



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**“RELEVANCIA DE LOS FACTORES BIOLÓGICOS DEL  
HOSPEDERO, DEL PARÁSITO Y DE LA EXPOSICIÓN EN LA  
SUSCEPTIBILIDAD A LA CISTICERCOSIS EXPERIMENTAL”**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :

**B I Ó L O G A**  
P R E S E N T A :

**YAZMÍN SÁNCHEZ CERMEÑO**



**Directora de Tesis: Dra. Edda Lydia Sciutto Conde**

**2006**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

El presente proyecto se realizó en el Departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección de la Dra. Edda Lydia Sciutto Conde.

Se recibió apoyo científico y técnico de:

Dra. Gladis Fragoso González (Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, U.N.A.M.)

Dr. Jorge Morales Montor (Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, U.N.A.M.)

Dra. Agnes Fleury (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía)

M. en C. Carmen Cruz Revilla (Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, U.N.A.M.)

Dr. Mauricio Rodríguez Dorantes (Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, U.N.A.M.)

Dra. Andrea Toledo Rojas (Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, U.N.A.M.)

Dra. Gabriela Rosas Salgado (Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, U.N.A.M.)

Biól. Mario Pérez Hernández (Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, U.N.A.M.)

Biól. Jaime Cisneros Quiñónez (Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, U.N.A.M.)

Dr. Carlos Larralde Rangel (Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, U.N.A.M.)

Biól. Gabriela Meneses (Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, U.N.A.M.)

Biól. Galileo Escobedo (Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, U.N.A.M.)

M.V.Z. Gerardo Arellín (Coordinador del Bioterio del Instituto de Investigaciones Biomédicas, U.N.A.M.)

---

M.V.Z Georgina Díaz Herrera (Técnico Académico del Bioterio del Instituto de Investigaciones Biomédicas, U.N.A.M.)

Dra. Anahí Chavarría (Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, U.N.A.M.)

Dra. Martha Romano (Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, CINVESTAV)

Durante el desarrollo de ésta tesis la alumna Yazmín Sánchez Cermeño estuvo becada por DGAPA, PAPIIT, proyecto IN2132.

---

La vida es un gran acontecimiento, un segundo de tiempo del tiempo, un viaje solo de ida y, más de un instante vivido se captura en la palabra escrita que nos aparta del olvido y nos aproxima al recuerdo, como testimonio del tiempo que muere...

---

## DEDICATORIAS

A Josefina y Guillermo porque siguen conmigo y los llevo al caminar...

A Maricela, mi madre, porque asiste mi mano, me enseñaste a caminar y a hacer de las rocas del camino polvo de estrellas, porque te admiro y eres lo que más amo en este mundo...

A Memo, mi padre y mi mejor amigo, porque siempre encuentro tu mano y siempre estás ahí,  
te amo...

A Carlos, Adriana, Lety, Gina, Urani, Christian, José Luis, Diego, Memito, Dánae, Rurick y Bety por su sonrisa, respeto, amor y por todo lo que a diario compartimos, los amo...

A María Rosa porque tus palabras abrazan constantemente mi corazón...

A Gabriel y Jacqueline Gheno, a Oscar Soriano porque sueñan en silencio y continúan brillando...

A Beto porque sin embargo.....sos

A ustedes que a diario se levantan miran la Montaña, y aún remontan barcos al viento en busca de sueños y porque nada ni nadie ha de callar su voz...

---

---

## AGRADECIMIENTOS

A Edda Sciutto y Jorge Morales por creer en mi, por su confianza, amistad y apoyo incondicional y por fomentar en mi el amor a la ciencia...

Al Dr. Alejandro Cruz y la Dra. Norma Eugenia Calderón por sus enseñanzas, consejos y amistad brindados durante mi paso por las aulas de Ciencias...

A Gladis y Gabi por todo el apoyo que recibí de ustedes en momentos difíciles...

A mis Camaradas de Ciencias, ENAH, UAM y otros lados Alfredo, Iván, Carmen, Jaime, Mario, Mauricio, Mallely, Toño, Belinda, Fernando Barbosa, Iwanowsky, Yeya, Luisito, Alejandro, Anita, Víctor, Kike, Manuel, Raquel, Sergio "Lora", Popoca, Lorena, Roberto, Constantino, Miguel (mi querido Sen-sei), Pepe, Rodolfo, Javier (Panda), Gomi, Ana, Elia, Marce, Oscar, Juan Escudero, Jean, Frédéric, Ommara, Richard, Larisa, Angy, Marisela, Adriana, Meche, Mariana, Carlos Pineda, Irad, Jorge Brambila, Miceli, Fidel, a los cuatro clones, Emiliano, Dugi, Cofy, Yolotzin, Camila, Emilio y Paco, por todo lo que me han permitido aprender de ustedes, por la gran amistad incondicional que descubrí en cada uno, por todos los instantes compartidos en todo lugar dentro o fuera de la Universidad y más allá del mar, por nuestra historia, les quiero mucho....

A todos los integrantes del laboratorio de Inmunología Gabi, Marisela, Raúl, Jacko, Andy, Gonzalo, Brenda, Elly, Galo, Marco, Elvira y los que me falten, que hicieron posible que terminara por fin, mi tesis, mil gracias!!!!

---

Un agradecimiento especial a Cecy Zaragoza por que estamos del mismo lado, por todo lo que me haz brindado desde que te conocí y porque todos los días aprendo algo nuevo contigo...

A mi querida UNAM, especialmente a mi mil veces H. Facultad de Ciencias porque en sus aulas y en muchos de sus espacios crecí, me formé académicamente y como individuo, por ser mi segunda casa y porque en ella encontré a mis mejores Amigos y Camaradas...GRACIAS!!!!

*A todos mis camaradas de Arte Vite at sangrum at art nostrum...*

Ah! Casi lo olvido agradecer especialmente a los protagonistas de este trabajo, a todos los ratoncitos y en general a todos los animales de experimentación que involuntariamente participan en el avance de la ciencia...

Y... porque no?

Por último a aquellas personas que he encontrado a lo largo del camino y que me enseñaron todo lo que no debo ser...!!!



---

---

## ÍNDICE

1.- RESUMEN	1
2.- INTRODUCCIÓN	2
2.1. La relación hospedero – parásito	
2.2. Factores biológicos del hospedero asociados a las infecciones parasitarias	
3.- ANTECEDENTES	7
3.1. La cisticercosis humana y porcina	
3.2. Cisticercosis por <i>Taenia crassiceps</i>	
3.3. <i>Taenia crassiceps</i> (Zeder,1800), Rudolphi, 1810	
3.4. El modelo experimental	
3.5. Relevancia de diferentes factores biológicos del hospedero en la susceptibilidad a la cisticercosis	
3.6. Factores sexuales del hospedero asociados a la cisticercosis murina	
3.7. Factores etarios involucrados en la susceptibilidad a la cisticercosis	
3.8. Factores inmunitarios del hospedero asociados a la cisticercosis	
3.9. Factores biológicos del hospedero asociados a la gestación	
3.10. Factores asociados al parásito y a la exposición	
4.- JUSTIFICACIÓN	24
5.- HIPÓTESIS	25
6.- OBJETIVOS	26
7.- MATERIAL Y MÉTODOS	27
8. RESULTADOS	38
9.- DISCUSIÓN	57
10.- CONCLUSIONES	70
11.- ANEXO	72
12.- REFERENCIAS	76

## 1.- RESUMEN

---

En la relación hospedero-parásito que se establece en la cisticercosis, se ha documentado la participación de diferentes factores biológicos en la susceptibilidad a la infección. En este trabajo se evaluó en el modelo experimental murino de cisticercosis la participación de factores del hospedero y del parásito en condiciones controladas de infección. Entre los factores del hospedero se evaluó la relevancia del sexo, la edad, la exacerbación de la respuesta inmune por vacunación y la gestación. Entre los factores del parásito se evaluó la relevancia del grado de desintegración de los mismos, y de la exposición se evaluó la relevancia del tamaño del inóculo en la susceptibilidad. Se realizaron infecciones experimentales de ratones (*Mus musculus*) vía intraperitoneal con cisticercos de *Taenia crassiceps*, sacrificando a los hospederos al cabo de un determinado tiempo de infección. La susceptibilidad se midió en función de la carga parasitaria registrando el número de cisticercos recuperados de cada ratón, el número de cisticercos con gemas, el número de gemas totales y el número de gemas promedio por cisticerco. Los resultados obtenidos en la evaluación de diferentes factores biológicos involucrados muestran que el sexo del hospedero, la integridad de los parásitos utilizados en la infección y el tamaño del inóculo participan en la susceptibilidad a la infección. El sexo resultó ser el factor estadísticamente más importante en la susceptibilidad a la parasitosis.

## 2.- INTRODUCCIÓN

---

### 2.1. La relación hospedero – parásito

En un contexto biológico tanto en los animales como en las plantas existe una competencia por alimento y espacio y casi todos los organismos vivos son utilizados a su vez como hábitat por otros organismos. Antoine Bary en 1879 llamó a estas interacciones simbiosis (del griego “*symbiosis* “ que significa “vivir juntos”), dichas asociaciones se basan en el grado relativo de beneficio obtenido por cada miembro de la relación. La asociación puede ser de tres tipos: comensalismo, mutualismo y parasitismo, siendo esta última la de mayor interés clínico, veterinario y socioeconómico ya que implica cierto grado de daño para el hospedero. El parasitismo es una forma de vida adoptada por diversos grupos de organismos, desde los organismos unicelulares hasta los más complejos. En esta relación el parásito por lo general es más pequeño que su hospedero y obtiene beneficios principalmente del tipo nutricional y metabólico, así puede obtener su alimento por ingestión y digestión de partículas sólidas o por absorción de moléculas orgánicas a partir de líquidos o tejidos del hospedero.

El hospedero que proporciona los requerimientos metabólicos al parásito, le confiere la ventaja de que éste último dedique la mayor parte de sus recursos energéticos a su reproducción (Noble, 1989; Brown, *et al.*, 1985; Toft, 1991, Olsen, 1974).

## INTRODUCCIÓN

---

Sin embargo, los parásitos están expuestos a mecanismos de defensa del hospedero, y por lo tanto, su relación de dependencia con el mismo puede propiciar la pérdida de órganos sensoriales, independencia genética y/o habilidades locomotoras y algunas funciones metabólicas. En el humano y otros mamíferos, los mecanismos de defensa que participan en el control de las infecciones son la respuesta inmune e inflamatoria que se asocian al contacto con el parásito. Cualquier cambio en el entorno fisiológico en el hospedero o en el parásito puede modificar el balance de su relación, ya que al ser el hospedero el ambiente en el cual habita el parásito y, considerando que el parasitismo es una presión evolutiva en la cual a través de procesos de selección el hospedero y el parásito se han adaptado uno al otro, entonces cambios drásticos en el entorno fisiológico de uno, afectan al otro (Noble, 1989; Toft, 1991, Olsen, 1974). Por ejemplo, algunos parásitos, pueden establecer asociaciones relativamente inocuas para su hospedero. En el caso específico de la *Taenia solium* quien en su estado adulto se encuentra en el tracto digestivo y puede permanecer en el hospedero por largo tiempo sin causarle daño aparente. Sin embargo, en su forma larvaria conocida como cisticerco, causa la cisticercosis, que es una zoonosis que puede comprometer gravemente la vida del hospedero.

### 2. 2. Factores biológicos del hospedero asociados a las infecciones parasitarias

En humanos de ambos sexos la causa principal de muerte son las infecciones (Klein, 2000). Se ha reportado que en machos y hembras existen diferencias de susceptibilidad a distintas infecciones, tales diferencias en muchos casos tienen bases endocrinas. En varias parasitosis las hormonas del hospedero pueden afectar de manera directa o indirecta el desarrollo de los parásitos. En general, los machos mamíferos tienen una mayor tendencia a desarrollar infecciones comparado con las hembras. Estas diferencias pueden estar dadas por las hormonas sexuales que influyen en el aumento de susceptibilidad en los machos (Beckage, 1991). Los hombres presentan mayor susceptibilidad que las mujeres a enfermedades como la disentería, meningitis, rabia y algunos tipos de cáncer. Sin embargo, en ciertas infecciones parasitarias con *Leishmania tropica*, *Schistosoma mansoni*, *Taenia crassiceps*, *Trichomonas vaginalis*, y *Toxoplasma gondii* los machos son menos susceptibles que las hembras (Klein, 2000). Ejemplo de lo anterior podemos encontrarlo en infecciones experimentales con *Schistosoma mansoni*, en ratones hembras y machos CBA/J y C57BL/6 que fueron infectados subcutáneamente con el mismo número de cercarias de *S. mansoni*, recuperando un mayor número de gusanos adultos en las hembras que en los machos después de un cierto tiempo de infección (Eloi-Santos *et al.*, 1992; Masatoschi *et al.*, 1997).

## INTRODUCCIÓN

---

Otro factor biológico frecuentemente involucrado en la susceptibilidad diferencial a las parasitosis es la edad. Se sabe que la edad del hospedero puede alterar el bioambiente de los parásitos que en él habitan, como en el caso de algunas especies de caracol donde solamente los individuos jóvenes son susceptibles a la infección con miracidios. Otro caso documentado es el de *Toxocara canis* que se desarrolla en el intestino de los perros cachorros, pero no en los individuos adultos (Olsen, 1974). A pesar de su aparente relevancia la edad es un factor de difícil interpretación en las infecciones naturales, en donde fenómenos asociados como la exposición, dificultan la interpretación de los efectos obtenidos. Así, con el envejecimiento del sistema inmune podrían existir fenómenos de aumento de la susceptibilidad a la enfermedad, mismos que no pueden separarse de la exposición acumulada y la posibilidad de adquirir o no, inmunidad con la misma en condiciones naturales de infección. Por ejemplo, en esquistosomiasis se ha encontrado que las formas graves son más frecuentes en niños que en adultos. Estas diferencias son aparentemente el resultado de una mayor exposición de los niños a la infección y no de factores intrínsecos diferenciales asociados a la edad (Dessein et al., 1992). Esta confluencia de factores potencialmente involucrados son los que dificultan la interpretación de los efectos etarios y frecuentemente los estudios destinados a evaluar sus efectos se limitan a describir el fenómeno y no a tratar de comprender sus bases.

Más sencillo resulta la interpretación del efecto de la edad en condiciones experimentales de infección, en donde la exposición es un factor controlado.

## INTRODUCCIÓN

---

En la neurocisticercosis humana se han encontrado diferencias asociadas a la edad, en los niños se observa con mayor frecuencia formas únicas coloidales parenquimatosas, mientras que en los adultos las formas más frecuentes sintomáticas son las formas múltiples vesiculares localizadas en el espacio subaracnoideo de la base y/o ventriculares no asociados a inflamación (Sáenz, 2004). Por otro lado en individuos mayores de 60 años, se observan con mayor frecuencia que en adultos jóvenes formas múltiples de cisticercosis. Es factible que sean el resultado de un mayor contacto con el parásito aunque la relevancia relativa de un aumento de la susceptibilidad promovido por un envejecimiento de la respuesta inmune no puede establecerse (Fleury *et al*, 2003; 2004; Sáenz, 2004).

En contraste a las limitaciones en la interpretación de la participación de diferentes factores biológicos en infecciones naturales, el uso de modelos experimentales en condiciones controladas de exposición y de infección permite evaluar la contribución de diferentes factores biológicos en la susceptibilidad a infecciones parasitarias.

### 3.- ANTECEDENTES

---

#### 3. 1. La cisticercosis humana y porcina

Desde la antigüedad los ancestros del humano establecieron asociaciones ecológicas con diversos organismos que contribuyeron a la distribución de otros organismos patógenos que prevalecen aún en la actualidad (Hoberg, 2002).

*Taenia solium* es un parásito céstodo, del Phylum Platyhelminthes, de la Familia *Taenidae*, que infecta a humanos y cerdos, es causante de la teniosis en su estado adulto y de la cisticercosis en su estadio larvario. (Schmidt, 1988). Este parásito es prevalente en países en desarrollo de Latinoamérica, Asia y África. En México presenta la mayor seroprevalencia en las regiones centro occidental y sureste del país (Sciutto *et al.*, 2000; Sotelo *et al.*, 1996; Larralde *et al.*, 1992).

La transmisión de la cisticercosis en México es favorecida por las condiciones asociadas a la extrema pobreza que existen en el país y que generalmente implican deficientes condiciones sociales, económicas, culturales y sanitarias, que predominan tanto en áreas urbanas como rurales. Algunas prácticas socioculturales, tales como la falta de higiene personal, el fecalismo al aire libre, la crianza rústica de cerdos, la inadecuada inspección sanitaria de la carne, el consumo de carne de cerdo infectada mal cocida, la desnutrición, el contacto con una persona portadora del céstodo adulto (teniásico), el consumo de agua de dudosa procedencia y de alimentos sin lavar y que son cultivados en tierras que son regadas con agua no potable, así como la falta de acceso de la población en general a un servicio de seguridad social, propician la propagación de ésta y otras parasitosis que se transmiten por contaminación fecal.



## ANTECEDENTES

---

En México, la cisticercosis representa un problema importante de salud pública. En el cerdo (hospedero intermediario) se desarrolla el estado larvario. En este hospedero los cisticercos invaden principalmente el tejido muscular y el cerebro. En la fase larvaria, la parasitosis produce grandes pérdidas económicas, además de favorecer la transmisión.

En el humano (hospedero definitivo), se desarrolla la teniosis cuando es ingerido el cisticerco en la carne del cerdo infectado y, cuando se ingiere el huevo, la larva viaja a través del torrente sanguíneo y puede establecerse en músculo, ojos o corazón desarrollando la cisticercosis. Cuando se instala en el sistema nervioso central produce la Neurocisticercosis. Esta enfermedad en humanos es de alta prevalencia y es la causa más común de epilepsia y de admisión en instituciones neurológicas en México (Fleury, *et al.*, 2004; 2003; Chavarría, *et al.*, 2003; Sciutto *et al.*, 2000). Debido a su importancia médica, veterinaria y económica en nuestro país, la cisticercosis ha sido tema de investigación en múltiples instituciones universitarias y hospitalarias. Entre los temas en los que se ha trabajado es en el desarrollo de medidas para disminuir o evitar la transmisión.

### 3. 2. Cisticercosis por *Taenia crassiceps*

Muchas especies de mamíferos son utilizadas como animales de laboratorio para investigación básica en diferentes áreas experimentales como la toxicología, oncología, parasitología e inmunología y muchas más. La investigación en estos animales de laboratorio ha contribuido de manera importante a la solución de diversos problemas médicos. En este sentido una especie ampliamente utilizada ha sido el ratón (*Mus sp.*), que taxonómicamente se ubica en la Familia *Muridae*, y orden Rodentia, (Hefez, 1990).

Considerando las complicaciones económicas y experimentales asociadas a las investigaciones con cerdos, la cisticercosis experimental murina causada por *Taenia crassiceps* ha sido extensamente empleada como modelo de cisticercosis. Aunque hay diferencias claras entre la cisticercosis humana, porcina y murina presentan también similitudes estructurales, morfológicas e inmunológicas (Huerta, 1992; Larralde *et al.*, 1989; Sciutto *et al.*, 1990) debido a lo anterior el modelo murino se ha utilizado en aras de identificar antígenos de interés para ser aplicados en la prevención de la cisticercosis porcina y para estudiar la relevancia de factores genéticos y sexuales que participan en esta parasitosis.

