

## **INMUNOESTIMULANTES INESPECIFICOS COMO PROFILAXIS EN INFECCIONES PARASITARIAS**

**CARLOS RAMÓN BAUTISTA GARFIAS**

*Centro Nacional de Investigaciones en Parasitología  
Veterinaria*

*Instituto Nacional de Investigaciones Forestales y  
Agropecuarias*

*km. 11 1/2 Carretera Federal Cuernavaca-Cuautla,  
Jiutepec, estado de Morelos*

I. Introducción .....	246
II. Inmunomodulación .....	247
1. Adyuvantes .....	249
2. Microorganismos y sus derivados .....	252
3. Antihelmínticos .....	252
4. Otros fármacos .....	253
5. Vitaminas y minerales .....	253
6. Citocinas .....	254
7. Inmunomoduladores diversos .....	255
III. Resistencia no-específica contra parásitos .....	255
1. Protozoarios .....	255
2. Metazoarios .....	257
IV. Conclusiones .....	260
Referencias .....	261

## I. Introducción

A pesar de las diferentes medidas de control contra enfermedades infecciosas y parasitarias (por ejemplo, la quimioterapia) las pérdidas debidas a estos problemas en la industria pecuaria continúan (107). Además, cada vez son más evidentes la resistencia a los medicamentos, más los riesgos potenciales que para el ambiente y los consumidores representan los residuos químicos después de la administración indiscriminada de medicamentos con fines terapéuticos a los animales (107). Una alternativa de control sería procurar una mayor resistencia natural de los animales en un hato, por medio de programas de selección genética (107). Sin embargo, dicho procedimiento presenta varias desventajas, como el alto costo de las investigaciones, los resultados se obtienen a largo plazo y en muchas ocasiones se pierden características deseables de productividad (107).

Por otro lado, un área poco explorada es la estimulación artificial de la inmunidad innata. El término de "resistencia natural" se refiere a la capacidad intrínseca de un animal para resistir la enfermedad al exponerse a patógenos, sin previa exposición o inmunización (1, 90). Los mecanismos por medio de los cuales un animal puede resistir una enfermedad incluye tanto procesos inmunitarios complejos (3,72), como no-inmunitarios, los cuales se interrelacionan estrechamente (90). La resistencia natural se debe a una variedad de mecanismos que incluyen aquellos que involucran a macrófagos (5), leucocitos polimorfonucleares (9, 37, 68, 69, 90), células cebadas (88, 87, 99), plaquetas (27), células NK (asesinas naturales) (1,12,80,94), células endoteliales (29), sustancias humorales como los componentes del sistema del complemento (90,97), proteínas de fase aguda (98), componentes de fagocitos como son las defensinas (37) y el óxido nítrico (53, 63), la flora normal (36, 59,106) Y los factores genéticos (39,42,121,124), entre otros.

La variación en la resistencia natural se puede deber a factores del medio como son el estrés (42, 73, 74) -aquí cabe resaltar las relaciones estrechas entre los sistemas inmunitario, endocrino y nervioso (16, 54)- o la nutrición (20, 58, 76).

## **II. Inmunomodulación**

Actualmente, se acepta que las enfermedades parasitarias de los animales domésticos -considerando como microparásitos a los virus, bacterias y protozoarios y como croparásitos a los helmintos (64)- provocan estrés en éstos y por consiguiente, inmunosupresión (17, 57, 90). En este contexto, si las alteraciones inmunitarias, provocadas por el estrés o por patógenos, se relacionan con problemas de regulación de la respuesta inmunitaria, entonces los métodos de modulación de dicha respuesta deben ser benéficos para el ganado (17). La necesidad de contar con agentes que modifiquen la respuesta inmune en el tratamiento profiláctico del ganado contra parásitos, ha generado interés en el uso de una variedad de sustancias biológicas y químicas con actividad inmunomoduladora (17, 57,82). Similarmente, ha cobrado interés la determinación de la naturaleza de la inmunidad contra parásitos, así como el desarrollo de vacunas contra parásitos determinados (8, 48, 57, 65).

Los inmunomoduladores, sustancias de varios orígenes, tienen la capacidad de regular o modular la respuesta inmune. Como lo indica el término, un inmunomodulador puede aumentar o disminuir una respuesta inmunitaria (17). A los inmunomoduladores también se les llama inmunoestimulantes, inmunopotenciadores o modificadores de la respuesta inmune (17, 63). En esta revisión, el término inmunomodulador se empleará para referirse a sustancias que incrementan la respuesta inmune.

Por otro lado, los parásitos evaden la respuesta inmunitaria, natural o adquirida, mediante una variedad de mecanismos (90). Muchas enfermedades parasitarias, se caracterizan por provocar condiciones crónicas que influyen de manera importante sobre los mecanismos inmunorreguladores del sistema inmune del huésped (57, 72, 83, 113). Asimismo, casi todas las funciones del sistema inmunitario están gobernadas por mecanismos inmunorreguladores complejos (3, 72, 79, 80, 83, 90, 96, 99, 112, 114). La también compleja relación huésped parásito y su impacto sobre los mecanismos inmunorreguladores dificultan la comprensión de la inmunidad contra parásitos (8, 22, 28, 57, 64, 90, 91, 115). La aplicación exitosa de sustancias inmunorreguladoras requiere de un mejor entendimiento de la respuesta inmunitaria contra los parásitos así como de los mecanismos de inmunoevasión que éstos utilizan para prevenir su destrucción por dicha respuesta (8, 57, 64, 83, 90, 91, 113). En este sentido, cabe señalar que la estimulación del sistema inmunitario puede ser específica para un determinado antígeno; sin embargo, el efecto puede ser inespecífico, es decir: inducción específica con efecto inespecífico (63, 90), fenómeno reconocido en infecciones por nematodos gastro-entéricos de los rumiantes (33, 100, 101).

De manera general, los inmunomoduladores se clasifican como no-específicos y específicos. Los primeros (los más numerosos) actúan independientemente de la especificidad hacia un antígeno determinado, aunque dependen de la administración de un antígeno específico. Los segundos producen una respuesta antígeno-específica y no requieren de la administración de antígeno. Los inmunomoduladores descritos hasta la fecha poseen acciones múltiples que afectan varios niveles de la red inmunitaria (57).

El efecto de los inmunomoduladores se evidencia más en individuos con respuesta inmunitaria deficiente (genéticamente determinada) o en huéspedes comprometidos que en

animales normales (57). Dichas sustancias incrementan la respuesta inmunitaria a un antígeno específico cuando una cantidad insuficiente de éste, para estimular una respuesta inmunitaria adecuada, es administrada a un animal normal. La activación temprana de la respuesta inmunitaria en animales muy jóvenes, es otro ejemplo de la utilidad de los inmunomoduladores en animales normales (57).

La naturaleza de la respuesta inmune generalmente es dirigida por las interacciones entre células inmunocompetentes y sus mecanismos inmunorreguladores las variables que influyen en dicho balance son importantes. En este sentido, muchos inmunomoduladores no-específicos tienen influencia positiva o negativa sobre tal equilibrio. La vía, el tiempo de administración y la dosis, son variables importantes que determinan cómo estos agentes influyen sobre el balance (57,75). Por ejemplo, la administración de un inmunomodulador antes del antígeno puede provocar inmunosupresión; la administración posterior al antígeno puede generar inmunoestimulación (57). En este contexto, la especie de parásito y el tipo de huésped influirán en el equilibrio en respuesta a los inmunomoduladores (57).

