



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“Modelos animales para el estudio de
enfermedades infecciosas en mucosas”**

TRABAJO MONOGRÁFICO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :

FLOR EDITH SIERRA GONZÁLEZ



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

JURADO ASIGNADO

Presidente: Constantino III Roberto López Macías

Vocal: Laura Cecilia Bonifaz Alfonzo

Secretario: Julio César Carrero Sánchez

Primer suplente: Sonia Mayra Pérez Tapia

Segundo suplente: Nohemí Salinas Jazmín

Sitio donde se desarrolló el tema:

Instituto Nacional de Investigaciones Biomédicas

Laboratorio de Inmunoparasitología

Asesor del tema:

Julio César Carrero Sánchez

Supervisor técnico:

José Hugo Aguilar Díaz

Sustentante:

Flor Edith Sierra González

Dedicatorias

A mi madre por todos los sacrificios que hiciste para apoyarme en todos los sentidos. Este trabajo es tuyo mamita porque gracias a tu ejemplo de lucha y constancia hemos logrado nuestra meta.

A mi abuela que sigues siendo el pilar de nuestra enorme familia. Gracias abuelita por siempre estar al día y ser una persona alegre y de mente abierta.

A mis hermanitos Checo y Chavita quienes me dan el empujoncito cuando lo necesito.

Y principalmente te dedico este trabajo a ti Victor Manuel porque eres el estímulo de mi vida, porque en cada pequeño paso que doy te llevo de la mano para que cuando quieras caminar solo el viaje te sea más ligero. Te amo hijo y sé que algún día te enorgullecerás de mi tanto como yo lo estoy de ti. Y recuerda que tu peor enemigo es aquel "amigo" que a todo te dice que sí.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México en especial a la Facultad de Química que me brindo la oportunidad de pertenecer a una de las mejores universidades del mundo.

Al Dr. Julio por su confianza al permitirme realizar este trabajo y por el interés puesto en cada línea que aquí aparece.

Al maestro Hugo por sus oportunos comentarios, a la maestra Mary por su apoyo durante la estancia en el laboratorio de Biomédicas.

A mis padres principalmente a mi mamita porque sin su apoyo y confianza que siempre me dio; cuando estaba en momentos muy difíciles, este trabajo y en general mi carrera no hubiera concluido de manera exitosa. Gracias madre por tu ejemplo de lucha frente a cualquier adversidad. Siempre serás mi héroe.

A Nieman por ser el mejor hijo, por perdonarme el tiempo que debí estar contigo, por compartir mis desveladas y por siempre tener dudas de la naturaleza que me impulsan a querer saber más de la vida para poder explicarte por qué un árbol crece hacia arriba.

A mis mejores amigos: Raquel por tu sinceridad, Alondra por tu alegría y a Karla por tu exitosa amenaza: dejar de ser mi amiga si yo no estudiaba. A las tres les agradezco mucho sus distintas formas de demostrarme su cariño e impulsarme a ser una mejor persona; a Claudio, por siempre prestarme tu hombro para apoyarme en momentos difíciles y demostrarme que se puede ser un triunfador a pesar de las adversidades; a Iván, porque me demostraste que le debo ofrecer a la vida más de lo que la vida me da.

A todo el árbol que a pesar de que cada rama crece a diferentes rumbos y se alejan entre sí nos demuestra que entre más alejados estemos más nos sentimos parte de un solo ser que nos une y eso es nuestra amistad el tronco más duro que nada lo puede derrumbar.

A todos mis colegas y amigos quienes fueron como mi familia durante mi estancia en la hermosa UNAM: Niza, Verito, Griss, Neto, Anuar, Chucho, David, Marsel, Julio, Aldo a todos.

A los excelentes maestros que dejaron huella en mi vida Ramiro, Julio, Jesús pero en especial a José Sullivan quién me mostró que la vida no se hace en el aula.

!!!A todos gracias!!!