### 3. 3. *Taenia crassiceps* (Zeder,1800) Rudolphi, 1810

La *Taenia crassiceps* es un céstodo endoparásito que en su fase adulta mide en promedio de 7-14 cm de longitud, posee un escólex esférico con cuatro ventosas ovales (diámetro de 20  $\mu\text{m}$ ), un rostelo formado por una doble corona de 30-34 ganchos, y un estróbilo de 78-86 proglótidos que parece un largo listón (Raush, 1952). En condiciones naturales habita en el intestino delgado de los zorros rojos de Europa y América del Norte aunque también se le ha encontrado en otros cánidos y no muy frecuentemente en gatos (Gourbal, 2001).

El metacéstodo es la fase larvaria del parásito, su apariencia es la de una vesícula transparente ovoide de 4 -5 mm y se encuentra comúnmente bajo la piel y en las cavidades corporales de pequeños roedores y poco frecuente en lagomorfos, insectívoros, carnívoros y primates (Beaver et al., 1984; Kroeze,1982). El ciclo de vida del género *Taenia* requiere de dos hospederos mamíferos. Un hospedero intermediario herbívoro principalmente roedores, artiodáctilos y lagomorfos y un hospedero definitivo que puede ser omnívoro o carnívoro como cánidos y felinos. La infección por *T. crassiceps* en condiciones naturales ocurre cuando los roedores se infectan al ingerir los huevos que están contenidos en las heces de un cánido infectado.

Cuando la oncosfera madura, las enzimas digestivas ayudan a degradarla, liberando el metacéstodo o larva que penetra la mucosa intestinal y utiliza como transporte el torrente sanguíneo para viajar a diversos tejidos (adiposos, conjuntivos y subcutáneos), músculos y cavidades pleural y peritoneal, en esta última induciendo una inflamación de la superficie serosa intestinal semejante a la que produce *T. solium* en las meninges basales del humano (Huerta *et al.*, 1992). Los cánidos, a su vez, se infectan al ingerir roedores infectados con cisticercos, que se desarrollan a su fase adulta o teniásica en el lumen del intestino delgado del hospedero. El parásito adulto presenta en su parte distal proglótidos maduros que cuando estén grávidos serán liberados fuera del hospedero en las heces, (a tal proceso se le conoce como apólisis (Bogitsh, 1998)), contaminando el ambiente y pudiendo ser ingeridos por el hospedero intermediario completando así el ciclo de vida (Figura 1).

Aunque generalmente el metacéstodo de la *T. crassiceps* raramente infecta humanos, existen varios casos clínicos documentados de la infección (Hoberg, 2002). En 1973 Freeman *et al.*, reportaron un caso de cisticercosis intraocular en una adolescente canadiense de 17 años de edad que vivía en una comunidad rural y que tenía trato constante con su perro. Otro caso de cisticercosis en humanos por este parásito, fue reportado en un paciente de 33 años de edad infectado con VIH en Alemania quien desarrolló un hematoma en el que se encontraron larvas de *T. crassiceps* (Klinker *et al.*, 1992).

## ANTECEDENTES

---

En 1998 Francois *et al.*, reportaron un caso de cisticercosis por *T. crassiceps* que se desarrolló en un hombre de 38 años de edad con VIH que tenía contacto frecuente con perros. En ese mismo año otro paciente también con VIH de 34 años desarrolló un hematoma en el brazo izquierdo como consecuencia de la instalación de un cisticerco (Maillard *et al.*, 1998). La infección con VIH y la consecuente inmunodeficiencia podrían explicar el desarrollo anormal de *T. crassiceps* en estos pacientes.

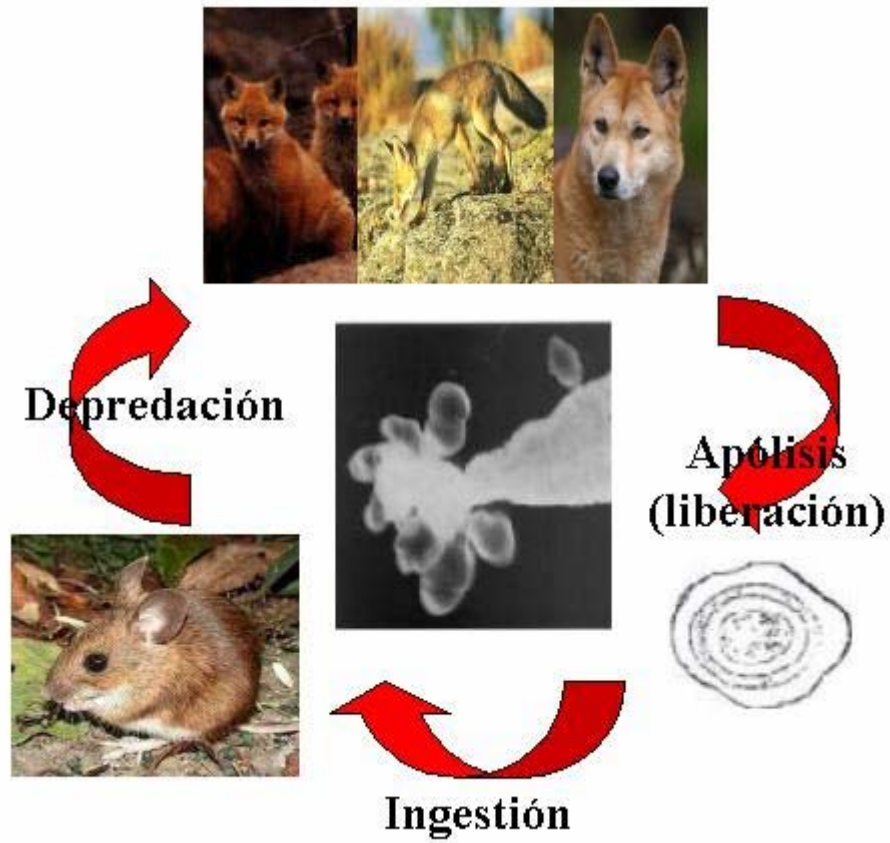


FIGURA 1. Ciclo de vida de *Taenia crassiceps* en un sistema natural de depredador-presa. Modificado de [www.gourbalb.com](http://www.gourbalb.com)

### 3. 4. El modelo experimental

El cisticerco de *T. crassiceps* puede ser mantenido en el laboratorio utilizando la capacidad de gemar de los cisticercos. La gemación es un tipo de reproducción asexual poco común en los céstodos y que caracteriza al metacéstodo de la *T. crassiceps*. Las gemas exógenas son producidas en el polo opuesto al escólex (Beaver *et al.*, 1984). Existen diferentes aislados de cisticercos de *T. crassiceps* de las cepas ORF, HYG, WFU. Se sabe que los de la cepa ORF presentan aneuploidía por lo que carecen de escólex.

La cisticercosis experimental murina se induce inyectando directamente los cisticercos en la cavidad peritoneal del ratón (*Mus musculus*). La posibilidad de reproducir experimentalmente a los cisticercos facilita el estudio de la relación hospedero-parásito en ratones de laboratorio (Siebert,1980; Freeman,1962) y resulta relativamente simple documentar la relevancia de factores biológicos, inmunológicos o tratamientos, simplemente contando el número de parásitos que se encuentran después de un determinado tiempo en la cavidad peritoneal del hospedero.

### **3. 5. Relevancia de diferentes factores biológicos del hospedero en la susceptibilidad a la cisticercosis**

En la cisticercosis dentro de la relación hospedero-parásito, se ha documentado la participación de diferentes factores biológicos que pueden estar involucrados en la susceptibilidad a la infección. Tales factores son de dos tipos: factores intrínsecos al hospedero, así como factores intrínsecos del parásito. La interacción de estos factores en ambos organismos parecen determinar el curso de la cisticercosis.

Al respecto de factores del hospedero, existen evidencias que sustentan la relevancia de factores asociados al sexo, la edad, factores inmunológicos y genéticos, en la susceptibilidad a la cisticercosis (Fleury *et al.*, 2004; 2003; Huerta, 1992; Sciutto *et al.*, 1991; Fragoso *et al.*, 1996). También se han descrito factores asociados al parásito que pudieran participar en la susceptibilidad a la cisticercosis. Existen evidencias de que no todos los cisticercos de *T. solium* presentan la misma composición genética, lo cual podría generar heterogeneidad en su capacidad infectiva (Vega *et al.*, 2003). En este sentido, menos han sido las exploraciones y poco se conoce al respecto de la heterogeneidad en la capacidad infectiva del parásito. La exposición resulta fundamental para la existencia de la infección, sin embargo, en condiciones de alta transmisión activa de la parasitosis (como la que se presenta en comunidades rurales), no se identificaron factores asociados a una mayor probabilidad de infección en el humano (Fleury *et al.*, 2003).



En contraste, factores relacionados con la exposición se han encontrado asociados a la infección en el cerdo. Figuran entre ellos el grado de confinamiento en los que son criados así como la provisión de agua potable de la casa a la que pertenecen (Morales *et al.*, 2006). Sin embargo, la relevancia de la exposición en el éxito de la infección resulta como otras, una variable de difícil exploración considerando la multifactorialidad del fenómeno de infección en condiciones naturales.

### **3. 6. Factores sexuales del hospedero asociados a la cisticercosis murina**

En la cisticercosis experimental murina con *Taenia crassiceps* se ha encontrado una mayor susceptibilidad en hembras que en machos en diferentes cepas de ratones (Sciutto *et al.*, 2002; 1991). En estas diferencias están involucrados factores asociados al sexo considerando que la gonadectomía tiende a igualar la carga parasitaria en ambos sexos, aumentando la susceptibilidad en los machos y en hembras disminuyendo la carga parasitaria (Huerta *et al.*, 1992). Este hallazgo señala la participación de hormonas esteroides sexuales (andrógenos en machos y estrógenos en hembras) en la relación hospedero-parásito (Morales-Montor *et al.*, 2002; Alexander *et al.*, 1988). En estudios previos se ha descrito que el parásito promueve un proceso de feminización de los ratones machos durante la cisticercosis causada por *T. crassiceps* provocando la pérdida de la conducta sexual (monta, número de intromisiones, eyaculación) (Morales-Montor *et al.*, 1996).

### **3. 7. Factores etarios involucrados en la susceptibilidad a la cisticercosis**

La relevancia de la edad del hospedero es un factor muy difícil de explorar en forma sistemática debido a que el incremento de la edad va asociado con un aumento a la exposición, resultando así prácticamente imposible discernir sobre la relevancia relativa de cada uno de ellos. En el caso particular de la cisticercosis por *T. solium*, en datos obtenidos de un estudio epidemiológico realizado en una comunidad rural de Puebla se reportó una mayor prevalencia de formas múltiples en individuos mayores de 60 años (Fleury *et al.*, 2003). En México diferentes estudios de autopsias reportan una menor prevalencia de Neurocisticercosis en la población pediátrica que en la adulta, encontrando que en esta última, la frecuencia de neurocisticercosis oscila entre el 2.4% y 3.4%, mientras que en las autopsias pediátricas la prevalencia varía entre 0.06% y 0.5% (Ridaura, 1987).

## ANTECEDENTES

---

Sáenz, reportó que la epilepsia es más frecuente en la población pediátrica que en la adulta. En cuanto a la localización de los cisticercos, las lesiones parenquimatosas son más frecuentes en niños, mientras que los adultos sintomáticos presentan lesiones más frecuentemente en el espacio subaracnoideo de la base y en los ventrículos. En ese estudio, se comprobó que los diferentes tipos de epilepsia están relacionados con las diferencias en el número de lesiones entre adultos y niños, siendo estos quienes al presentar más lesiones únicas tienden a producir una epilepsia parcial, mientras que los adultos que presentan lesiones múltiples presentan una tendencia mayor a una epilepsia generalizada (Fleury *et al.*, 2003; Sáenz, 2004).

En la cisticercosis porcina, Morales *et al.*, reportaron que la prevalencia aumenta con la edad. En la interpretación de este hallazgo resulta difícil distinguir si el aumento de la prevalencia con la edad se debe a la exposición acumulada al parásito o a factores propios de la edad biológica del hospedero (Morales *et al.*, 2002).

### 3. 8. Factores inmunitarios del hospedero asociados a la cisticercosis

Otro factor muy importante en el control de las infecciones es la respuesta inmune. En la cisticercosis en particular se ha demostrado que el incremento de la respuesta inmune por vacunación es capaz de controlar la parasitosis.

En estudios previos se han utilizado inmunógenos como S3Pvac ( que es una vacuna sintética contra la cisticercosis) de alta eficiencia en contra de la cisticercosis porcina y murina. Consiste en una mezcla de tres péptidos sintéticos GK1, KETc1 y KETc12 de 18, 12 y 8 aminoácidos respectivamente, compartidos por *T. solium* y *T. crassiceps*. La vacuna es administrada con saponina como adyuvante. En condiciones de campo en una infección natural de cisticercosis porcina ha reducido la prevalencia un 52.6% y la intensidad un 98% (Sciutto *et al.*, 2002; Huerta *et al.*, 2002; Díaz *et al.*, 2003). Con el propósito de reducir costos y de hacer más eficiente la producción de los péptidos, se han buscado alternativas que permitan la expresión y presentación de los antígenos vacunales. Una de estas alternativas ha sido la de utilizar la técnica de “Phage display” que consiste en la expresión de los péptidos sintéticos en la superficie de bacteriófagos filamentosos, siendo M13 el más utilizado. M13 es un bacteriófago que está constituido por una sola hebra circular de DNA genómico de cadena sencilla empaquetado en una estructura tubular. El fago además de expresar 2,700 copias de su proteína principal pVIII que abarca la mayor parte de su superficie, expresa otras cuatro proteínas menores pIII, pVI, pVII y pIX que se localizan en los extremos del fago (Sciutto *et al.*, 2002; Toledo, 2004).

## ANTECEDENTES

---

Los péptidos vacunales identificados por su acción protectora contra la cisticercosis experimental murina (GK1, KETc1, KETc12) y un péptido recombinante del que deriva GK1 denominado KETc7 fueron expresados como proteínas N – terminales insertadas en proteínas de superficie del fago M13 empleando la técnica antes mencionada. Así, se obtuvieron como resultado cuatro clonas que se designaron como FKETc7, FKETc12, FGK1 y FKETc1. La mezcla (1:1:1:30) de estas cuatro clonas ha sido empleada como inmunógeno y se le denominó CPhV o Cisticercal Phage Vaccine (Sciutto *et al.*, 2002; Manoutcharian, *et al.*, 2004; Toledo, 2004).

Si bien la vacuna sintética así como la expresada en fagos filamentosos han demostrado ser capaces de controlar la infección, aún falta por explorar su potencial ante diferentes condiciones de desafío así como los mecanismos efectores que lo subyacen.

### 3. 9. Factores biológicos del hospedero asociados a la gestación

Considerando la susceptibilidad del parásito a diferentes ambientes hormonales es posible que la gestación sea un factor que por las alteraciones fisiológicas que implica modifique la susceptibilidad a la parasitosis. Este aspecto se ha explorado escasamente. En estudios de prevalencia de cisticercosis porcina se ha determinado que la prevalencia de cisticercosis aumenta en cerdas gestantes. Sin embargo, no permiten discernir, si el aumento de la prevalencia se debe a un incremento en la susceptibilidad a la infección o se debe a efectos hormonales directamente sobre el parásito que faciliten la detección de la infección durante la inspección de lenguas de los cerdos (Morales *et al.*, 2002). Tampoco se ha explorado si la mayor prevalencia se asocia a una mayor exposición (debido a que la gestación aumenta los insumos de las cerdas) y/o está inmunológicamente mediada. En este sentido, cabe señalar que durante la gestación se reportan importantes modificaciones de la respuesta inmune que podrían modificar la susceptibilidad a diferentes infecciones parasitarias entre ellas la cisticercosis (Alexander *et al.*, 1988). La posibilidad de efectos de hormonas asociadas a la gestación son esperables considerando los claros efectos de diferentes hormonas en el desarrollo del parásito en cultivo (Escobedo *et al.*, 2004).

## ANTECEDENTES

---

En la relación hospedero-parásito en la cisticercosis murina se ha observado además que el parásito no solo se establece más exitosamente en hembras que en machos, sino que también, es capaz de modificar el comportamiento sexual de éstos.

Se ha descrito que el parásito promueve un proceso de feminización de los ratones machos durante la cisticercosis causada por *T. crassiceps* aumentando los niveles de estradiol en suero 200 veces sobre su valor normal y reduciendo los niveles de testosterona en un 90% con respecto a los ratones control. Estos resultados sugieren que, el estradiol regula el crecimiento y desarrollo de los cisticercos tanto en machos como en hembras y que es precisamente en un ambiente femenino, donde se favorece su proliferación (Morales-Montor *et al.*, 2002).

Otra parasitosis donde las hormonas tienen un papel importante es en lagartos machos infectados naturalmente con *Plasmodium mexicanum* que presentan bajos niveles de testosterona y una disminución del comportamiento reproductivo y territorial (Dunlap, *et. al.*, 1995).

### 3. 10. Factores asociados al parásito y a la exposición

La infección experimental causada por el cisticerco de *T. crassiceps* puede realizarse utilizando diferentes calibres de aguja para inocular los cisticercos por vía intraperitoneal, lo cual provoca diferentes grados de daño de los cisticercos utilizados para la infección. Es decir, cuando los cisticercos son inoculados con aguja de un calibre pequeño (0.40 mm) se rompen en pequeños fragmentos. Cuando son inoculados con aguja de calibre moderado (0.50 mm) el daño causado en los cisticercos es menor, ya que solo algunos son fragmentados. Con aguja de un calibre mayor (0.80 mm) no hay daño, los cisticercos pasan íntegros. La infección con parásitos, con diferentes grados de destrucción, permite observar y estudiar el proceso de instalación y de reproducción de los cisticercos en el hospedero. La infección experimental permite explorar la relevancia de las condiciones del inóculo en la susceptibilidad y señalar lo que ocurre en condiciones heterogéneas de exposición.

La participación de la exposición en condiciones naturales es muy difícil de explorar y conocer su relevancia en una infección, en donde existen individuos que pueden exponerse a desafíos de diferente magnitud y frecuencia, que pueden afectar el destino de la parasitosis.



#### 4. JUSTIFICACIÓN

---

La cisticercosis murina causada por *Taenia crassiceps* es una parasitosis experimental adecuada que nos permite evaluar la relevancia de factores biológicos del hospedero y del parásito que participan en la susceptibilidad a la infección.

Considerando las similitudes morfológicas, estructurales e inmunológicas reportadas entre diferentes céstodos (*Taenia solium*, *Taenia saginata*, *Taenia ovis*, *Taenia crassiceps*, *Taenia pisiformis*), la información generada con este estudio permitirá señalar aspectos de potencial interés a evaluar en otras cestodiasis.

## **5. HIPÓTESIS**

---

De acuerdo con los antecedentes antes mencionados, la hipótesis de este estudio es, que factores biológicos del hospedero (sexo, edad, exacerbación de la respuesta inmune por vacunación y la gestación), del parásito (integridad de los cisticercos utilizados en la infección, capacidad infectiva) y factores asociados a la exposición (el tamaño del inóculo) participan en la susceptibilidad del hospedero a la cisticercosis experimental.

