



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# **El papel inmunorregulador del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) en las infecciones parasitarias**

### ***Immunoregulator role of the transforming growth factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ ) in the parasitic infections***

Aracely López Monteon, Angel Ramos Ligonio

Facultad de Ciencias Químicas

LADISER Inmunología y Biología Molecular

Universidad Veracruzana, Orizaba, Ver.

López Monteon A, Ramos-Ligonio A.

El papel inmunorregulador del factor de crecimiento transformante  
beta (TGF- $\beta$ ) en las infecciones parasitarias

Rev Med UV 2008; 8(1): 38-44.

#### RESUMEN

Los miembros de la superfamilia del factor de crecimiento transformante-beta (TGF- $\beta$ ) son factores de crecimiento que son secretados y poseen varias funciones importantes en la proliferación, diferenciación y adhesión celular. La familia del TGF- $\beta$  está dividida en tres grupos principales: los TGF- $\beta$ s, las activinas y las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP's). En los mamíferos existen tres isoformas de TGF- $\beta$ , los TGF- $\beta$  1, 2 y 3. La isoforma TGF- $\beta$ 1 se encuentra de forma predominante en la mayoría de los tejidos, y es producida por varios tipos celulares del linaje de los leucocitos, en donde se incluyen linfocitos, macrófagos, células dendríticas y plaquetas, y su expresión actúa tanto en una forma autócrina como paracrina para controlar los procesos mencionados anteriormente. Sin embargo, actualmente la activación del TGF- $\beta$  latente (inactivo); en consecuencia, una producción elevada de esta citosina ha sido ligada a defectos inmunes asociados con enfermedades y desórdenes autoinmunes, susceptibilidad a infecciones oportunistas y a complicaciones

fibróticas asociadas a condiciones inflamatorias crónicas. En este trabajo, el objetivo fue el de realizar una revisión de las propiedades inmunorregulatorias del TGF- $\beta$  en el contexto de las infecciones parasitarias.

**Palabras claves:** Factor de crecimiento transformante-beta, parásitos, factor de necrosis tumoral-alfa, linfocitos T cooperadores, interleucina

#### ABSTRACT

TGF- $\beta$ superfamily members are secreted growth factors that possess several important functions in cell proliferation, differentiation and adhesion. The TGF- $\beta$  family is divided into three primary groups, TGF- $\beta$ s, activins and bone morphogenetic proteins (BMP's). TGF- $\beta$ s comprises three isoforms in mammalians, TGF- $\beta$ 1, 2, and 3. In most tissues, the TGF- $\beta$ 1 isoform predominates and is produced by every leukocyte lineage, including lymphocytes, macrophages, dendritic cells and platelets, and its expression

Recibido 08/10/2007 - Aceptado 19/05/2008

serves in both autocrine and paracrine modes to control the process mentioned previously. However, increased production and activation of latent TGF- $\beta$  have been linked to immune defects associated with malignancy and autoimmune disorders, susceptibility to opportunistic infection and to the fibrotic complications associated with chronic inflammatory conditions. In this work, we realized a review of the immunoregulatory properties of TGF- $\beta$  in the context of parasitic infections.

**Key words:** Transforming growth factor-beta, parasites, tumor necrosis factor-alpha, T-helper, Interleukine.

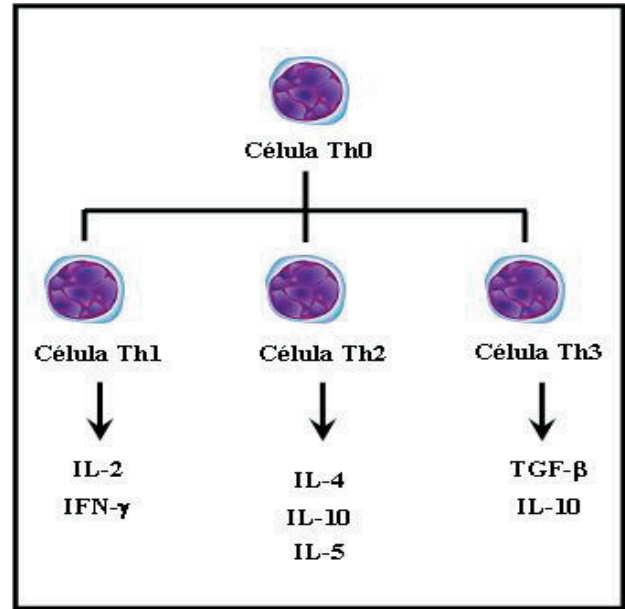
**TGF- $\beta$ : Una citocina inmunorreguladora**