### *1. Adyuvantes*

Los adyuvantes inmunológicos -la palabra adyuvante significa asistir o ayudar- son sustancias que incrementan inespecíficamente las respuestas inmunitarias a antígenos específicos (81). Ciertos adyuvantes pueden usarse para incrementar la formación de una clase de inmunoglobulina determinada, o estimular selectivamente la inmunidad celular mas que la formación de anticuerpos y viceversa (11, 19, 40, 55,60,62,81,93,119),o ambos tipos de respuestas (21). Entre los adyuvantes de importancia en medicina veterinaria, se encuentran los adyuvantes (geles) de sales minerales,

adyuvantes oleosos, bloques de polímeros hidrofílicos e hidrofóbicos, hidrocarburos y agentes activos de superficie (surfactantes) (30).

En los geles minerales (por ejemplo, el hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio y fosfato potásico), el antígeno es adsorbido sobre la superficie del gel por interacción iónica. El  $\text{Al}(\text{OH})_3$  combina diferentes mecanismos de acción que incluyen la liberación lenta del antígeno, formación de granuloma, captación eficiente por macrófagos, atrapamiento por linfocitos, activación del complemento e inducción de la síntesis de interleucina-1 (IL-1) (19).

Entre las emulsiones de aceite-en-agua, se encuentran el Adyuvante incompleto de Freund (AIF), que consiste en una emulsión de aceite mineral -en agua, estabilizado por el agente emulsificador Arlacel A. El Adyuvante Completo de Freund (ACF) contiene, además, micobacterias en la fase oleosa. La emulsión retiene al antígeno en el sitio de inyección y provoca una respuesta granulomatosa. Las micobacterias activan macrófagos y células T en tejidos linfoides cercanos al sitio de inyección del adyuvante (81,118). El ACF es el más potente de los adyuvantes conocidos (23). La importancia de las micobacterias en la estimulación de respuestas inmunes celulares, ha sido mostrada en experimentos en los que la adición de un extracto de pared celular de micobacterias, a cultivos de linfocitos de bovinos vacunados intramuscularmente con rotavirus bovino en AIF, dio por resultado el incremento de la transformación de linfocitos al rotavirus *in vitro* (4). En otro estudio, se informó que la administración intravenosa de ACF a bovinos, 35 días antes de la exposición por aerosol a *Serratia marcescens*, genera una reducción del 53% en el número de bacterias, en comparación con animales testigo (116). Se señala que el ACF produce abscesos en el sitio de inoculación (93), inflamación crónica, ulceración en inyecciones superficiales y daños inmunes (19), pero estos

efectos se reducen cuando el ACF se aplica por vía intraperitoneal (10, 11, 50), además de que por esta vía aumenta su eficiencia (71).

Los plurónicos (pluronic) son co-polímeros en bloque de polioxietileno y polioxipropileno, que han sido formulados como adyuvantes en emulsiones de aceite-en-agua estabilizados con Tween 80. Existe cierta similaridad entre este sistema y el  $Al(OH)_3$ , pues en ambos casos el antígeno se integra a una estructura particulada, la cual activa al complemento. El sistema plurónico (pluronic) ha sido modificado al reemplazar el aceite mineral con squalane (derivado hidrogenado del squalene) y añadiendo un derivado del Muramil Dipéptido (MDP) (19).

Otros adyuvantes son la saponina, los complejos inmunoestimulantes (ISCOMs) y los liposomas. La saponina es un glicósido triterpeno que se extrae de la corteza del árbol *Quillaia saponaria*. En medicina veterinaria se le utiliza en vacunas y en la industria de alimentos en bebidas gaseosas como agente espumoso. Un renovado interés se ha dirigido a la saponina, con base en el descubrimiento de que forma estructuras ordenadas de aproximadamente 35 nm de diámetro con la superficie de proteínas de virus cubiertos, denominados ISCOMs. Éstos se forman más fácilmente con antígenos que poseen una región transmembranal hidrofóbica. Presentan el antígeno en una forma particulada al sistema inmunitario, y reducen considerablemente la dosis de saponina requerida para obtener un efecto de adyuvante. Se desconoce el mecanismo de la acción de adyuvante de la saponina, aunque pudiera deberse a su habilidad para unirse al colesterol en las membranas celulares (19). Los liposomas (vesículas de fosfolípidos que atrapan sustancias) son acarreadores de antígeno en los cuales éste puede ser atrapado en la fase acuosa, insertado en la pared del liposoma si es bastante lipofílico, adsorbido o unido covalentemente a la superficie del

liposoma. Los liposomas probablemente actúan como otros adyuvantes particulados al dirigir el antígeno hacia las células presentadoras de antígeno. Además, otras sustancias lipofílicas, estimulantes del sistema inmunitario, como los derivados del MDP o el lipopolisacárido pueden ser incorporadas en los liposomas (19).

### 2. *Microorganismos y sus derivados*

En este grupo se encuentran el *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) (14, 26, 35), *Propionibacterium acnes* (antes: *Corynebacterium parvum*) (5, 34, 65, 78, 123), *Listeriamonocytogenes* (57), *Brucella abortus* (46), *Bordetellapertussis* (63), *Salmonella sp.* (57), *Lactobacillus sp.* (43,45,84) que, además, promueven el crecimiento (59), *Coxiella burnetti* (25) y *Tetrahymena pyriformis* (66, 67), entre otros. Además de sus derivados como el MDP (82) Y distintos constituyentes en el caso de las micobacterias (51, 117, 125), sin olvidar al lipopolisacárido, presente en muchas bacterias (78, 79). En este grupo también se incluye al Glucan, una B-1,3 glicopiranosida derivada de *Saccharomyces cerevisiae* (2) y a la Ciclosporina A (CsA), metabolito un deca péptido fungal, con propiedades inmunomoduladoras y especial mente con efecto estimulador de 19E en el ratón (24).

### 3. *Antihelmínticos*

EI levamisol y el thiabendazole, dos antihelmínticos comunes utilizados en el ganado, también han sido estudiados como inmunomoduladores (17,70, 105).Independientemente de que estos compuestos a veces han tenido efectos inmunomoduladores positivos en bovinos y cerdos, su uso es limitado (17).

#### 4. Otros fármacos

Este grupo incluye el Imuthiol, la Avridina y la Isoprinosina . El dietilditiocarbamato de sodio (Imuthiol) tiene un efecto *estimulador in vivo sobre* linfocitos T, incrementa la producción de interleucina -2 (IL-2), mas reduce el crecimiento en cerdos (17),lo cual limita su uso. La Avridina es una amina lipoidal (N,N -dioctadeci 1- N', N' -bis [2- hidroxietil] propano diaminas) antes conocida como CP 20,961, que induce la producción de IL-1 e interferón. En bovinos, incrementa la respuesta proliferativa de linfocitos a mitógenos, la fagocitosis por neutrófilos y la citotoxicidad mediada por anticuerpos. También provoca una respuesta inflamatoria aguda asociada a una respuesta febril transitoria (17). La Isoprinosina es un compuesto que contiene inosina , el cual debe su efecto protector, en gran medida , a su acción inmunomoduladora que, en muchos casos, es inmunopotenciadora (17).

