiriendo que su actividad in vivo puede limitarse a evitar la invasión de los tejidos del hospedador (53, 54).

En el humano, la participación de células mononucleares en las infecciones por este parásito han sido contradictorias, pues mientras algunos autores no encuentran un efecto citotóxico de estas células sobre *Giardia* (55), otros, reportan que fagocitos mononucleares humanos enriquecidos con 20% de suero inmune, se adhieren e ingieren al protozooario y lo matan, posiblemente por mecanismos oxidativos o por fusión fagosomal-lisoma (56).

En relación a las células T, los ratones deficientes en estas células son incapaces de controlar la infección, y animales desprovistos de células T CD4 pero no T CD8, permiten la cronicidad de la infección. Desafortunadamente, se desconoce el papel de los linfocitos T en la infección humana. En ratones se ha demostrado que la IL-6 y las células T son relevantes en el control de infecciones por *Giardia*, particularmente durante la fase temprana, donde los anticuerpos no son requeridos. En la segunda fase, la IgA anti-*Giardia* en el fluido intestinal reacciona con los parásitos que expresan diversos antígenos de superficie. El control de la infección por el anticuerpo toma más tiempo debido a la variación antigénica del parásito, aunque le permite prevenir la forma crónica. Es decir, la vía dependiente de IL-6 puede controlar la infección temprana, mientras que la vía dependiente de las células B tiene un papel más tarde y puede ser importante para prevenir las infecciones crónicas. En relación a la IL-6, como ya se mencionó, las células cebadas son necesarias para controlar la infección y son una fuente sustancial de esta citocina. Además, se ha demostrado que las células cebadas pueden influir en el desarrollo, magnitud y cinética de la RI adquirida por efecto sobre las células dendríticas, T y/o B (57). También, en la inmunidad frente a *Giardia* se ha observado la participación de otras citocinas, como el IFN- γ , en la eliminación del protozooario (58).

Por otra parte, en humanos infectados natural o experimentalmente con *Giardia*, se ha probado por estudios de proliferación celular, que las células mononucleares de sangre periférica de estos individuos responden con gran intensidad a

antígenos de *G. lamblia* menores de 85 y 31 kDa. Además, producen IL-2 bajo estímulo con los antígenos del parásito; ambas respuestas se asociaron con células T CD4⁺ (59). Las evidencias parecen indicar la participación de la RI humoral y celular durante las infecciones por *G. lamblia* (60).

En un estudio realizado con un clon del protozooario aislado de un humano, se infectaron ratones neonatales y se examinó la RI humoral y celular durante el curso de la infección. El antígeno característico del clon con un M_r de 72 000 disminuyó el día 12 y desapareció por el día 22 postinfección. La RI humoral dirigida al antígeno original y otros antígenos fue de anticuerpos con isotipos IgM e IgG. Los linfocitos T, particularmente LY4 (CD4⁺) aislados de las placas de Peyer a los 12 días y posteriormente, mostraron una respuesta proliferativa con los antígenos del parásito, aunque las células de bazo y ganglios linfáticos no la exhibieron. El análisis por transferencia reveló la presencia de epitopos dominantes que reaccionaban con células T en el rango de 200 000 – 75 000 y menores de 50 000 M_r, sin reconocer al antígeno de superficie principal de 72 000 M_r, sugiriendo que los mecanismos dependientes de T no son responsables del cambio del antígeno de superficie que tiene lugar durante la infección (61). Es interesante indicar que se ha descrito el desarrollo de una vacuna para la prevención de los síntomas clínicos de la giardiasis y la reducción de la eliminación de quistes en perros y gatos, basados en los estudios de antigenicidad y la RI frente al parásito (62). En estudios previos los autores demostraron que la vacunación producía una elevación de IgG e IgA específicas, y que los animales inoculados se protegían en contra del desafío experimental, observándose una reducción o eliminación de trofozoitos en el intestino y excreción de quistes fecales (63).

Entamoeba histolytica

E. histolytica es un protozooario que causa amibiasis intestinal así como absceso hepático. Los tejidos del hospedador son dañados a través de un proceso que involucra adherencia, citolisis dependiente de contacto y fagocitosis. La relación implica la inducción de la maquinaria celular apoptótica del hospedador (64). En los procesos de adherencia y

fagocitosis se ha involucrado a una lectina que enlaza galactosa, Gal/GalNAc (lectina-Gal), como a una proteína rica en serina (65). La inducción de apoptosis en las células del hospedador expone ligandos, como fosfatidilserina, que son utilizados por la amiba para ingerir los cuerpos apoptóticos e invadir los tejidos. Se ha identificado un miembro de la familia de las cinasas transmembranales, asociada al fagosoma (PATMK), que participa en el reconocimiento e ingestión de células muertas; además, esta proteína es requerida para la infección intestinal ya que su eliminación reduce su virulencia en el modelo intestinal, aunque retiene su capacidad de inducir absceso hepático cuando se inocula directamente en el hígado (66).

En pacientes con amibiasis se ha observado una RI tanto celular como humoral (67). En relación a la RI celular en el humano con absceso hepático amibiano (AHA), se aprecia que durante la etapa aguda del padecimiento, antes de recibir el tratamiento específico, la respuesta de hipersensibilidad de tipo tardío a la histolicina es negativa, mientras que es positiva para la estreptocinasa-estreptodornasa; la reacción a la histolicina reaparece una vez que el individuo ha sido curado del AHA (68). Hallazgos similares se presentan durante la infección experimental de AHA en el hámster (69) y en el de amibiasis intestinal en el ratón, donde se advierte una inmunosupresión cíclica tanto de la proliferación de células T estimuladas con concanavalina A, como de la producción de IL-2 (70). La respuesta estudiada en el humano y en modelos experimentales sugiere que la inmunidad celular es importante, ya que en su ausencia, durante la etapa aguda de la infección, los fenómenos inflamatorios y necróticos son preponderantes.