Índice

CONTENIDO	PÁGINA
I. Introducción.....	7
1.1 Modelo definición y uso en la ciencia.....	7
1.2 Modelos Animales	9
1.3 Uso de los modelos animales a lo largo de la historia.....	11
1.4 Las mucosas como primera barrera de protección contra enfermedades infecciosas.....	19
1.5 Modelos animales para investigación de infecciones en mucosas	22
II. Justificación	23
III. Metodología	24
IV. Desarrollo del tema	
1. Modelos animales usados para el estudio de infecciones en pulmón	26
1.1 Asma	26
1.2 Aspergilosis Pulmonar Invasiva	27
1.3 Tuberculosis	28
1.4 Influenza	31
2. Modelos animales usados para el estudio de infecciones en oído.....	34
3. Modelos animales usados para el estudio de infecciones en ojo.....	35

4. Modelos animales usados para el estudio de infecciones	
gastrointestinales.....	39
4.1 Bacterianas.....	40
4.1.1 <i>Helicobacter pylori</i>	40
4.1.2 Salmonelosis y campilobacter.....	42
4.1.3 <i>Vibrio cholerae</i>	43
4.1.4 Otras.....	44
4.2 Parasitarias.....	45
4.2.1 Protozoarios: <i>Amibiasis, Giardia</i> y <i>Criptosporidium</i>	45
4.2.2 <i>Nemátodos: tricuriasis, ascariasis</i> y <i>uncinarias</i>	48
4.2.3 <i>Platihelminos: Teniasis</i>	49
4.3 Virales.....	50
5. Modelos animales usados para el estudio de infecciones	
genitourinarias.....	51
5.1 Infecciones en tracto urinario.....	51
5.2 Infecciones en genitales.....	53
V. Discusión y conclusión.....	57
VI. Tablas técnicas.....	60
VII. Bibliografía.....	70

MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN MUCOSAS

INTRODUCCIÓN.

Definición de modelo y su uso en la ciencia.

El lenguaje entre la comunidad científica de las ciencias naturales debe ser universal para evitar dificultades en la comunicación y de esta forma eliminar las brechas existentes entre un lenguaje cotidiano y un lenguaje científico. Este lenguaje es la representación y/o construcción de “modelos mentales” basados en la observación y apropiación de fenómenos de la realidad. Un modelo científico es construido para representar aspectos de la realidad y constituye una poderosa herramienta para la comunidad científica.

Desde la antigüedad se han tratado de explicar los fenómenos naturales a través del razonamiento científico y mediante el uso de modelos experimentales. La historiografía de la ciencia, muestra que estos modelos han ido evolucionando hacia formas cada vez más poderosas, útiles de explicar algunos fenómenos, sin embargo, la misma historia de la ciencia ha demostrado que un modelo es provisorio y perfectible, y que ninguno posee la verdad absoluta y definitiva sobre nada.¹

Un modelo experimental, según la pedagogía, es considerado una herramienta de representación teórica del mundo, auxiliar para explicarla, predecirla y transformarla; es la representación de una teoría abstracta, de un hecho o un objeto, es decir, una representación de la realidad que facilita su comprensión y manejo.²

Otras ciencias definen el concepto de modelo como una serie de realizaciones que sirven durante una época de la ciencia para definir problemas y métodos legítimos en un campo específico de investigación. Así, es una construcción imaginaria y arbitraria de un conjunto de objetos o fenómenos que se formula conceptualmente y metodológicamente con el propósito de estudiar el comportamiento, provocado o no, de esos objetos o fenómenos.¹

Todas las ciencias exactas y no exactas hacen uso de modelos para la comprensión de los fenómenos que desean explicar. La Química, por ejemplo, hace uso de fórmulas y reacciones que son modelos teóricos que permiten entender que sucede con los compuestos implicados en una reacción. Por su parte, la física, ha usado modelos atómicos los cuales han evolucionado para facilitar la explicación de cómo está compuesta y como puede comportarse la materia, desde modelos muy básicos como son: el modelo de Dalton, el modelo de Thompson y el modelo de Rutherford, hasta modelos mecánicos-cuánticos que mejoran la explicación del comportamiento del átomo.