El TGF- $\beta$  es una proteína homodimérica multifuncional de 25 kDa producida por un amplio rango de células que incluyen macrófagos, células asesinas naturales (NK), células T y células B.

En la mayoría de las células de mamífero, existe una expresión constitutiva de esta citocina debido a que no se encuentra regulada estrictamente a nivel transcripcional. La regulación de la activación se puede dar en dos diferentes puntos: 1) a nivel de transcripción o traducción dentro de la célula, ó 2) controlando los niveles de activación del TGF- $\beta$  latente en el ambiente extracelular<sup>1,2</sup>.

Esta citocina es un importante regulador de la inflamación, ya que posee propiedades pro-inflamatorias y anti-inflamatorias, lo cual dependerá tanto del ambiente en que se encuentre como de su concentración. Cuando el TGF- $\beta$  es liberado en concentraciones bajas, tiene propiedades pro-inflamatorias (Th1) e incluyen su capacidad para reclutar monocitos, células T y neutrófilos al sitio de inflamación durante una infección, a través de la modulación de la expresión de moléculas de adhesión celular.

Sin embargo, a altas concentraciones es anti-inflamatorio (Th2), suprimiendo la producción del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) y del óxido nítrico (ON) producido por los macrófagos, inhibe la producción de interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) y TNF - $\alpha$  en las células asesinas naturales (NK) e indirectamente disminuye la expresión de antígenos clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) los cuales son estimulados por IFN - $\gamma$  (Figura 1)<sup>3</sup>.



**Figura 1.** Subpoblaciones de linfocitos T cooperadores (Th). Existen tres subpoblaciones de linfocitos Th, las cuales se caracterizan por el perfil de citocinas que secretan, dentro de estas se encuentran las Th3 que se encargan de la producción de TGF- $\beta$ .

**Ruta de señalización del TGF- $\beta$**

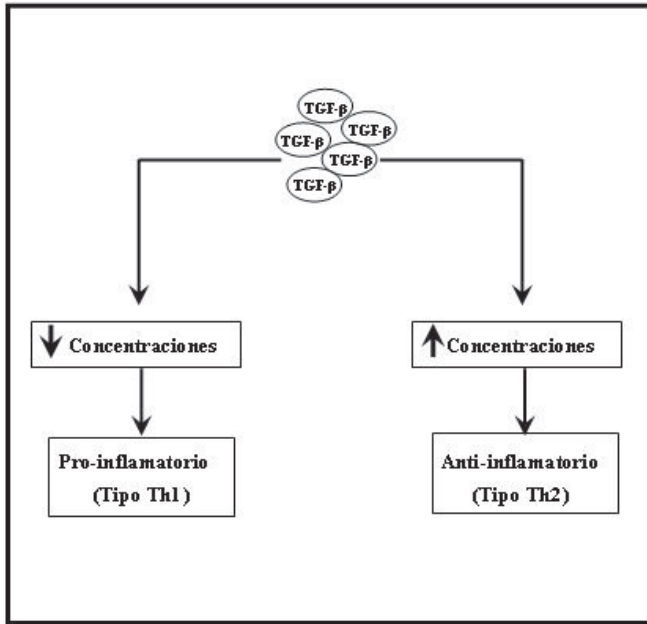
Normalmente, el TGF- $\beta$  es almacenado en forma latente dentro de la célula como un homodímero, el cual se encuentra unido en forma no covalente con la proteína asociada a latencia (LAP) y a la proteína de unión al TGF- $\beta$  (LTBP). La unión de la citocina a su receptor requiere la remoción de LAP, proceso que es catalizado *in vivo* por plasmina o trombospondina e *in vitro* puede ser inducida por cambios en el pH o la temperatura<sup>3,4</sup>.

