

Bioquimia

Volumen 29
Volume

Número 3
Number

Julio-Septiembre 2004
July-September

Artículo:

Mini-revisión:

Papel de la respuesta inmune celular en
la resolución de la amibiasis

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)

Mini-revisión: Papel de la respuesta inmune celular en la resolución de la amibiasis

Silvana B. Pertuz-Belloso,* Leopoldo Flores-Romo**

RESUMEN

La respuesta inmune desarrollada durante la infección por *Entamoeba histolytica* no ha sido completamente determinada. La inmunidad mediada por células se ha asociado a la resolución de la amibiasis, principalmente por neutrófilos y macrófagos. La generación de mediadores de oxígeno por macrófagos es uno de los principales mecanismos de ataque contra este parásito. Otras células del sistema inmune, tales como los eosinófilos se han relacionado con la limitación de la infección. La generación de citocinas y quimiocinas por parte de macrófagos, neutrófilos, linfocitos y células epiteliales no sólo dirige la migración de las células que están encargadas de destruir al parásito, sino que también orquesta la respuesta inmune que llevará a la efectiva resolución de la infección. Hasta el momento, no está clara la respuesta inmune que efectivamente ataca a este parásito y que contribuye a resolver la amibiasis, esto es debido en parte a la variabilidad de los modelos usados, por lo que el objetivo de esta revisión es concluir cuál es el papel de la respuesta inmune celular desarrollada durante la amibiasis que contribuye a controlar la infección.

Palabras clave: *Entamoeba histolytica*, neutrófilos, macrófagos, eosinófilos, inmunidad, citocinas, factor de necrosis tumoral (TNF), interferón (INF), interleucina-1 (IL-1), amibiasis.

ABSTRACT

The immune response effective against *Entamoeba histolytica* has not been completely described. Cell-mediated immunity has been linked to resistance to amebiasis. Neutrophils and macrophages are the cells involved in the destruction of *Entamoeba histolytica*. Generation of oxygen mediators by macrophages has been documented as a destruction mechanism for *Entamoeba histolytica*. Other cells from the immune system, such as eosinophils, have also been linked to the resistance of infection. Generation of cytokines and chemokines by macrophages, neutrophils, lymphocytes and epithelial cells not only guide the migration of cells charged with destroying the parasite, but also arrange for the immune response that will lead to an effective resolution of infection. In this sense, we cannot conclude about the cellular immunity against this parasite because the results are subject to the variability of the models used. The objective of this review is to conclude which is the cellular immunity response that contributes to solve the infection by *Entamoeba histolytica*.

Key words: *Entamoeba histolytica*, neutrophils, macrophages, eosinophils, immunity, cytokines, tumor necrosis factor (TNF), interferon (INF), interleukine-1 (IL-1), amebiasis.

Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México.

* Candidato a Doctor del Programa de Ciencias Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Campus-CU.

** Dr. Titular 3B. Departamento de Patología Experimental. CINVESTAV.

Correspondencia:

M. en C. Silvana B. Pertuz-Belloso. Departamento de Inmunología. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Interior, Ciudad Universitaria. Apartado Postal: 04510, e-mail: spertuz@hotmail.com.

Recibido: 15-04-2004

Aceptado: 06-08-2004

Lista de abreviaturas

SCID: ratones con inmunodeficiencia severa combinada; **SCID-HU-INT:** ratones con inmunodeficiencia severa combinada con trasplante de intestino humano; **INF- γ :** interferón gamma; **TNF:** factor de necrosis tumoral; **MLIF:** factor de inhibición de la locomoción de monocitos; **T_H2:** linfocitos T cooperadores del sub-tipo 2; **T_H1:** linfocitos T cooperadores del sub-tipo 1; **IL-4:** interleucina-4; **IL-13:** interleucina-13; **IL-10:** interleucina-10; **IL-5:** interleucina-5; **IL-12:** interleucina-12; **IL-1 β :** interleucina-1 β ; **IL-2:** interleucina-2; **CXCL-8:** IL-8, quimiocina de 8 de la familia CXC; **CXCL-1:** GRO α , quimiocina 1 de la familia CXC; **INOS:** sintetasa inducible de óxido nítrico; **NO₂:** óxido nítrico.

INTRODUCCIÓN

La amibiasis es una infección causada por *Entamoeba histolytica* (*E. histolytica*) y representa un problema de salud pública en todo el mundo. Existen entre 40 a 50 millones de individuos infectados y cerca de 100,000 personas afectadas por este parásito mueren por año.^{1,2} En países del tercer mundo la seroprevalencia de *E. histolytica* es alta, por ejemplo, en Sudáfrica alcanza el 10%, en áreas endémicas³ y en el norte de Ecuador, 23 de 32 sujetos en edad escolar presentaban altos títulos de anticuerpos contra *E. histolytica*.⁴ En México, la amibiasis tiene una prevalencia considerable tanto en ciudades como en zonas rurales; en la ciudad de Puebla se encontró que el 7% de los individuos con síntomas de desorden intestinal estaban infectados con *E. histolytica*;⁵ en zonas rurales, la prevalencia de este parásito es más alta, como se muestra en estudios realizados en el Estado de Morelos (19%) y Chiapas (51 %).^{6,7}

La amibiasis es frecuentemente una infección gastrointestinal, pero manifestaciones extra-intestinales pueden ocurrir.¹ Así, una de las manifestaciones intestinales más frecuentes es la colitis amibiana, en la cual, el síntoma más común es la diarrea con sangre y moco. Aunque, poco frecuente, la manifestación extra-intestinal más agresiva es el absceso hepático que generalmente afecta a pacientes con amibiasis intestinal sin síntomas. Abscesos respiratorios o cerebrales ocurren en muy baja frecuencia como producto de complicaciones de los abscesos hepáticos.