La participación del IFN- γ en protección contra la amibiasis se ha analizado in vitro (71) y en modelos animales donde se ha reportado que la activación del macrófago interviene en la destrucción del parásito (72). La susceptibilidad aumentada a la amibiasis en ratones deficientes en IFN- γ , y la correlación de la protección inducida por vacunación con la formación de esta citocina en el modelo de AHA en el gerbo, indican que el IFN- γ es importante en la inmunidad celular frente a la amibiasis. Asimismo, la activación de células dendríticas por la lectina-Gal genera una respuesta Th1. La lectina-Gal induce a las células a producir IL-12 señalando una respuesta de Th1. Además, las

células dendríticas activadas por la lectina-Gal estimulan la proliferación de células T en una reacción mixta de leucocitos alogénicos y cuando se transfieren de forma adoptiva a ratones inocentes impulsan a las células T sensibilizadas a elaborar IFN- γ (73). En apoyo de lo anterior, el mismo grupo de investigación ha realizado estudios de vacunación en gerbos, con la lectina-Gal y un adyuvante, CpG-oligodesoxinucleótido, que incita a las células Th1 a formar citocinas, y proteger al 100% de los animales desafiados con amibas virulentas (74).

En un modelo experimental de amibiasis intestinal se patentiza que la genética es importante en la inducción del padecimiento, y se ponen de relieve los factores inmunes relevantes en la susceptibilidad a la infección y contribución patológica de la RI del hospedador en la amibiasis. En ratones inmunodeficientes para IL-12, IFN- γ , o sintetasa NO inducible, se demostró resistencia a la generación de amibiasis. En ratones susceptibles, la inflamación estuvo caracterizada por una abundante actividad de células cebadas. Los ratones infectados mostraron anticuerpos específicos y respuestas proliferativas marcadas por la producción de IL-4 e IL-13. La depleción de células CD4⁺ disminuyó significativamente tanto la carga parasitaria como la inflamación, y correlacionó con una merma en la producción de IL-4 e IL-13 y pérdida de la infiltración por células cebadas (75). Estos reportes sugieren que los linfocitos Th2 que elaboran IFN- γ , IL-4 e IL-13 participan en la respuesta humoral, y que los macrófagos productores de IL-12, IFN- γ y sintetasa NO inducible pueden estar implicados en la patogénesis de la infección. Es necesaria la continuación de estos estudios para definir la intervención de la RI y los mecanismos de inmunopatogénesis que guíen la forma de proteger al humano en contra de este padecimiento.

La contribución de la respuesta humoral en las infecciones por *E. histolytica* se distingue por la aparición de anticuerpos circulantes específicos los cuales se pueden demostrar en el suero. La mayoría de los anticuerpos son de la clase IgG, y probablemente corresponden a las subclases 2 (76) y 4 (77). La determinación de anticuerpos circulantes es de gran utilidad en los estudios seroepidemiológicos ya que los anticuerpos persisten en el suero por meses o años después del tratamiento de la amibiasis invasora. Es posible

que estos anticuerpos se formen después de infecciones subclínicas, como sucede en otras enfermedades infecciosas. Estos datos deben ser tomados en cuenta en la interpretación de los resultados serológicos, ya que uno positivo puede reflejar una infección previa (78). Los hallazgos que apoyan el papel de los anticuerpos en protección son: el suero humano inmune (SHI) de individuos curados de AHA inhiben el crecimiento de *E. histolytica* in vitro; el SHI tiene efecto citopático sobre trofozoitos de *E. histolytica*, y la absorción del suero con amibas liofilizadas elimina el efecto citotóxico; la transferencia pasiva de SHI a hámster confiere un resguardo parcial contra los efectos de la inoculación intrahepática de trofozoitos de *E. histolytica* virulentos (78). Este último análisis ha sido confirmado posteriormente por otros autores (79). En general, existen numerosos artículos apoyando el efecto protector de los anticuerpos, en contra de la infección por *E. histolytica* (80-82).

Otro componente importante de la respuesta humoral es el complemento, el cual participa junto con el anticuerpo en la lisis de la amiba (83, 84). No obstante, el parásito evade los efectos del complemento por medio de un mecanismo que le permite polarizar a los anticuerpos depositados sobre su superficie hacia la región uroide, donde la globulina es eliminada espontáneamente por el trofozoito como agregados supramoleculares o capuchones, sin causarle daño alguno (85). Asimismo, el complemento per se, a través de la vía alterna es capaz de lisar a los trofozoitos amebianos (86). En una investigación realizada con amibas aisladas de pacientes y caracterizadas por reacciones en cadena de la polimerasa y tipificación de isoenzimas de hexokinasa, se encontró que el 90% de los trofozoitos eran lisados por la vía alterna del complemento durante los primeros 20 minutos de exposición a suero humanos obtenido de sujetos sintomáticos o asintomáticos (87). Sin embargo, el protozooario evade los efectos del complemento cuando invade los tejidos del hospedador. Es posible que la sensibilidad de la amiba a este factor sérico solo tenga lugar durante su fase dentro del intestino, y que durante la fase invasora, cuando se expone al complemento, es cuando se adapta a la presencia del mismo (88). En éste sentido, se ha reportado que la resistencia de la amiba a este factor se lleva a cabo principalmente por la adquisición de

moléculas reguladoras (87).