El TGF- $\beta$  bioactivo se une a dos receptores (tipo I y II) en la célula blanco. El receptor tipo II fosforila y activa al receptor tipo I, el cual luego transduce la señal a las moléculas que intervienen en la señalización, dando lugar a la expresión de diferentes moléculas con una amplia actividad biológica (Figura 2)<sup>5</sup>.

**Papel de las células Th3/Tr1 en la producción de TGF- $\beta$**

Una de las funciones más importantes del sistema inmune es la resistencia a las infecciones y el control de las parasitemias. Sin embargo, el sistema inmune también puede participar en la patología asociada con el parasitismo. Las células T juegan un papel importante en ambos eventos, ya sea a través de la respuesta inmune celular o mediante

la regulación de la producción de anticuerpos. A la fecha, existen dos poblaciones principales de células T, las células CD4<sup>+</sup> o T cooperadoras (Th) y las CD8<sup>+</sup> o T citotóxicas (Tc).



**Figura 2.** El TGF-β como regulador de la inflamación. Esta citocina cuando se encuentra en concentraciones altas tiene una actividad anti-inflamatoria (Th2), mientras que cuando se encuentra en concentraciones bajas es pro-inflamatoria (Th1).

Las células CD4<sup>+</sup> o Th pueden ser divididas a su vez en dos subpoblaciones de acuerdo con el patrón de citocinas secretado:

1. La subpoblación Th1 produce interleucina 2 (IL-2) e IFN-γ. Promueve la hipersensibilidad de tipo tardío y la activación de los macrófagos.
2. La subpoblación Th2 secreta interleucina 4 (IL-4), que estimula la producción de anticuerpos de la clase IgE; IL-5 que estimula eosinófilos; IL-10 que junto con IL-4 inhibe la función de los macrófagos<sup>6,7</sup>.

Recientemente, se ha descrito otra subpoblación de células T que producen TGF-β. Groux y cols. clonaron células T CD4<sup>+</sup> que produjeron un patrón de citocinas diferente al de las células Th1 y Th2 conocidas hasta el momento, las cuales producen IL-10 y TGF-β, pero no producen IL-4, a diferencia de las Th2 que producen únicamente IL-10 e IL-4 pero no producen TGF-β, a la cual denominaron subpoblación CD4<sup>+</sup> de células T regulatorias 1 (Tr1)<sup>8</sup>. Estas células son muy similares a la población de células T CD4<sup>+</sup> que producen TGF-β y que regulan el cambio de isotipo a

IgA en el intestino, en donde se conocen como Th3; por tal motivo, se cree que se trata de la misma subpoblación de células T<sup>9</sup>. A la fecha existen diferentes subpoblaciones de células T reguladoras (Tregs), las que se han dividido de acuerdo con los marcadores de superficie, producción de citocinas y mecanismo de acción<sup>10</sup>.

### Activación del TGF-β latente mediado por parásitos

Los “almacenes” pre-existentes de TGF-β latente toman importancia cuando son activados por patógenos o por procesos estimulados por éstos. Hasta la fecha, son pocas las moléculas codificadas por parásitos que son capaces de activar al TGF-β latente dentro de la célula. Debido a que el TGF-β latente puede ser activado de forma importante por digestión proteolítica (**Figura 3**), es común imaginar que ciertos parásitos sean capaces de activarlo por esta vía; tal es el caso del parásito protozoario *Trypanosoma cruzi* que ocasiona la Enfermedad de Chagas, el cual expresa proteínas con actividad de neuroaminidasa, pudiendo deliberadamente activar al TGF-β latente y sus receptores<sup>11,12</sup>.