Durante esta parasitosis se genera una respuesta inmune humoral y celular que limita la infección en individuos inmunocompetentes.^{5,8,9} Esta respuesta inmune orquestada durante la infección por *E. histolytica* ha sido estudiada por más de una década con la idea de producir vacunas que protejan efectivamente a la población expuesta en áreas endémicas.¹⁰⁻¹⁴ Todos estos estudios han originado un panorama de la respuesta inmune generada durante la amibiasis, en la cual los neutrófilos parecen ser importantes en la respuesta inicial ante este patógeno y en la resolución de la infección,¹⁵ aunque otros grupos celulares también se han relacionado con la efectiva resolución de la misma. Los macrófagos, por ejemplo, se han asociado con la destrucción directa de los trofozoítos de *E. histolytica* a través de mecanismos que incluyen la generación de intermediarios de oxígeno;¹⁶ junto con los neutrófilos, los macrófagos son considerados como parte de la principal respuesta inmune celular contra este parásito. No obstante, es difícil establecer cuáles son las células del sistema inmune que contribuyen a la resolución de la amibiasis debido a

la variabilidad de los modelos usados para responder esta pregunta, por lo que, el objetivo de esta revisión es concluir qué papel juega la respuesta inmune celular en la resolución de esta parasitosis.

NEUTRÓFILOS EN LA RESPUESTA INMUNE CELULAR CONTRA *E. histolytica*

El papel de los neutrófilos en la resolución de la infección por *E. histolytica* fue descrito por Seydel y cols. (1997),¹⁷ quienes inoculando amebas directamente en el parénquima hepático de ratones con inmunodeficiencia severa combinada (SCID) y bloqueando los neutrófilos con el anticuerpo RB6-8C5, encontraron que los abscesos hepáticos fueron mayores en los ratones SCID sin neutrófilos que con ellos, los ratones sin neutrófilos no tenían ni células inflamatorias ni grandes áreas necróticas, lo cual indicaba que los neutrófilos estaban participando en la respuesta celular contra *E. histolytica*. La importancia de los neutrófilos en la resistencia a la amibiasis fue también observada por Velázquez y cols. (1998)¹⁸ en abscesos hepáticos provocados en ratones BALB/c; el bloqueo de neutrófilos, usando el anticuerpo RB6-8C5 mostró también que la lesión hepática es mayor en ratones sin neutrófilos, los ratones normales presentaron inflamación del parénquima hepático, mientras que la inflamación fue muy escasa en los ratones sin neutrófilos.

En la amibiasis intestinal provocada en ratones C3H/HeJ inoculados con *E. histolytica* se demostró también la presencia de los neutrófilos en la respuesta inflamatoria contra este parásito, pero no fue definido el papel directo de estas células en la destrucción del parásito.¹⁹ En un modelo murino que simula la colitis amibiana humana (SCID-HU-INT), en el cual fracciones del intestino humano son trasplantadas en el lomo de un ratón SCID, se observa el reclutamiento de neutrófilos durante la infección con trofozoítos de *E. histolytica*, relacionando directamente los neutrófilos con la inflamación intestinal al observar la reducción de la inflamación cuando se bloquearon los neutrófilos.^{20,21} No obstante, esta respuesta inflamatoria producida por los neutrófilos pudiera estar relacionada con el daño al epitelio intestinal favoreciendo la invasión del parásito a otros sitios. Un resultado contradictorio es proporcionado por Rivero-Nava y cols. (2002)²² en otro modelo de amibiasis intestinal en ratones BALB/c, en donde se encontró que los ratones sin neutrófilos presentaban lesiones y el parásito era eliminado, al igual que en los ratones, con neutrófilos; por lo que hace suponer que otras células están también participando en la resistencia de

E. histolytica, creando una controversia en cuanto a la participación de los neutrófilos en la resolución de la amibiasis.

Por otro lado, se ha propuesto que los neutrófilos activados son capaces de actuar eficientemente contra *E. histolytica*. La participación del interferón gamma (INF- γ) en la activación de los neutrófilos fue dada en un modelo de ratones sin receptor para esta molécula (SCID-C.B-17); estos ratones presentaban mayores abscesos hepáticos que los ratones normales.²³ Los neutrófilos activados son capaces de eliminar trofozoítos de *Entamoeba histolytica* a través de mecanismos como la producción de óxido nítrico (NO₂) y otros intermediarios de oxígeno; en un modelo murino, en el cual el gen para la sintetasa inducible del óxido nítrico (iNOS) no se expresa, los abscesos hepáticos eran de mayor tamaño que los observados en los ratones normales. Adicionalmente, ratones infectados con *E. histolytica* expresan altos niveles de la iNOS que aquéllos no infectados,²⁴ demostrando así, el papel que juegan el NO₂ y otros mediadores de oxígeno en la defensa inmune contra este parásito.