## 6. OBJETIVOS

---

### *OBJETIVO GENERAL*

El objetivo de este trabajo es conocer la relevancia de diferentes factores biológicos del hospedero y del parásito en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental murina causada por *T. crassiceps*.

### *OBJETIVOS PARTICULARES*

1. Conocer la relevancia del sexo y la edad del hospedero en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental murina producida por *T. crassiceps*.
2. Determinar la relevancia de la exacerbación de la respuesta inmune del hospedero a través de la inmunización con diferentes formas de presentación de antígenos vacunales en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental murina.
3. Determinar si la gestación participa en la susceptibilidad del hospedero a la cisticercosis experimental murina.
4. Estudiar si la integridad de los cisticercos de la *T. crassiceps* modifica la susceptibilidad a la cisticercosis experimental murina.
5. Identificar si existen diferencias en la capacidad infectiva del cisticerco de la *T. crassiceps* que participen en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental murina.
6. Determinar la importancia del tamaño del inóculo en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental murina.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

---

### 7. 1. Animales de experimentación

En todos los experimentos se utilizaron ratones de la cepa susceptible BALB/cAnN (Sciutto *et al.*, 1991), que permanecieron durante el tiempo de experimentación bajo condiciones controladas de bioterio, libres de patógenos, en grupos de 5 ratones, en cajas de policarbonato de 11.5x7.5x6 pulgadas, con tapa-comedero y portabebedero de acero inoxidable y microaislador con filtro remayl. Un sistema de inyección de aire estéril mediante filtros hepa. Fotoperiodos de 12 horas luz x 12 horas oscuridad que comenzaron a las 6 de la mañana y terminaron a las 6 de la tarde, la temperatura fue controlada de 21-23°C. El alimento administrado fue la fórmula 2018S de Harlan Teklad, el agua fue filtrada por ósmosis inversa, acidificada a un pH de 2.7, esterilizada por vapor húmedo y administrada *ad libitum*.

La edad y el sexo de los ratones fueron seleccionados de acuerdo al experimento a realizar. Los ratones fueron experimentalmente desafiados vía intraperitoneal con cisticercos de *T. crassiceps* de la (cepa ORF) que ha sido mantenida por pases intraperitoneales en hembras BALB/cAnN desde 1986 en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la U.N.A.M. Para realizar las infecciones los cisticercos se obtuvieron de la cavidad peritoneal de hembras donadoras que fueron sacrificadas utilizando una cámara de CO<sub>2</sub> y los criterios para seleccionar los parásitos fueron: la movilidad, que tuvieran una apariencia transparente, un tamaño aproximado de 2 mm y que no presentaran gemas, fueron inoculados suspendidos en 1ml de buffer de fosfatos (PBS) 0.01M, pH 7.2. Los ratones infectados permanecieron en el bioterio por diferentes tiempos dependiendo del factor a evaluar.

### **7. 2. Parásitos**

Los ratones infectados se sacrificaron a diferentes tiempos. El sacrificio de los ratones se realizó utilizando el método descrito anteriormente. Los cisticercos fueron extraídos de la cavidad peritoneal de los ratones y se lavaron tres veces con PBS. La cuantificación de las cargas parasitarias obtenidas de cada ratón se llevó a cabo utilizando el microscopio estereoscópico.

### **7. 3. Descripción de la integridad del cisticerco**

La integridad y el tamaño de los fragmentos de los cisticercos fue determinada por el calibre de la aguja con la que se realizó la infección. Se inocularon cisticercos con aguja de un calibre de 0.80 mm, la integridad del cisticerco se consideró alta ya que los cisticercos pasan completos a través de la aguja.

Cuando se inocularon los cisticercos con aguja de un calibre de 0.50 mm la integridad del cisticerco se consideró media porque los cisticercos son poco fragmentados y el daño causado al pasar a través de la aguja es mínimo.

Cuando se inocularon los cisticercos con aguja de un calibre de 0.40 mm la integridad del cisticerco se consideró baja porque los cisticercos al pasar a través de la aguja sufren mucho daño y se rompen en pequeños fragmentos.

### **7. 4. Parámetros para evaluar la susceptibilidad del hospedero**

La susceptibilidad se evaluó en función de los siguientes parámetros a partir de los parásitos recuperados de la cavidad peritoneal de cada ratón: Número de cisticercos totales, número de cisticercos gemantes, número de gemas totales, y el número de gemas promedio por cisticerco. Este último parámetro se obtuvo de la relación del número total de gemas entre el número de cisticercos gemantes.

### **7. 5. Factores sexuales y etarios del hospedero**

Se utilizaron 4 grupos de 10 hembras cada uno, de 4, 7, 10 y 72 semanas de edad y 4 grupos de 10 machos cada uno, de 4, 7, 10 y 18 semanas de edad. Se realizó una infección paralela con 10 cisticercos por ratón, inoculados con aguja de 0.40 mm y el tiempo de infección fue de 30 días. Al cabo de este tiempo todos los ratones fueron sacrificados utilizando una cámara de CO<sub>2</sub>. Se determinaron los parámetros de susceptibilidad a partir de la carga parasitaria recuperada de la cavidad peritoneal de cada ratón.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 7. 6. Factores inmunológicos del hospedero

Se utilizaron hembras de la cepa BALB/cAnN de 4 a 6 semanas de edad, se dividieron en 5 grupos de 16 ratones cada uno y los tratamientos aplicados se enlistan en la Tabla 1.

<b>GRUPOS EXPERIMENTALES</b>	<b>TRATAMIENTO</b>	<b>DOSIS</b>	<b>INFECCIÓN de 8 ratones con</b>	<b>INFECCIÓN de 8 ratones con</b>
1	Control		10 cisticercos con integridad baja	10 cisticercos con integridad media
2	Saponina [100 µg]	200 µl	10 cisticercos con integridad baja	10 cisticercos con integridad media
3	S3Pvac [10 µg c/péptido] + Saponina [100 µg]	200 µl	10 cisticercos con integridad baja	10 cisticercos con integridad media
4	M 13 [1.1x10 <sup>11</sup> ]	200 µl	10 cisticercos con integridad baja	10 cisticercos con integridad media
5	CPhV [1.1x10 <sup>11</sup> ]	200 µl	10 cisticercos con integridad baja	10 cisticercos con integridad media

Tabla 1.- Muestra los diferentes tratamientos aplicados a cada grupo experimental.



Se administró una primera dosis de inmunización al día cero, quince días después se administró una segunda dosis, quince días más tarde 40 hembras fueron infectadas con 10 cisticercos inoculados con aguja de 0.40 mm (integridad baja) y las 40 hembras restantes fueron infectadas con 10 cisticercos inoculados con aguja de 0.50 mm (integridad media). El tiempo de infección fue de 45 días, al cabo de este tiempo todos los ratones fueron sacrificados y se realizó el conteo de todos los cisticercos recuperados de la cavidad peritoneal de cada uno.

### **7. 7. Evaluación del efecto de la gestación del hospedero en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental murina**

Para evaluar la relevancia de la gestación en la cisticercosis murina se utilizaron ratones hembras de 9 semanas de edad, todas nulíparas al momento de comenzar el estudio. En un primer experimento realizado (Figura 2), se sincronizó el ciclo estral de 20 ratones hembras y cuando se determinó la etapa del estro por observación de la apariencia y color violáceo de la vulva, se aparearon con un macho (relación 2:1), después del apareamiento se detectaron las hembras que presentaron tapón copulatorio como evidencia de que hubo monta y eyaculación del macho y se separaron de las hembras que no presentaron tal característica. Formando dos grupos, uno con tapón copulatorio positivo y el otro grupo control. Después de la detección del tapón ambos grupos fueron infectados simultáneamente con 10 cisticercos por ratón, inoculados con aguja de 0.40 mm. El tiempo de infección fue de 30 días. En el grupo que presentó el tapón copulatorio hubo nacimientos de crías entre el día 18-21 después de la detección del tapón y se destetaron inmediatamente después de nacer.

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

Al término de los 30 días de infección todos los ratones fueron sacrificados y se realizó el conteo de la carga parasitaria.

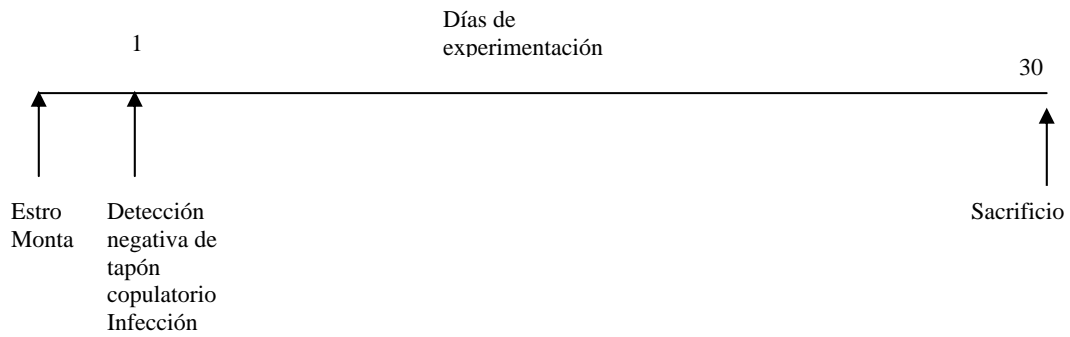
Un segundo experimento (Figura 3) consistió en sincronizar el ciclo estral de 20 hembras y de nuevo se detectó la etapa de estro, y cada una se infectó con 10 cisticercos inoculados con aguja de 0.40 mm, una vez infectadas las hembras se aparearon con un macho (relación de 2:1).

Después de la monta se detectaron las hembras que presentaron el tapón copulatorio y se separaron del grupo de hembras que no presentó el tapón y que formaron el grupo control. El tiempo de infección fue de 30 días. En el grupo que presentó el tapón copulatorio hubo nacimientos de crías entre el día 18-21 después de la detección del tapón y se destetaron inmediatamente después de nacer. Al término de los 30 días de infección todos los ratones fueron sacrificados y se contó la carga parasitaria.

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

### 1) Grupo Control (infectado)



### 2) Grupo con tapón copulatorio positivo (infectado)

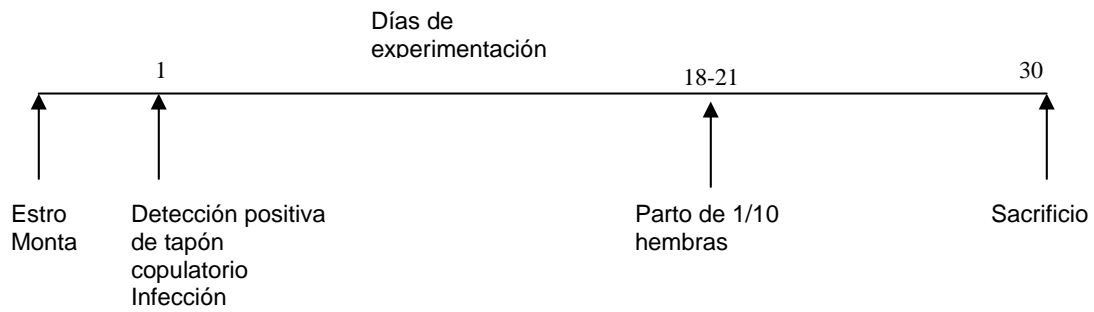
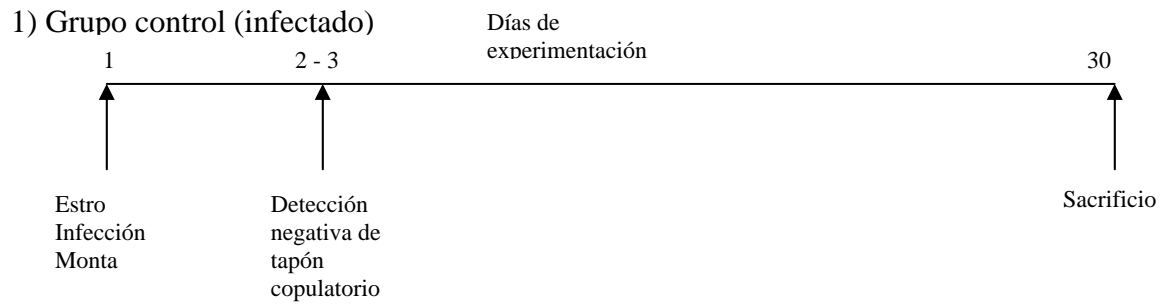


Figura 2. Muestra la forma en la que se realizó el experimento uno de gestación. Los números arriba de las flechas indican los días de experimentación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

---



2) Grupo con tapón copulatorio positivo (infectado)

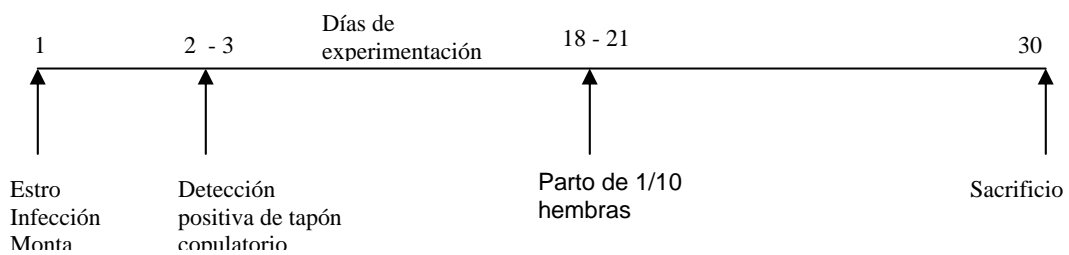


Figura 3. Muestra la forma en la que se realizó el experimento dos de gestación. Los números arriba de las flechas indican los días de experimentación.

### 7. 8. Evaluación de factores asociados al parásito y a la exposición

A) Se simularon diferentes condiciones de exposición realizando el desafío con aguja de diferentes calibres (0.40 mm, 0.50 mm y 0.80 mm) lo que dio como resultado cisticercos con diferente integridad. Se utilizaron hembras de 4 a 6 semanas de edad y el tiempo de infección fue de 45 días, al término de este tiempo los ratones se sacrificaron y se realizó la cuantificación de la carga parasitaria (Tabla 2).

B) Para evaluar diferencias en la capacidad infectiva de los cisticercos se realizó el desafío inoculando un cisticerco en cada hembra, los grupos infectados fueron de 10 hembras cada uno de 4 a 6 semanas de edad, sacrificándolas a los 80 días posteriores a la infección y se realizó la cuantificación de la carga parasitaria.

C) Se realizaron inóculos variando el número de cisticercos inyectados intraperitonealmente (Tabla 2).

Nº de parásitos inoculados por ratón	Integridad alta	Integridad media	Integridad baja
10	D	D	D
20	D	N.D.	D

Tabla 2.- Muestra la variación del tamaño del inóculo y las interacciones de las diferencias de integridad de los cisticercos (D = Determinada; N.D = No Determinada).

### **7. 9. Análisis estadísticos**

Con los resultados obtenidos se construyeron bases de datos utilizando el programa de Microsoft Excel 2000, el análisis de los resultados se realizó con el Programa Graph Pad Instat, aplicando la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney y un siguiente análisis multivariado (regresión lineal) para determinar cual de los factores estudiados tuvo mayor relevancia relativa en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental murina.

## 8. RESULTADOS

---

### 8. 1. Determinación de la relevancia de factores etarios y sexuales del hospedero en la susceptibilidad a la cisticercosis murina

#### HEMBRAS

En la Figura 4A. Se observa que los ratones infectados a diferentes edades desde 4 hasta 72 semanas, no presentaron diferencias significativas en la cantidad de parásitos totales recuperados después de treinta días de infección con 10 parásitos por ratón. En la Figura 4B se observa que hay una reducción en el número de cisticercos gemantes en las hembras de 72 semanas de edad. En la Figura 4C se observa que se detectaron un mayor número de gemas totales a las 4 y 10 semanas y menor número a las 7 y 72 semanas.

En la Figura 4 D se observa que la menor cantidad de gemas totales en ratones de 72 semanas parece deberse a una disminución en el número de cisticercos gemantes.

#### MACHOS

En la Figura 5 se observa que no se detectaron diferencias significativas entre machos de las distintas edades en ninguna de los cuatro parámetros utilizados para determinar la susceptibilidad a la infección.

Cabe señalar que en todas las edades evaluadas las hembras fueron más susceptibles que los machos de la edad correspondiente.

8. 1. Determinación de la relevancia del factor etario y el sexo del hospedero en la susceptibilidad a la cisticercosis murina en hembras

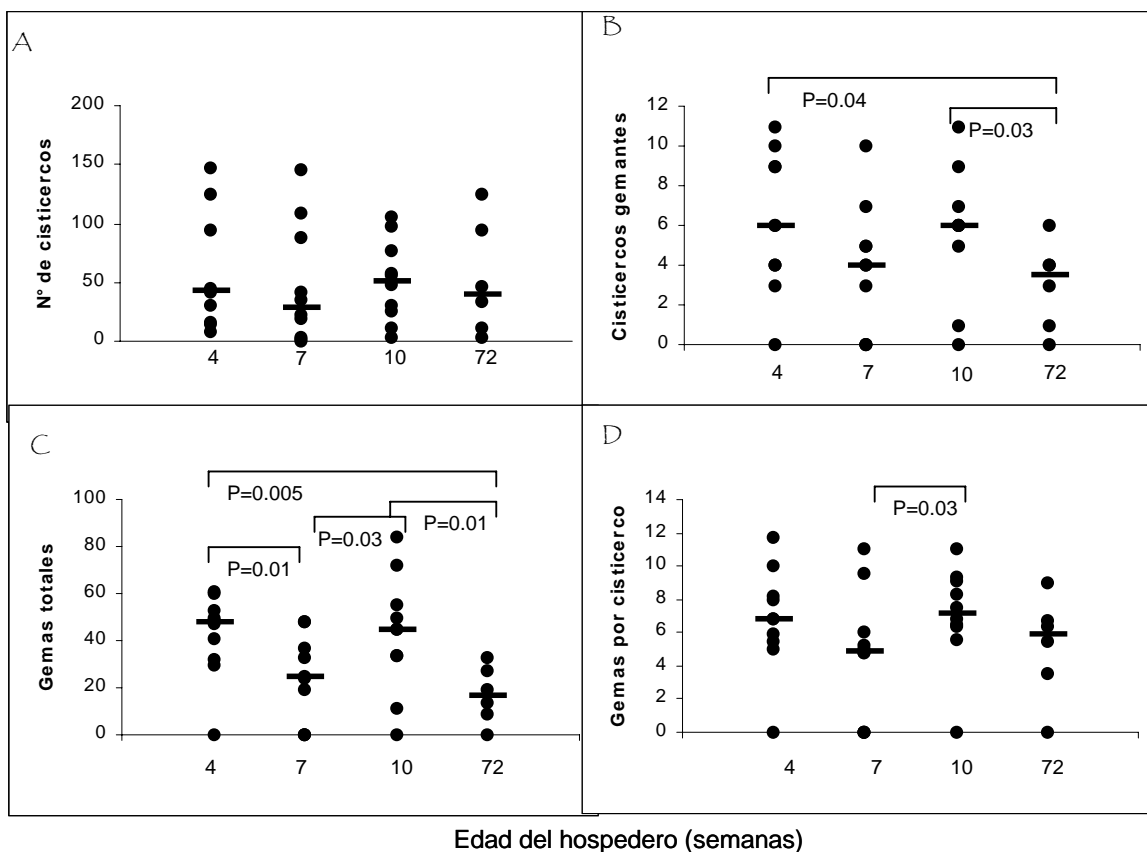


Figura 4. Determinación de la relevancia del factor etario y el sexo del hospedero en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental murina en 40 hembras BALB/cAnN de 4,7,10 Y 72 semanas de edad.