En relación a la RI humoral, la adquirida en las mucosas se asocia con una respuesta de IgAs dirigidas en contra de la adhesina de la amiba, la lectina-Gal (89). La IgAs se ha estudiado en la saliva de pacientes con amibiasis intestinal, encontrando que reacciona con diferentes antígenos amibianos; no obstante, es característica su combinación con la lectina-Gal y al hacerlo inhibe la adhesión de *E. histolytica* a un cultivo de células MDCK, impidiendo su actividad citolítica (90). Por otra parte, la respuesta de IgG sérica ha sido relacionada con una susceptibilidad aumentada a infecciones repetidas (91, 92). El papel de la IgAs en protección ha sido apoyada por ensayos de inmunización con diferentes antígenos que inducen protección (93, 94)

Helmintos

Los helmintos son parásitos de larga vida, con una capacidad extraordinaria para regular negativamente la inmunidad del hospedador, protegiéndose así de la eliminación y minimizando la patología severa en el organismo infectado (95). Los helmintos parecen desarrollarse en locaciones extracelulares, como los linfáticos, circulación sanguínea, o tracto gastrointestinal. Esto lo llevan a cabo a través de una manipulación de la RI, que incluye supresión, distracción, y conversión de la RI del hospedador para beneficio del patógeno. Los eventos principales en la población celular del hospedador incluyen un predominio de las células Th de fenotipo Th2 y la pérdida selectiva de actividad efectora, contra un fondo de células Tregs, macrófagos catalizados alternativamente, y células dendríticas inductoras de Th2. También hay evidencia de efectos importantes sobre otras células, particularmente células cebadas y eosinófilos. El resultado de estos cambios a la reactividad del hospedador es la creación de un ambiente antiinflamatorio, más propicio para la supervivencia del parásito. Esto lo llevan a cabo a través de homólogos de las citocinas, inhibidores de proteasas, y otros productos implicados en la supresión inmune (96).

Los nemátodos que residen en la mucosa intestinal secretan proteínas que inducen una RI sistémica fuerte en humanos y animales de experimentación. Opuestamente, la RI de las mucosas en y alrededor del sitio de unión no se

conoce con exactitud. En infecciones por *Ancylostoma ceylanicum* en el hámster, se ha observado que en lavados intestinales se encuentra IgA específica para los productos de secreción y excreción del parásito, lo cual se evidencia por inmunotransferencia. Los hámsteres que se tratan con drogas antiparasitarias muestran niveles elevados de IgG en suero y de IgAs en las mucosas, así como de una buena protección contra desafíos con el parásito. Estos hallazgos sugieren que la IgAs conjuntamente con otros componentes de la RI de mucosas y sistémica, promueven la inmunidad protectora contra la infección y/o enfermedad por nematodos (97).

Strongyloides spp.

La estrongiloidiasis es una infección causada en el hombre por el nematodo *Strongyloides stercoralis* o *S. fülleborni*, que se presenta con frecuencia en personas inmunosuprimidas o inmunodeficientes. La RI efectora Th2 parece jugar un papel importante en protección. Se ha reportado el carácter defensor de la IgG humana frente a *S. stercoralis* por estudios de transferencia pasiva en ratones; este efecto es dependiente no solo de los anticuerpos sino también de la participación de complemento y granulocitos, aunque no requiere de citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC) para matar a las larvas (98). Además, en un paciente infectado y con hipogammaglobulinemia se observó que la infección persistía a pesar del tratamiento con tiabendazol (99). Experimentos en ratones muestran que, la inmunidad frente a larvas infecciosas depende de una expresión aumentada de IL-5 y de infiltración y desgranulación de eosinófilos (100). Además, el complemento a través de la vía alterna, parece actuar en contra de la migración del parásito, facilitando la adhesión de células mononucleares y polimorfonucleares a la superficie de las larvas, que pierden movilidad (101). En infecciones por *Strongyloides venezuelensis*, se ha demostrado a nivel experimental la protección que se puede inducir en ratones que son inmunizados con antígenos de larva o infectados con larvas viables, y que son posteriormente desafiados. Esta defensa no varió cuando la infección primaria fue abortada por tratamiento con drogas. En los animales cebados con larvas viables se apreció una reducción importante de larvas migratorias, y los gusanos

fueron completamente eliminados del intestino delgado antes de madurar. El reto se acompañó de una RI dominante de tipo Th2, con una producción intensa de IgE e IgG1, infiltración de granulocitos en la piel, pulmones e intestino. El desafío en los animales inmunizados con antígeno también redujo las larvas migratorias; sin embargo, los gusanos que alcanzaron el intestino maduraron, produjeron huevecillos y fueron eliminados de igual manera que los ratones que no fueron inmunizados. Los mecanismos protectores inducidos por la inmunización con el antígeno fueron específicos para la larva migratoria y asociados con una respuesta fuerte de tipo Th1 y Th2, sin infiltración de granulocitos en los tejidos, indicando que la inmunidad generada por una infección previa o por inmunización con antígeno, es específica de estadio y opera a través de diferentes mecanismos efectores (102).

Ascaris lumbricoides

Los estudios con *A. lumbricoides* sugieren que la recolonización de humanos después de la quimioterapia puede ser extensa, indicando que la inmunidad adquirida por infecciones pasadas es cuando mucho, parcial en muchos individuos. Las infecciones inducen una RI vigorosa, aunque los mecanismos involucrados en la resistencia funcional no se han definido. La respuesta específica involucra a todos los serotipos de Igs y en sistemas murinos se ha demostrado que las células B e Igs pueden contribuir a la protección contra nematodos gastrointestinales (103).

En humanos infectados con *A. lumbricoides* se ha investigado la participación de citocinas, y se ha advertido que la estimulación de células mononucleares de sangre periférica con antígenos del parásito adulto y de estadios de larva, impulsa una mayor respuesta linfoproliferativa que las células de sujetos no infectados, caracterizada por la expresión de IL-4 e IL-5, mientras que la formación de IL-10 e IFN- γ fue similar en los dos grupos estudiados, lo que indica que la respuesta está polarizada hacia citocinas de tipo 2 (104). El papel protector de las citocinas Th2 en resistencia a la infección fue corroborada en Camerún en una población hiperendémica para *A. lumbricoides* (105). Además de suprimir la RI, los gusanos pueden también subvertir la inmunidad del hospedador a través de la incitación de efectores

inapropiados. Así, *A. lumbricoides* induce respuestas vigorosas de IgE total y específica (106). La formación de niveles elevados de IgE policlonal puede modular las reacciones de hipersensibilidad inmediata, al competir por el enlace de los receptores Fc ϵ RI (107). La IgG4 también rivaliza, bloqueando epitopos que pueden ser importantes en comprometer la respuesta específica de IgE (108).