En resumen se puede decir que los neutrófilos juegan un papel muy importante en la resistencia a la amibiasis debido a que hay suficientes argumentos que apuntan a la interacción de estas células directamente con *E. histolytica* contribuyendo en buena parte a la resolución de la infección. Sin embargo, se ha señalado también que estas células están asociadas al daño observado en las lesiones amibianas y posiblemente contribuyan a la dispersión del parásito a capas más profundas del tejido intestinal.¹

MACRÓFAGOS EN LA RESPUESTA INMUNE CELULAR CONTRA *E. histolytica*

Se ha señalado la importancia que tienen los macrófagos como células que eliminan directamente a *E. histolytica*. *In vitro* se encontró que monocitos aislados de sangre periférica humana activados con antígenos amibianos eran capaces de eliminar más del 40% de los trofozoítos de *E. histolytica*;²⁵ sin embargo, *in vivo* en un modelo de amibiasis invasiva murina, se encontró que los macrófagos formaban parte del infiltrado inflamatorio pero no contribuían de manera directa con la limitación de la infección.²⁶

No obstante, en la literatura se ha mencionado que los macrófagos son células que limitan esta parasitosis atacando a los trofozoítos de *E. histolytica* por medio de la producción de mediadores de oxígeno. La liberación de especies reactivas de oxígeno

(EROs) como mecanismo de destrucción de *E. histolytica* ha sido bien documentada²⁷⁻³⁰ y confirma la importancia que tienen estas células en la respuesta inmune contra este parásito. Así, Denis y Chadee (1988),³¹ encontraron en un modelo de amibiasis invasiva en gerbos (*Meriones unguiculatus*), que los macrófagos provenientes de estos animales no eran capaces de eliminar trofozoítos de *E. histolytica* debido a una falla en la generación de mediadores de oxígeno en comparación con los macrófagos que provenían de gerbos sin amibiasis. *In vitro* se encontró que monocitos de sangre periférica de individuos normales expuestos a los trofozoítos de *E. histolytica* eran capaces de aumentar la producción de EROs y de destruir los trofozoítos, mostrando con ello que los macrófagos son células efectoras importantes en la resistencia a la parasitosis.

Otro factor relacionado con la eliminación de los trofozoítos de *E. histolytica* por los macrófagos es la inducción de citocinas. La inducción de interleucinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), está asociada a la destrucción de los trofozoítos de *E. histolytica*. Wang y cols. (1992)³² encontraron que los macrófagos provenientes de abscesos hepáticos tenían disminuida la inducción de esta citocina y estos macrófagos eran incapaces de eliminar los trofozoítos del parásito.

En otros trabajos se demuestra la participación del factor de necrosis tumoral- alfa (TNF- α) e INF- γ en la activación de los macrófagos. La activación de los macrófagos se traduce en un incremento de las EROs y en una mayor destrucción de los trofozoítos de *E. histolytica*; por ejemplo, cuando se bloquea el TNF- α con anticuerpos específicos hay una reducción en los valores de NO₂, impidiendo con ello la eliminación de trofozoítos por los macrófagos. Estas dos interleucinas potencian la expresión de la sintetasa inducible del óxido nítrico de los macrófagos y por lo tanto la producción de NO₂.^{33,34}

La importancia que tienen los macrófagos en la respuesta inmune contra *E. histolytica* ha sido evidenciada también por los mecanismos de adaptación que tiene este parásito para evadir la respuesta inmune. Un ejemplo lo constituye el factor de inhibición de la locomoción de monocitos (MLIF), un péptido anti-inflamatorio que impide el reclutamiento de los macrófagos, así *E. histolytica* detiene el reclutamiento de los macrófagos al sitio de infección,³⁵ evitando con ello la acción destructiva de estas células que, como se ha venido mencionando, constituyen una de las principales células efectoras para la resistencia en la amibiasis.

En general se puede establecer que los macrófagos son células efectoras que contribuyen a la resistencia en la amibiasis, como quedó establecido en los diferentes modelos de estudio. No obstante, los macrófagos actúan también como células que desencadenan la respuesta inmune al generar o inducir citocinas que juegan un papel importante en la activación de otras células, tales como los linfocitos T cooperadores (CD4⁺), células que se encargan de orquestar la respuesta inmune adaptativa contra *E. histolytica*.

LINFOCITOS T EN LA RESPUESTA INMUNE CELULAR CONTRA *E. histolytica*

La participación de los linfocitos T en la resolución de la amibiasis ha sido controversial, ya que *in vivo* en modelos murinos se señala que estas células directamente no limitan la infección; en cambio *in vitro*, los linfocitos provenientes de humanos con abscesos hepáticos son capaces de eliminar trofozoítos de *E. histolytica*.