En sociología un modelo se define como la conducta humana en un plano individual; es decir, la influencia de una persona a otra con sus prácticas y forma de vida. La sociología mediante modelos explica roles que un personaje toma dentro de la sociedad como son: el “modelo plástico”, el “modelo campeón”, el “modelo excelso”, por mencionar algunos.³

El lenguaje de las Matemáticas es un modelo teórico que permite expresar relaciones, proposiciones sustantivas de hechos, variables, relaciones entre variables, parámetros, entidades y operaciones que permiten estudiar comportamientos de sistemas complejos ante situaciones difíciles de observar

en la realidad. Este lenguaje puede ser utilizado en Ingenierías y otras ciencias, facilitando así la explicación de situaciones que no pueden ser interpretadas en modelos conceptuales.

El área de la biomedicina no es una excepción al uso de modelos. Todos los conocimientos de Fisiología, Microbiología, Inmunología, Farmacología, Patología, Toxicología y otras disciplinas, se han derivado de estudios en modelos moleculares, celulares, tejidos, órganos, sistemas y organismos completos (modelos animales). Estos últimos han sido de suma importancia ya que reproducen de manera confiable y comparable algunas enfermedades en condiciones similares a las que se pueden presentar en el humano. Los modelos animales han contribuido de manera considerable al avance científico, ya que los modelos *in vitro* (cultivos celulares) no son representativos de la realidad, pues en ellos no se lleva a cabo muchas de las complejas interacciones fisiológicas que ocurren en el ambiente *in vivo* (tejidos y organismos). Por ejemplo, efectos de fármacos, donde la absorción, distribución y metabolismo no dependen únicamente de las células blanco y donde están involucrados diferentes órganos del ser humano.

Modelos Animales

Un modelo animal es aquel que representa a un humano u otra especie y es usado para la investigación de fenómenos biológicos y patológicos. Otra definición que algunos sugieren como más adecuada para modelo animal de laboratorio es: “un organismo vivo que puede ser estudiado en su estado

normal o en un estado patológico que pudo haber sido inducido o espontáneo”.

4

Según Jann Hau Los modelos animales se pueden clasificar en tres diferentes tipos:

- Exploratorio
- Predictivo
- Explicativo

Para el estudio de estos tres tipos de modelos, es imprescindible el conocimiento de la anatomía o morfología de los modelos animales, ya que en base a ella se puede explicar un fenómeno en el ser humano o en otra especie. Mientras el modelo exploratorio permite a través del conocimiento de la anatomía, reconocer si un fenómeno ocurre en condiciones normales o si éste se asocia a condiciones patológicas, el modelo predictivo se usa para cuantificar el impacto de un tratamiento, como la toxicidad de un fármaco o de una sustancia química, y el modelo explicativo permite entender la complejidad de un problema biológico.⁴ En conjunto, el uso de estos tres tipos de modelos contribuyen a acercarnos a la realidad de los procesos biológicos y el entendimiento de los mecanismos que en ellos participan.

Además de la clasificación antes mencionada, un modelo animal se puede considerar como homólogo si el fenómeno de estudio se presenta de manera idéntica, tanto síntomas y curso de la condición, a la que se puede presentar en el humano. Por otra parte, el modelo se considera isomórfico si el animal presenta los mismos síntomas que el humano, pero la causa del síntoma difiere

entre el humano y el modelo.⁵ Sin embargo, existen casos donde los modelos no son idénticos a las enfermedades de los humanos, ni presentan los mismos síntomas; estos modelos no se pueden clasificar como homólogos ni isomórficos, por lo que se les llama parciales. Aunque es preferible el uso de modelos homólogos y/o isomórficos, los modelos parciales pueden ser usados para el estudio de ciertos aspectos o tratamientos que pudieran ser eventualmente aplicados en el humano, ya que dependiendo de lo que se requiera estudiar y la pregunta que se desee contestar, se puede emplear un modelo que no necesariamente sea una réplica de una condición o enfermedad humana.⁶

Uso de los modelos animales a lo largo de la historia.