#### 5. Vitaminas y minerales

La asociación entre nutrición y resistencia a la enfermedad es bien conocida . Sin embargo, se ha encontrado que las vitaminas y minerales no sólo participan en la nutrición del individuo, sino que son capaces de funcionar como inmunomoduladores (17, 18, 77, 104, 108). Se indica que los efectos protectores de las vitaminas E y C pueden deberse, en parte, a que disminuyen los niveles de glucocorticoides circulantes en varias especies animales, incluyendo al hombre (77). Los glucocorticoides liberados en situaciones de estrés tienen efectos inmunodepresores (17). La vitamina C inyectada en bovinos incrementa el metabolismo oxidativo de los neutrófilos y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, ejercida por estas células. La administración de dicha vitamina en bovinos tratados con dexametasona disminuye los efectos del corticoide sobre las funciones de los neutrófilos (17). Se

observa que la suplementación con vitamina E incrementa la función inmunitaria en el caballo, cerdo, borrego, los bovinos y las aves de corral (77, 108). En el caso de los minerales, se ha observado que el selenio tiene cierto efecto estimulante de la respuesta inmune cuando se administra de manera suplementaria en cerdos, equinos y bovinos (17, 18,58, 104). Recientemente, se informa que la suplementación de magnesio en la dieta de ratones incrementa la activación del complemento y la fagocitosis, reduce el crecimiento de tumores y disminuye la severidad de la infección por *Trichinella spiralis* (97).

## 6. Citocinas

Las citocinas, como los interferones, interleucinas y factores estimuladores de las colonias, están disponibles actualmente en cantidades suficientes para evaluar su eficacia *in vivo*, gracias a la tecnología del ADN recombinante (17). Se informa que el tratamiento *in vitro* de leucocitos de sangre periférica de bovino, neutrófilos y macrófagos alveolares con interferones recombinantes de bovino ( $\alpha_1$ ,  $-\beta_2$   $-\gamma$ ) volvió a las células parcial o completamente resistentes a la infección por virus (13). El tratamiento de neutrófilos humanos con citocinas recombinantes humanas (Interferón- y  $\gamma$  factor de necrosis tumoral-  $\alpha$ ) estimuló a estas células a matar trofozoitos de *Entamoeba histolytica in vitro* (32). Se señala que la administración *in vivo* de interleucina-2 recombinante humana (rIL-2) en cerdos y rIL-2 de bovino en bovinos, incrementa la respuesta inmunitaria a *Haemophilus pleuropneumoniae* y a BHV-1, respectivamente (17). De manera similar, el pretratamiento de monocitos de ser humano con las citocinas recombinantes  $\alpha$ -IFN o  $\gamma$ -IFN e IL-1 o factor de necrosis tumoral (TNF) dió por resultado la amplificación de la citotoxicidad ejercida por monocitos (85).

### 7. *Inmunomoduladores diversos*

En este grupo se reúnen sustancias de origen diverso, entre las que se encuentra el propolis -propóleo, sustancia producida por las abejas (*Apis mellifera*)- que, al aplicarse en cuyes, incrementa los niveles de linfocitos T y B en órganos linfoides (15). La Concanavalina A (ConA, proteína que se extrae de la alubia *Canavalia ensiformis*), que es mitógeno de linfocitos, también modula la respuesta inmunitaria, cuando se aplica *in vivo* en ratones (31). El lentinan, derivado del hongo comestible japonés *Lentinus edodes*, incrementa las respuestas mediadas por células T cuando se administra en dosis múltiples de concentración creciente (120). En este contexto, recientemente se describió un inmunomodulador sintético, el LF 1695, con un efecto inmunoestimulante en ratas que actúa contra patógenos multicelulares (111).

### **III. Resistencia no-específica contra parásitos**

El empleo exitoso (en el sentido de la restauración o estimulación de la competencia inmunitaria) de sustancias inmunomoduladoras en individuos afectados por ciertos microorganismos patógenos (como los virus y bacterias), neoplasmas malignos e inmunodeficiencias, ha provocado interés en el uso de dichas sustancias contra parásitos (19, 57). No obstante, la investigación en esta área todavía es limitada.

#### *1. Protozoarios*

Los estudios sobre el empleo de inmunomoduladores no-específicos en parásitos se enfoca más a protozoarios que a metazoarios. Muchas investigaciones, llevadas a cabo en ratones, con diversas sustancias que van desde el Factor

Cuerda hasta *Brucella abortus* S 19, generan la muerte intraeritrocítica de *Babesia microti* (25, 26, 46, 57, 123). En perros infectados con *B. gibsoni*, se notifica un incremento de linfocitos y una rápida respuesta de anticuerpos anti-parásitos, como consecuencia de la administración de levamisol en una etapa temprana de la infección (105). En ratones infectados con *Plasmodium vinckei* o *Plasmodium sp*, la aplicación de BCG o extracto de *Coxiella burnetti* provoca la muerte intracelular de los parásitos. El uso de MDP sintético en monos reduce la mortalidad por *P. falciparum* (57).

El empleo de *Corynebacterium parvum* (*Propionibacterium acnes*) en ratones genera una protección ligera contra la infección por *Toxoplasma gondii* (57), y la administración intravenosa de *P. acnes*, inactivada por calor, en ratones, activó macrófagos de alta capacidad citocida contra *T. gondii* (34). De manera similar, se demostró que la multiplicación de *T. gondii*, así como la de *Besnoitia jellisoni* (en cultivos de células de riñón de hámster) es inhibida por linfocitos inmunes homólogos y que, además, se presenta una inhibición parcial con linfocitos inmunes heterólogos (89). En este mismo orden, se demostró que linfocinas presentes en sobrenadantes de cultivos de linfocitos T de bovino, estimulados con ConA, activaron macrófagos de ratón y monocitos de bovino *in vitro*, los que mataron a los parásitos *Eimeria bovis* y *T. gondii* (47). En ese mismo estudio, se sugirió que los macrófagos fueron activados por una mezcla compleja que incluye al IFN- $\gamma$  y al Factor estimulador de las colonias granulocito-macrófago (GM-CSF) (47). El IFN- $\gamma$  es el principal mediador de resistencia contra *T. gondii* (103). En otros estudios, la aplicación intraperitoneal de 20  $\mu$ m ConA en ratones NIH, 7 días antes de la confrontación con 2 LD50 de *T. gondii* cepa RH, generó protección de hasta 50% (31). Llama la atención el informe en el que se indica que ratones C57B1/6 infectados crónicamente con *T. gondii* y luego confrontados con larvas de *Trichinella*

*spiralis*, presentaron cargas de gusanos intestinales significativamente menores ( $P < 0.05$ ) que las de ratones normales, similarmente retados (122); e110 sugiere que los macrófagos activados desempeñan un papel importante en la protección.