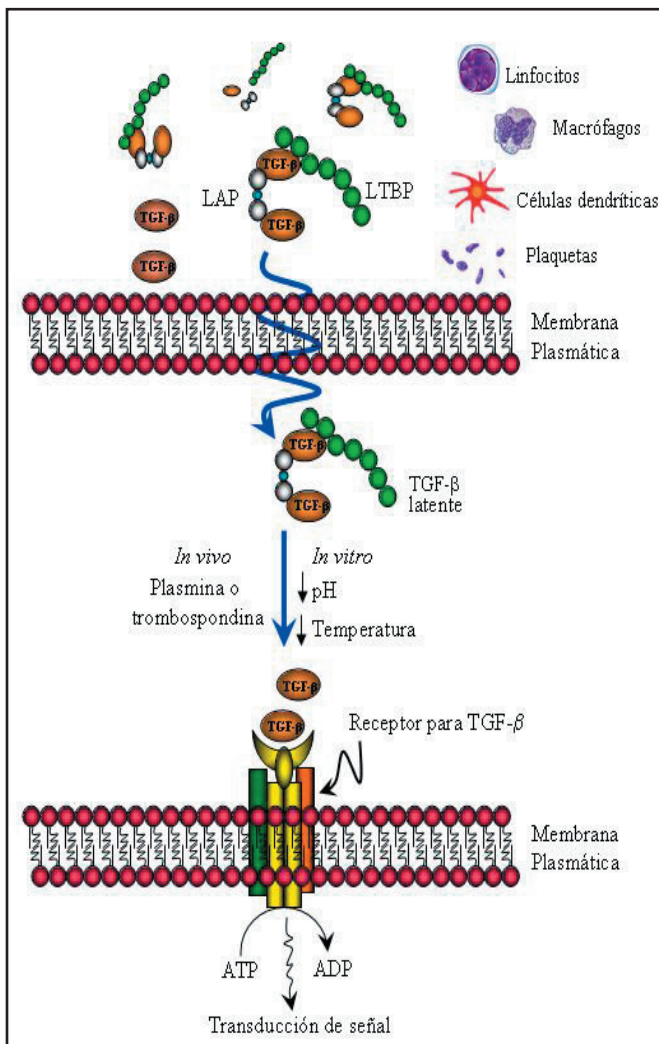
En *Plasmodium spp* existen homólogos a trombospondina-1, que representa el principal activador endógeno del TGF<sup>13,14</sup>. De igual manera, en la infección ocasionada por este parásito (malaria), los eritrocitos infectados con *Plasmodium spp* al interactuar con plaquetas, pueden estimular una rápida liberación y activación del TGF-β almacenado de forma latente<sup>15,16</sup>.

### Modulación de la expresión del TGF-β mediada por parásitos

Existen varias infecciones, las cuales se ven caracterizadas por un aumento en los niveles de TGF-β, ya sea induciendo la síntesis de novo del TGF-β y/o activando el TGF-β pre-existente o latente. *Toxoplasma gondii* y algunas especies de *Plasmodium* inducen la producción de TGF-β en macrófagos cuando éstos son incubados con parásitos vivos<sup>14,15,17</sup>. Recientemente, en *Entamoeba histolytica* se encontró que también el parásito induce la expresión de TGF-β en esplenocitos de hámster, lo cual podría explicar los efectos inhibitorios sobre las funciones del macrófago y células T del tipo Th1 que son inducidas durante la amibiasis<sup>18</sup>.

**Papel del TGF-β en la susceptibilidad a infecciones parasitarias y progresión de la enfermedad**

El papel del TGF-β en las fases tempranas de la infección sugiere que esta citocina podría ser determinante en la susceptibilidad a infecciones *in vivo* y/o en la progresión temprana de la infección. El TGF-β activo ha sido descrito como la molécula inmunosupresora más potente, ya que inhibe tanto la respuesta inmune humoral como la respuesta inmune celular. Dentro de estas actividades, se encuentra que afecta la migración de los polimorfonucleares (PMN), la actividad microbicida del macrófago, la generación de especies reactivas del oxígeno, la actividad de las células NK, inhibe la producción de anticuerpos, la proliferación de la célula T y B y la producción de citocinas.