Las poblaciones de linfocitos T pueden ser de dos tipos: las células T CD8⁺ y las células T CD4⁺. En la amibiasis, los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ se han relacionado con la destrucción de trofozoítos de *E. histolytica*; *in vitro*, linfocitos purificados y activados con fitohemaglutinina eran capaces de destruir trofozoítos de este parásito.³⁶ Similarmente, los linfocitos T CD4⁺, provenientes de pacientes con abscesos hepáticos amibianos fueron también capaces de eliminar trofozoítos;^{37,38} sin embargo, en modelos murinos de abscesos hepáticos los linfocitos T CD4⁺ no parecen ser importantes en la resistencia a la parasitosis, pero se encuentran formando parte de los infiltrados inflamatorios en las lesiones amibianas. En ratones C3H/HeJ inoculados intestinalmente con trofozoítos de *E. histolytica* se encontró que la población de células T CD4⁺ es alta durante la infección y está asociada a una respuesta de tipo 2 de células T cooperadoras (T_H2), en la cual se observa la presencia de eosinófilos y células cebadas, no obstante, estas células no atacan directamente al parásito. Posiblemente, este parásito inhiba la producción de citocinas del perfil T_H1, por los linfocitos T del subtipo CD4⁺, desviando la respuesta inmune hacia T_H2 caracterizada por el reclutamiento de eosinófilos que no parecen ser importantes en la destrucción del parásito. Estas observaciones quedan confirmadas en un modelo murino de colitis amibiana, en el cual, la liberación de las interleucinas 4 (IL-4) y 13 (IL-13) por los linfocitos T CD4⁺ induce la infiltración de células cebadas, aumentando la inflamación del colon; el efecto con-

trario fue visto cuando se eliminaron con anticuerpos las poblaciones de los linfocitos T CD4⁺.³⁹ En este mismo estudio se encontró que los ratones con los linfocitos T CD4⁺ bloqueados tienen menor carga parasitaria que los que tienen los linfocitos T CD4⁺, estos hallazgos pueden indicar que la respuesta T_H2 pueda ser beneficiosa para este parásito; una respuesta de tipo T_H2 fue también inducida ante la lectina-220 KDa de *E. histolytica*, caracterizada por la liberación de IL-4 e interleucina-10 (IL-10) por los linfocitos T CD4⁺.⁴⁰

En resumen los linfocitos T CD4⁺ juegan un papel importante en el desarrollo de la respuesta inmune que conlleva a la destrucción de *E. histolytica*, los reportes señalan que *E. histolytica* dirige la respuesta inmune hacia un perfil T_H2 que no parece afectar este parásito, sino que favorece su invasión y sobrevivencia.

EOSINÓFILOS EN LA RESPUESTA INMUNE CELULAR CONTRA *E. histolytica*

Los estudios que asocian a los eosinófilos con la destrucción de *E. histolytica* son más limitados y menos concluyentes. En investigaciones realizadas *in vitro* por López y cols. (1992),⁴¹ se muestra que los eosinófilos aislados de sangre periférica de donantes normales, activados con suero inmune contra proteínas amibianas, eliminaban efectivamente trofozoítos de *E. histolytica*. *In vivo*, se reporta que los gerbos (*Meriones ungulatus*) con eosinofilia tenían abscesos hepáticos más pequeños que los que no la tenían, mostrando con ello que los eosinófilos juegan un papel importante en la eliminación de los trofozoítos de *E. histolytica*.⁴²

En la amibiasis intestinal murina, los eosinófilos forman parte del infiltrado inflamatorio observado durante la infección, pero no están asociados a la limitación de la infección;⁴³ por otro lado, estas células fueron observadas en la lámina propia de la cripta intestinal en ratas inoculadas intestinalmente con *E. histolytica*,⁴⁴ pero tampoco en este modelo de amibiasis intestinal se encontró relación entre los eosinófilos y la resolución de la infección. Así mismo, en estudios realizados *in vitro* muestran que los trofozoítos de *E. histolytica* son resistentes a la degranulación de los eosinófilos,⁴³ confirmando lo expresado anteriormente.

Con base en lo anterior se puede decir que los eosinófilos no parecen estar asociados con el ataque directo a los trofozoítos de *E. histolytica* ni tampoco a la resistencia de la amibiasis, al menos en modelos murinos intestinales; pero no hay que descartar que bajo condiciones de activación con antígenos de otros

parásitos, en una coinfección, los eosinófilos puedan limitar esta parasitosis.

EL EFECTO DE LAS CITOCINAS Y EL PAPEL DE LAS CÉLULAS DEL EPITELIO EN LA RESPUESTA INMUNE CONTRA *E. histolytica*

El papel de las citocinas es importante en la regulación de la respuesta inmune celular contra *E. histolytica*. Como ha sido mencionado ya, ciertas citocinas juegan un papel importante en la activación de los macrófagos, neutrófilos y linfocitos T. La producción de un determinado perfil de citocinas durante una respuesta parasitaria dirige la respuesta inmune, lo cual origina reclutamiento, activación y proliferación de células como macrófagos o neutrófilos, que en el caso de la amibiasis son las células efectoras contra este parásito.⁴⁵ El efecto de TNF- α e INF- γ en la activación de macrófagos y neutrófilos se traduce en la inducción de iNOS y por ende en la producción de mediadores de oxígeno que son parte del mecanismo de destrucción de *E. histolytica*.^{25,27-30} La inducción de IL-4, IL-10 e IL-13, también ha sido reportada y juegan un papel importante en el reclutamiento de tipos celulares como eosinófilos y células cebadas, aunque el papel directo de estas células en la resistencia a la amibiasis no ha sido bien establecido.^{19,40}

Seguin y cols. (1997),⁴⁶ usando macrófagos aislados de la médula ósea de ratones BALB/c activados con INF- γ e incubados con la adhesina N-acetil-galactosamina de *E. histolytica*, encontraron que había alta expresión de TNF α , con un consecuente aumento de NO₂ y un incremento en la destrucción del parásito.