Los puntos de la gráfica representan los valores para cada hospedero y los corchetes indican a los grupos entre los que se encontraron diferencias significativas.

A) Número de cisticercos recuperados de cada ratón B) Número de cisticercos gemantes

C) Número de gemas totales D) Número de gemas por cisticercos

Se muestran las diferencias significativas (U de Mann-Whitney (P<0.05)).

— Representa el valor de la mediana



8. 1. 1. Determinación de la relevancia del factor etario y el sexo del hospedero en la susceptibilidad a la cisticercosis murina en machos

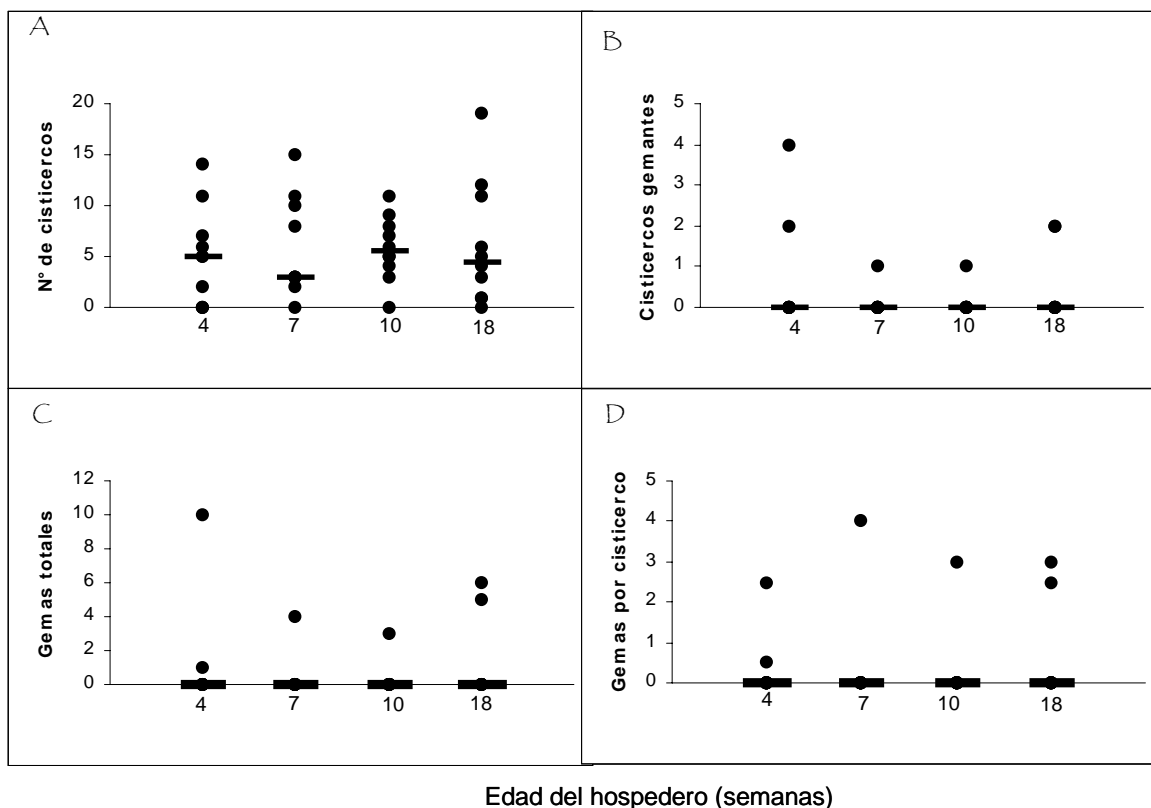


Figura 5. Determinación de la relevancia del factor etario y el sexo del hospedero en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental murina en 40 machos BALB/cAnN de 4,7,10 y 18 semanas de edad. Los puntos de la gráfica representan los valores para cada hospedero. A) Número de cisticercos recuperados en cada ratón B) Número de cisticercos gemantes C) Número de gemas totales D) Número de gemas por cisticerco. En machos no hubo diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluados. (U de Mann-Whitney). — Representa el valor de la mediana

### **8. 2. Efecto de la exacerbación de la respuesta inmune del hospedero por inmunización con diferentes formas de presentación de antígenos vacunales en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental murina**

#### 8. 2. 1. Desafío con cisticercos con integridad baja.

En la Figura 6 se ilustran los diferentes parámetros determinados para estimar la susceptibilidad después de desafiar hembras BALB/cAnN de 4 a 6 semanas de edad con aguja de calibre 0.40 mm previamente o no inmunizados.

Dos tipos de vacuna fueron utilizadas como inmunógenos, los tres péptidos KETc1, GK1 y KETc12 producidos en forma sintética (S3Pvac) y los mismos epítopes expresados en fagos filamentosos (CPhV) mas la secuencia completa del péptido recombinante KETc7.

En la Figura 6 A se observa que la inmunización con los péptidos sintéticos (S3Pvac) reduce la cantidad de parásitos esperada respecto a los ratones control y los inoculados solo con saponina. M13 con y sin péptidos recombinantes no modificó la carga parasitaria esperada en forma significativa.

En la Figura 6B se observa que hay menor cantidad de gemas totales en los ratones inmunizados con M13 y con CPhV como consecuencia de un menor número de cisticercos con gemas. La inmunización con S3Pvac, CPhV o M13 redujo la cantidad de cisticercos con gemas lo que explica la reducción de gemas por cisticercos.

## RESULTADOS

---

En la Figura 6C se observa que la S3Pvac reduce la cantidad de gemas totales respecto a los ratones control y a los inmunizados con saponina. La inmunización con M13 o CPhV redujo la cantidad de gemas totales respecto a los ratones control y los que solo recibieron saponina. La Figura 6D ilustra que la inmunización con S3Pvac o con CPhV reduce la cantidad de gemas por cisticerco.

8. 2. 1. Efecto de la exacerbación de la respuesta inmune del hospedero por inmunización con diferentes formas de presentación de antígenos vacunales en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental murina

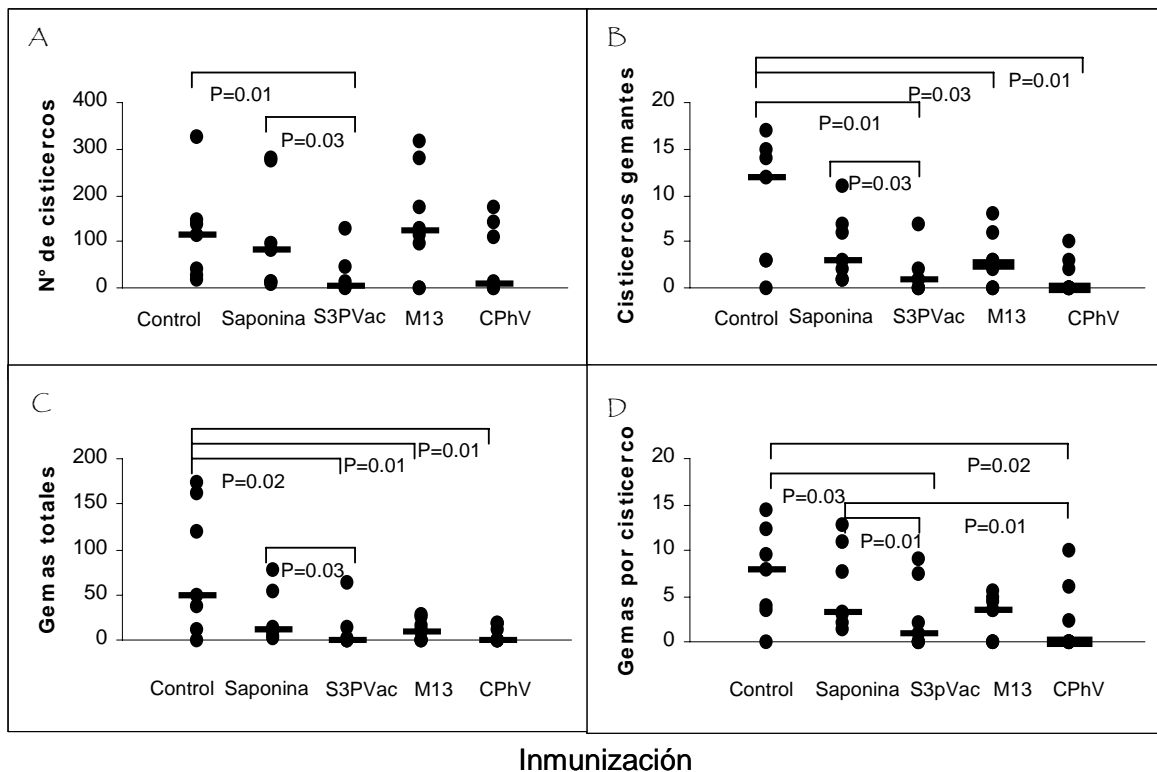


Figura 6. Efecto de la inmunización con diferentes formas de presentación de antígenos vacunales en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental en hembras BALB/cAnN infectadas con 10 cisticercos con integridad baja.

Los puntos de la gráfica representan los valores para cada hospedero y los corchetes indican a los grupos entre los que se encontraron diferencias significativas.

A) Número de cisticercos recuperados de cada ratón B) Cisticercos gemantes

C) Gemas totales D) Gemas por cisticercos

Se muestran las diferencias significativas (U de Mann-Whitney ( $P < 0.05$ )).

— Representa el valor de la mediana.

## RESULTADOS

---

8. 2. 2. En la Figura 7 se ilustran los diferentes parámetros determinados para estimar la susceptibilidad después de desafiar hembras BALB/cAnN de 4 a 6 semanas de edad con aguja de calibre 0.50 mm previamente o no inmunizados.

En la Figura 7 A se observa que la S3Pvac no modificó la cantidad total de cisticercos esperada respecto a los ratones control y a los que se inmunizaron solo con adyuvante. CPhV reduce significativamente la cantidad de cisticercos respecto a los ratones control o los tratados con saponina o con el fago vacío.

La Figura 7B ilustra que la inmunización con CPhV reduce la cantidad de gemas totales como consecuencia de la reducción de cisticercos gemantes. En la Figura 7C se ilustra que la inmunización con S3Pvac redujo la cantidad de gemas totales respecto a los ratones control y CPhV reduce significativamente la cantidad de gemas totales respecto a la cantidad recuperada en ratones inmunizados con M13.

En la Figura 7D se observa que al inmunizar con CPhV se redujo significativamente el número de gemas por cisticercos.

8. 2. 2. Efecto de la exacerbación de la respuesta inmune del hospedero por inmunización con diferentes formas de presentación de antígenos vacunales en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental murina

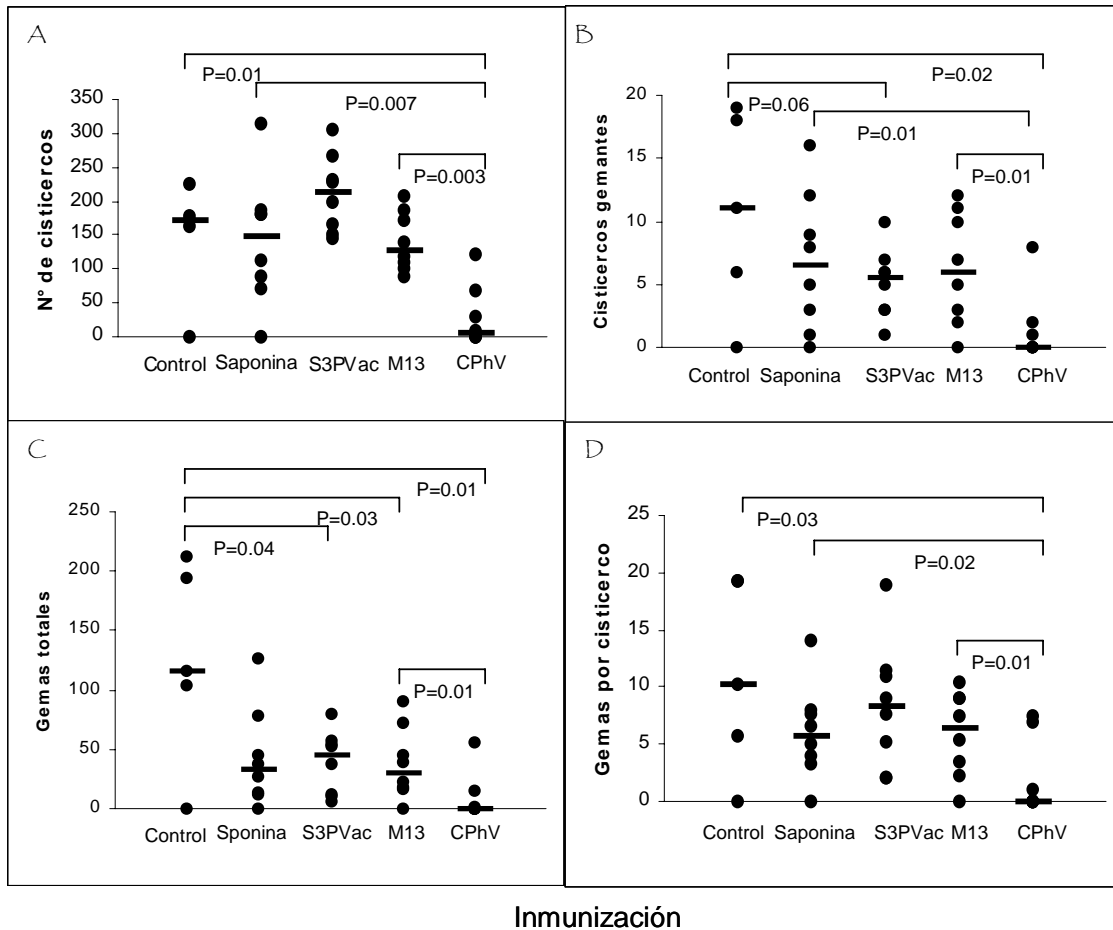


Figura 7. Efecto de la inmunización con diferentes formas de presentación de antígenos vacunales en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental en hembras BALB/cAnN infectadas con 10 cisticercos con integridad media.

Los puntos de la gráfica representan los valores para cada hospedero y los corchetes indican a los grupos entre los que se encontraron diferencias significativas.

A) Número de cisticercos recuperados de cada ratón B) Cisticercos gemantes

C) Gemas totales D) Gemas por cisticercos

Se muestran las diferencias significativas (U de Mann-Whitney ( $P < 0.05$ )).

— Representa el valor de la mediana.

### **8. 3. Evaluación del efecto de la gestación del hospedero en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental murina**

Este experimento se realizó para evaluar el efecto de la gestación en la susceptibilidad del hospedero a la parasitosis en hembras BALB/cAnN desafiadas con 10 cisticercos inoculados con aguja calibre 0.40 mm con un tiempo de infección de 30 días.

Los resultados obtenidos en los dos experimentos realizados fueron que sólo 1 de 10 hembras que se desafiaron con 10 cisticercos con integridad baja, la gestación llegó a término, habiendo establecido previamente la presencia del tapón copulatorio (criterio para determinación de copula de ratones hembras).

En base a la experiencia en el manejo reproductivo de la cepa BALB/cAnN se esperaba que entre 9 y 10 de cada 10 hembras llevaran a término la gestación. Se observó que los cambios producidos asociados a la presencia del tapón copulatorio no alteraron la susceptibilidad a la parasitosis, no encontrándose ninguna modificación en la cantidad de parásitos esperados. Experimento uno (Figura 8), experimento dos (Figura 9).

8. 3. 1. Evaluación del efecto de la gestación del hospedero en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental murina

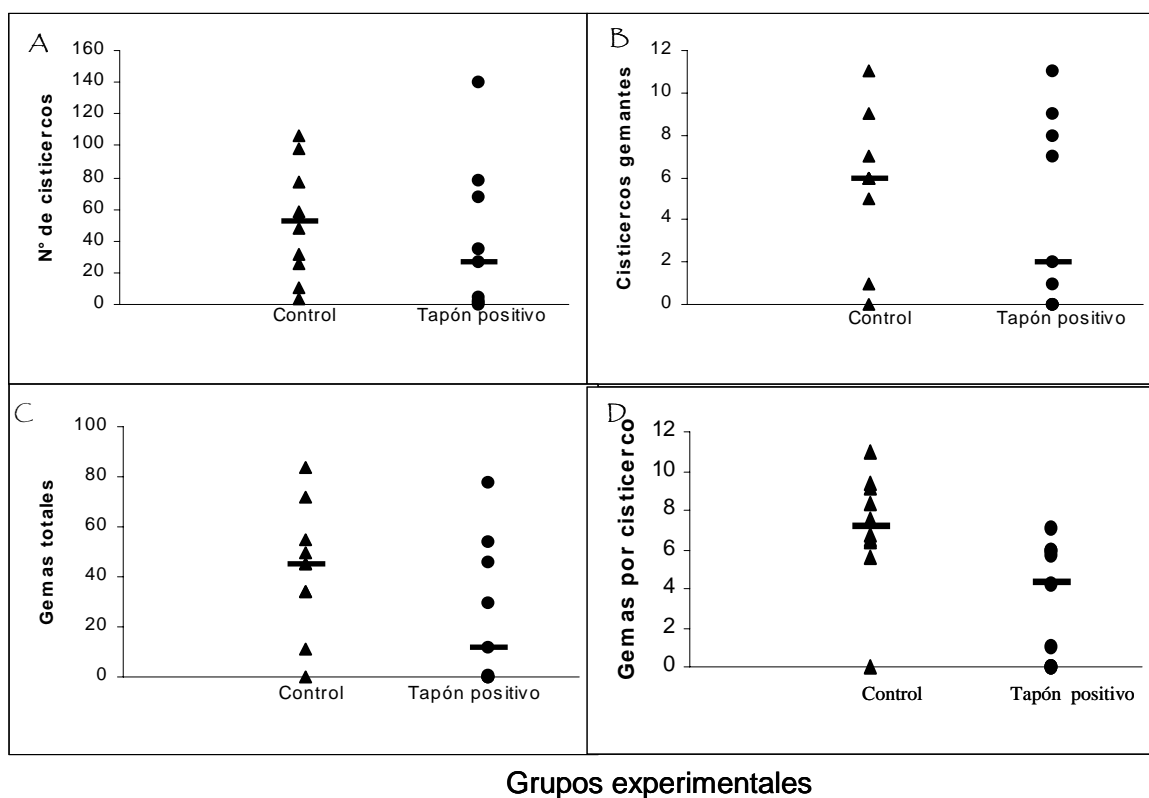


Figura 8. Experimento uno para la evaluación del efecto de la gestación en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental en hembras BALB/cAnN infectadas con 10 cisticercos con integridad baja.

Los puntos de la gráfica representan los valores para cada hospedero.

A) Número de cisticercos recuperados de cada ratón B) Cisticercos gemantes

C) Gemas totales D) Gemas por cisticerco

No hubo diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluados (U de Mann-Whitney ( $P < 0.05$ )).