Schistosoma spp.

La esquistosomiasis es una enfermedad que pone en peligro la vida de los individuos infectados. El *S. mansoni* adulto es refractario a la RI y vive largo tiempo en el organismo, causando una exposición crónica a los antígenos del parásito. Aunque el gusano adulto no es inerte, sus huevecillos al acumularse en el hígado, y atravesar la pared intestinal, ocasionan una serie compleja de demandas frecuentemente conflictivas para el sistema inmune del hospedador (109). En pacientes infectados con *S. mansoni* o *S. haematobium* se ha observado que la RI celular se encuentra disminuida, mientras que la humoral se muestra altamente positiva, determinadas ambas con el mismo antígeno (110). En modelos experimentales en ratones se ha reportado una hipersensibilidad granulomatosa disminuida, caracterizada por una reducción en la producción de linfocinas, y una inmunidad celular mínima o ausente, acompañada en el suero por un aumento simultáneo de anticuerpos específicos (111, 112).

Cysticercus cellulosae

En infecciones por *C. cellulosae*, advertimos como el cestodo mantiene un perfil inflamatorio reducido por medio de la inducción de productos liberados por el cisticerco que tienen actividades inmunomoduladoras, y a la vez promotoras de un aumento de macrófagos activados (113). Así, extractos de cisticerco activan la síntesis de ADN en cultivos de células de bazo de ratones normales o atímicos y de cultivos de células B de murinos normales (114). Además, en un modelo de cisticercosis por *Taenia crassiceps* en el ratón, se observa en los estadios iniciales de la infección una RI clara pero transitoria de células Th1, que se distingue por niveles elevados de IL-2, IFN- γ , reacciones de hipersensibilidad tardía y

anticuerpos de la subclase IgG2a, asociadas con una reproducción reducida del parásito. A medida que la infección progresa se nota una respuesta enérgica y sostenida de tipo Th2, caracterizada por niveles elevados de IL-4, IL-6, IL-10, y anticuerpos de las subclases IgG2b e IgG1, que a su vez se relaciona con un incremento de la reproducción del parásito. Los autores señalan que la activación secuencial de las respuestas Th1 y Th2 parece favorecer la reproducción progresiva del parásito, lo que podría explicar la residencia prolongada y la pasividad de parásitos que se aprecian durante la infección crónica (115). En el mismo modelo experimental, se ha demostrado que el tratamiento con progesterona afecta el establecimiento, crecimiento y reproducción, posiblemente a través de su metabolismo a estradiol. Así, la infección con el parásito aumenta marcadamente la expresión del perfil de citocinas Th2 (IL-4, IL-6 e IL-10), mientras que el tratamiento con progesterona lo regresa a niveles normales. Por otra parte, el perfil de las citocinas Th1 (IFN- γ y TNF- α) no se ve afectado por la infección, aunque la administración de progesterona duplica la expresión de ambas citocinas, comparado con los niveles observados en animales no infectados o infectados e inyectados con un placebo (116). El papel del anticuerpo en la defensa contra la infección experimental por *T. crassiceps*, se ha estudiado utilizando la inmunización con ADN (117). La inoculación con un antígeno recombinante del cisticerco de *T. crassiceps* presente en todos los estadios de *T. solium* (KETc7), clonado en un plásmido pcDNA3 con la secuencia del péptido indicador del receptor de la beta-glicana (pTc-sp-7), protegió ratones en contra de la infección experimental por *T. crassiceps*. Las células de bazo de los animales inmunizados con el ADN respondieron cuando fueron estimuladas con los antígenos del parásito o con un péptido sintético, dando lugar a una respuesta de las células T. Las células que proliferaron fueron enriquecidas en linfocitos T CD8⁺CD4⁺. Se observó también un aumento en el porcentaje de células CD3⁺ que produjeron IFN- γ e IL-2, indicando que el pTc-sp-7 tiene la capacidad de inducir una respuesta celular efectiva (118). Asimismo, basados en la secuencia de aminoácidos del KETc7 se sintetizaron químicamente tres fragmentos, uno de los cuales (GK-1) indujo protección estéril en contra de *T. crassiceps* en un

40-70% de los animales vacunados. GK-1 contiene un epitopo que estimula la proliferación de células T CD8⁺ y en menor grado de CD4⁺ comprometidas al péptido o al antígeno total de *T. crassiceps*. En el sobrenadante de las células estimuladas se determinó la presencia de IFN- γ y niveles bajos de IL-4, compatible con una respuesta Th1 (119).

Conclusiones

La RI a parásitos extracelulares es compleja y en ella podemos observar que tanto la inmunidad innata como la adquirida tienen un papel importante. El parásito generalmente busca formas de evadir la RI, ocasionando que el hospedero despliegue todas sus herramientas para lograr el control de la infección. Algunas veces consigue controlarla y otras sucumbe ante las facetas variadas que el parásito despliega. Es precisamente este aspecto el que ha motivado a diferentes grupos de investigación a estudiar la RI en detalle, y buscar la forma de obtener vacunas efectivas de uso en el humano.

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

Referencias

1. Hamit, M.A., Tidjani, M.T., Bilong Bilong, C.F. 2008. Recent data on the prevalence of intestinal parasites in N'Djamena, Chad Republic. African J. Environ. Sci. Technol. 2:407-411.
2. OMS. 2000. Le dépistage de masse chez les enfants d'âges préscolaires: une intervention de santé publique a grand impact sur la réduction des prévalences des helminthiases et de l'anémie. Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé 12 (20):25-30.
3. World Health Organization. 1998. The World Health Report 1998. Life in the 21st century: a vision for all. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
4. Espinosa-Cantellano, M., Martínez-Palomo, A. 2000. Pathogenesis of intestinal amebiasis: from molecules to disease. Clin. Microbiol. Rev. 13:318-331.
5. World Health Organization - The World Health Report, Geneva. 1996.
6. Rosales-Borjas, D., Arévalo-Rosales, M.A., Ortiz-Ortiz, L. 2008. Respuesta inmune a parásitos. Rev. Méd. Ext. Portuguesa-ULA 2:115-127.
7. Lejon, V., Robays, J., N'Siesi, F.J., et al. 2007. Treatment failure related to intrathecal immunoglobulin M (IgM) synthesis, cerebrospinal fluid IgM, and interleukin 10 in patients with hemolympathic-stage sleeping sickness. Clin. Vaccine Immunol. 14:732-737.
8. Pays, E., Vanhollebeke, B., Vanhamme, L., et al. 2006. The