En lesiones intestinales producidas por la inoculación de *E. histolytica* en ratones SCID-HU-INT, se encontró que la inducción de TNF- α es importante para la regulación de la inflamación al propiciar la generación de las interleucinas-1 β (IL-1 β) y de la quimiocina CXCL-8, ambas encargadas del reclutamiento de macrófagos y neutrófilos, respectivamente.⁴⁷

Citocinas, tales como IL-2, IL-4 y TNF- α son producidas por linfocitos hepáticos y células esplénicas durante el curso de la infección en gerbos (*Meriones unguiculatus*) con abscesos hepáticos.⁴⁸ Este perfil de citocinas conduce a una respuesta de tipo T_H1 favoreciendo la activación de los macrófagos que llevarán a cabo la destrucción de *E. histolytica*. Pero también se ha reportado la inducción de las IL-4 e IL-10 durante la infección por *E. histolytica*, las cuales están asociadas con una respuesta T_H2, pudiendo ser el producto de una alteración de la respuesta T_H1, como un meca-

nismo de *E. histolytica* para evitar esta respuesta que es la que controla esta parasitosis.⁴⁰ Otra interleucina que induce una respuesta del tipo T_H1 es IL-12, describiéndose que los mensajeros de las subunidades 40 y 35 de esta interleucina fueron inducidos por macrófagos en respuesta a la adhesina lectina-N acetil-galactosamina de *E. histolytica*. Una inhibición de la expresión del mensajero de la subunidad IL-12 p40 fue observada cuando los macrófagos se incubaron con suero proveniente de pacientes con abscesos hepáticos amibianos, por lo que la inhibición de esta interleucina pudiera constituir un mecanismo de evasión de la respuesta inmune al impedir la inducción y la activación de macrófagos.⁴⁹

Un gran productor de citocinas es el epitelio intestinal con el que interacciona *E. histolytica* a través de la adhesina N-acetil-galactosamina.⁵⁰ En el modelo SCID-HU-INT se estableció que hay expresión de ARN mensajero de IL-1 β , IL-6 y las quimiocinas CXCL-1 y CXCL-8 por las células epiteliales intestinales durante la infección por trofozoítos de este parásito.^{51,52} En líneas celulares epiteliales, también se encontró la acumulación del mensajero del CXCL-8 al contacto con proteínas de *E. histolytica*.⁵³ La inducción de CXCL-8 y de otras quimiocinas por las células epiteliales es de gran importancia en la regulación del reclutamiento celular, como fue observado con CXCL-8 que genera la migración de neutrófilos que están involucrados en la resistencia a *E. histolytica*.⁵⁴

CONCLUSIONES

La respuesta inmune celular contra *E. histolytica* generada por el huésped depende básicamente de la participación de los macrófagos y neutrófilos, estas células a través de mecanismos de liberación de mediadores de oxígeno son capaces de eliminar los trofozoítos de *E. histolytica* y evitar la invasión amibiana (Figura 1).

La participación de los linfocitos T CD4⁺ es menos clara, pero sin duda son una pieza clave en la polarización de la respuesta inmune durante la infección. Esta labor la llevan a cabo los linfocitos mediante la inducción de citocinas que contribuyen al reclutamiento de células que juegan un papel importante en la destrucción de los trofozoítos de este parásito (Figura 1).

Cabe señalar que varios tipos celulares importantes en el modelo intestinal de amibiasis no parecen tener importancia en un modelo hepático de la misma.

Muy importante en todo este escenario es la inducción de quimiocinas y citocinas por las células epite-