La administración de MDP sintético 0 de *P. acnes* en ratones infectados con *Trypanosoma cruzi* incrementa la resistencia contra este parásito (57). También se notifica que la inyección intravenosa de glucan en ratones, cepa C57BL/6, induce un grado significativo de resistencia contra *Leishmania donovani* y que la respuesta depende de la dosis. Una sola inyección de glucan, antes 0 después de la infección, genera resistencia significativa (44).

El tratamiento con *P.acnes* (*C. parvum*) 0 BCG, 0 la infección con *Listeria monocytogenes* protege inespecíficamente a ratones contra la infección subsecuente con *Entamoeba histolytica* (41). En este trabajo se obtuvo una protección completa en ratones tratados con 107 unidades formadoras de colonias de BCG, pero no con 105. (41). Es probable que los resultados anteriores se deban, en parte, a la activación de macrófagos y también de neutrófilos, mediada por citocinas. En tal aspecto, se demostró que las citocinas recombinantes IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  activan neutrófilos. de tal manera que éstos matan trofozoitos de *E. histolytica in vitro* (32).

Cabe señalar que lactobacilos modificados, administrados por vía oral a mujeres, generan una respuesta protectora contra la infección por *Trichomonas vaginalis*, probablemente debido a la estimulación de 19A local e IgE sérica (43).

## 2. Metazoarios

Los estudios sobre el efecto de inmunoestimulantes en infecciones por parásitos metazoarios son mas escasos que los realizados con parásitos protozoarios. En este sentido, la

inmunoestimulación de ratones con BCG confiere resistencia contra *Echinococcus multilocularis* (35) y *Mesocestoides corti* (109). En infecciones con *M. corti*, se ha observado que pequeñas cantidades de BCG incrementan el número de parásitos, cuando éste se administra siete días antes de la confrontación; en contraste, la carga parasitaria se reduce en animales tratados con dosis altas varias semanas antes del desafío (109). También se informa que ratones *CBA/H*, inoculados con dosis ascendentes múltiples de lentinan, antes o después de la confrontación con *M. corti*, presentan una reducción marcada en el número de parásitos en la cavidad peritoneal, en particular en aquellos que reciben el lentinan antes de la infección (120). El BCG inoculado por vía intravenosa en ratones induce resistencia inespecífica contra microfilarias de *Littosomoides carinii*; ésta desaparece a las 12 semanas posinoculación (56). El BCG aplicado en cuyes, 21 días antes de la infección con 5,000 huevos de *Ascaris Suum*, generó una protección inespecífica de hasta 55% (14). El mismo grupo de investigadores demostró una protección del 51% contra *A. Suumn* en cuyes tratados con propolis (15). Se informa que los macrófagos de ratones tratados con BCG o *C. parvum* (*P. acnes*) son capaces de destruir significativamente esquistosómulas de *Schistosoma mansoni in vitro* (65), y que mandriles inoculados por vía subcutánea con BCG desarrollan resistencia parcial contra *S. mansoni* (102). La aplicación intradérmica de antígenos de *S. mansoni* más BCG en ratones generó una resistencia significativa contra el parásito, la cual dependió, en parte, de la activación de macrófagos (52). Similarmente, la inoculación de *Mycobacterium bovis* inactivado en ratas, una semana después de la confrontación con *F. hepática*, redujo los daños provocados por el parásito (92). En contraste, en ratas previamente tratadas con BCG, no se pudo demostrar resistencia contra *Fasciola hepática* (110). En este sentido el uso de glucán en ratones CBA (1) y

del inmunomodulador sintético LF 1695 en ratas, genera un alto grado de protección contra *Schistosoma* (111).

La aplicación intraperitoneal (i.p.) de antígeno emulsificado con ACF en ovinos, estimula respuestas locales de anti cuerpos específicos (IgM, IgA, IgG) en el intestino y glándula mamaria (10, 11, 48, 49, 50, 95), lo cual es probable en virtud de que existe un sistema inmune local común de las mucosas (22, 49). En este orden, diversos estudios indican que el ACF es capaz de inducir protección inespecífica contra helmintos parásitos. Se notifica que ratones tratados sólo con el ACF presentan cierta protección, aunque no significativa, contra el nematodo *Nematospiroides dubius* (71). En ratas tratadas en dos ocasiones con ACF, vía i.p., se apreció una resistencia significativa contra la infección por *F. hepática* (86). En trabajos realizados en ovinos, se demostró que el ACF induce porcentajes significativos de protección contra *F. hepática*, que van del 49% a 186.7% (6, 38) Y también contra el nematodo *Haemonchus contortus*, observándose porcentajes significativos de protección que oscilan entre 30% y 56% (7). En uno de tales estudios (38), los ovinos que presentaron un grado significativo de resistencia contra *F. hepática* también mostraron porcentajes relativos de neutrófilos circulantes, entre las semanas 2 y 4 posinfección, superiores a los observados en los animales del grupo testigo no-tratado. En este contexto, se ha señalado que la fagocitosis mediada por neutrófilos es uno de los mecanismos principales de defensa de los rumiantes contra patógenos (69). Por ejemplo, se notifica que los neutrófilos de la glándula mamaria de borregas infectadas y no infectadas con la fase larvaria de *Taenia hydatigena*, destruyen a la oncosfera del cestodo *in vitro*, en presencia de suero inmune, por medio de la producción de peróxido de hidrógeno (9).

En ratones, la mayor parte de la población celular en la cavidad peritoneal corresponde a macrófagos, seguidos de

polimorfonucleares (PMN), linfocitos y células cebadas. Las células cebadas pueden ser activadas por complejos inmunes y generar leucotrienos y prostaglandinas. Los LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTB<sub>4</sub> inducen la adherencia de PMN a los endotelios (87); además los macrófagos, los neutrófilos y las células endoteliales producen óxido nítrico, potente efector de resistencia inespecífica (53, 63). Adicionalmente, los neutrófilos contienen defensinas (proteínas catiónicas) las cuales tienen efectos antimicrobianos, antivirales y citotóxicos, entre otros (37). Aunado a lo anterior, la aplicación intravenosa de ACF en conejos incrementa los niveles de péptidos microbicidas (PCP-1 y MCP-2) en macrófagos alveolares (61).

Los estudios anteriores, así como la evidencia de mecanismos de inmunidad no-específica en la expulsión de gusanos del tracto digestivo (33, 100, 101), apoyan el concepto de que la respuesta inmunitaria puede ser inducida específicamente, mas su efecto puede ser inespecífico (63, 90), no sólo contra patógenos homólogos, sino también contra organismos inmunológicamente no relacionados, siendo un ejemplo los parásitos del tracto digestivo (91, 113).

#### IV. Conclusiones

La información analizada indica que es posible inducir resistencia inespecífica, en diferentes grados, contra parásitos protozoarios y metazoarios (helminths), mediante sustancias inmunomoduladoras de diversos orígenes.

Gran parte de dichos estudios se llevan a cabo en animales de laboratorio y una mínima parte en animales domésticos. Sin embargo, se han obtenido resultados alentadores con el ACF en ovinos contra *F. hepática* y *Haemonchus contortus*.