**Figura 3.** Activación del TGF-β latente. El TGF-β puede ser activado *in vivo* por plasmina o trombospondina, sin embargo fuera de las células (*in vitro*) puede ser activado a través de la disminución del pH o la temperatura.

Para el estudio de las infecciones parasitarias, se cuenta con modelos experimentales, entre los cuales el hámster dorado ha sido utilizado tanto en el modelo experimental de leishmaniasis (*Leishmania donovani*) como en el de amibiasis (inducción del absceso hepático amibiano experimental <sup>18,19</sup>). En ambos casos, se ha encontrado por ensayos de RT-PCR (reacción de transcriptasa reversa y reacción en cadena de la polimerasa) que las células de hámster de animales no infectados presentan una expresión basal de TGF-β, lo cual podría explicar el porqué este modelo es susceptible a las infecciones por parásitos intracelulares, ya que el TGF-β existente mantiene la respuesta inmune del animal hacia un perfil Th2; dado que en las infecciones por parásitos intracelulares la respuesta inmune protectora es la de tipo Th1, estos animales se vuelven susceptibles a este tipo de infecciones. Lo mismo ocurre en el modelo murino (BALB/c) de leishmaniasis visceral (*L. chagasi*) o cutánea (*L. amazonensis*), en donde la presencia de TGF-β va acompañada por una disminución en la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del IFN-γ, lo cual facilita el crecimiento del parásito. De esta forma, el TGF-β representa un medio adicional por el cual las respuestas Th1 son moduladas durante la leishmaniasis, lo que ocasiona susceptibilidad a la infección <sup>20,21</sup>.

Existen homólogos de TGF-β y receptores para el TGF-β en algunos helmintos como *Brugia malawi*, *B. pahangi* y *S. mansoni*, los cuales en un momento dado podrían interaccionar con citocinas del huésped y modificar la respuesta inflamatoria del huésped hacia el parásito <sup>3,22-24</sup>.

*Trypanosoma cruzi* es un parásito intracelular obligado, el cual es el agente causal de la enfermedad de Chagas. Este parásito hace uso directo de la ruta de señalización del TGF-β en el huésped, lo cual sugiere que el parásito puede activar directamente la ruta de señalización de esta citocina para facilitar su entrada a las células. *T. cruzi* induce a la célula infectada a producir TGF-β activo, el cual luego suprime la actividad microbicida mostrada por los macrófagos y aumenta así la proliferación intracelular del patógeno <sup>15,25</sup>.

En las diferentes infecciones murinas por *L. amazonensis* y en hámsteres infectados con *L. donovani* se ha propuesto que el TGF-β disminuye la capacidad de los



macrófagos para presentar antígenos, lo que contribuye a una inmunosupresión generalizada <sup>19,26</sup>.