— Representa el valor de la mediana.



8. 3. 2. Evaluación del efecto de la gestación del hospedero en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental murina

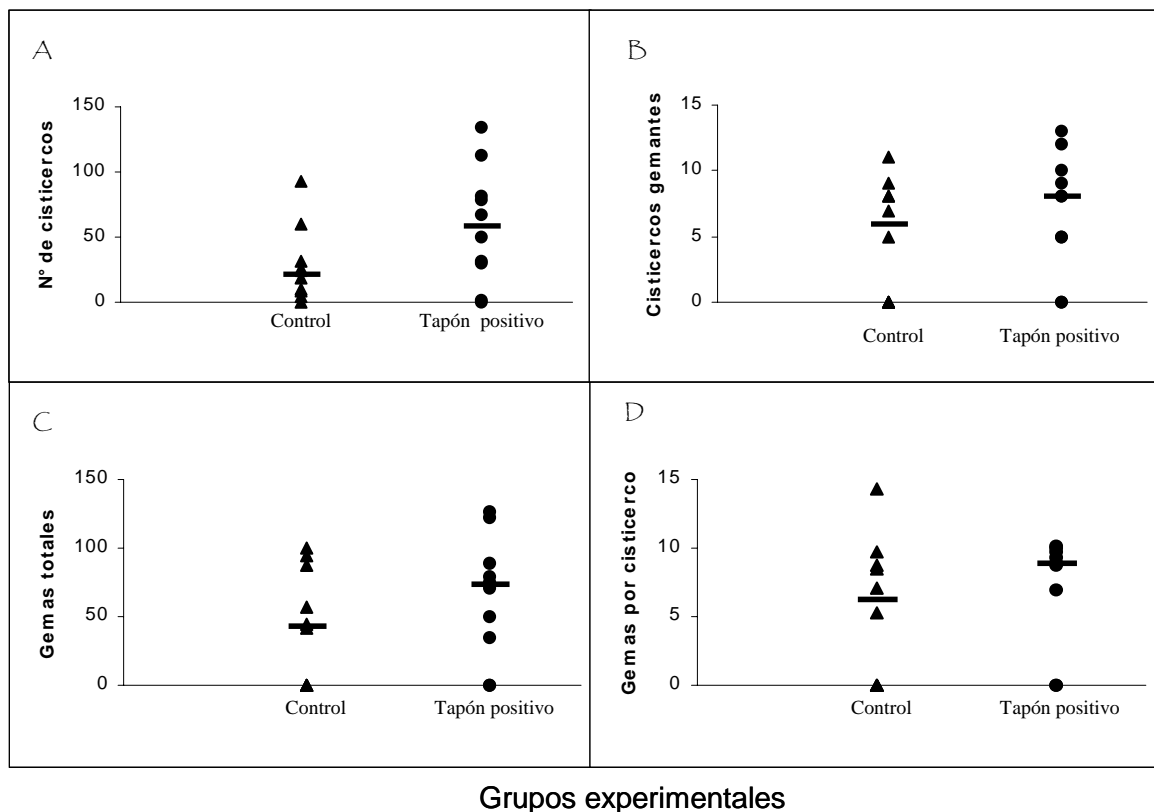


Figura 9. Experimento dos para la evaluación del efecto de la gestación en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental en hembras BALB/cAnN infectadas con 10 cisticercos con integridad baja.

Los puntos de la gráfica representan los valores para cada hospedero.

A) Número de cisticercos recuperados de cada ratón B) Cisticercos gemantes

C) Gemas totales D) Gemas por cisticerco

No hubo diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluados (U de Mann-Whitney ( $P < 0.05$ )).

— Representa el valor de la mediana.

### **8. 4. Evaluación de la relevancia de la integridad de los cisticercos en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental murina**

La integridad y el tamaño de los fragmentos de los cisticercos fue determinada por el calibre de la aguja con la que se realizó la infección. Cuando los cisticercos se inocularon con aguja de un calibre de 0.40 mm, la integridad del cisticerco se consideró baja pues al pasar por esta aguja sufren daños severos y se rompen en pequeños fragmentos, el tamaño promedio de estos cisticercos fue de  $20\mu^2 \times 10^2$ .

La integridad de los cisticercos se consideró media cuando fueron inoculados con aguja de un calibre de 0.50 mm porque cuando pasan por esta aguja no se fragmentan y el daño que sufren es mínimo. El tamaño promedio de estos cisticercos fue de  $35\mu^2 \times 10^2$ .

Cuando se inocularon los cisticercos con una aguja de un calibre de 0.80 mm su integridad fue considerada alta debido a que al pasar a través de esta aguja lo hacen completos y sin sufrir ningún daño. El tamaño promedio de estos cisticercos fue de  $54\mu^2 \times 10^2$ . (Ver Anexo).

Se hicieron interacciones entre los inóculos con el mismo número de cisticercos pero con diferente integridad. No se observaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros de susceptibilidad evaluados entre las diferentes formas de infección.

8. 4. 1. Desafío con cisticercos de integridad baja vs. cisticercos de integridad media

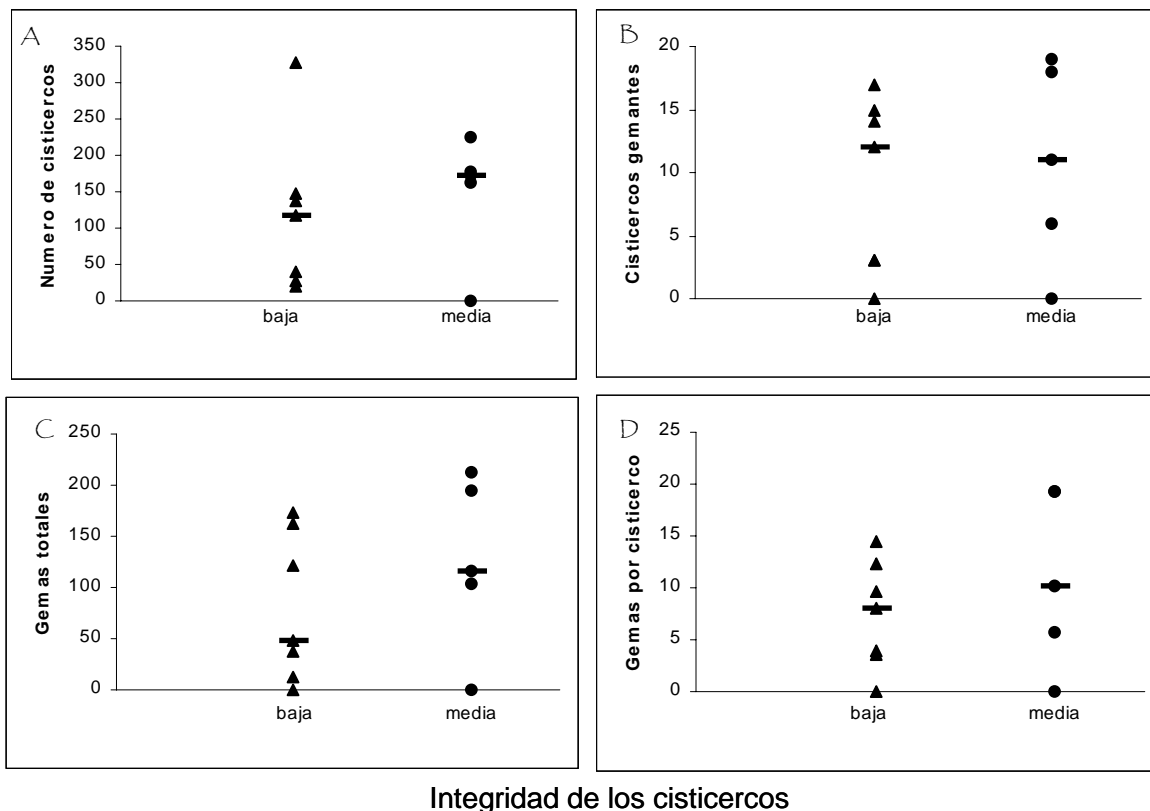


Figura 10. Evaluación de la relevancia de la integridad de los cisticercos en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental en hembras BALB/cAnN infectadas con 10 cisticercos con integridad baja vs. integridad media.

Los puntos de la gráfica representan los valores para cada hospedero

A) Cisticercos totales B) Cisticercos gemantes C) Gemas totales D) Gemas por cisticerco. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluados (U de Mann-Whitney ( $P < 0.05$ )).

— Representa el valor de la mediana.

8. 4. 2. Desafío con cisticercos de integridad alta vs. cisticercos de integridad baja

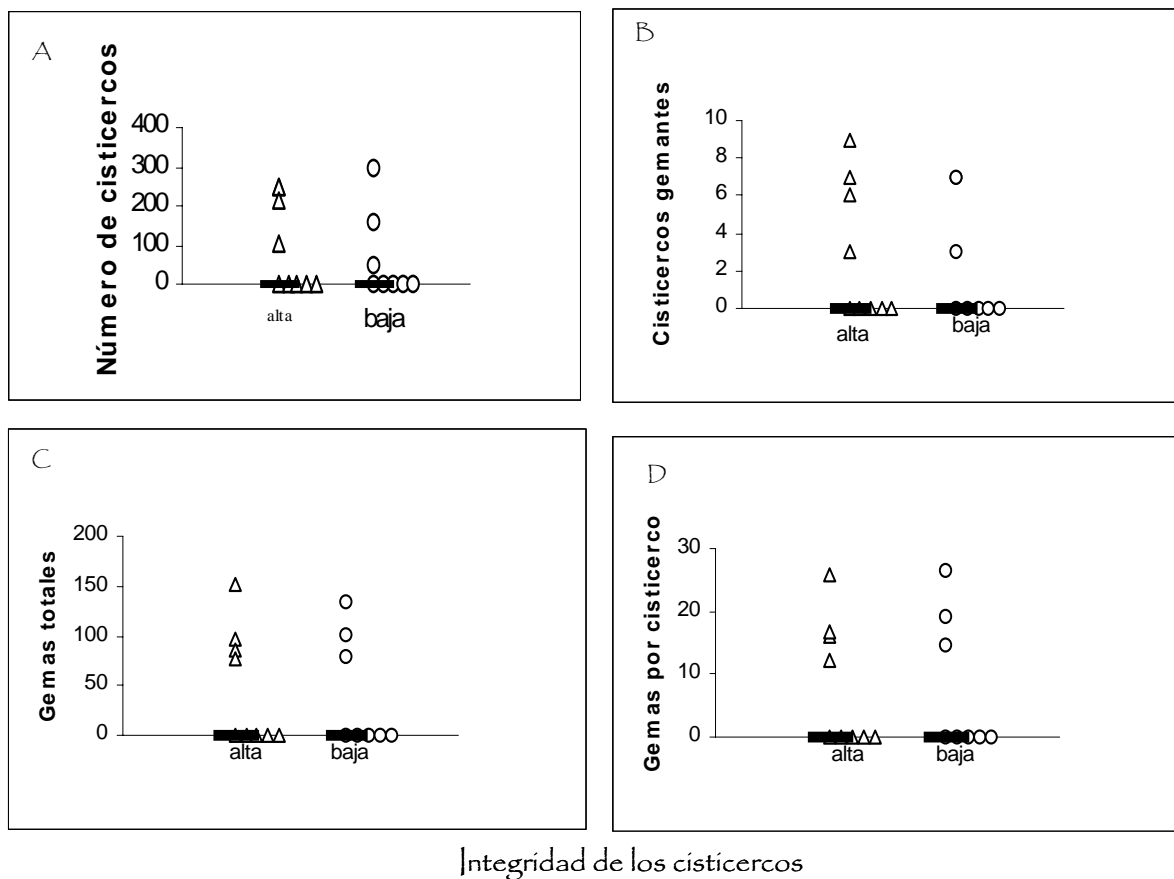


Figura 11. Se muestran los resultados de la evaluación de la relevancia de la integridad de los cisticercos en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental en hembras BALB/cAnN infectadas con 10 cisticercos con integridad alta vs. integridad baja.

Los puntos de la gráfica representan los valores para cada hospedero

A) Cisticercos totales B) Cisticercos gemantes C) Gemas totales D) Gemas por cisticercos. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluados (U de Mann-Whitney ( $P < 0.05$ )).

— Representa el valor de la mediana.

8. 4. 3. Desafío con 20 cisticercos con integridad alta vs. cisticercos con integridad baja

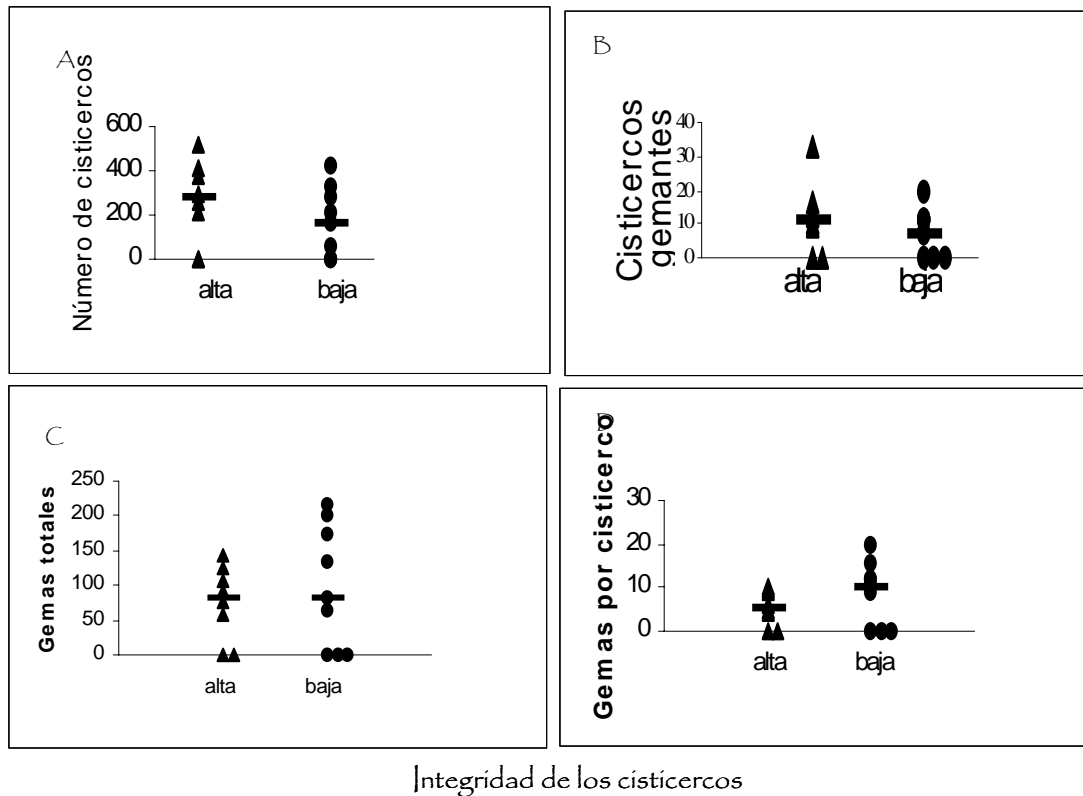


Figura 12. Se ilustra el resultado de la evaluación de la relevancia de la integridad de los cisticercos en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental en hembras BALB/cAnN infectadas con 20 cisticercos con integridad alta vs integridad baja.

A) Cisticercos totales B) Cisticercos gemantes C) Gemas totales D) Gemas por cisticercos

No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluados (U de Mann-Whitney ( $P < 0.05$ )).

— Representa el valor de la mediana.

**8. 5. Evaluación de la relevancia de la capacidad infectiva de los parásitos**

En las diferencias de capacidad infectiva de los cisticercos se observó que solo uno de diez cisticercos con la misma apariencia morfológica, el mismo tamaño y extraídos del mismo ratón donador, logró infectar a un ratón.

Cisticercos inoculados	Cisticercos totales recuperados	Cisticercos gemantes	Gemas totales	Gemas promedio por cisticerco
1	338	65	546	8

Tabla 3.- Muestra los resultados obtenidos en una hembra de un grupo de 10 que fueron infectadas con un cisticerco cada una después de 80 días de infección.

**8. 6. Evaluación de la relevancia del tamaño del inóculo**

En la Figura 13 se ilustran los diferentes parámetros determinados para estimar la susceptibilidad después de desafiar hembras BALB/cAnN con 10 y 20 cisticercos con integridad alta ( Fig. 13) en 13 A se encontraron diferencias significativas en el número de cisticercos totales. En 13 B se observa que también hubo diferencias significativas en el número de cisticercos gemantes, cuando se inocularon 20 cisticercos. En 13 C y 13 D no hubo diferencias significativas.

En la Figura 14 se observan los diferentes parámetros para estimar la susceptibilidad después de desafiar hembras BALB/cAnN con 10 y 20 cisticercos con integridad baja. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluados.

8. 6. Evaluación de la relevancia del tamaño del inóculo con cisticercos de integridad alta.

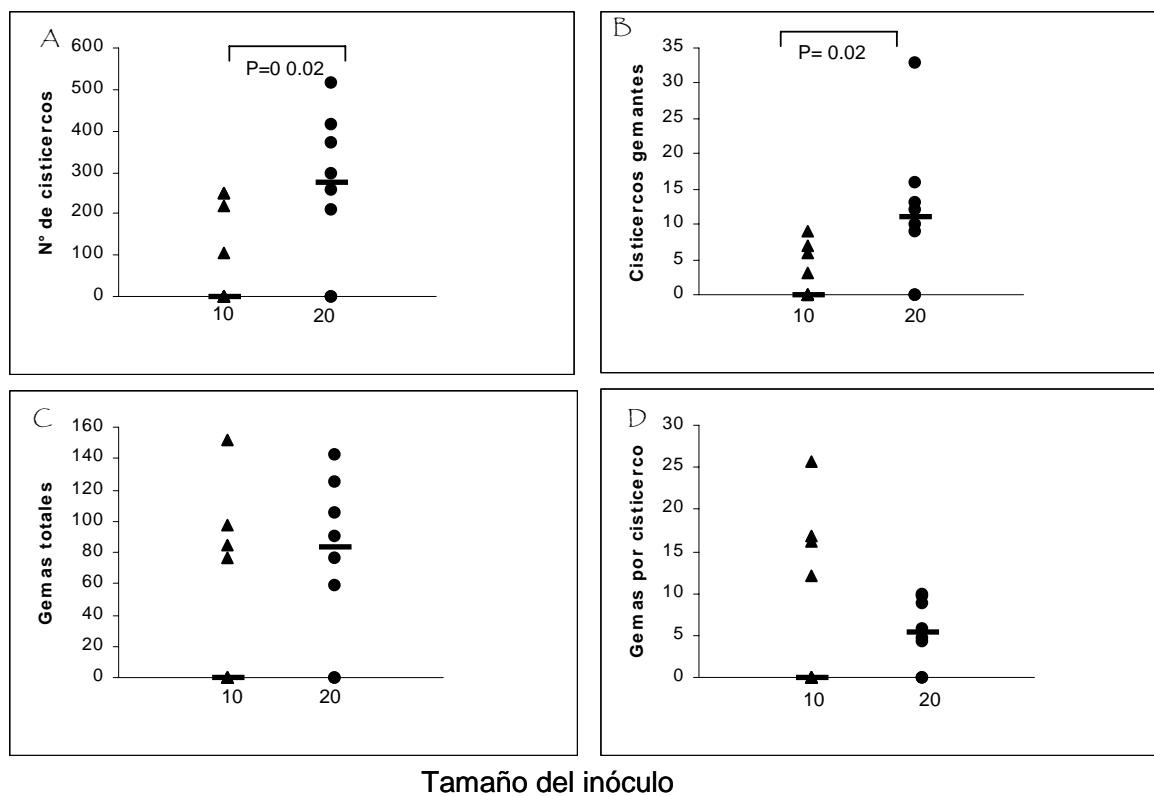


Figura 13. Muestra los resultados de la determinación de la relevancia del tamaño del inóculo en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental en hembras BALB/cAnN infectadas con 10 y 20 cisticercos de integridad alta.