Se requieren más estudios, para dilucidar los mecanismos inmunitarios que son activados cuando se usan sustancias

inmunomoduladoras. No obstante, se sugiere la utilización de inmunomoduladores como una estrategia para el control de parásitos. Esto es, el uso de sustancias que estimulan mecanismos no-específicos de defensa (previamente evaluadas en la especie animal destinataria) generaría resistencia contra mas de una especie de parasito, sin la necesidad de un previo reconocimiento o sensibilización del sistema inmunitario del huésped.

### Referencias

1. **Albright, J.W. and Albright, J.F.:** Natural killer cell-mediated resistance to animal parasites. En: *Functions of the natural immune system*. Editado por C.W. Reynolds y R.H. Wiltrout. Plenum Publishing Corporation. 129-147, 1989.
2. **Al-Tuwaijri, A.S.:** Influence of glucan as an immunostimulant on murine intestinal schistosomiasis. *Saudi Med. J.*, 9: 260-266, 1988.
3. **Anónimo:** Lere-seaudes cytokines. *La Recherche*. Suplemento No. 237: 30-31, Noviembre 1991.
4. **Archambault, D., Morin, G. and Elazhary, M.A.S.Y.:** Effect of sodium diethyl-dithiocarbamate, *Corynebacterium parvum* and mycobacterium cell wall extract on *in vitro* blastogenic responses of bovine lymphocytes. *Cornell Vet.* 79: 11-24, 1989.
5. **Arthur, M.J.P., Kowalki-Saunders, P. and Wright, R.:** A comparison of the respiratory burst activity of resident Kupffer cells with *C. parvum-elicited* hepatic macrophages. *Cells of the Hepatic Sinusoid*, 1: 59-64, 1986.
6. **Bautista Garfias, C.R., Gómez Arroyo, A., Morilla González, A., Vera Montenegro, Y. e Ibarra Velarde, F.:**  
Inducción de resistencia inespecífica contra la infección por *Fasciola hepatica* en ovinos con adyuvante completo de Freund. *Rev. Méx. Parasitol.*, 3: 22-24, 1992.
7. **Bautista-Garfias, C.R., Flores-Hernandez, O. and Quiroz Romero, H.:** Non-specific resistance of sheep against

- Haemonchus contortus* with Freund's complete adjuvant. *Parasite Immunol.*, 13: 565-569, 1991.
8. **Bautista Garfias, C.R.:** Aspectos generales de la respuesta inmune adquirida de los rumiantes contra nemátodos parásitos de los tractos digestivo y respiratorio. En: *Tópicos de Parasitología Animal*. Editado por la Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Cuernavaca, Mor. 127-145, 1990.
  9. **Beardsell, P.L. and Howell, M.J.:** Killing of *Taenia hydatigena* oncospheres by sheep neutrophils. *Z.Parasitenk*, 70: 337-344, 1984.
  10. Beh, K.J., Husband, A.J. and Lascelles, A.K.: Intestinal response of sheep to intraperitoneal immunization. *Immunopathol.*, 37: 385-388, 1979.
  11. **Beh, K.J. and Lascelles, A.K.:** The antibody-containing cell response in hepatic and intestinal lymph following intraperitoneal and intravenous administration of antigen in different adjuvants. *Vet. Immunol.Immunopathol.*, 5: 15-26, 1983/1984.
  12. **Bermudez, L.E.M. and Young, L.S.:** Natural killer cell dependent mycobacteriostatic and mycobactericidal activity in human macrophages. *J. Immunol.*, 146: 265-270, 1991.
  13. **Bielefeldt Ohmann, H., Campos, M., Griebel, P.J. and Babiuk, L.A.:** 2'-5'01igo-A-Synthetase activity in bovine peripheral blood leukocytes and alveolar macrophages exposed to recombinant interferons and tumor necrosis factor-alpha. *Can. J. Vet. Res.*, 53: 161-166, 1989.
  14. **Benkova, M., Boroskova, Z. and Popluhar, L.:** Non-specific increase of cellular immunity by BCG vaccine during experimental ascariasis of guinea pig. *Folia Vet.*, 30: 59-70, 1986.
  15. **Benkova, M., Boroskova, Z., Pubas, J. and Szecheny, S.:** The immunomodulative effect of pro polis preparation on guinea pig with experimental ascariasis. *Helminthología*, 26: 163172, 1989.
  16. **Blalock, J.E.:** A molecular basis for bidirectional communications between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol. Rev.*, 69: 1-32, 1989.

17. **Blecha, F.:** Immunomodulation: A means of disease prevention in stressed livestock. *J. Anim. Sci.*, 66: 2084-2090, 1988.
18. **Blodgett, D.J., Schurig, G.G. and Kornegay, E.T.:** Immunomodulation in weaning swine with dietary selenium. *Am. J. Vet. Res.*, 47: 1517-1519, 1986.
19. **Bomford, R.:** Adjuvants for anti-parasite vaccines. *Parasitol. Today*, 5: 41-46, 1989.
20. **Bonnette, E.D., Kornegay, E.T., Lindemann, M.D., and Hammerberg, C.:** Humoral and cell-mediated immune response and performance of weaned pigs fed four supplemental vitamin E levels and housed at two nursery temperatures. *J. Anim. Sci.*, 68: 1337-1345, 1990.
21. **Byars, E. and Allison, A.:** Adjuvants formulation for use in vaccines to elicit both cell-mediated and humoral immunity. *Vaccine*, 5: 223-227, 1987.
22. **Castro, G.A.:** Immunophysiology of enteric parasitism. *Parasitol. Today*, 5: 11-19, 1989.
23. **Chedid, L.:** Immunostimulation. En: *Immunostimulation*. Editado por L. Chedid, P.A. Mieschery H. J. Mueller-Eberhard. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 1-3, 1980.
24. **Chen, S., Stanescu, G., Magalsky, A. and Qian, Y.:** Cyclosporin A is an adjuvant in murine IgE responses. *J. Immunol.*, 142: 4225-4232, 1989.
25. **Clark, L.A.:** Resistance to *Babesia spp. and Plasmodium sp.* in mice pretreated with an extract of *Coxiella burnetii*. *Infect. Immun.*, 24: 319-325, 1979.
26. **Clark, I.A., Wills, E.J., Richmond, J.E. and Allison, A.C.:** Suppression of babesiosis in BCG-infected mice and its correlation with tumor inhibition. *Infect. Immun.*, 17: 430-438.
27. **Coeffier, E., Joseph, D. and Vargaftig, B.B.:** Activation of guinea pig eosinophils by human recombinant IL-5. Selective priming of Platelet-Activating Factor-Acetherand interference of its antagonists. *J. Immunol.*, 147: 2595-2602, 1991.
28. **Coffman, R.L., Seymour, B.W.P., Hudak, S., Jackson, J. and Rennick, D.:** Antibody to interleukin-5 inhibits