El uso de seres vivos con el fin de adquirir conocimientos data de épocas muy lejanas, incluso anteriores al *Homo sapiens*. Los homínidos mejoraban sus dolencias ya sea por instinto, al igual que otras especies animales, o bien imitando y “aprendiendo” la práctica de algunas de ellas, como son lamer las heridas, succionarlas o presionarlas.⁷ Por otra parte, los hombres primitivos durante la caza aprendieron a cuidar la existencia de recursos al observar el comportamiento animal. Un ejemplo de ello es que llegaron a comprender que no era conveniente cazar una hembra preñada ni a las crías en época de crecimiento. Además, al destazar a los animales que cazaban, se dieron cuenta mediante la anatomía comparada que los animales en general compartían las mismas estructuras internas.⁶

Ya con el surgimiento del *Homo sapiens*, un ser más capacitado para tener ideas y pensamientos muy elaborados, surgieron las creencias de que las

enfermedades se trataban de un castigo debido a fuerzas superiores, que podían tener un origen mágico o religioso. Este hecho tuvo como consecuencia el tratamiento de enfermedades mediante fórmulas basadas en magia e invocaciones religiosas, lo que constituyó la base de muchas de las prácticas médicas durante civilizaciones enteras. De este modo, se dieron interpretaciones fantásticas de los órganos humanos y animales, como el situar la fuente de vida en el hígado o los sentimientos en el corazón, en este caso por el simple hecho de que se acelera su ritmo ante las emociones.^{6, 7}

En el año 450 a.C. en Grecia, Alcmeón de Crotona realizó de manera formal un experimento biológico con el cual demostró la función del nervio óptico, provocando la ceguera a un animal. Así mismo, Hipócrates en el año 300 a.C., realizó una serie de escritos donde se describe una experiencia para comprobar el proceso de deglución, seccionando la garganta de un cerdo al que se le dio a beber agua teñida con un colorante.⁶ En esta misma época aparece Aristóteles, quién en sus obras recopiladas, nos incita a pensar que el estudio de los animales es importante y fructífero. Tal es el caso de "*Historia animalium*", "*De partibus animalium*", "*De motu animalium*", y "*De ambulatione animalium*". En un famoso pasaje del libro "*De partibus animalium*", Aristóteles insiste en que a pesar de que las estrellas son objetos tan dignos de estudio como los animales, la investigación sobre estos, tiene ciertas ventajas dado que podemos obtener una mejor y mayor información sobre ellos ya que están más cerca de nosotros y más relacionados con nuestra propia naturaleza.⁸ Además, en estas obras sienta las bases de la validez de la experimentación con afirmaciones como:

“... en muchos casos, los atributos descritos para distintas especies son similares, tanto en el caballo como en el perro como en el ser humano” y más adelante “los atributos en muchas especies son idénticos y no se observan diferencias”.

En el siglo III a. C., los Ptolomeos fijaron su residencia en Alejandría; ciudad que había sido fundada por el propio Alejandro Magno en el año 322 a.C., y la convirtieron en el más importante centro cultural, científico y médico del mundo antiguo. El fundador de la dinastía creó el museo de Alejandría “*Museion*” con excelentes medios a su disposición, entre ellos, una biblioteca, con miles de obras e instalaciones adecuadas para la disección de cadáveres humanos así como para el estudio de plantas y animales. En el mismo siglo, la anatomía experimentó en Alejandría un importante progreso gracias a los estudios realizados por Herófilo (330-250 a. C.), quien demostró la diferencia funcional entre nervios y tendones. Herófilo también justifica la vivisección que hace Erasístratos (305-240 a.C.) para poder observar el funcionamiento antes de que aparezcan los fenómenos postmortem, con lo que pudo establecer la diferencia entre los nervios sensitivos y los motores en humanos.⁶

Galeno (130-210 d.C.), un gran personaje del imperio Romano, mediante la disección en diferentes especies de animales (cabras, cerdos y monos) mejoró sustancialmente las técnicas de disección. Como resultado de estos estudios, Galeno estableció que las venas provenían del corazón; sin embargo, cometió algunos errores al generalizar las observaciones hechas en otras especies.^{6,7}

Entre los siglos IX y XII hubo un estancamiento de manera general en todas las ciencias, debido a la presión ejercida por la iglesia que destruyó gran cantidad

de escritos. Sin embargo, cabe mencionar que en este periodo se rescataron de la destrucción escritos clásicos de siglos anteriores tales como “*El Código de Breslau*”, escrito por Galeno que consta de treinta y cinco tratados en uno en los cuales se describen disecciones realizadas en el cerdo “animal más parecido al hombre” según puntualiza.