Los puntos de la gráfica representan los valores para cada hospedero y los corchetes indican a los grupos entre los que se encontraron diferencias significativas.

A) Cisticercos totales B) Cisticercos gemantes C) Gemas totales D) Gemas por cisticercos.

Se muestran las diferencias significativas (U de Mann-Whitney ( $P < 0.05$ )).

— Representa el valor de la mediana.

8. 6. 1. Evaluación de la relevancia del tamaño del inóculo con cisticercos con integridad baja

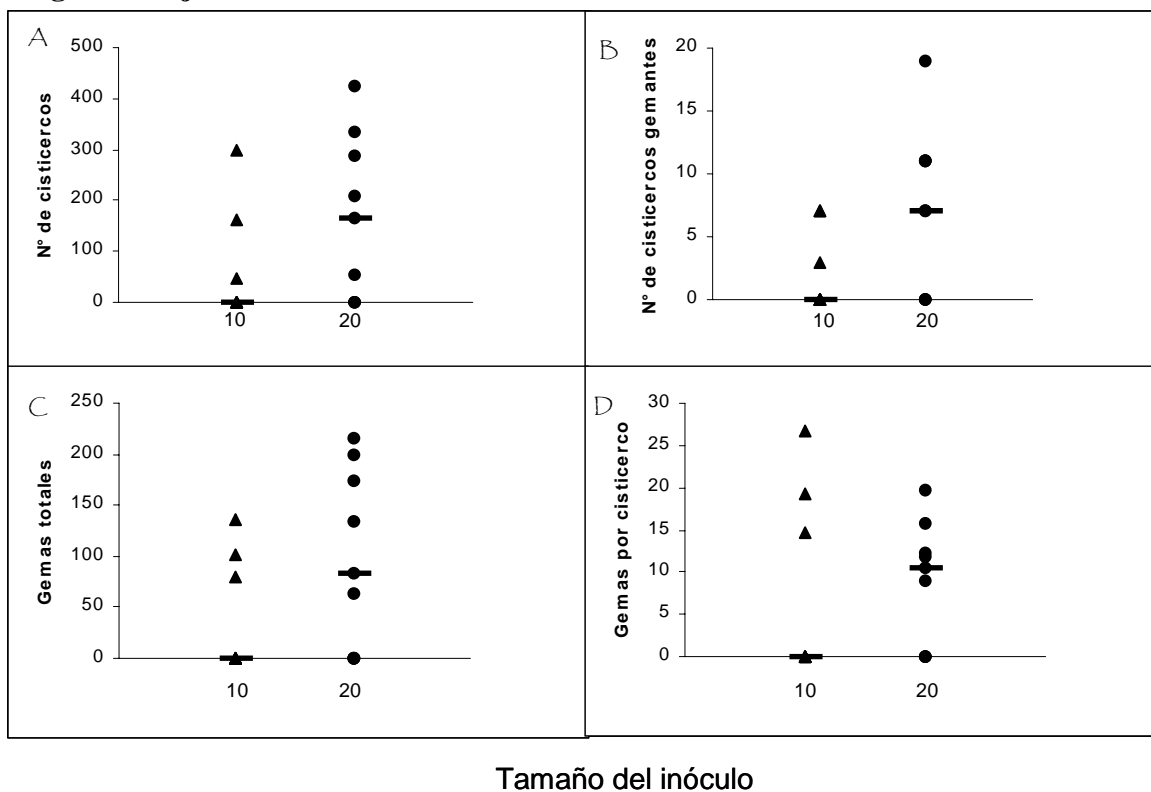


Figura 14. Determinación de la relevancia del tamaño del inóculo en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental en hembras BALB/cAnN infectadas con 10 y 20 cisticercos de integridad baja.

Los puntos de la gráfica representan los valores para cada hospedero.

A) Cisticercos totales B) Cisticercos gemantes C) Gemas totales D) Gemas por cisticercos

No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluados (U de Mann-Whitney ( $P < 0.05$ )).

— Representa el valor de la mediana.



### 8. 7. Análisis multivariado

Al realizar el análisis multivariado para evaluar cuales de los factores del hospedero y del parásito eran los más importantes en la susceptibilidad a la infección, encontramos:

- 1- que el sexo del hospedero es el factor más importante. En efecto, participa de manera muy significativa ( $P < 0.0001$ ) en la susceptibilidad cuando se analiza su efecto sobre los cuatro parámetros evaluados (número de cisticercos, cisticercos gemantes, gemas totales y gemas promedio por cisticerco).
- 2- La integridad del cisticerco es importante ( $p < 0.0001$ ) en su efecto solamente en el número de cisticercos totales.
- 3- El tamaño del inóculo es también un factor importante ( $P < 0.0001$ ) para el número de cisticercos, el número de cisticercos gemantes y el número de gemas totales.

## 9. DISCUSIÓN

---

En este estudio se utilizó el modelo experimental murino de cisticercosis con el propósito de evaluar en forma controlada la participación de los diferentes factores biológicos del hospedero y del parásito asociados a la exposición que pueden estar modificando la susceptibilidad del hospedero a la cisticercosis por *T. crassiceps*.

La susceptibilidad a la cisticercosis se evaluó en diferentes tiempos posteriores a la infección y registrando diversas variables que permitieron determinar el efecto de las mismas en el crecimiento y la reproducción por gemación del parásito.

Al respecto de la participación de los factores sexuales e inmunológicos los resultados de este estudio, consolidan y extienden la observación de que estos son dos factores del hospedero que críticamente contribuyen en el establecimiento, crecimiento y/o reproducción del parásito.

Particularmente, en relación a la relevancia del sexo del hospedero en la cisticercosis experimental murina, en el presente estudio se encontró que la susceptibilidad es mayor en las hembras que en los machos a los 30 días posteriores a la infección. Esta observación había sido previamente reportada y extensamente confirmada en diferentes cepas congénicas y singénicas de ratones, donde las hembras infectadas presentaron una carga parasitaria mayor que los machos (Sciutto *et al.*, 1991, Larralde *et al.*, 1995; Huerta *et al.* 1992; Terrazas *et al.*, 1998; Morales-Montor *et al.*, 2001).

Este estudio contribuye con la observación adicional de que las hembras infectadas presentaron una carga parasitaria mayor que los machos no solo en la cantidad total de parásitos, sino también en los otros tres parámetros de susceptibilidad evaluados (cisticercos gemantes, gemas totales, gemas promedio por cisticerco), es decir, en todos los parámetros que reflejan la capacidad reproductiva de los cisticercos.

Estas observaciones indican que el ambiente femenino, promueve el establecimiento, crecimiento y la reproducción por gemación del cisticerco y coincide con los efectos hormonales reportados de que el estradiol y la progesterona promueven la reproducción de los parásitos y no afectan su viabilidad mientras que, la testosterona y la dihidrotestosterona inhiben su proliferación y facilitan su destrucción (Escobedo *et al.*, 2004; Morales-Montor *et al.*, 2001; 2002; 2005).

La disminución en la capacidad de crecimiento del parásito en el ambiente del hospedero macho es un fenómeno que se modifica con el tiempo de infección. En 2002 Morales-Montor y cols. reportaron que después de una infección crónica de más de cuatro semanas las cargas parasitarias tienden a igualarse en ambos sexos (aunque nunca llegan a ser las mismas). Lo propicio del ambiente hormonal de las hembras concuerda con las observaciones de que, en machos castrados aumenta la susceptibilidad a la parasitosis, mientras que la castración en hembras la disminuye. De esta manera, en machos y hembras castrados las diferencias de susceptibilidad asociadas al sexo desaparecen, lo que señala que están mediadas por hormonas sexuales.

Este dimorfismo sexual está relacionado con la presencia de los esteroides sexuales y vinculado con el sistema inmune del hospedero, dando por resultado una interacción inmunoendócrina en la que los estrógenos favorecen el proceso de reproducción del parásito, mientras que los andrógenos lo inhiben, (Bojalil *et al.*, 1993; Morales-Montor *et al.*, 2002; 2004) es decir, que los andrógenos limitan el crecimiento de los cisticercos, mientras que los estrógenos facilitan su reproducción (Huerta *et al.*, 1992; Bojalil *et al.*, 1993; Morales-Montor *et al.*, 2002).

Aunque en cada relación hospedero-parásito se establecen reglas particulares, la mayor susceptibilidad de las hembras se ha observado en diferentes parasitosis, como la provocada por *Schistosoma mansoni* en ratones CBA/ J (Eloi-Santos *et al.*, 1992; Masatoschi *et al.*, 1997) y las causadas por *Plasmodium chabaudi* en ratones (Li, 1999; Morales-Montor *et al.*, 2004). La relevancia de las hormonas sexuales en la modulación de la relación hospedero- parásito no es exclusiva de la cisticercosis murina, se ha descrito que en la infección con *Toxoplasma gondii* en ratones produce infertilidad en hembras y que el tratamiento con testosterona reduce la carga parasitaria y la mortalidad de las mismas (Roberts *et al.*, 1995; Walker *et al.*, 1997; Liesenfeld *et al.*, 2001; Morales-Montor *et al.*, 2004).

## DISCUSIÓN

---

En la cisticercosis porcina por *T. solium* se ha observado que la castración en los machos y la gestación en las hembras, duplican la prevalencia en cerdos expuestos al desafío natural, con la posible participación de bajos niveles de andrógenos o altos niveles de estrógenos en la susceptibilidad (Morales *et al.*, 2002; Morales-Montor *et al.*, 2004). En la neurocisticercosis humana, las mujeres presentan mayor inflamación que los hombres cuando los cisticercos se localizan en el parénquima cerebral (Del Bruto *et al.*, 1988; Fleury *et al.*, 2003; Morales-Montor *et al.*, 2004).

Otra contribución generada en este trabajo es el hallazgo de que el factor etario, no modifica la susceptibilidad a la parasitosis. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros registrados para evaluar diferencias de susceptibilidad asociadas a la edad ni en hembras ni en machos prepúberes, púberes, adultos y seniles. De manera interesante, independientemente de la edad, se mantienen las diferencias de susceptibilidad entre hembras y machos. También llama la atención que en hembras mayores de 72 semanas de edad, en las cuales los niveles de hormonas sexuales se encuentran disminuidos, la capacidad reproductiva de los cisticercos podría estar siendo favorecida probablemente por un proceso en el que los parásitos pudieran estar promoviendo la producción de estrógenos más allá de los niveles basales, de manera semejante a lo que ocurre cuando el parásito feminiza a los machos generando un ambiente más propicio para su propio desarrollo (Morales-Montor *et al.*, 2004) aumentando hasta 200 veces los niveles normales de estradiol en suero y disminuyendo los niveles de testosterona en un 90%, lo que trae como consecuencia una inhibición del comportamiento sexual de los machos (Larralde *et al.*, 1995; Morales-Montor *et al.*, 1999; 2002; 2004).

## DISCUSIÓN

---

En el modelo murino, la ausencia de diferencias de susceptibilidad con la edad contrasta con las diferencias etarias observadas en *T. solium* así como con lo reportado en otras infecciones (particularmente en el caso de la esquistosomiasis). Se ha demostrado que éste factor biológico es uno de los más importantes en determinar la susceptibilidad a la infección. Por ejemplo, en estudios epidemiológicos (Fulford *et al.*, 1998) con poblaciones humanas en regiones endémicas de esquistosomiasis, causada por *Schistosoma sp.*, se reportaron patrones muy similares de prevalencia en los que se observó una mayor susceptibilidad a la infección en niños que en adultos, y solo una fracción de los individuos infectados desarrolló fibrosis de Symmer (Mohamed-Ali *et al.*, 1999). Estos hallazgos sugirieron que las diferencias de susceptibilidad en esta parasitosis se debían probablemente a la acción de hormonas del hospedero que se asocian a cambios endocrinológicos que ocurren conforme avanza la edad. La hormona esteroide producida por la glándula adrenal implicada en los cambios relacionados con la edad, el sistema inmune y la susceptibilidad a la esquistosomiasis, es la hormona esteroide adrenal dehidroepiandrosterona (DHEA). Esta hormona en la circulación sanguínea se le encuentra en su forma sulfatada (DHEAS) que es convertida a DHEA por la DHEA sulfatasa (Fallon *et al.*, 1998; Morales-Montor *et al.*, 2004), y ha sido encontrada en sus más altos niveles en adolescentes de entre 15-19 años y se ha reportado que disminuye conforme avanza la edad, coincidiendo con la disminución de la intensidad de la infección (Fallon *et al.*, 1998; Abebe *et al.*, 2003; Morales-Montor *et al.*, 2004).

En modelos experimentales se ha observado que el tratamiento con la DHEAS, ha protegido contra infecciones virales y protozoarios parásitos, así como en la esquistosomiasis murina, por lo que se le considera un candidato a ser empleada para aumentar la resistencia a infecciones parasitarias (Fallon *et al.*, 1998; Morales-Montor *et al.*, 2004).

También en la malaria causada por *Plasmodium falciparum* (Schwartz *et al.*, 2001) reportaron en un estudio con pacientes infectados en Israel, que 4 (5%) de 84 pacientes menores de 40 años de edad presentaron casos severos, comparados con 9 (18%) de 51 pacientes con 40 años o más de edad, observando así una mayor prevalencia de casos severos y mortalidad en los pacientes de este último grupo. Otros casos de malaria reportados por Baird *et al.*, 1998 describen que la mortalidad fue más alta en niños menores de 2 años de edad y en adultos de 40 o más años, 2.2% y 2.5% respectivamente comparado con el 0% - 0.9% de pacientes de entre 2 – 40 años de edad.

Al respecto de la inmunidad, el potenciar la respuesta inmune específica contra antígenos del cisticerco aumenta la resistencia a la infección. Cuando se utilizó como vacuna la versión de S3Pvac expresada en fagos filamentosos (CPhV), se observó aumento en la resistencia inducida por vacunación en diferentes condiciones de desafío (diferente integridad del cisticerco). Cuando se empleó la vacuna en forma sintética (S3Pvac) se observó que ésta solo es capaz de controlar la parasitosis cuando los ratones fueron desafiados con cisticercos de baja integridad.

## DISCUSIÓN

---

Estas observaciones señalan las posibles diferencias en la respuesta inmune inducida por las diversas formas de presentación de la vacuna siendo, la expresada en fagos (CPhV) capaz de mediar una respuesta inmune exacerbada más efectiva para el control de la infección en diferentes condiciones de desafío experimental, además de contribuir a la disminución de la capacidad reproductiva de los cisticercos probablemente interviniendo en la capacidad de gemación de los cisticercos y consecuentemente afectando la instalación de los mismos y de esta manera controlar la infección. En este sentido, cabe señalar que en estudios previos la respuesta inmune inducida en el cerdo por las dos versiones de vacuna S3Pvac comparada con CPhV se encontraron diferencias, mientras S3Pvac indujo una respuesta exacerbada de tipo Th1 con aumento en la producción de citocinas IL-2 e INF- $\gamma$ , la vacuna expresada en fagos promovió una respuesta TH1/TH2. (Díaz *et al.*, 2003; Manaoutcharian *et al.*, 2004). Aunque en ambos casos la respuesta se asoció a protección no se han realizado evaluaciones comparativas de la eficiencia de vacunación en el cerdo, de ambas formas de presentación de la vacuna.



Con respecto a la gestación, al observar la relevancia que este factor tiene en la susceptibilidad a la cisticercosis murina se encontró en los experimentos realizados que solo una hembra de un grupo de 10 a las cuales previamente se les había establecido la presencia del tapón copulatorio (que en el bioterio del Instituto de Investigaciones Biomédicas, funciona como un indicador de copulación), llevó a término la gestación. Es factible que este hecho se pudiera deber a la manipulación en el cuidado y limpieza de los ratones en tiempos tempranos de la gestación.

Actualmente se está explorando si la interrupción de la gestación es consecuencia de la manipulación de los ratones que produce un efecto de estrés o a efectos asociados a la infección parasitaria que pudiera provocar la reabsorción de los embriones. Estos aspectos son de importancia considerando que el estrés puede interferir en la reproducción, implantación, crecimiento fetal y hasta promover el aborto, debido a las alteraciones que causa en el sistema inmune y endocrino, produciendo una respuesta inmune inflamatoria de tipo Th 1, asociada a un aumento de interleucinas TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  e IL-2 (Joachim *et al.*, 2003; Lin *et al.* 2003; Cardoni *et al.*, 2004). Sin embargo, no puede descartarse que la causa de que no todas las hembras con tapón copulatorio llevaran a término la gestación se deba a que el apareamiento de los ratones se efectuó durante el día del estro. En estudios recientes realizados en un modelo experimental con ratas se ha encontrado que durante el ciclo estral ocurren cambios morfológicos en el útero como respuesta a cambios en los niveles de hormonas esteroides.

Durante el estro las concentraciones séricas de estradiol y progesterona se encuentran en un nivel basal, no hay proliferación del epitelio y se presenta un alto índice apoptótico tanto en el epitelio luminal como en el glandular y el contacto sexual sólo ocurre durante la mañana de este día, mientras que, en el proestro las concentraciones de estradiol y progesterona alcanzan sus máximos niveles séricos, el rango de proliferación del epitelio disminuye y el lumen del útero se llena de secreciones que son importantes para la capacitación, motilidad y efectos quimiotácticos de los espermatozoides y el contacto sexual comienza en la mañana de este día (Mendoza-Rodríguez *et al.*, 2005). Además de estos cambios también se ha demostrado que la expresión de un conjunto de proteínas integrales de las regiones de unión como son ZO-1, ocludinas y claudinas en el borde luminal de las células epiteliales del útero proveen de un ambiente adecuado para que ocurra la fertilización y se ha determinado que es en el proestro cuando los niveles de estradiol y progesterona son más altos, que estas proteínas son más abundantes, lo que sugiere que el apareamiento de los ratones debe realizarse en esta etapa y no durante el estro. Esta información debe ser considerada para experimentos posteriores (Mendoza-Rodríguez *et al.*, 2005). Sin embargo, existe también la posibilidad de que la infección interfiera con la gestación, aunque los resultados obtenidos no permiten declararlo con certeza.

En infecciones experimentales en ratas con metacéstodos de *T. taeniaeformis* se han reportado modificaciones en las funciones reproductivas tanto en hembras como en machos, donde ocho días después de la cópula, se estableció una disminución en el número de sitios de implantación en las ratas infectadas con respecto al grupo de ratas sanas, así como en el número de crías nacidas donde hubo una diferencia significativa entre ratas infectadas y en el grupo control (Lin *et al.*, 1990).