### Supresión de la inflamación aguda e inmunopatología mediada por TGF- $\beta$

Hasta el momento, pareciera que el TGF- $\beta$  sólo tiene efectos negativos sobre el huésped; sin embargo, los efectos anti-inflamatorios del TGF- $\beta$  pueden ser explotados terapéuticamente en ciertas infecciones, tal es el caso de la malaria (*Plasmodium spp.*), en donde se ha observado que en ratones BALB/c infectados, el aumento en la producción de TGF- $\beta$  está asociado con la resolución de la infección; resultados similares se han obtenido en ratones infectados con *P. berghei* y tratados con dosis óptimas de TGF- $\beta$  recombinante (r TGF- $\beta$ ), en donde esta citocina aumenta la producción de IL-10 y por lo tanto disminuye la producción de TNF- $\alpha$ , el cual es producido por los macrófagos. Estas observaciones sugieren que en la malaria el TGF- $\beta$  juega dos papeles importantes: Primero, durante una infección temprana podría promover los mecanismos mediados por una respuesta Th1, la cual controla el crecimiento del parásito; y segundo, durante una infección tardía disminuiría la respuesta tipo Th1 para limitar la patología asociada a la inflamación <sup>3</sup>. Lo anterior reafirma nuevamente la importancia de mantener concentraciones apropiadas del TGF- $\beta$  en los diferentes estadios de la infección; pero ¿cómo se lleva a cabo esta protección?; la respuesta a esta pregunta podría estar dada por los diferentes efectos observados del TGF- $\beta$  sobre la actividad del macrófago; se sabe que a concentraciones bajas, el TGF- $\beta$  es pro-inflamatorio (Th1); es decir, puede activar los macrófagos. Durante los estados tempranos de la malaria, los monocitos y macrófagos inmaduros tienen altos niveles de receptores para el TGF- $\beta$  y son sumamente sensibles a bajas concentraciones de TGF- $\beta$ , lo que promueve la maduración, y por tanto esta célula se vuelve más susceptible a la activación por IFN- $\gamma$ ; finalmente esta citosina puede eliminar a los parásitos aumentando la fagocitosis por las células inmunes (macrófagos y células asesinas naturales -NK-)<sup>3,27,28</sup>. Sin embargo, en estados tardíos de la infección (fase eritrocítica), los macrófagos se encuentran activados, la expresión del receptor del TGF- $\beta$  se ve disminuida y las células se vuelven refractarias aun a concentraciones altas de TGF- $\beta$ ; y por lo tanto, el proceso

de activación del macrófago es interrumpido, pues ya no hay producción de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ; como consecuencia, la respuesta es desviada hacia un perfil Th2, necesario para la producción de anticuerpos opsonizantes que ayuden a la fagocitosis de los eritrocitos infectados y a bloquear la invasión de los mismos <sup>29,31</sup>.

### Granulomas y fibrosis

El papel del TGF- $\beta$  en la formación de los granulomas es ambiguo, aun cuando numerosos reportes han descrito altos niveles de expresión de esta citocina en diferentes tipos de lesiones granulomatosas. La esquistosomiasis hepática (*S. mansoni*) es el mejor ejemplo de este proceso. El TGF- $\beta$  producido por las células en los granulomas inducidos por el huevo del parásito parece ser el principal inductor de fibrosis, a través de la estimulación de la producción de heparan sulfato, proteoglicanos, colágena y otros componentes de matriz extracelular, así como un inductor de la proliferación de fibroblastos.

El mantenimiento del balance entre respuestas pro-inflamatorias (para controlar o eliminar al agente infeccioso) y la respuesta anti-inflamatoria (para limitar la patología) es un hecho importante en muchas de las relaciones huésped-parásito, y se sabe que el TGF- $\beta$  juega un papel vital en ello<sup>9</sup>.

Las citocinas anti-inflamatorias derivadas de las células Th2 son necesarias para la disminución de la producción de citocinas pro-inflamatorias en la esquistosomiasis murina; en ratones infectados con *Schistosoma* que no controlan los niveles del ARNm del TNF- $\alpha$  hepático se ha observado un desarrollo extenso de fibrosis hepática<sup>32</sup>. En humanos se ha observado que la fibrosis examinada en la esquistosomiasis está asociada a la producción de IL-13 y no a TGF- $\beta$  <sup>24</sup>.

### CONCLUSIONES

El TGF- $\beta$  es un regulador importante de la inflamación, ya que la promueve a bajas concentraciones (pro-inflamatorio) o la inhibe a altas concentraciones (anti-inflamatorio). En las infecciones crónicas o persistentes, donde los organismos son muy grandes para ser eliminados fácilmente, es crucial que el sistema inmune tenga la capacidad de contener al patógeno y prevenir su diseminación o proliferación, pero

sin causar una patología excesiva. Por este motivo, el TGF- $\beta$  puede ser importante para mantener el balance entre el control y eliminación de organismos infecciosos, como es el caso de parásitos, y por otra parte, en la prevención de patologías mediadas inmunológicamente. Todo lo anterior apoya el concepto que el utilizar terapias clínicas basadas en la modulación de esta citocina representaría un nuevo método para el tratamiento de desórdenes en la función inmune.