En la edad moderna se dieron avances considerables. Por citar alguno, Leonardo da Vinci (1452-1519) contribuyó al conocimiento de la anatomía comparada mediante el estudio en perros y gatos, dejando un legado único en dibujos de gran precisión y detalles asombrosos. Además investigaciones realizadas en animales por científicos de esta época aportaron conceptos, que contradijeron a los establecidos por Aristóteles y Galeno, como la descripción de la circulación descrita por Mateo Realdo Colombo (1516-1559), o la absorción de los alimentos descrita correctamente por Gaspar Aselli (1581-1626). En Inglaterra, Francis Bacon (1561-1626) afirmó que la experimentación en animales es recomendable para el avance de las ciencias de la salud. En estos mismos años, un estudio en animales realizado por William Harvey (1537-1657) demostró la mecánica del aparato circulatorio, logrando así que se realizara la primera transfusión de sangre de un perro a otro por Richard Lower (1631-1691).⁷

En 1793, un grupo del Museo de Historia Natural encabezado por Georges Cuvier, sitúa la constitución de la anatomía comparada. Para Cuvier la importancia del método comparado residía en que permite la formulación de teorías generales acerca de la organización animal, la principal de las cuales es “el principio de la correlación de las partes orgánicas”. Según Cuvier en la

naturaleza no existen todas las combinaciones de órganos. Así que Cuvier formuló su teoría de los cuatro “tipos zoológicos”, cada uno de los cuales tiene un “plan fundamental” morfológico peculiar que se va modificando en las distintas categorías taxonómicas hasta llegar al género y la especie. La comparación puede establecerse entre los animales que pertenecen al mismo “plan fundamental” pero no entre las que correspondan a “planes” diferentes.⁹

El científico alemán Johannes Muller (1801-1858), consideraba que el fundamento de la fisiología debía ser la observación serena y objetiva de los fenómenos orgánicos. Rechazaba explícitamente la vivisección, por su crueldad y por resultar infructuosa, ya que “la naturaleza enmudece en el potro de la tortura”. François Magendie (1783- 1815), quien compartía la misma situación geográfica que Muller pero no así la misma postura ante el estudio en animales, proclamó que la experimentación es el principal recurso de método fisiológico y que, por lo tanto, la vivisección resultaba indispensable para la obtención de información valiosa de los fenómenos.⁹

Indudablemente los adelantos más recordados gracias al uso de animales de épocas antiguas son los logrados por Edward Jenner en 1798, quién logra obtener la primera vacuna contra la viruela tras la experimentación en varios animales; Pasteur, quien en 1885, obtiene la primera vacuna antirrábica, y los experimentos de Roberto Koch en 1877, quien concluyó que el ántrax puede ser transmitido de un hospedero a otro tras realizar varios estudios en diversos animales, creando así los postulados que lo hicieron merecedor al premio Nobel en el año de 1905.¹⁰ Por su parte, Emil Adolf von Behring indujo inmunidad contra la difteria mediante el suero de un animal infectado, ganando

con ello en 1901 el premio Nobel por su inmunoterapia. Ivan Petrovich Pavlov (1849-1936), quien recibió el premio Nobel en 1912, fue el primero que introdujo el empleo sistemático del llamado “experimento crónico”, es decir, el experimento en animales no lesionados o en animales operados previamente con todas las severas reglas de la asepsia y la antisepsia de las intervenciones quirúrgicas y restablecidos de las consecuencias generales de la propia operación.¹¹ Charles Richet, premio nobel de Medicina y Fisiología de 1913, introdujo el término anafilaxia mediante experimentos con varias toxinas proteicas de origen de animal y vegetal en diferentes animales de prueba. ¹²

En 1919 la inmunología, área relativamente nueva, logró desarrollarse considerablemente gracias al uso de animales. En ese mismo año, mediante experimentación en ratones, Bordet demostró la capacidad bactericida del suero de la sangre de los mamíferos, así como que dicha acción es mediada por dos componentes, uno termoestable, los anticuerpos y otro termolábil, conocido como complemento.²² En 1980, Gordon y colaboradores crearon una nueva técnica para insertar DNA exterior en animales la cual ha sido muy popular para la generación de animales transgénicos aplicada exitosamente en ratón, rata, conejo y en otras especies de animales de laboratorio o de consumo humano.¹³