Al respecto de la relevancia de la gestación en la cisticercosis porcina, se ha reportado que la gestación aumenta la prevalencia de la infección (Morales *et al.*, 2002). En este estudio no se pudo evaluar el efecto de la gestación en la susceptibilidad ya que solo en una hembra de cada grupo de diez, se confirmó la gestación habiendo producido crías al tiempo esperado. Mientras tanto, en las hembras con presencia o ausencia del tapón copulatorio no se encontraron diferencias significativas en la cantidad de parásitos recuperados. Queda aún por determinar la posible interrupción de la gestación promovida por la parasitosis.

## DISCUSIÓN

---

Con respecto al parásito, se observó que el número de cisticercos inoculados al realizar la infección modifica la susceptibilidad. La duplicación de la cantidad de parásitos utilizados para el desafío aumenta a poco más del doble la carga parasitaria esperada, probablemente debido al proceso de reproducción por gemación que implica un crecimiento exponencial una vez instalados los parásitos. Además cabe la posibilidad de un proceso de sinergia entre los cisticercos, durante el cual la presencia de una cantidad crítica de parásitos promueva una reproducción más eficiente y la respuesta inmune del hospedero sea insuficiente ante un desafío mayor .

En la evaluación del efecto de la integridad de los cisticercos al momento de realizar la infección en la susceptibilidad del hospedero se observó que la inoculación de los parásitos con diferentes calibres de aguja implica una población con una fragmentación diferencial, sin embargo, la diferente integridad con la que ingresan los cisticercos al hospedero, no modificó los parámetros de susceptibilidad en los tiempos de infección evaluados. No obstante, la infección inducida con diferentes grados de integridad deriva en una susceptibilidad diferencial al tipo de vacuna utilizada para su prevención, lo que señala la existencia de diferencias en la infección aunque éstas no se reflejan en los parámetros de susceptibilidad utilizados para evaluarla.

Al respecto de las diferencias en la capacidad infectiva de los cisticercos resulta de interés mencionar que las infecciones experimentales realizadas con un solo parásito, en sólo uno de cada diez ratones infectados, el cisticercos pudo instalarse y reproducirse.

Estas diferencias en hospederos singénicos en idénticas condiciones de sexo y edad y con muy alto grado de similitud en las condiciones de mantenimiento sugieren la posibilidad de que no todos los parásitos presentan la misma capacidad infectiva aunque macroscópicamente presenten un tamaño, aspecto, movilidad y características aparentemente similares. Estas diferencias de patogenicidad podrían participar en la heterogeneidad observada en la carga parasitaria recuperada de los ratones singénicos. Diferencias en la patogenicidad del parásito podrían también ser consideradas en el cisticerco de *T. solium*. La diferenciación y variabilidad genética del cisticerco podría participar en la heterogeneidad clínica de la neurocisticercosis. Observaciones previas analizando poblaciones de cisticerco asociadas a diferente patogenicidad del mismo sustentan esta posibilidad (Vega *et al.*, 2003).

## 10.-CONCLUSIONES

---

---

Las observaciones realizadas en esta tesis señalan la participación de una compleja red de factores involucrados en la susceptibilidad a la cisticercosis murina y algunos aspectos e hipótesis a considerar para profundizar en el estudio de esta relación hospedero-parásito.

- El sexo del hospedero resultó ser uno de los factores biológicos determinantes en la susceptibilidad a la cisticercosis experimental, siendo las hembras quienes presentaron la mayor susceptibilidad a la infección.
- El factor etario en la cisticercosis murina en contraste con la cisticercosis humana y otras infecciones parasitarias, no participa en la susceptibilidad en esta parasitosis.
- La exacerbación de la respuesta inmune contra antígenos del cisticerco induce una mayor resistencia del hospedero a la infección, siendo CPhV el antígeno más efectivo para controlar la parasitosis en diferentes condiciones de exposición.
- Al respecto de la relevancia de la gestación en la susceptibilidad a la cisticercosis murina, los experimentos realizados durante este trabajo de tesis no son concluyentes al respecto.
- Los resultados indican que existen diferencias entre los cisticercos de *T. crassiceps* en su capacidad infectiva.

## CONCLUSIONES

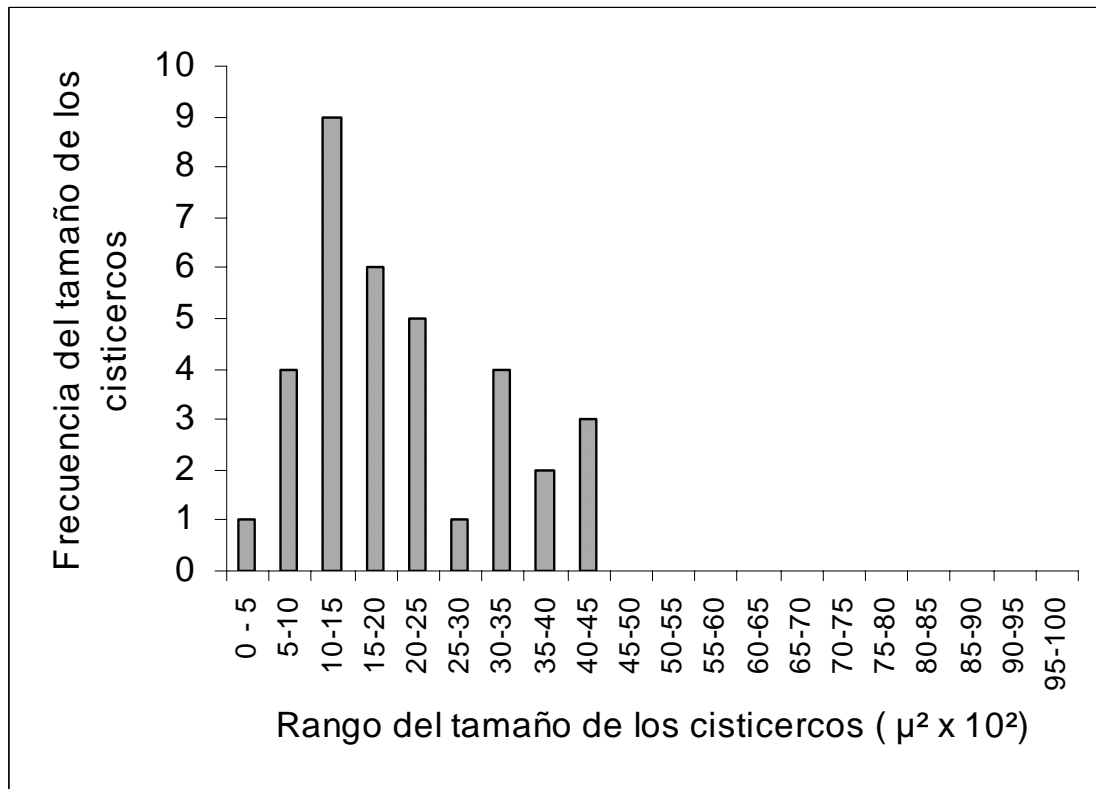
---

- La integridad de los cisticercos y el tamaño del inóculo participan, aunque de manera menos clara que el sexo del hospedero (es decir, no tienen efecto en el parámetro de susceptibilidad de gemas promedio por cisticerco) en la susceptibilidad a la cisticercosis murina. Estos resultados sugieren que la capacidad infectiva de los parásitos varía según las circunstancias de la infección.

## 11.-ANEXO

Descripción de la integridad del cisticerco.

La integridad y el tamaño de los fragmentos de los cisticercos fue determinada por el calibre de la aguja con la que se realizó la infección.

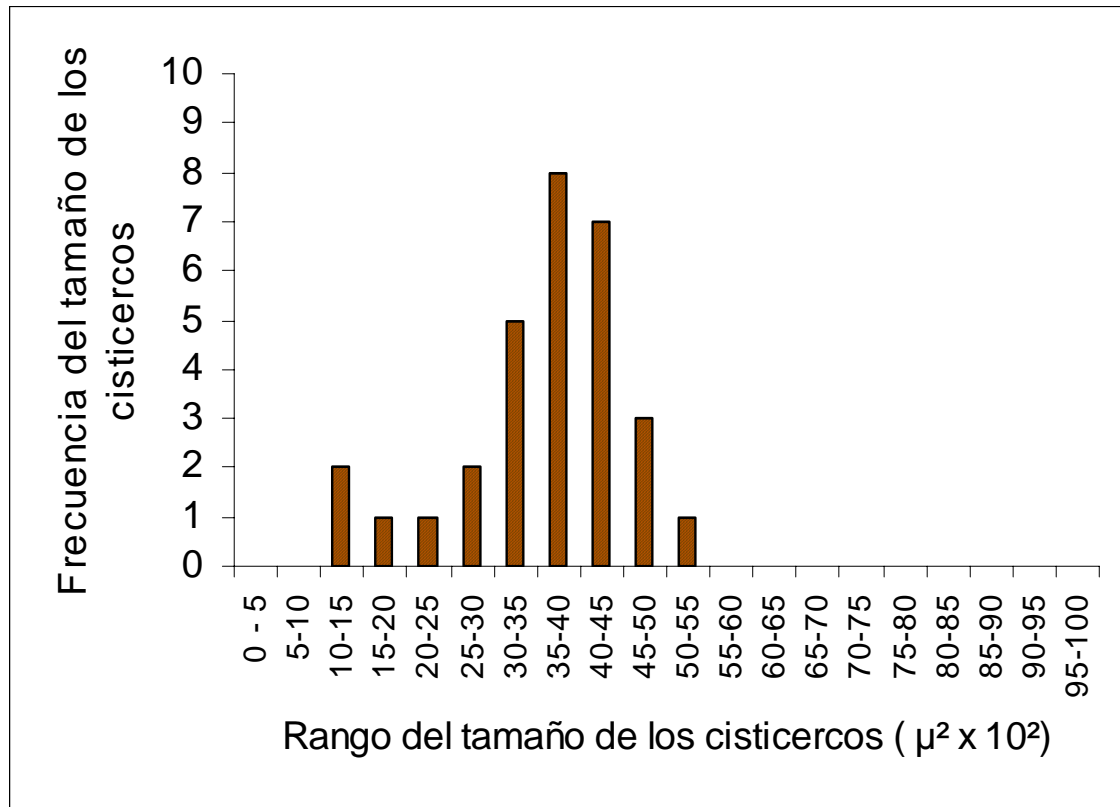


La Figura muestra la distribución de la fragmentación diferencial de los cisticercos inoculados con aguja de 0.40 mm.



Descripción de la integridad del cisticerco.

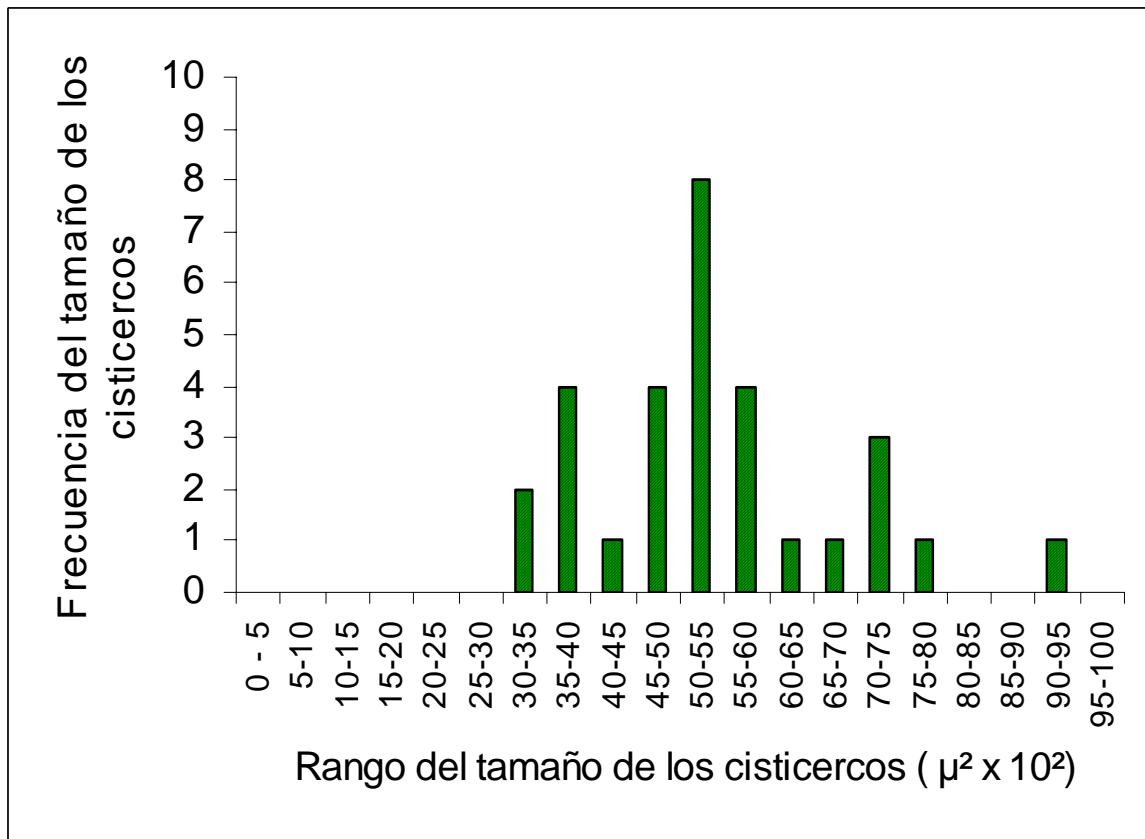
La integridad y el tamaño de los fragmentos de los cisticercos fue determinada por el calibre de la aguja con la que se realizó la infección.



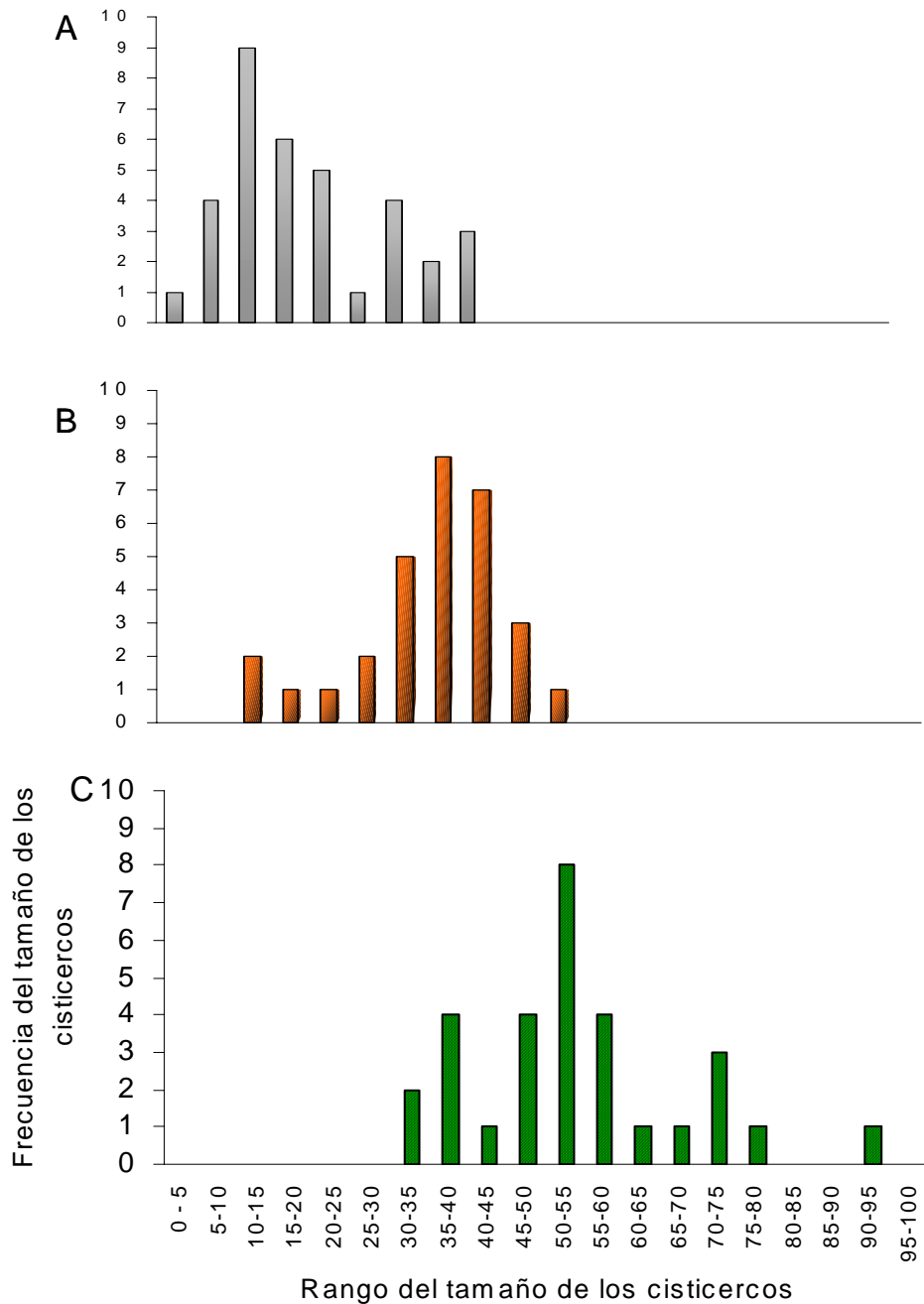
La Figura muestra la distribución de la fragmentación diferencial de los cisticercos inoculados con aguja de 0.50 mm.

Descripción de la integridad del cisticerco.

La integridad y el tamaño de los fragmentos de los cisticercos fue determinada por el calibre de la aguja con la que se realizó la infección.



La Figura muestra la distribución de la fragmentación diferencial de los cisticercos inoculados con aguja de 0.80 mm



La Figura muestra la distribución de la fragmentación diferencial de los cisticercos inoculados con aguja 0.40 mm (A), con aguja de 0.50 (B) y con aguja de 0.80 mm (C).

## 12. REFERENCIAS

---

Alexander, J., Stimson, W.H. Sex hormones and the Course of Parasitic Infection. *Parasitology Today*. 1998. 7 (12): 189-193.

Baird, J. K., Masbar, S., Basri, H., Tirtokusumo, S., Subianto, B., Hoffman S. L. Age-dependent susceptibility to severe disease with primary exposure to *Plasmodium falciparum*. *J. Infect. Dis.* 1998; 178: 592 – 595.

Beaver, P.C., Jung, R.C., Cupp, E.W. 1984. *Clinical Parasitology*. Lea and Febiger. Philadelphia, U.S.A. p. 522-523.

Beckage, E. N., Host-Parasite Hormonal Relationships: A Common Theme?. *Experimental Parasitology*. 1991. 72: 332-338.

Bogitsh, J. B., Cheng, C. T. 1998. *Human Parasitology*. Academic Press. U.S.A. 484 pp.

Bojalil, R., Terrazas, L. I., Govezensky, T., Sciutto, E., Larralde, C. Thymus-related cellular immune mechanisms in sex associated resistance to experimental murine cysticercosis (*Taenia crassiceps*). *J. Parasitol.* 1993. 79: 384-389.

Brown, W. H., Neva, F.A. 1985. *Parasitología Clínica*. Nueva Editorial Interamericana. 5<sup>o</sup> Edición. México, D. F. 360 p.p.