- helminth-induced eosinophilia in mice. *Science*, 245: 308-310, 1989.
29. **Cotran, R.S. and Pober, J.S.:** Endothelial activation. Its role in inflammatory and immune reactions. En: *Endothelial Cell Biology*. Editado por N. Simionescu y M. Simionescu. Plenum Publishing Corporation. 335-347, 1988.
  30. **Dalsgaard, K.:** Adjuvants. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 17: 145-152, 1987.
  31. **Daza Fragoso, H., Bautista Garfias, C.R., Ixta Rodríguez, O. y Martínez Gómez, F.:** Efecto de la inoculación de Concanavalina A en ratones NIH sobre la inducción de resistencia contra *Toxoplasma gondii*. En: *Resúmenes del XXII Congreso Nacional de Microbiología*. Acapulco, Guerrero. M-57. Mayo 21-24, 1991.
  32. **Denis, M. and Chadee, K.:** Human neutrophils activated by interferon- $\gamma$  kill *Entamoeba histolytica* trophozoites *in vitro*. *J. Leukocyte. Biol.*, 46: 270-274, 1989.
  33. **Dineen, J.K., Gregg, P., Windon, R.G., Donald, A.D. and Kelly, J.D.:** The role of immunologically specific and non-specific components of resistance in cross-protection to intestinal nematodes. *Int. J. Parasitol.*, 7: 211-215, 1977.
  34. **Eisenhauer, P., Mack, D.G. and McLeod, R.:** Prevention of peroral and congenital acquisition of *Toxoplasma gondii* by antibody and activated macrophages. *Infect. Immun.*, 56: 83-87, 1988.
  35. **Frommel, D. and Lagrange, P.H.:** BCG: A modifier of immune responses to parasites. *Parasitol. Today*, 5: 188-190, 1989.
  36. **Fuller, R.:** Probiotics in man and animals. *J. lippl. Bacteriol.*, 66: 365-378, 1989.
  37. **Ganz, T., Selsted, M.E. and Lehrer, R.I.:** Defensins. *Eur. J. Haematol.*, 44: 1-8, 1990.
  38. **García, C. L., Bautista, G. C.R., Ibarra, V. F., Vera, M. Y. y Olazarán J. S.:** Fasciolasis experimental en ovinos: Efecto del adyuvante completo de Freund. En: *Resumen de la Reunión*

- de Investigación Pecuaria Tamaulipas* 1991. INIF AP, México, D.F. p. 203, 1991.
39. **Gasbarre, L.C., Leighton, E.A. and Davies, C.J.:** Genetic control of immunity to gastrointestinal nematodes of cattle. *Vet. Parasitol.*, 37: 257-272, 1990.
  40. **Geerligs, H., Weiser, W., Welling, G. and Welling-Wester, S.:** The influence of different adjuvants on the immune response to a synthetic comprising amino acid residues 9-21 of herpes simplex type 1 glycoprotein D. *J. Immunol. Methods*, 124: 95-102, 1989.
  41. **Ghadirian, E. and Kongshavn, P .A.:** Protection of mice against intestinal amoebiasis with BCG, *Corynebacterium parvum* and *Listeria monocytogenes*. *Parasite Immunol.*, 8: 663-667, 1986.
  42. **Gross, W.B. and Siegel, P.B.:** Environment-genetic influences on immunocompetence. *J. Anim. Sci.*, 66: 2091- 2094, 1988.
  43. **Guerrero, D. B., Millan, S. R., Jorquera, R.A. y Faúndez, L. R.:** Vacunación con Solcotrichovac en tricomoniasis vaginal. *Rev. Chil. Obstet. Cinecol.*, 52: 193-197, 1987.
  44. **Halbrook, T. and Cook, J.:** Non-specific and specific stimulation of resistance against *Leishmania donovani* in C57BL/6 mice. *Ann.Clin.Lab.Sci.*, 13: 411-417, 1983.
  45. **Hashimoto, S., Nomoto, K., Matsuzaki, T., Yokokura, T. and Mutai, M.:** Oxygen radical production by peritoneal macrophages and Kupffer cells elicited with *Lactobacillus caseii*. *Infect. Immun.*, 44:61-67, 1984.
  46. **Herod, E., Clark, LA. and Allison, A.C.:** Protection of mice against haemoprotozoan *Babesia microti* with *Brucella abortus* strain 19. *Clin. exp. Immunol.*, 31: 518-523, 1978.
  47. **Hughes, H.P.A., Speer, C.A., Kyle, J.E. and Dubey, J.P.:** Activation of murine macrophages and a bovine monocyte cell line by bovine lymphokines to kill the intracellular pathogens *Eimeria bovis* and *Toxoplasma gondii*. *Infect. Immun.*, 55: 784-791,1987.

48. **Husband, A.J.:** An immunisation model for the control of infectious enteritis. *Res. Vet. Sci.*, 25: 173-177, 1978.
49. **Husband, A.J.:** Perspectives in mucosal immunity: A ruminant model. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 17: 357-365, 1987.
50. **Husband, A.J., Beh, K.J. and Lascelles, A.K.:** IgA-Containing cells in the ruminant intestine following intraperitoneal and local immunization. *Immunology*, 37: 597-601, 1979.
51. **Ivanyi, J., Sharp, K., Jackett, P. and Bothamley, G.:** Immunological study of the defined constituents of Mycobacteria. *Springer Semin. Immunopathol.*, 10: 279-300, 1988.
52. **James, S.L.:** Induction of protective immunity against *Schistosoma mansoni* by a nonliving vaccine. III. Correlation of resistance with induction of activated larvacidal macrophages. *J. Immunol.*, 136: 3872-3877, 1986.
53. **James, S.L.:** The effector function of Nitrogen oxides in host defense against parasites. *Exp. Parasitol.*, 73: 223-226, 1991.
54. **Kelley, K.W.:** Cross-talk between the immune and endocrine systems. *J. Anim. Sci.*, 66: 2095-2108, 1988.
55. **Kenney, S., Hughes, B., Masada, P. and Allison, A.:** Influence of adjuvants on the quality, affinity, isotype and epitope specificity of murine antibodies. *J. Immunol.*, 121: 157-166, 1989.
56. **Kimming, P.:** Suppression of parasitaemia from *Litosmoides carinii* by immunization with BCG and microfilariae. II. Intravenous inoculation of BCG. *Z. Parasitenkd.*, 71: 801-814, 1985.
57. **Klesius, P.H.:** Immunopotential against internal parasites. En: *Immunoparasitology Symposium*. Nebraska Center for continuing education. Lincoln, Nebraska. Junio 17-19, 1981.
58. **Knight, D.A. and Tyznik, W.J.:** The effect of dietary selenium on humoral immunocompetence of ponies. *J. Anim. Sci.*, 68: 1311-1317, 1990.