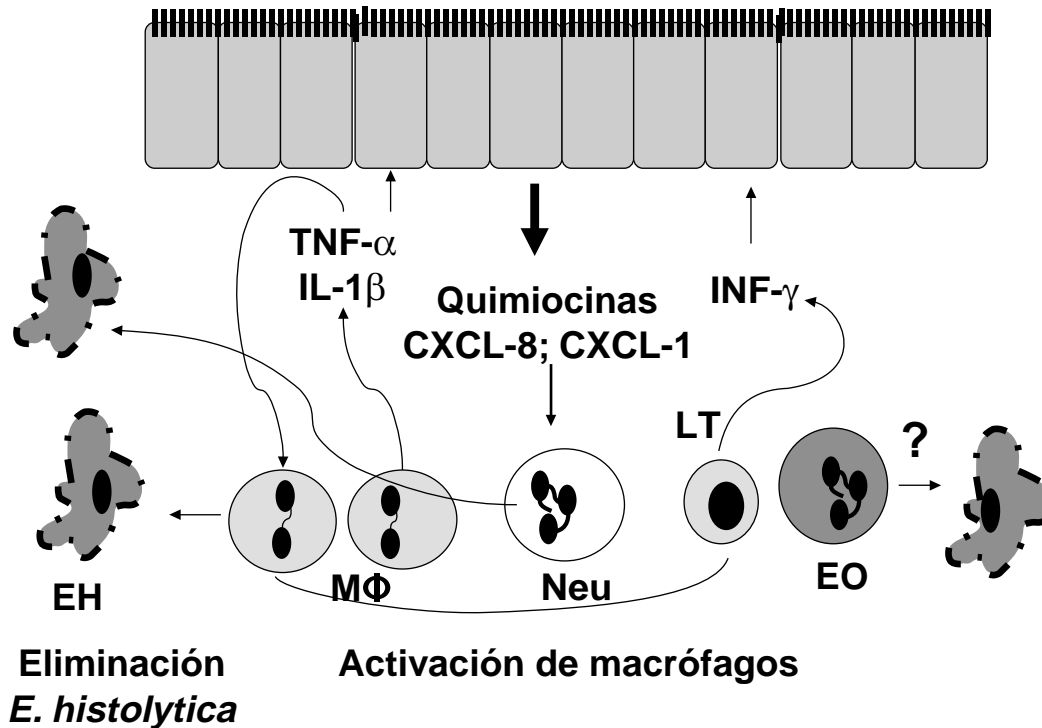


Figura 1. Respuesta celular inmune inducida por *Entamoeba histolytica*. La interacción de *E. histolytica* con el epitelio intestinal origina la producción de citocinas y quimiocinas, como IL-1 β y CXCL-8, estas citocinas y quimiocinas regulan el reclutamiento de macrófagos y neutrófilos al sitio de infección; ambos tipos celulares involucrados en la destrucción de *E. histolytica*; a su vez, la producción de TNF- α no sólo activa a los macrófagos sino que influye sobre la activación de las células epiteliales. Los linfocitos T modulan la respuesta inmune al generar un perfil de citocinas que inducen la activación de los macrófagos y neutrófilos. Adicionalmente, la producción de INF- γ por los linfocitos T está relacionada con la activación de células epiteliales. Por último, los eosinófilos se señalan como posibles células que también participan en la destrucción de este parásito.

M ϕ : macrófagos, Neu: neutrófilos, EO: eosinófilos, LT: linfocitos T, EH: trofozoítos de *Entamoeba histolytica*.

liales, con las cuales entran en contacto los patógenos y las células del sistema inmune.

AGRADECIMIENTOS

A la Dirección General de Estudios de Posgrado (DGEP) de la Universidad Nacional Autónoma de México por el financiamiento otorgado para realizar esta investigación documental y a los árbitros de la Revista Bioquímica por las observaciones realizadas para mejorar esta revisión.

REFERENCIAS

1. Stanley Jr S. Amoebiasis. *Lancet* 2003; 361: 1025-1034.
2. Petri WA, Haque R, Lierly D, Vines RR. Estimating the impact of amoebiasis on health. *Parasitology Today* 2000; 16: 320-321.
3. Jackson T, Reddy S, Fincham J, Abd-Alla M, Welles S, Ravdin J. A comparison of cross-sectional and longitudinal seroepidemiological assessments of *Entamoeba*-infected population in South Africa. *Arch Med Res* 2000; 31(Suppl): S36-S37.
4. Gatti S, Swierczynski J, Cevini C, Bruno A, Anselmi M, Bisoffi Z, et al. Incidence of amebic infection in a village of Northern Ecuador. *Arch Med Res* 2000; 31(Suppl): S38-S40.
5. Sánchez-Guillén MC, Pérez-Fuentes R, Salgado-Rosas H, Ruiz-Argüelles A, et al. Differentiation of *Entamoeba histolytica*/*Entamoeba dispar* by PCR and their correlation with humoral and cellular immunity in individuals with clinical variants of amoebiasis. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66: 731-737.
6. Ramos F, Valdez E, Morán P, González E, Padilla G, Gómez A, Ramiro M, et al. Prevalence of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* in a highly endemic rural population. *Arch Med Res* 2000; 31(Suppl): S34-S35.
7. Morales-Espinoza EM, Sánchez-Pérez HJ, García-Gil MM, Vargas-Morales G, Méndez-Sánchez JD, Pérez-Ramírez M. Intestinal parasites in children, in highly deprived areas in the border region of Chiapas, Mexico. *Salud Publica Mex* 2003; 45: 379-388.
8. Blessmann J, Ali IK, Nu PA, Dinh BT, Viet TQ, Van AL, et al. Longitudinal study of intestinal *Entamoeba histolytica* infections in asymptomatic adult carriers. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4745-4750.
9. Abd-Alla M, Wahib A, Ravdin J. Comparison of antigen-capture ELISA to stool-culture methods for the detection of