- trypanolytic factor of human serum. *Nature Rev. Microbiol.* 4:477-486.
9. Pérez-Morga, D., Vanhollebeke, B., Paturiaux-Hanocq, F., et al. 2005. Apolipoprotein L-1 promotes trypanosome lysis by forming pores in lysosomal membranes. *Science* 309:469-472.
10. Vanhollebeke, B., De Muylder, G., Nielsen, M.K., et al. 2008. A haptoglobin-hemoglobin receptor conveys innate immunity to *Trypanosoma brucei* in humans. *Science* 320:677-681.
11. Kong, 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.
12. Picozzi, K., Carrington, M., Welburn, S.C. 2007. A multiplex PCR that discriminates between *Trypanosoma brucei brucei* and zoonotic *T.b. rhodesiense*. *Exp. Parasitol.* 118:41-46.
13. Gibson, W., Backhouse, T., Griffiths, A. 2002. The human serum resistance associated gene is ubiquitous and conserved in *Trypanosoma brucei rhodesiense* throughout East Africa. *Infect. Genet. Evol.* 1:207-214.
14. Magez, S., Stijlemans, B., Radwanska, M., et al. 1998. The glycosyl-inositol-phosphate and dimyristoylglycerol moieties of the glycosylphosphatidylinositol anchor of the trypanosome variant-specific surface glycoprotein are distinct macrophage-activating factors. *J. Immunol.* 160:1949-1956.
15. Collier, S. P., Mansfield, J.M., Paulnock, D.M. 2003. Glycosylinositolphosphate soluble variant surface glycoprotein inhibits IFN-gamma-induced nitric oxide production via reduction in STAT1 phosphorylation in African trypanosomiasis. *J. Immunol.* 171:1466-1472.
16. Drenan, M.B., Stijlemans, B., Abbeele, J.V.D., et al. 2005. The induction of a type 1 immune response following a *Trypanosoma brucei* infection is MyD88 dependent. *J. Immunol.* 175:2501-2509.
17. Berriman, M., Ghedin, E., Hertz-Fowler, C., et al. 2005. The genome of the African trypanosome *Trypanosoma brucei*. *Science* 309:416-422.
18. Vincendeau, P., Bouteille, B. 2006. Immunology and immunopathology of African trypanosomiasis. *An. Acad. Bras. Cienc.* 78:645-665.
19. Taylor, J.E., Rudenko, G. 2006. Switching trypanosoma coats: what's in the wardrobe? *Trends Genet.* 22:614-620.
20. Kazyumba, G., Berney, M., Brighouse, G., et al. 1986. Expression of the B cell repertoire and autoantibodies in human African trypanosomiasis. *Clin. Exp. Immunol.* 65:10-18.
21. Lambert, P.H., Berney, M., Kazyumba, G. 1981. Immune complexes in serum and cerebrospinal fluid in African trypanosomiasis. Correlation with polyclonal B cell activation and with intracerebral immunoglobulin synthesis. *J. Clin. Invest.* 67:77-85.
22. Lejon, V., Buscher, P., Magnus, E., et al. 1998. A semi-quantitative ELISA for detection of *Trypanosoma brucei gambiense* specific antibodies in serum and cerebrospinal fluid of sleeping sickness patients. *Acta Trop.* 69:151-164.
23. Kennedy, P.G.E. 2004. Human African trypanosomiasis of the CNS: current issues and challenges. *J. Clin. Invest.* 113:496-504.
24. Hertz, C.J., Filutowicz, H., Mansfield, J.M. 1998. Resistance to the African trypanosomes is IFN-gamma dependent. *J. Immunol.* 161:6775-6783.
25. Sternberg, J.M. 1998. Immunobiology of African trypanosomiasis. *Chem. Immunol.* 70:186-199.
26. Askonas, B.A. 1985. Macrophages as mediators of immunosuppression in murine African trypanosomiasis. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 117:119-127.
27. Magez, S., Radwanska, M., Beschin, A., et al. 1999. Tumor necrosis factor alpha is a key mediator in the regulation of experimental *Trypanosoma brucei* infections. *Infect. Immun.* 67:3128-3132.
28. Magez, S., Truyens, C., Merimi, M. et al. 2004. P75 tumor necrosis factor-receptor shedding occurs as a protective host response during African trypanosomiasis. *J. Infect. Dis.* 189:527-539.
29. Enanga, B., Burchmore, R.J., Stewart, M.L., Barret, M.P. 2002. Sleeping sickness and the brain. *Cell Mol. Life Sci.* 59:845-858.
30. De Baetselier, P., Namangala, B., Noel, W. et al. 2001. Alternative versus classical macrophage activation during experimental African trypanosomiasis. *Int. J. Parasitol.* 31:575-587.
31. MacLean, L., Odiit, M., Sternberg, J.M. 2001. Nitric oxide and cytokine synthesis in human African trypanosomiasis. *J. Infect. Dis.* 184:1086-1090.
32. MacLean, L., Odiit, M., Sternberg, J.M. 2005. Intrathecal cytokine responses in *Trypanosoma brucei rhodesiense* sleeping sickness patients. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 100:270-275.
33. Lejon, V., Lardon, J., Kenis, G. et al. 2002. Interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10 in serum and CSF of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness patients before and after treatment. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 96:329-333.
34. Okomo-Assoumou, M.C., Daulouede, S., Lemesre, J.L., et al. 1995. Correlation of high serum levels of tumor necrosis factor-alpha with disease severity in human African trypanosomiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 53:539-543.
35. Rhind, S.G., Sabiston, B.H., Shek, P.N., et al. 1997. Effect of melarsoprol treatment on circulating IL-10 and TNF-alpha levels in human African trypanosomiasis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 83:185-189.
36. Sternberg, J.M. 2004. Human African trypanosomiasis: clinical presentation and immune response. *Parasite Immunol.* 26:469-476.
37. Roskens, H., Erlandsen, S.L. 2002. Inhibition of *in vitro* attachment of *Giardia* trophozoites by mucin. *J. Parasitol.* 88:869-873.
38. Eckmann, L. 2003. Mucosal defences against *Giardia*. *Parasite Immunol.* 25:259-270.
39. Eckmann, L., Laurent, F., Langford, T.D., et al. 2000. Nitric oxide production by human epithelial cells and competition for arginine as potential determinants of host defense against the lumen-dwelling pathogen *Giardia lamblia*. *J. Immunol.* 164:1478-1487.
40. Ringqvist, E., Palm, J.E., Skarin, H., et al. 2008. Release of metabolic enzymes by *Giardia* in response to interaction with intestinal epithelial cells. *Mol. Biochem. Parasitol.* 159:85-91.
41. Nash, T.E. 2002. Surface antigen variation in *Giardia lamblia*. *Mol. Microbiol.* 45:585-590.
42. Nash, T.E., Merrit, J.W.Jr., Conrad, J.T. 1991. Isolate and