59. **Kumar, O.R.M. and Christopher, K.J.:** Feeding of *Lactobacillus sporogenes* to rabbits. *Indian Vet. J.*, 66: 896-898, 1989.
60. **Lascelles, A.K., Beh, K.J., Kerlin, R.L., Watson, D.L. and Mukkur, T.K.S.:** The generation of antibody responses of different isotype specificity in relation to mucosal defence in ruminants. En: *Immunology of the sheep*. Editado por B. Morris y M. Miyasaka. Editions "Roche", Basle, Suiza. 410-440, 1985.
61. **Lehrer, R.I., Szklarek, D., Selsted, M.E. and Fleischmann, J.:** Increased content of microbicidal cationic peptides in rabbit alveolar macrophages elicited by complete Freund adjuvant. *Infect. Immun.*, 33: 775-778, 1981.
62. **Liang, X., Lamm, M. and Nedru, J.:** Cholerae toxin as a mucosal adjuvant. Gluteraldehyde treatment dissociates adjuvanticity from toxicity. *J. Immunol.*, 143: 484-490, 1989.
63. **Liew, F.Y. and F.E.G. Cox:** Non specific defence mechanism: the role of nitric oxide. *Parasitol. Today*, 7: A17-A21, 1991.
64. **Mahmoud, A.A.F.:** Parasitic protozoa and helminths: Biological and immunological challenges. *Science*, 246: 1015-1022, 1989.
65. **Mahmoud, A.A.F., Peters, P.A.S., Civil, R.H. and Remington, J. S.:** *In vitro* killing of schistosomula of *Schistosoma mansoni* by BCG and *C. parvum*-activated macrophages. *J. Immunol.*, 122: 1655-1657, 1979.
66. **Makioka, A. and Kobayashi, A.:** Immunomodulation by *Tetrahymena pyriformis*. *Microbiol. Immunol.*, 28: 503-507, 1984.
67. **Makioka, A. and Kobayashi, A.:** Some biochemical characteristics of macrophages activated by *Tetrahymena pyriformis*. *Microbiol. Immunol.*, 28: 777-785, 1984.
68. **Milbourne, E.A. and Howell, M.J.:** Eosinophil responses to *Fasciola hepatica* in rodents. *Int. J. Parasitol.*, 20: 705-708, 1990.

69. **Miller, R.II., Guidry, A.J., Paape, M.J., Dublin, A.M. and Fulton, L.A.:** Relation ship between immunoglobulin concentrations in milk and phagocytosis by bovine neutrophils. *Am. J. Vet. Res.*, 49: 42-45, 1988.
70. **Mitchell, G. and Armour, J.:** Stimulation of resistance to *Fasciola hepatica* infection in sheep by a regime involving the use of immunomodulatory compound L. Tetramisol (Levamisol). *Res. Vet. Sci.*, 30: 343-348, 1981.
71. **Monroy, F., Adams, J., Dobson, C. and East, I.:**  
*Nematospiroides dubius*: Influence of adjuvants on immunity in mice vaccinated with antigens isolated by affinity chromatography from adult worms. *Exp. Parasitol.*, 68: 67-73, 1989.
72. **Mosmann, T.R. and Moore, K.W.:** The role of IL-10 in crossregulation of T<sub>H</sub>1 and T<sub>H</sub>2 responses. *Parasitol. Today*, 7: A49-A53, 1991.
73. **Murata, H.:** Suppression of lymphocyte blastogenesis by sera from calves transported by road. *Br. Vet. J.*, 145: 257-262, 1989.
74. **Murata, H., Takahashi, H. and Matsumoto, H.:** The effects of road transportation on peripheral blood lymphocyte blastogenesis and neutrophil function in calves. *Br. Vet. J.*, 143: 166-174, 1987.
75. **Murray, M., Robinson, P.B., Grierson, C., Crawford, R.A.:** Immunization against *Nippostrongylus brasiliensis* in the rat. *Acta Tropica*, 36: 297-322, 1979.
76. **Newberne, P.M.:** The influence of nutrition response to infectious disease. *Adv. Vet. Sci. Com. Med.*, 17: 265-289, 1973.
77. **Nockles, C.F.:** The role of vitamins in modulating disease resistance. *Vet. Clin. N. Amer.: Food Animal Practice*, 4: 531-542, 1988.
78. **Okamura, H., Wada, M., Nagata, K., Tamura, T. and Shoji, K.:** Induction of murine gamma interferon production by lipopolisaccharide and Interleukin-2 in *Propionibacterium acnes*-induced peritoneal exudate cells. *Infect. Immun.*, 55: 335-341, 1987.

79. **Old, L.J.:** Tumor Necrosis Factor. *Sci. Amer.*, 258: 41-49, 1988.
80. **Ortaldo, J.R.:** Cytokine production by CD3- large granular lymphocytes. En: *Functions of the natural immune system*. Editado por C.W. Reynolds y R.H. Wiltout. Plenum Publishing Corporation. 299-313, 1989.
81. **Osebold, J.W.:** Mechanisms of action by immunologic adjuvants. *JAVMA*, 181: 983-987, 1982.
82. **Parant, M. and Chedid, L.:** Stimulation of non-specific resistance to infections by synthetic immunoregulatory agents. *Infection*, 12: 230-234, 1984.
83. **Pearce, E.J., and Sher, A.:** Functional dichotomy in the CD4+ Tcell response to *Schistosomamansoni*. *Exp. Parasitol.*, 73: 110-116, 1991.
84. **Perdigón, G., de Macias, M.E.N., Alvarez, S., Oliver, G. and de Ruiz Holgado, A.P.:** Systemic augmentation of the immune response in mice by feeding fermented milks with *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*. *Immunology*, 63: 17-23, 1988.
85. **Philip, R. and Epstein, L.B.:** Tumour necrosis factor as immunomodulator and mediator of monocyte cytotoxicity induced by itself,  $\gamma$ -interferon and interleukin-1. *Nature (London)* 323: 86-89, 1986.
86. **Rajasekariah, G.R., Mitchell, G.F., Chapman, C.B. and Montague, P.E.:** *Fasciola hepatica*: attempts to induce protection against infection in rats and mice by injection of excretory/ secretory products of immature worms. *Parasitology*, 79: 393400, 1979.
87. **Ramos, B.F., Zhang, Y., Qureshi, R. and Jakschik, B.A.:** Mast-cells are critical for the production of leukotrienes responsible for neutrophil recruitment in immune complexinduced peritonitis in mice. *J. Immunol.*, 147: 1636-1641, 1991.
88. **Reed, N.D.:** Function and regulation of mast cells in parasite infections. En: *Mast Cell and Basophil Differentiation and*

*Function in Health and Disease*. Editado por S.J. Galli y K.F. Austen. Raven Press, Ltd., New York. 205-215, 1989.

89. **Reyes, L. and Frenkel, J.K.:** Specific and nonspecific mediation of protective immunity to *Toxoplasma gondii*. *Infect. Immun.*, 55: 856-863,1987.
90. **Roitt, I.:** *Essential Immunology*. 7 a Edición. Blackwell Scientific Publications, London. 1-32, 1991.
91. **Rothwell, T.L.W.:** Immune expulsion of parasitic nematodes from the alimentary tract. *Int. J. Parasitol.*, 19: 139-168,1989.
92. **Sadzikowski, A. and Gundlach, J.:** Specific and nonspecific stimulation of protective mechanisms against *Fasciola hepatica* in rats., *Med. Weter.*, 4: 146-149, 1985.
93. **Sanchez, R., Lynbur,ke, R., Oit, G. and Van Nest, G.:** The effect of adjuvants on the efficacy of recombinant herpes simplex virus glycoprotein vaccine. *J. Immunol.* 141: 1720-1727,1988.
94. **Senik, A., Stefanos, S., Kolb, J.P., Lucero, M. and Falcoff, E.:** Enhancement of mouse natural killer cell activity by type II interferon. *Ann Immunol. (Inst.Past.)*, 131 C: 349-361, 1980.
95. **Sheldrake, R.F. and Husband, A.J.:** Specific antibody containing cells in the mammary gland of non-lactating sheep after intraperitoneal and intramammary immunisation. *Res. Vet. Sci.*, 38: 312-316, 1985.
96. **Sher, A., Fiorentino, D., Caspar, P., Pearce, E. and Mosmann, T.:** Production of IL-10 by CD<sup>+</sup> T lymphocytes correlates with down-regulation of Th1 cytokine synthesis in helminth infection. *J. Immunol.*, 147: 2713-2716, 1991.
97. **Stankiewicz, M., Migdalska, A., Bankowska, E. and Jeska, E.L.:** Complement activation, phagocytosis, tumor growth and parasitic infection after Magnesium supplementation in diet of mice. *Magnesium*, 8: 87-93,1989.
98. **Stadnyk, A.W. and Gauldie, J.:** The acute phase protein response during parasitic infection. *Parasitol. Today*, 7: A 7-A12,1991.