- asymptomatic *Entamoeba* species infection in Kafer Daoud, Egypt. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62: 579-582.
10. Beving DE, Soong CJ, Ravdin JI. Oral immunization with a recombinant cysteine-rich section of the *Entamoeba histolytica* galactose-inhibitable lectin elicits an intestinal secretory immunoglobulin A response that has *in vitro* adherence inhibition activity. *Infect Immun* 1996; 64: 1473-1476.
 11. Zhang T, Li E, Stanley SL. Oral immunization with the dodecapeptide repeat of the serine-rich *Entamoeba histolytica* protein (SREHP) fused to the cholera toxin B subunit induces a mucosal and systemic anti-SREHP antibody response. *Infect Immun* 1995; 63: 1349-1355.
 12. Zhang T, Stanley SL. Oral immunization with an attenuated vaccine strain of *Salmonella typhimurium* expressing the serine-rich *Entamoeba histolytica* protein induces an antiamebic immune response and protects gerbils from amebic liver abscess. *Infect Immun* 1996; 64: 1526-1531.
 13. Huston CD, Petri WA. Host-pathogen interaction in amebiasis and progress in vaccine development. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 601-614.
 14. Houpt E, Barroso L, Lockhart L, Wright R, Cramer C, Lyerly D, et al. Prevention of intestinal amebiasis by vaccination with the *Entamoeba histolytica* Gal/GalNac lectin. *Vaccine* 2004; 22: 612-618.
 15. Stanley S, Reed S. Microbes and microbial toxins: Paradigms for microbial-mucosal interactions. VI. *Entamoeba histolytica*: parasite-host interactions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G1049-G1054.
 16. Espinosa-Cantellano M, Martínez-Palomo A. Pathogenesis of intestinal amebiasis: from molecules to disease. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 318-331.
 17. Seydel K, Zhang T, Stanley JR. Neutrophils play a critical role in early resistance to amebic liver abscesses in severe combined immunodeficient mice. *Infect Immun* 1997; 65: 3951-3953.
 18. Velázquez C, Shibayama-Salas M, Aguirre-García J, Tsutsumi V, Calderón J. Role of neutrophils in innate resistance to *Entamoeba histolytica* liver infection in mice. *Parasite Immunol* 1998; 20: 255-262.
 19. Ghosh P, Ventura J, Gupta S, Serrano J, Tsutsumi V, Ortiz-Ortiz L. Experimental amebiasis: Immunohistochemical study of immune cell populations. *J Eukaryot Microbiol* 2000; 47: 395-399.
 20. Seydel KB, Li E, Swanson PE, Stanley SL Jr. Human intestinal epithelial cells produce pro-inflammatory cytokines in response to infection in a SCID mouse-human intestinal xenograft model of amebiasis. *Infect Immun* 1997; 65: 1631-1639.
 21. Seydel KB, Li E, Zhang Z, Stanley SL Jr. Epithelial cell-initiated inflammation plays a crucial role in early tissue damage in amebic infection of human intestine. *Gastroenterology* 1998; 115: 1446-1453.
 22. Rivero-Nava L, Aguirre-García J, Shibayama-Salas M, Hernández-Pando R, Tsutsumi V, Calderón J. *Entamoeba histolytica*: acute granulomatous intestinal lesions in normal and neutrophil-depleted mice. *J Exp Parasitol* 2002; 10: 183-192.
 23. Seydel K, Smith S, Stanley SL Jr. Innate immunity to amebic liver abscess is dependent on gamma interferon and nitric oxide in murine model of disease. *Infect Immun* 2000; 68: 400-402.
 24. Jarillo-Luna RA, Campos-Rodríguez R, Tsutsumi V. *Entamoeba histolytica*: immunohistochemical study of hepatic amebiasis in mouse. Neutrophils and nitric oxide as possible factors of resistance. *Exp Parasitol* 2002; 101: 40-56.
 25. Salata R, Murray H, Rubin B, Ravdin J. The role of interferon in the generation of human macrophages cytotoxic for *Entamoeba histolytica* trophozoites. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 37: 72-78.
 26. Jarrillo-Luna RA, Campos-Rodríguez R, Tsutsumi V. Participation of neutrophils, macrophages and endothelial cells in the amebic liver lesion in the mouse. *Arch Med Res* 2000; 31(Suppl): S101-S103.
 27. García MI, Rocha LM, Ramírez A, Santos JI. Macrophage colony-stimulating factor enhances the respiratory burst of human monocytes in response to *Entamoeba histolytica*. *Arch Med Res* 1992; 23: 139-140.
 28. Murray HW, Aley SB, Scott WA. Susceptibility of *Entamoeba histolytica* to oxygen intermediates. *Mol Biochem Parasitol* 1981; 3: 381-391.
 29. Ghadirian E, Somerfield SD, Kongshavn PAL. Susceptibility of *Entamoeba histolytica* to oxidants. *Infect Immun* 1986; 51: 263-267.
 30. Morán P, Rico G, Ramiro M, Olvera H, Ramos F, González E, et al. Defective production of reactive oxygen intermediates (ROI) in a patient with recurrent amebic liver abscess. *Am J Med Hyg* 2002; 67: 632-635.
 31. Denis M, Chadee K. *In vitro* and *in vivo* studies of macrophage functions in amebiasis. *Infect Immun* 1988; 56: 3126-3131.
 32. Wang W, Keller K, Chadee K. Modulation of tumor necrosis factor production by macrophages in *Entamoeba histolytica* infection. *Infect Immun* 1992; 60: 3169-3174.
 33. Denis M, Chadee K. Cytokine activation of murine macrophages for *in vitro* killing of *Entamoeba histolytica* trophozoites. *Infect Immun* 1989; 57: 1750-1756.
 34. Lin JY, Seguin R, Keller K, Chadee K. Tumor necrosis factor alpha augments nitric oxide-dependent macrophage cytotoxicity against *Entamoeba histolytica* by enhanced expression of the nitric oxide synthase gene. *Infect Immun* 1994; 62: 1534-1541.
 35. Kretschmer R, Rico G, Giménez JA. A novel anti-inflammatory oligopeptide produced by *Entamoeba histolytica*. *Mol Biochem Parasitol* 2001; 112: 201-209.
 36. Salata RA, Cox JG, Ravdin JL. The interaction of human T-lymphocytes and *Entamoeba histolytica*: killing of virulent amoeba by lectin-dependent lymphocytes. *Parasite Immunol* 1987; 9: 249-261.
 37. Salata RA, Martínez-Palomo A, Murray HW, Conales L, Treviño N, Segovia E, et al. Patients treated for amebic liver abscess develop cell-mediated immune mechanisms effective *in vitro* against *Entamoeba histolytica*. *J Immunol* 1986; 136: 2633-2639.
 38. Vohra H, Kaur U, Sharma AK, Bhalla V, Bhasin D. Effective human defense against *E. histolytica*: high amoebicidal activity of lymphocytes and monocytes in amebic liver abscess patients until 3 months follow-up. *Parasitol Int* 2003; 2: 193-202.
 39. Houpt ER, Glembocki DJ, Obrig TG, Moskaluk CA, Lockhart LA, Whight RL, et al. The mouse model of amebic colitis reveals mouse strain susceptibility to infection and exacerbation of disease by CD4⁺ T cells. *J Immunol* 2002; 169: 4496-4503.
 40. Talámas-Rohana P, Schillie-Guzmán MA, Hernández-Ramírez V, Rosales-Encina JL. T-Cell suppression and selective *in vivo* activation of TH2 subpopulation by *Entamoeba histolytica* 220-Kilodalton lectin. *Infect Immun* 1995; 63: 3953-3958.
 41. López OM, Arellano J, Kretschmer R. The destruction of virulent *Entamoeba histolytica* by activated human eosinophils. *Parasite Immunol* 1992; 14: 579-586.
 42. López-Osuna M, Velázquez JR, Kretschmer RR. Does the eosinophil have a protective role in amebiasis? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1997; 92: 237-240.
 43. Tsutsumi V, Martínez-Palomo A. Inflammatory reaction in experimental hepatic amebiasis. An ultrastructural study. *Am J Pathol* 1988; 130: 112-119.
 44. Navarro-García F, Lopez RR, Vega LM, Domínguez RM, Enriquez RF, Tsutsumi V. Intra-gastric immunization of rats