- epitope variability in susceptibility of *Giardia lamblia* to intestinal proteases. *Infect. Immun.* 59:1334-1340.
43. Nash, T. E. 1997. Antigenic variation in *Giardia lamblia* and the host's immune response. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 352:1369-1375.
44. Faubert, G.M. 1996. The immune response to *Giardia*. *Parasitol. Today* 12:140-145.
45. Faubert, G. 2000. Immune response to *Giardia duodenalis*. *Clin. Microbiol. Rev.* 13:35-54.
46. Rosales-Borjas, D.M., Díaz-Rivadeneira, J., Doña-Leyva, A., et al. 1998. Secretory immune response to membrana antigens during *Giardia lamblia* infection in humans. *Infect. Immun.* 66:756-759.
47. Hasan, S.M.T., Maachee, M., Córdova, O.M., et al. 2002. Human secretory immune response to fatty acid-binding protein fraction from *Giardia lamblia*. *Infect. Immun.* 70:2226-2229.
48. Ruttenberg, D., Ress, S.R., Price, S.K., et al. 1990. Common variable hypogammaglobulinemia. A case report. *J. Clin. Gastroenterol.* 12:336-340.
49. Ament, M.E., Rubin, C.E. 1972. Relation of giardiasis to abnormal intestinal structure and function in gastrointestinal syndrome. *Gastroenterology* 62:216-226.
50. Boyd, W.P., Bachman, B.A. 1982. Gastrointestinal infections in the compromised host. *Med. Clin. North Am.* 66:743-753.
51. Webster, A.D.B. 1980. Giardiasis and immunodeficiency diseases. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 74:440-443.
52. Singer, S.M., Nash, T.E. 2000. T-cell-dependent control of acute *Giardia lamblia* infections in mice. *Infect. Immun.* 69:170-175.
53. Hill, D.R., Burge, J.J., Pearson, R.D. 1984. Susceptibility of *Giardia lamblia* trophozoites to the lethal effect of human serum. *J. Immunol.* 132:2046-2052.
54. Deguchi, M., Gillin, F.D., Gigli, I. 1987. Mechanism of killing of *Giardia lamblia* trophozoites by complement. *J. Clin. Invest.* 79:1296-1302.
55. Aggarwal, A., Nash, T.E. 1986. Lack of cellular cytotoxicity by human mononuclear cells to *Giardia*. *J. Immunol.* 136:3486-3488.
56. Hill, D.R., Pearson, R.D. 1987. Ingestion of *Giardia lamblia* trophozoites by human mononuclear phagocytes. *Infect. Immun.* 55:3155-3161.
57. Li, E., Zhou, P., Petrin, Z., Singer, S.M. 2004. Mast cell-dependent control of *Giardia lamblia* infection in mice. *Infect. Immun.* 72:6642-6649.
58. Enkatesan, P., Finch, R.G., Wakelin, D. 1997. A comparison of mucosal inflammatory responses to *Giardia muris* in resistant B10 and susceptible BALB/c mice. *Parasite Immunol.* 19:137-143.
59. Gottstein, B., Stocks, N.I., Shearer, G.M., Nash, T.E. 1991. Human cellular immune response to *Giardia lamblia*. *Infection* 19:421-426.
60. Roxström-Lindquist, K., Palm, D., Reiner, D., et al. 2006. *Giardia* immunity – an update. *Trends Parasitol.* 22:26-31.
61. Gottstein, B., Harriman, G.R., Conrad, J.T., Nash, T.E. 2006. Antigenic variation in *Giardia lamblia*: cellular and humoral response in a mouse model. *Parasite Immunol.* 12:659-673.
62. Olson, M.E., Ceri, H., Morck, D.W. 2000. *Giardia* vaccination. *Parasitol. Today* 16:213-217.
63. Olson, M. E., Morck, D.W., Ceri, H. 1996. The efficacy of a *Giardia lamblia* vaccine in kittens. *Can. J. Vet. Res.* 60:249-256.
64. Boettner, D.R., Petri, W.A. 2005. *Entamoeba histolytica* activates host cell caspases during contact-dependent cell killing. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 289:175-184.
65. Teixeira, J.E., Huston, C.D. 2008. Participation of the serine-rich *Entamoeba histolytica* protein in amebic phagocytosis of apoptotic host cells. *Infect. Immun.* 76:959-966.
66. Boettner, D.R., Huston, C.D., Linford, A.S., et al. 2008. *Entamoeba histolytica* phagocytosis of human erythrocytes involves PATMK, a member of the transmembrana kinase family. *PLoS Pathog.* 4:e8.
67. Ortiz-Ortiz, Avella, M.L. 1984. Respuesta inmune en infecciones por *Entamoeba histolytica*. *Immunología (Esp.)* 3:5-11.
68. 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.
69. Ortiz-Ortiz, L., Garmilla, C., Tanimoto-Weki, M., Zamacona-Ravelo, G. 1973. Hipersensibilidad celular en amibiasis. I. Reacciones en hámster inoculados con *Entamoeba histolytica*. *Arch. Invest. Méd. (Méx.)* 4, suppl. 1:s141-146.
70. Ghosh, P.K., Castellanos-Barba, C., Ortiz-Ortiz, L. 1995. Intestinal amebiasis: cyclic supression of the immune response. *Parasitol. Res* 81:475-480.
71. Castellanos, C., Ramos, C., Ortiz-Ortiz, L. 1989. Effects of gamma interferon on synthesis of DNA and proteins by *Entamoeba histolytica*. *Infect. Immun.* 57:2771-2775.
72. Seguin, R., Mann, B.J., Keller, K., Chadee, K. 1997. The tumor necrosis factor alpha-stimulating region of galactose-inhibitable lectin of *Entamoeba histolytica* activates gamma interferon-primed macrophages for amebicidal activity mediated by nitric oxide. *Infect. Immun.* 65:2522-2527.
73. Ivory, C.P., Chadee, K. 2007. Activation of dendritic cells by the Gal-lectin of *Entamoeba histolytica* drives Th1 responses in vitro and in vivo. *Eur. J. Immunol.* 37:385-394.
74. Ivory, C.P., Keller, K., Chadee, K. 2006. CpG-oligodeoxynucleotide is a potent adjuvant with an *Entamoeba histolytica* Gal-inhibitable lectin vaccine against amebic liver abscess in gerbils. *Infect. Immun.* 74:528-536.
75. Houpt, E.R., Glembocki, D.J., Obrig, T.G., et al. 2002. The mouse model of amebic colitis reveals mouse strain susceptibility to infection and exacerbation of disease by CD4⁺ T cell. *J. Immunol.* 169:4496-4503.
76. Arellano, M.T., Ortiz-Ortiz, L. 1974. Algunas propiedades de la globulina específica del suero de pacientes con absceso hepático amibiano. *Arch. Invest. Méd. (Méx.)* 5:s487-s490.
77. Kollaritsch, H., Stock, C., Scheiner, O., et al. 1990. Immune response in patients with amoebiasis: evaluation of IgG subclasses. *Zentralbl. Bakteriol.* 272:535-539.
78. Sepúlveda, B. 1980. Immunology of amebiasis. *En, Molecules, Cells, and Parasites in Immunology.* C. Larralde, K. Willms, L. Ortiz-Ortiz, M. Sela, eds. Academic Press, New York. 163-177.
79. Seydel, K.B., Braun, K.L., Zhang, T., et al. 1996. Protection against amebic liver abscess formation in the