Una revisión detallada de los experimentos llevados a cabo por los científicos ganadores del premio Nobel de Fisiología y Medicina en el periodo comprendido entre 1996 y 2008, demostró que la mayoría de sus estudios se basaron en el uso de animales de experimentación. A continuación citaré algunos de los casos más relevantes del uso de animales:

En 1996, Peter C. Doherty y Rolf M. Zinkernagel, obtuvieron el premio nobel por sus estudios sobre la inmunidad mediada por células en ratones C57BL/6 y BALB/6.¹⁴ Estos estudios sentaron las bases de la inmunidad celular en mamíferos al demostrar que las células del sistema inmune son capaces de reconocer antígenos gracias a la asociación de los mismos a moléculas de superficie conocidas como complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). El premio Nobel de Medicina y Fisiología de 1997 se otorgó al virólogo y neuropatólogo, Stanley B. Prusiner, quién usó al hámster como modelo experimental para proponer que el prión (del inglés *proteinaceous infectious particle*) era un nuevo principio biológico de infección. Además del hámster, Prusiner demostró la existencia y capacidad infectiva del prion mediante el uso de ratones prión *knock-out*, es decir, ratones en los que se había inactivado el gen codificante para la PrPc (forma normal del prión). A diferencia de los ratones silvestres, los ratones KO no desarrollaban la enfermedad cuando eran inyectados con extractos infecciosos debido a que no expresaban la proteína PrPc endógena que pudiera ser alterada por los priones patógenos.¹⁵

Los premios nobel del 2004 de Medicina y Fisiología, Richard Axel y Linda Buck, descubrieron gracias a sus estudios en ratones los receptores del olor y la organización del sistema olfativo. Por su parte, dos científicos que nacieron en Gran Bretaña y un tercero de origen italiano, Martin Evans, Oliver Smithies y Mario Capecchi, respectivamente, fueron los ganadores del Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2007, por desarrollar la técnica del direccionamiento de genes, que permitió la producción de ratones mutantes con una gran precisión. Los ratones mutantes ó "knockouts", han sido de mucha utilidad permitiendo

estudiar mejor cómo se generan una amplia gama de patologías, desde la enfermedad de Alzheimer hasta el cáncer, entre muchas otras.¹⁶

Como podemos observar el uso de animales en investigación y otras áreas de la ciencia, ha sido y sigue siendo esencial; sin embargo, debemos entender que disponer de ellos acarrea una gran responsabilidad, puesto que diversos estudios han demostrado que el dolor de los animales es también una respuesta emotiva a un estímulo sensorial al igual que en los humanos. En este mismo sentido, otros estudios en mamíferos han demostrado que poseen capacidades cognitivas y un grado de conciencia importante, por lo que existen códigos bioéticos que no son objetivo de este escrito pero que la comunidad científica debe aceptar y llevar a cabo en todos y cada uno de los ensayos de experimentación con animales. Estos códigos se elaboraron principalmente en beneficio de los animales de experimentación al crear conciencia en el investigador acerca del uso adecuado de éstos como modelos de estudio, y derivado de ello facilitando la obtención de datos fidedignos al establecer criterios y lineamientos de trabajo que favorecen la reproducibilidad de los experimentos.

Este escrito se enfoca al uso de animales como modelos para el estudio de enfermedades en mucosas, con la finalidad de facilitar al investigador la búsqueda del modelo adecuado a usar en sus experimentos.

Las mucosas como primera barrera de protección contra enfermedades infecciosas.

Las mucosas son la primera línea de defensa que proveen una barrera física (moco, células epiteliales, cilios, movimiento, etc.), química (pH, enzimas hidrolíticas, etc.) e inmunológica (péptidos antimicrobianos, anticuerpos y células inmunes) contra patógenos o sustancias externas, que degradan y repelen agentes externos¹⁷. Las mucosas cubren los tractos pulmonar, digestivo, urinario, genital, así como el ojo, una delgada capa del oído y los ductos de todas las glándulas exócrinas (Fig 1).