Cardoni, R. L., Martín, G. M., De Rissio, A. M. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in pregnant women chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. *Acta Tropica*. 2004. 90: 65-72.

Chavarría, A., Roger, B., Fragoso, G., Tapia, G., Fleury, A., Dumas, M., Dessein, A., Larralde, C., Sciutto, E. TH2 profile in asymptomatic *Taenia solium* human neurocysticercosis. *Microbes and Infection*. 2003. 5: 1109-1115.

## REFERENCIAS

---

Del Brutto, O. H., E. García., O. Talamas, and J. Sotelo. Sex related severity of inflammation in parenchymal brain cisticercosis. *Archives of Internal Medicine*. 1988. 148: 544-546.

Dessein A. J, Couissinier P, Demeure C, Rihet P, Kohlstaedt S, Carneiro-Carvalho D, Ouattara M, Goudot-Crozal V, Dessein H, Bourgois A, et al. Environmental, genetic and immunological factors in human resistance to *Schistosoma mansoni*. *Immunol. Invest*. 1992. 21:423-453.

Díaz, M.A., Villalobos, N., De Aluja, A., Rosas, G., Gómez-Conde, E., Hernández, P., Larralde, C., Scitutto, E., Fragoso, G. Th1 and Th2 indices of the immune response in pigs vaccinated against *Taenia solium* cysticercosis suggest various host immune strategies against the parasite. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2003. 93: 81-90.

Dunlap, K. D., Schall, J. J. Hormonal alterations and reproductive inhibition in male fence lizards (*Sceloporus occidentalis*) infected with the malarial parasite *Plasmodium mexicanum*. 1995. *Physiol. Zool*. 68: 608-621.

Eloi-Santos, S., Olsen, J.N., Correa-Oliveira, R., Colley, G. D. *Schistosoma mansoni*: Mortality, Pathophysiology, and Susceptibility Differences in Male and Female Mice. *Experimental Parasitology*. 1992. 75: 168 – 175.

Escobedo, E. G., Cerbón, M. A., Larralde C. and Morales-Montor J. Molecular mechanisms involved in the differential effects of sex-steroids on the reproduction and infectivity of *Taenia crassiceps*. *Journal of Parasitology*. 2004. 90 (6): 1235-1244.

Fallon, G. P., Richardson, J. E., Jones, F. M., Dunne, W.D. Dehydroepiandrosterone Sulfate Treatment of Mice Modulates Infection with *Schistosoma mansoni*. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 1998. 5 (2): 251-253.

## REFERENCIAS

---

Fleury, A., Gomez, T., Alvarez, I., Meza, D., Huerta, M., Cavaría, A., Carrillo Mezo, R. A., Lloyd, C., Dessein, A., Preux, P.M., Dumas, M., Larralde, C., Sciutto, E., Fragoso, G. High Prevalence of Calcified Silent Neurocysticercosis in a Rural Village of México. *Neuroepidemiology*. 2003; 22: 139 – 145.

Fleury, A., Dessein, A., Preux, P. M. Dumas, M., Tapia, G., Larralde, C., Sciutto, E. Symptomatic human neurocysticercosis. Age, sex and exposure factors relating with disease heterogeneity. *Journal of Neurology*. 2004.

Fragoso, G., Lamoyi, E., Mellor, A., Lomeli, C., Govezensky, T., Sciutto, E. Genetic control of susceptibility to *Taenia crassiceps* cysticercosis. *Parasitology*. 1996. 112: 119-124.

Francois, A. Favennec, L. Camban-Michut, C. Gueit, I. Biya, N. Brasseur, P. Hemet, J. *Taenia crassiceps* invasive cysticercosis: A new human pathogen in acquired immunodeficiency syndrome?. *Am. J. Surg. Pathol*. 1998. 22: (4): 488-492.

Freeman, R.S. Studies on the biology of *Taenia crassiceps* (ZEDER, 1800) RUDOLPHI, 1810 (CESTODA). *Canadian Journal of Zoology*. 1962. 40: 969-990.

Fulford, A. J. C., Webster, M., Ouma, J. H., Kimani, G., Dunne, D.W. Puberty and Age-related Changes in Susceptibility to *Schistosoma* Infection. *Parasitology Today*. 14: (1): 23-26.

Gourbal, B. E., Righi, M., Petit, G and Gabrion, C Parasite-altered host behavior in the face of a predator: manipulation or not? *Parasitology Research*. 2001. 87: 186-192.

## REFERENCIAS

---

Hafez, E. S. E. I. 1990. *Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals*. University Microfilms International. U. S. A.

Hoberg, P. E. *Taenia* tapeworms: Their biology, evolution and socioeconomic significance. *Microbes and Infection*. 2002. 4: 859-866.

Huerta, L., Terrazas, L. I., Sciutto, E and Larralde, C Immunological Mediation of Gonadal effects on Experimental Murine Cysticercosis Caused by *Taenia crassiceps* Metacestodes. *Journal of Parasitology*. 1992; 78 (3): 471 – 476.

Huerta, M., Sciutto, E., García G., Villalobos, N., Hernández, M., Fragoso, G., Díaz, J., Ramírez, R., Luna, S., García, G., Aguilar, E., Espinoza, S., Castilla, G., Bobadilla, J. R., Avila, R., José, M. V., Larralde, C., A. S de Aluja,. Vaccination against *Taenia solium* cysticercosis in underfed rustic pigs of México: roles of age, genetic background and antibody response. *Veterinary Parasitology*. 2000. 90: 209-219.

Huerta, M., A. S. de Aluja., G. Fragoso., A. Toledo., N. Villalobos., M. Hernández., G. Gevorkian., G. Acero., A. Díaz., I. Alvarez., R. Avila., C. Beltrán., G. García., J. J. Martínez., C. Larralde., E. Sciutto. *Vaccine*. 2002. 20: 262-266.

Joachim, R., Zenclussen, A. C., Polgar, Beata., Douglas, A.J., Fest, S., Knackstedt, M., Klapp, B. F., Arck, P. C. The progesterone derivative dydrogesterone abrogates murine stress-triggered abortion by inducing a Th2 biased local immune response. *Steroids*. 2003. 68: 931-940.

## REFERENCIAS

---

Kavaliers, M., Colwell, D. D. Discrimination of male mice between the odours of parasited and non parasited females. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B. Biol. Sciences*. 1995. 261: 31-35.

Klein, S. L., The effects of hormones on sex differences in infection: from genes to behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2000. 24: 627 – 638.

Klinker, H., Tintelnot, K., Joeres, R., Muller, J., Gross, U., Schmidt Rotte, H., Landwehr, P., Richter, E. *Taenia crassiceps* infection in AIDS. *Dtsch. Med. Wochenschr*. 1992. 117 (4): 133-138.

Kroeze, W. K., Freeman, R. S. *Taenia crassiceps*: Fate of Cysticerci following ingestion by the Mouse. *Experimental Parasitology*. 1982. 54: 425 – 431.

Larralde, C., Padilla, A., Hernández, M., Govezensky, T., Sciutto, E., Gutiérrez, E., Tapia-Conver, R., Salvatierra y Sepúlveda, J. Seroepidemiología de la cisticercosis en México. *Salud Pública Méx*. 1992. 34: 197-210.

Larralde, C., Montoya, R. M., Sciutto, E., Díaz, M. L., Govezensky, T. and Coltorti. Deciphering Western Blots of tapeworm antigens (*Taenia solium*, *Echinococcus granulosus* and *T. crassiceps*) reacting with sera from neurocisticercosis and hidatidic disease patients. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 1989. 40 (3): 284-292.

Larralde, C., Morales, J., Terrazas, I., Govezensky, T., Romano, M. C. Sex hormone changes induced by the parasite lead to feminization of the male host in murine *Taenia crassiceps* cysticercosis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1995. 52: 575-580.



## REFERENCIAS

---

Li, C., Corraliza, I., and Langhorne, L. A defect in interleukin-10 leads to enhanced malarial disease in *Plasmodium chabaudi chabaudi* infection in mice. *Infection and Immunity*. 1999. 67: 4435-4442.

Lin, C. Y., Rikihisa, Y., Kono, H., Gu, Y. Effects of larval tapeworm (*Taenia taeniaeformis*) infection on reproductive functions in male and female host rats. *Experimental Parasitology*. 1999. 70: 344-352.

Lin, D., Smith, M. A., Champagne, C., Elter, J., Beck, J., Offenbacher, S. Porphyromonas gingivalis Infection during pregnancy increases maternal tumor necrosis factor alpha, suppresses maternal interleukin-10, and enhances fetal growth restriction and resorption in mice. *Infection and Immunity*. 2003. 71 (9): 5156-5162.

Liesenfeld, O., Nguyen, T. A. Pharke, C. and Suzuki, Y. Importance of gender and sex hormones in regulation of susceptibility of the small intestine to peroral infection with *Toxoplasma gondii* tissue cysts. *Journal of Parasitology*. 2001. 87: 1491-1493.

Maillard, H. *Taenia crassiceps* cysticercosis and AIDS. *AIDS*. 1998. 12 (12): 1551-1566

Manoutcharian, K., Díaz-Orea, A., Gevorkian, G., Fragoso, G., Acero, G., González, E., de Aluja, A., Villalobos, N., Gómez-Conde, E., Sciutto, E. Recombinant bacteriophage-based multiepitope vaccine against *Taenia solium* pig cisticercosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2004. 99: 11-24

## REFERENCIAS

---

Masatoshi Nakasawa., Marcelo R. Fantappie, R. M., George L. Freeman, Jr., Silvana Eloi-Santos S., Nancy J., Olsen, W. J. Kovacs, W. Evan Secor and Daniel G. Colley. *Schistosoma mansoni*: Susceptibility differences between male and female mice can be mediated by testosterone during early infection. *Experimental Parasitology*. 1997. 85: 233-240.

Mohamed-Ali, Q., N. E. Elwali., A. A. Abdelhameed., A. Mergani., S. Rahoud., K. E. Elagib., O. K. Saeed., L. Abel., M. M. Magzoub, and J. A. Dessein. Susceptibility to periportal (Symmers) fibrosis in human *Schistosoma mansoni* Infections: Evidence that intensity and duration of infection, gender and inherited factors are critical in disease progression. *Journal of Infections Diseases*. 1999. 180: 1298-1306.

Morales, J., Larralde, C., Arteaga, M., Govezensky, M., Romano, M and Morali, G. Inhibition of sexual behavior in male mice infected with *Taenia crassiceps* cysticerci. *J. Parasitol*. 1996. 82 (5): 689-693.

Morales, J., Velasco, T., Tovar, V., Fragoso, G., Fleury, A., Beltrán, C., Villalobos, N., Aluja, A., Rodarte, L. F., Sciutto, E., Larralde, C. Castration and pregnancy of rural pigs significantly increase the prevalence of naturally acquired *Taenia solium* cisticercosis. *Veterinary Parasitology*. 2002. 108: 41 – 48.

Morales J, Martinez JJ, Garcia-Castella J, Pena N, Maza V, Villalobos N, Aluja AS, Fleury A, Fragoso G, Larralde C, Sciutto E. *Taenia solium*: the complex interactions, of biological, social, geographical and commercial factors, involved in the transmission dynamics of pig cisticercosis in highly endemic areas. *Ann Trop Med Parasitol*. 2006. 100:123-35.

## REFERENCIAS

---

Morales-Montor, J., Mohamed, Fawzy., Ghaleb, M. Amr., Baig, Salman., Hallal-Calleros, C., Damian, R. T. In vitro effects of hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) hormones on *Schistosoma mansoni*. *Journal Parasitology*. 2001. 87 (5): 1132-1139.

Morales-Montor, J., Baig, S., Hallal-Calleros, C., Damian, R. T. *Taenia crassiceps*: androgen reconstitution of the host leads to protection during cysticercosis. *Experimental Parasitology*. 2002. 100: 209-216.

Morales-Montor, J., Baig, S., Kabbani, A., Damian, Raymond T. Do interleukin-6 and macrophage-migration inhibitory factor play a role during sex-associated susceptibility in murine cysticercosis? *Parasitol. Res.* 2002. 88: 901-904.

Morales-Montor, J., Hallal-Calleros, C., Romano, M. C., Damian, R. T. Inhibition of P-450 aromatase prevents feminisation and induces protection during cysticercosis. *International Journal for Parasitology*. 2002. 32: 1379-1387.

Morales-Montor, J., Chavarría, A., De León, M. A., Del Castillo, L. I., Escobedo, E. G., Sánchez, E. N., Vargas, J. A., Hernández-Flores, M., Romo-González, T., Larralde, C. Host gender in parasitic infections of mammals: An evaluation of the female host supremacy paradigm. *J. Parasitol.* 2004. 90 (3): 531-546.

Morales-Montor, J., Mohamed, Fawzy., Damian, Raymond T. *Schistosoma mansoni*: the effect of adrenalectomy on the murine model. *Microbes and Infection*. 2004. 6: 475-480.

Morales-Montor, J., Larralde, C. The role of sex steroids in the complex physiology of the host-parasite relationship: the case of the larval cestode of *Taenia crassiceps*. *Parasitology*. 2005. 131: 1-8

## REFERENCIAS

---

Noble, R. E., Noble, G. A., Schad, A. G. MacInnes, J. A. 1989. Parasitology: The biology of Animal Parasites. 6° Edición. Lea and Febiger. U. S. A. 574 pp.

Olsen, O., Wilford, B. A. 1974. Animal Parasites Their Life Cycles and Ecology. 3<sup>th</sup> Edition. University Park Press. U. S. A. 562 pp.

Ridaura Sanz, C. Host response in childhood neurocysticercosis. Some pathological aspects. *Child's Nerv. Syst.* 1987. 3: 206 –207.

Roberts, C. W., S. M. Cruickshank, and J. Alexander. Sex determined resistance to *Toxoplasma gondii* is associated with temporal differences in cytokine production. *Infection and Immunity.* 1995. 63: 2549-2555.

Sáenz Jimenez, B. I. Descripción clínica e imagenológica de la Neurocisticercosis pediátrica. México, D. F. 2004. Tesis de Licenciatura. Facultad de Ciencias. U. N. A.M.

Schmidt, D. G., Meyer, C. M., Olsen, O. W. 1988. Essentials of Parasitology. 4° Edition. Brown Publishers. Iowa. U. S. A.

Schwartz, E., Sadetzki, S., Murad, H., Raveh, D. Age as a Risk Factor for Severe *Plasmodium falciparum* Malaria in nonimmune Patients. *Clinical Infections Diseases.* 2001. 33: 1774-1777.7

Sciutto, E., Fragoso, G., Díaz, M. L., Valdez, F., Montoya, R. M., Govezensky, T., Lomeli, C., Larralde, C. Murine *Taenia crassiceps* cysticercosis: H – 2 complex and sex influence on susceptibility. *Parasitology Research.* 1991. 77: 243-246.

## REFERENCIAS

---

Sciutto, E., Fragoso, G., Baca, M., Vera de la Cruz, L., Lamoyi, E. Depressed T-Cell Proliferation Associated with Susceptibility to Experimental *Taenia crassiceps* Infection. *Infection and Immunity*. 1995. 63 (6): 2277-2281.

Sciutto, E., Fragoso, G., Fleury, A., Lacleste J. P., Sotelo, J., Aluja, A., Vargas, L., Larralde, C. *Taenia solium* disease in humans and pigs: an ancient parasitosis disease rooted in developing countries and emerging as a major health problem of global dimensions. *Microbes and Infection*. 2000. 2: 1875-1890.

Sciutto, E., Fragoso, G., Manoutcharian, K., Gevorkian, G., Rosas, G., Hernández-González, M., Herrera-Estrella, L., Cabrera-Ponce, J. L., López-Casillas, F., González-Bonilla, C., Santiago-Machuca, A., Ruíz-Pérez, F., Sánchez, J., Goldbaum, F., Aluja, A., Larralde, C. New Approaches to Improve a Peptide Vaccine Against Porcine *Taenia solium* Cysticercosis. *Archives of Medical Research*. 2002. 33: 371-378.

Sciutto, E., Martínez, J. J., Huerta, M., Avila, R., Fragoso, G., Villalobos, N., Aluja, A., Larralde, C. Familial clustering of *Taenia solium* cysticercosis in the rural pigs of Mexico: hints of genetic determinants in innate and acquired resistance to infection. *Veterinary Parasitology*. 2003. 116 : 223-229.

Sciutto, E., G. Fragoso., L. Trueba., D. Lemus., R. M. Montoya., M. L. Díaz., T. Govezensky., C. Lomeli., G. Tapia., and C. Larralde. Cisticercosis vaccine: Cross protecting immunity with *T. solium* antigens against experimental murine *T. crassiceps* cysticercosis. *Parasite Immunology*. 1990. 12: 687-696.

Shea, M. Maberley, A. L. Walters, J. Freeman, R.S. Fallis, A. M. Intraocular *Taenia crassiceps* (Cestoda). *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1973. 77 (6): 778-783.

Siebert , A. E. JR., Good, A. H. *Taenia crassiceps*: Immunity to Metacestodes in BALB/c and BDF1 Mice. *Experimental Parasitology*. 1980. 50: 437-446.

## REFERENCIAS

---

Smith, J. K., Esch, G. E. and Khun, R. E. Growth and development of larval *Taenia crassiceps* (cestoda). I. Aneuploidy in the anomalous ORF strain. *International Journal for Parasitology*. 1972. 2: 261-263.

Sotelo, J., Del Brutto, O., Roman, G., in: Remington J., Swartz M. (Eds.), *Cysticercosis: Current Clinical Topics in Infectious Diseases*. Blackwell Science. 1996. 240-259.

Terrazas Valdés, L. I. Interacciones Inmunoendócrinas en la cisticercosis experimental murina causada por *Taenia crassiceps*. México. D. F. 1992. Tesis de Maestría Investigación Biomédica Básica. U. N. A. M.

Toft, C. A., Aeschlimann, A., Bolis, L., 1991. *Parasite-Host Associations. Coexistence or Conflict?*. Oxford University Press. New York. U. S. A. 384 pp.

Toledo, A., Fragoso, G., Rosas, G., Hernández, M., Gevorkian, G., López-Casillas, F., Hernández, B., Acero, G., Huerta, M., Larralde, C., Sciutto, E. Two Epitopes Shared by *Taenia crassiceps* and *Taenia solium* Confer Protection against Murine *T. crassiceps* Cysticercosis along with a Prominent T1 Response. *Infection and Immunity*. 2001. 69 (3): 1766-1773.

Vega, R., Piñero, D., Ramanankandrasana, B., Dumas, M., Bouteille, B., Fleury, A., Sciutto, E., Larralde, C., Fragoso, G. Population genetic structure of *Taenia solium* from Madagascar and México: implications for clinical profile diversity and immunological technology. *International Journal for Parasitology*. 2003. 33: 1479-1485.

## REFERENCIAS

---

Walker, W., C. W. Roberts., D. J. Ferguson., H. Jebbari and J. Alexander. Innate immunity to *Toxoplasma gondii* is influenced by gender and is associated with differences in interleukin-12 and gamma interferon production. *Infection and Immunity*. 1997. 65: 1119-1121.

Páginas de Internet consultadas:

<http://BayImages.net> (Stephen Bay)

<http://www.google.com>

<http://www.gourbalb.com>

<http://www.pubmed.com>

<http://www.sierradebaza.com> (David Diez Frontón)