99. **Stevens, R.L. and Austen, K.F.:** Recent advances in the cellular and molecular biology of mast cells. *Immunol. Today*, 10: 381-386, 1989.
100. **Stewart, D. F.:** Studies on resistance of sheep to infestation with *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus* spp. and on the immunological reaction of sheep exposed to infestation. V. The nature of the "self-cure" phenomenon. *Aust. J. Agric. Res.*, 4: 100-107, 1953.
101. **Stewart, D.F.:** "Self-cure" in nematode infestations of sheep. *Nature (London)* 176: 1273-1274, 1955.
102. **Sturrock, R.F., Cottrell, B.J., Mahmoud, A.A.F., Chedid, L. and Kimani, R.:** Attempts to induce resistance to *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* in Kenyan baboons (*Papio anubis*) using non-specific immunostimulants. *Parasitology*, 90: 101-110, 1985.
103. **Susuki, Y., Orellana, M.A., Schreiber, R.D. and Remington:** Interferon- $\gamma$ : The major mediator of resistance against *Toxoplasma gondii*. *Science*, 240: 516-518, 1988.
104. **Swecker, W.S., Eversole, D.E., Thatcher, C.D., Blodgett, D.J., Schurig, G.G. and Meldrum, J .B.:** Influence of supplemental selenium on humoral immune responses in weaned beef calves. *Am. J. Vet. Res.* 50: 1760-1763, 1989.
105. **Takahashi, K., Sonoda, M. and Kurosawa, T.:** Immunopotentiating effect of levamisole in dogs experimentally infected with *Babesia gibsoni*. *J. Coll. Dair.*, 9: 123-134, 1981.
106. **Tannock, G.W.:** The normal microflora: new concepts in health promotion. *Microbiol. Sci.*, 5: 4-8, 1988.
107. **Templeton, J.W., Smith III, R. and Adams, L.G.:** Natural disease resistance in domestic animals. *JA VMA*, 192: 1306-1315, 1988.
108. **Tengerdy, R.P., Meyer, D.L., Lauerman, L.H., Lueker, D.C. and Nockels, C.F.:** Vitamin E-enhanced humoral antibody response to *Clostridium perfringens* type D in sheep. *Br. vet. J.*, 139: 147-152, 1983.

109. **Thompson, R.C.A. and Penhale, W.J.:** The enhancement of tetrathyridial proliferation of *Mesocostoides corti* in mice by B.C.G. *Z. Parasitenkd.*, 56: 195-203, 1978.
110. **Thompson, R.C.A. and Howell, M.J.:** Effect of BCG on the resistance of rats to infection with *Fasciola hepatica*. *Z. Parasitenkd.*, 61: 93-98, 1979.
111. **Thorel, T., Joseph, M., Capron, A., Vorns, H. and Pascal, M.:** *In vitro* and *in vivo* immunomodulation by LF 1695 of human and rat macrophages and platelets in schistosomiasis. *Int. d. Immunol.*, 10: 7:39-746, 1988.
112. **Titus, R.G., Sherry, B. and Cerami, A.:** The involvement of TNF, IL-1 and IL-6 in the immune response to protozoan parasites. *Parasitol. Today* 7: A13-A16, 1991.
113. **Urban, Jr., J.F., Gamble, H.R. and Katona, I.M.:** Intestinal immune responses of mammals to nematode parasites. *Amer. Zool.*, 29: 469-478, 1989.
114. **Urban, Jr., J.F., Katona, I.M. and Finkelman, F .D.:** *Heligmosomoides polygyrus*: CD4+ but not CD8+ regulate the IgE response and protective immunity in mice. *Exp. Parasitol.*, 73: 500-511, 1991.
115. **Urban, Jr. ,J.F., Katona, I.M., Paul, W.E. and Finkelman, F.D.:** Interleukin 4 is important in protective immunity to a gastrointestinal nematode infection in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88: 5513-5517, 1991.
116. **Veit, H.P. and Farrell, R.L.:** Increased pulmonar clearance of *Serratia marcescens* in calves given intravenous Freund's complete adjuvant. *Cornell Vet.*, 74: 269-281, 1984.
117. **Vordermeier, H.M., Harris, D.P., Roman, E., Lathigra, R., Moreno, C. and Ivanyi, J.:** Identification of T cell stimulatory peptides from the 38-kDa protein of *Mycobacterium tuberculosis*. *d. Immunol.*, 147: 1023-1029, 1991.
118. **Waksman, B.H.:** Adjuvants and immune regulation by lymphoid cells. En: *Immunoestimulation*. Editado por L. Chedid, P.A. Miescher y H.J. Muller-Eberhard. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York. 5-33, 1980.

119. **Wedrychowicz, H. and Bezubik, B.:** Influence of adjuvants on immunity in rabbits vaccinated with infective larval somatic proteins of *Trichostrongylus colubriformis*. *Vet. Parasitol.*, 37: 273-284, 1990.
120. **White, T.R., Thompson, R.C.A., Penh ale, W.J. and Chihara, G.:** The effect of lentinan on the resistance of mice to *Mesocestoides corti*. *Parasitol. Res.*, 74: 563-568, 1988.
121. **Wendon, R.G., Dineen, J.K. and Kelly, J.D.:** The segregation of lambs into "responders" and "non-responders": response to vaccination with irradiated *Trichostrongylus colubriformis* larvae. *Int. J. Parasitology*, 10: 65-73, 1980.
122. **Wing, E.J. and Remington, J.S.:** Role for activated macrophages in resistance against *Trichinella spiralis*. *Infect. Immun.*, 21: 398-404, 1978.
123. **Wood, P.R. and Clark, L.A.:** Genetic control of *Propionibacterium acnes*-induced protection of mice against *Babesia microti*. *Infect. Immun.*, 35: 52-57, 1982.
124. **Young, B.A., Walker, B., Dixon, A.E. and Walker, V. A.:** Physiological adaptation to the environment. *J. Anim. Sci.*, 67: 2426-2432, 1989.
125. **Zhang, L., English, D. and Andersen, B.R.:** Activation of human neutrophils by *Mycobacterium tuberculosis*-derived sulfolipid-1. *J. Immunol.*, 146: 2730-2736, 1991.