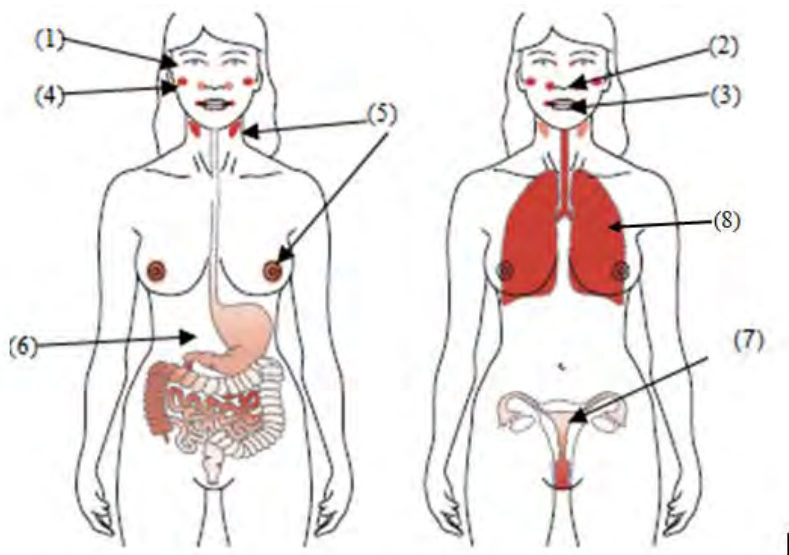


Figura 1. Principales mucosas del ser humano. (1) ojos, (2) nariz, (3) boca, (4) oídos, (5) glándulas, (6) tracto gastrointestinal, (7) tracto urogenital, (8) tracto pulmonar. Modificado de Mucosal immunity and vaccines. Nature Medicine 2005

El tejido linfoide asociado a mucosas (ing. Mucose-associated lymphoid tissue; MALT) es una denominación común dada a una parte muy notable del sistema inmune que tiene tres principales funciones: (a) proteger a las membranas

mucosas contra la colonización e invasión de microorganismos potencialmente peligrosos; (b) prevenir una respuesta contra antígenos degradados derivados de la ingesta de comida y contra microorganismos de la microbiota normal y (c) prevenir el desarrollo de una respuesta inmune potencialmente dañina a los antígenos anteriormente mencionados.¹⁸

Dentro de los principales componentes de defensa que proveen las mucosas se encuentran factores químicos y celulares. Ejemplos de estos factores son las células M, las células presentadoras de antígenos (APC), las células Paneth, los linfocitos intra-epiteliales, las células Cáliz, la proteólisis, acidez gastrointestinal, mucina, enzimas, factores humorales como: lactoferrina, lisozimas, peroxidasa; células fagocíticas, péptidos trébol, colectinas, complemento, histatina, proteínas de alto contenido de prolina, entre otros (Tabla 1).

Tabla 1. Factores químicos y humorales que proveen las mucosas como defensa.

Moléculas	Función
Péptidos antibacteriales	Daño a la membrana
Péptidos trébol	Reparan mucosas
IgA de secreción	Inhibe la adhesión del microorganismo a la mucosa
Colectinas	Proteínas opsonizantes
Proteínas de fase aguda	Opsonización de la bacteria
Inhibidor de LPS	Inhibe la bioactividad de el LPS
Fosfolipasa A2 de secreción	Enzima que perjudica la membrana
Lactoperoxidasa	Produce radicales superóxido dañinos
Lactoferrina	Proteína quelante de Hierro y bactericida
Lisozima	Degrada peptidoglicano (acción antibacterial no enzimática)
Mucina	Previene la penetración de microorganismos al epitelio de las mucosas

Uno de los factores importantes dentro de la inmunidad y que es secretado continuamente es el moco. En el tracto gastrointestinal del humano se secretan

cerca de 10 L de moco por día. Gracias a sus propiedades físicas generadas por su composición química de una gran cantidad de glicoproteínas de diversos pesos moleculares (viscosidad, elasticidad, insolubilidad), el moco confiere protección y representa un importante mecanismo para prevenir la penetración de sustancias externas al epitelio de las mucosas¹⁹ (Fig. 2).