### BIBLIOGRAFIA

1. Wahl SM. Transforming growth factor- $\beta$ : The good, the bad and the ugly. *J. Exp. Med.*, 1994; 180: 1587-1590.
2. Stavnezer J. Regulation of antibody production and class switching by TGF- $\beta$ 1. *J. Immunol.*, 1995; 156: 1647-1651.
3. Omer FM, Kurtzhals JAL., and Riley EM. (2000) Maintaining the immunological balance in parasitic infections: A role for TGF- $\beta$ ? *Parasitol. Today*, 2000; 16: 18-23.
4. Yu Q, Stamenkovic I. Cell surface-localized matrix metalloprotease-9 proteolytically activates TGF- $\beta$  and promotes tumor invasion and angiogenesis. *Genes Dev* 2000; 14:163-76.
5. Wrana JL. y cols. Mechanism of activation of the TGF- $\beta$  receptor. *Nature*, 1994; 370: 341-347.
6. Abbas AK, Lichtman AH. Pober JS. In Martin J. Wonsiewicz WB. Editors. *Cellular and Molecular Immunology*. (Martin J. y Wonsiewicz, W. B. eds), Saunders Co. Philadelphia, USA. 1996
7. Mosmann TR. Coffman RL. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu. Rev. Immunol.*, 1989; 7:145-173.
8. Groux, H. *et al.* A CD4<sup>+</sup> T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature*, 1997; 389: 737-742.
9. Letterio JJ. Roberts AB. Regulation of immune responses by TGF-beta. *Annu. Rev. Immunol.*, 1998;16: 137-161.
10. Cools N. Ponsaerts P. Van Tendeloo VFI. Berneman ZN. Regulatory T cells and human disease. *Clin Dev Immunol* 2007; 2007:89195
11. Pereira ME. A developmentally regulated neuraminidase activity *Trypanosoma cruzi*. *Science*, 1983; 219: 1444-1446.
12. Waghabi MC. Keramidas M. Feige JJ. Araujo-Jorge TC. Bailly S. Activation of transforming growth factor beta by *Trypanosoma cruzi*. *Cell Microbiol* 2005;7:511-7
13. Templeton TJ. Kaslow DC. Cloning and cross-species comparison of the thrombospondin-related anonymous protein (TRAP) gene from *Plasmodium knowlesi*, *Plasmodium vivax* and *Plasmodium gallinaceum*. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 1997; 84: 13-24.
14. Omer FMM.de Souza JB. Corran PH. Sultan AA. Riley EM. Activation of transforming growth factor beta by malaria parasite-derived metalloproteinases and thrombospondin-like molecule. *J Exp Med* 2003; 198:1817-27.
15. Fitzpatrick DR. Bielefeldt-Ohmann H. Transforming growth factor  $\beta$  in infectious disease: always there for the host and the pathogen. *Trends Microbiol.*, 1999; 7: 232-236.
16. Wassner SC de Souza JB Frere C. Candal FJ. Juthan-Vagua II. Grau GE. TGF-beta 1 released from activated parasites can induce TNF-stimulated human brain endothelium apoptosis: a new mechanism for microvascular lesion during cerebral malaria. *J Immunol* 2006; 15: 1180-4.
17. Nagineri CN. Detrick B. Hooks JJ. Transforming growth factor-b expression in human retinal pigment epithelial cells is enhanced by *Toxoplasma gondii*: a possible role in the immunopathogenesis of retinochoroiditis. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 372-78.
18. López-Monteon A. *et al.* Modulated TGF-beta response in the hamster model in response to immunization with the recombinant L1b protein from *Entamoeba histolytica*. *Arch. Med. Res*, 2000; 31: S81-S83.
19. Melby PC. Tryon VV. Chandrasekar B. Freeman GL. Cloning of syrian hamster (*Mesocricetus auratus*) cytokine cDNAs and analysis of cytokine