- with *Entamoeba histolytica* trophozoites induces cecal mucosal IgE, eosinophilic infiltration and type hypersensitivity. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 82: 221-229.
45. Kasper LL, Buzoni-Gatel D. Ups and downs of mucosal cellular immunity against protozoan parasites. *Infect Immun* 2001; 69: 1-8.
 46. Séguin R, Mann B, Keller K, Chadee K. TNF- α -stimulating region of galactose-inhibitable lectin of *Entamoeba histolytica* activates gamma interferon-primed macrophages for amebicidal activity mediated by nitric oxide. *Infect Immun* 1997; 65: 2522-2527.
 47. Zhang Z, Mahajan S, Zhang X, Stanley SL Jr. Tumor necrosis factor alpha is a key mediator of gut inflammation seen in amebic colitis in human intestine in the SCID mouse-human intestinal xenograft model of disease. *Infect Immun* 2003; 71: 5355-5359.
 48. Campbell D, Chadee K. IL-2, IL4, and TNF- α responses during *Entamoeba histolytica* liver abscess development in gerbils. *J Infect Dis* 1997; 175: 1176-1183.
 49. Campbell D, Mann B, Chadee K. A subunit vaccine candidate region of the *Entamoeba histolytica* galactose-adherence lectin promotes interleukin-12 gene transcription and protein production in human macrophages. *Eur J Immunol* 2000; 30: 423-430.
 50. Flores-Romo L, Estrada-García T, Shibayama-Salas M, Campos-Rodríguez R, Bacon K, et al. *In vitro* *Entamoeba histolytica* adhesion to human endothelium: a comparison using two strains of different virulence. *Parasitol Res* 1997; 83: 397-400.
 51. Seydel K, Li E, Swanson P, Stanley S. Human intestinal epithelial cells produce proinflammatory cytokines in response to infection in a SCID mouse-human intestinal xenograft model amebiasis. *Infect Immun* 1997; 65: 1631-1639.
 52. Yu Yi, Chadee K. *Entamoeba histolytica* stimulates interleukin 8 from human colonic epithelial cells without parasite-enterocyte contact. *Gastroenterology* 1997; 112: 1536-1547.
 53. Eckman L, Reed S, Smith J, Kagnoff M. *Entamoeba histolytica* trophozoites induce an inflammatory cytokine response by cultured human cells through the paracrine action of cytolytically interleukin-1 α . *J Clin Invest* 1995; 96: 1269-1279.
 54. Dwinell MB, Johanesen P, Smith J. Immunobiology of epithelial chemokines in the intestinal mucosa. *Surgery* 2003; 133: 601-607.