- severe combined immunodeficient mouse by human anti-amebic antibodies. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 55:330-332.
80. Martínez-López, C., Orozco, E., Sánchez, T., et al. 2004. The EhADH112 recombinant polypeptide inhibits cell destruction and liver abscess formation by *Entamoeba histolytica* trophozoites. *Cell Microbiol.* 6:367-376.
81. Zhang, T., Cieslak, P.R., Foster, L., et al. 1994. Antibodies to the serine rich *Entamoeba histolytica* protein (SREHP) prevent amoebic liver abscess in severe combined immunodeficient (SCID) mice. *Parasite Immunol.* 16:225-230.
82. Lotter, H., Zhang, T., Seydel, K.B., et al., 1997. Identification of an epitope on the *Entamoeba histolytica* 170-kD lectin conferring antibody-mediated protection against invasive amebiasis. *J. Exp. Med.* 185:1793-1801.
83. Ortiz-Ortiz, L., Sepúlveda, B., Chévez, A. 1974. Nuevos estudios acerca de la acción de sueros humanos normales e inmunos sobre el trofozoito de *Entamoeba histolytica*. *Arch. Invest. Méd. (Méx.)* 5, supl. 2:337-342.
84. Sepúlveda, B., Ortiz-Ortiz, L., Chévez, A., Segura, M. 1974. Comprobación de la naturaleza inmunológica del efecto del suero y de la gammaglobulina inmune sobre el trofozoito de *E. histolytica*. *Arch. Invest. Méd. (Méx.)* 5, supl. 2:343-346.
85. Calderón, J. Avila, E.E. 1986. Antibody-induced caps in *Entamoeba histolytica*: isolation and electrophoretic analysis. *J. Infect. Dis.* 153:927-932.
86. Ortiz-Ortiz, L., Capín, R., Capín, N.R., et al. 1978. Activation of the alternative pathway of complement by *Entamoeba histolytica*. *Clin. Exp. Immunol.* 34:10-18.
87. 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.
88. Walderich, B., Weber, A., Knoblock, J. 1997. Sensitivity of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* patient isolates to human complement. *Parasite Immunol.* 19:265-271.
89. Lotter, H., Zhang, T., Seydel, K.B., et al., 1997. Identification of an epitope on the *Entamoeba histolytica* 170-kD lectin conferring antibody-mediated protection against invasive amebiasis. *J. Exp. Med.* 185:1793-1801.
90. Carrero, J.C., Díaz, M.Y., Viveros, M., et al. 1994. Human secretory immunoglobulin A anti-*Entamoeba histolytica* antibodies inhibit adherence of amebae to MDCK cells. *Infect. Immun.* 62:764-767.
91. Haque, R., Duggal, P., Ali, I.K.M., et al. 2002. Innate and acquired resistance to amebiasis in Bangladesh children. *J. Infect. Dis.* 186:547-552.
92. Haque, R., Mondal, D., Duggal, P., et al. 2006. *Entamoeba histolytica* infection in children and protection from subsequent amebiasis. *Infect. Immun.* 74:904-909.
93. Houpt, E., Barroso, L., Lockhart, L., et al. 2004. Prevention of intestinal amebiasis by vaccination with the *Entamoeba histolytica* Gal/GalNac lectin. *Vaccine* 22:611-617.
94. Ivory, C.P., Chadee, K. 2007. Intranasal immunization with Gal-inhibitable lectin plus an adjuvant of CpG oligodeoxynucleotides protects against *Entamoeba histolytica* challenge. *Infect. Immun.* 75:4917-4922.
95. Maizels, R.M., Yazdanbakhsh, M. 2003. Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. *Nat. Rev. Immunol.* 3:733-744.
96. Maizels, R.M., Balic, A., Gómez-Escobar, N., et al. 2004. Helminth parasites-masters of regulation. *Immunol. Rev.* 201:89-116.
97. Bungiro, R.D.Jr., Sun, T., Harrison, L.M., et al. 2008. Mucosal immunity responses in experimental hookworm infection. *Parasite Immunol.* 30:293-303.
98. Kerepesi, L.A., Nolan, T.J., Schad, G. A., et al. 2004. Human immunoglobulin G mediates protective immunity and identifies protective antigens against larval *Strongyloides stercoralis* in mice. *J. Infect. Dis.* 189:1282-1290.
99. Brandt de Oliveira, R., Voltarelli, J.C., Meneghelli, U.G. 1981. Severe strongyloidiasis associated with hypogammaglobulinaemia. *Parasite Immunol.* 3:165-169.
100. Herbert, D.R. Lee, J.J., Nolan, T.J. 2000. Role of IL-5 in innate and adaptive immunity to larval *Strongyloides stercoralis* in mice. *J. Immunol.* 165:4544-4551.
101. De Messias, I.J., Genta, R.M., Mohren, W.D. 1994. Adherence of monocytes and polymorphonuclear cells to infective larvae of *Strongyloides stercoralis* after complement activation. *J. Parasitol.* 80:267-274.
102. Fernández, A., Pereira, A.T.M., Eschenazi, P.D., et al. 2008. Evaluation of the immune response against *Strongyloides venezuelensis* in antigen-immunized or previously infected mice. *Parasite Immunol.* 30:139-149.
103. Bradley, J.E., Jackson, J.A. 2005. Immunity, immunoregulation and the ecology of trichuriasis and ascariasis. *Parasite Immunol.* 26:429-441.
104. Cooper, P.J., Chico, M.E., Sandoval, C., et al. 2000. Human infection with *Ascaris lumbricoides* is associated with a polarized cytokine response. *J. Infect. Dis.* 182:1207-1213.
105. Turner, J.D., Faulkner, H., Kamgno, J., et al. 2003. Th2 cytokines are associated with reduced worm burdens in a human intestinal helminth infection. *J. Infect. Dis.* 188:1768-1775.
106. Cooper, P.J., Barreto, M.L., Rodriguez, L.C. 2007. Human allergy and geohelminth infections: a review of the literature and a proposed conceptual model to guide the investigation of possible causal associations. *Br. Med. Bull.* 79-80:203-218.
107. Hagel, I., Lynch, N.R. Di Prisco, M.C., et al. 1993. *Ascaris* reinfection of slum children: relation with IgE response. *Clin. Exp. Immunol.* 94:80-83.
108. Aalberse, R.C., Schuurman, J. 2002. IgG4 breaking the rules. *Immunology* 105:9-19.
109. Brunet, L.R., Dunne, D.W., Pearce, E.J. 1998. Cytokine interaction and immune responses during *Schistosoma mansoni* infection. *Parasitol. Today* 14:422-427.
110. Rouveix, B., Derouin, F, Levacher, M. 1985. Evaluation of cellular immune response during chronic schistosomiasis in humans by the leukocyte aggregation test and the leukocyte migration inhibition test. *J. Clin. Microbiol.* 21:649-651.
111. Boros, D.L., Pelley, R.P., Warren, K.S. 1975. Spontaneous modulation of granulomatous hypersensitivity in schistosomiasis mansoni. *J. Immunol.* 114:1437-1441.
112. Colley, D.G. 1975. Immune response to a soluble schistosomal egg antigen preparation during chronic primary infection with *Schistosoma mansoni*. *J. Immunol.* 115:150-