- mRNA expression in experimental visceral leishmaniasis. *Infect. Immun.* 1998; 66: 2135-2142.
20. Wilson ME. et al. The importance of TGF- $\beta$  in murine visceral leishmaniasis. *J. Immunol.*, 1998; 161: 6148-6155.
  21. Caldas A. Favali C. Aquino D. Vinhas V. Weyenbergh J. et al. Balance of IL-10 and interferon- $\gamma$  plasma levels in human visceral leishmaniasis: Implications in the pathogenesis. *BMC Infect Dis* 2005; 5:113.
  22. Imai S. Fujita K. Molecules of parasites as immunomodulatory drugs. *Curr Top Med Chem* 2004; 4: 539-52.
  23. Ribeiro de Jesus A. Magalhaes A. Gonzalez Miranda D. Gonzalez Miranda R. Araújo MI. Almeida de Jesús A. et al. Association of type 2 cytokines with hepatic fibrosis in human *Schistosoma mansoi* infection. *Infect Immune* 2004; 72: 339-97.
  24. Alvess Oliveira LF. Moreno EC. Gazzinelli G. Martins-Filho OA. Silveira AMS. Gazzinelli A. et al. Cytokine production associated with periportal fibrosis during chronic *Schistosomiasis mansoni* in humans. *Infect Immun* 2006; 74: 1251-21.
  25. Waghbi MC. Keramidas M. Calvet CM. Meuser M. Soeiro MNC. Mendonca-Lima L. et al. SB-431542 a transforming growth factor  $\beta$  inhibitor impairs *Trypanosoma cruzi* infection in cardiomyocytes and parasites cycle completion. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2905-10.
  26. Kariminia A. Bourreau E. Pascalis H. Couppié P. Saint-Marie D. Tacchini-Cothier F. et al. Transforming growth factor  $\beta$ 1 production by CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatoru T cells in peripheral blood mononuclear cells from healthy subjects stimulated with *Leishmania guyanensis*. *Infect Immun* 2005; 73: 5908-14.
  27. Li C. Sanni LA. Omer F. Riley E. Langhome J. Pathology of *Plasmodium chabaudi chabaudi* infection and mortality in interleukin 10-deficient mice are ameliorated by anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  and exacerbated by anti-transforming growth factor  $\beta$  antibodies. *Infect Immun* 2003; 71: 4850-56,
  28. Omer FM. Riley EM. Transforming growth factos  $\beta$  production is inversely correlated with severity of murine malaria infection. *J EXP Med* 1998; 188: 39-48.
  29. Tsunawak S. Sporn M. Ding A. Nathan C. Deactivation of macrophages by transforming growth factor-beta. *Nature*, 1988; 334: 260-262.
  30. Omer FM de Souza JB. Riley EM. Differential induction of TGF $\beta$  regulates proinflammatory cytokine production and determines the outcome of lethal and non lethal *Plasmodium yoelii* infections. *J Immunol* 2003; 171:5430-36.
  31. Walther M. Tongren JE. Andrews L. Korbel D. King E. Fletcher H. et al. Upregulation of TGF $\beta$ , FOXP3 and CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T cells correlates with more rapid parasite growth in human malaria infection. *Immunity* 2005; 23: 287-96.
  32. Brunet L. R.. et al. Cytokine interaction and immune responses during *Schistosoma mansoni* infection. *Parasitol. Today*, 1998;14: 422-427.

Autor Responsable:

**Dra. Aracely López Monteon**

Prolongación de Oriente 6, No. 1009

Apartado Postal 215, C.P. 94340

Tel y Fax (2) 72 4 01 20, 72 4 17 79

aralopez@uv.mx

Orizaba, Ver.