156.

113. Terrazas, L.I. 2008. The complex role of pro- and anti-inflammatory cytokines in cysticercosis: immunological lesson from experimental and natural hosts. *Curr. Top. Med. Chem.* 8:383-392.

114. Sullivan-López, J., Ramos, C., Willms, K., et al. 1980. B lymphocyte stimulation by parasitic organisms. *En, Molecules, Cells, and Parasites in Immunology*. C. Larralde, K. Willms, L. Ortiz-Ortiz, M. Sela, eds. Academic Press, New York. pp. 113-124.

115. Terrazas, L.I., Bojalil, R., Govezensky, T., Larralde, C. 1998. Shift from an early protective Th1-type immune response to a late permissive Th2 type response in murine cysticercosis (*Taenia crassiceps*). *J. Parasitol.* 84:74-81.

116. Vargas-Villavicencio, J.A., Larralde, C., De León-Nava,

M.A., Morales-Montor, J. 2005. Regulation of the immune response to cestode infection by progesterone is due to its metabolism to estradiol. *Microbes Infect.* 7:485-493.

117. Rosas, G., Cruz-Revilla, C., Fragoso, G. 1998. *Taenia crassiceps* cysticercosis: humoral immune response and protection elicited by DNA immunization. *J. Parasitol.* 84:516-523.

118. Cruz-Sevilla, C., Rosas, G., Fragoso, G., et al. 2000. *Taenia crassiceps* cysticercosis: protective effect and immune response elicited by DNA immunization. *J. Parasitol.* 86:67-74.

119. Toledo, A., Larralde, C., Fragoso, G. et al. 1999. Toward a *Taenia solium* cysticercosis vaccine: an epitope shared by *Taenia crassiceps* and *Taenia solium* protects mice against experimental cysticercosis. *Infect. Immun.* 67:2522-2530.