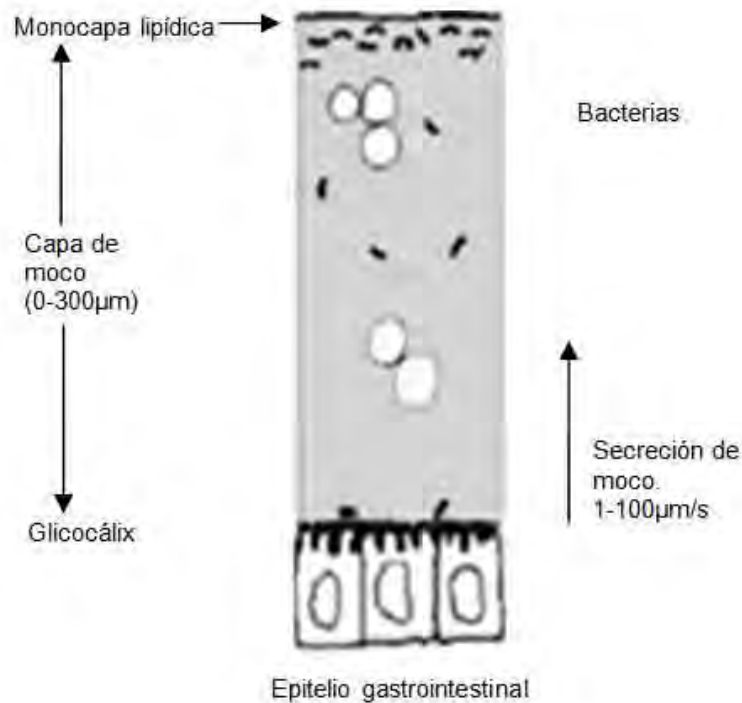


Figura 2. Moco como mecanismo de defensa en mucosas. Modificado de Barrier properties of mucus (Richard A. Cone, y cols, 2009).

Cuando existe un desequilibrio en la regulación de la respuesta inmunológica de las mucosas, éstas pueden ser lesionadas y representar una puerta de entrada a patógenos por el constante contacto con agentes extraños, sobre todo el tracto gastrointestinal y las vías aéreas.^{20,21}

Estas mucosas tienen en conjunto aproximadamente 400 m² de superficie, doscientas veces mayor que la piel.²² Por tal motivo, son el principal sitio de contacto para patógenos, que una vez que vencen las barreras de defensa, llevan a la generación de las enfermedades que más aquejan al humano (respiratorias e intestinales). Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), este tipo de enfermedades se encuentran dentro de las diez principales causas de muerte²³, principalmente en niños, y de incapacidad transitoria en un gran número de adultos.

Modelos animales para la investigación de infecciones en mucosas

Para el estudio de enfermedades infecciosas en mucosas, actualmente se utilizan varios modelos animales cuya elección depende del tipo de estudio a realizar. Los más usados son modelos pequeños como roedores u conejos, y en ciertos casos mucho mayores como son el chimpancé o el cerdo, este último utilizado para algunos casos particulares debido a su gran parecido con el ser humano.

Los roedores han sido el modelo más utilizado en la investigación científica debido a las grandes ventajas que presenta. Su gran capacidad reproductiva ("n" grande), su fácil manipulación y mantenimiento, son solo algunas de las características más sobresalientes de este modelo. Así mismo, en años recientes, ha aumentado el uso de modelos transgénicos, los cuales, son relativamente fáciles de obtener en ratones. Así, actualmente hay disponibles una gran cantidad de ratones transgénicos ofrecidos por compañías encargadas de desarrollar modelos de investigación mediante la regulación de los genes. La modificación genética de los roedores, ha contribuido a la

comprensión de la expresión y regulación de múltiples genes involucrados en una función o vía de señalización celular. Derivado de estudios realizados en estos animales se ha podido identificar una gran variedad de genes relacionados con defectos congénitos, enfermedades degenerativas, susceptibilidad a infecciones y mecanismos biológicos en general tanto en animales como en humanos, abriendo con ello las puertas para el desarrollo de nuevas estrategias de control de enfermedades, incluyendo la terapia génica.

JUSTIFICACIÓN

La elevada frecuencia de enfermedades producidas por diversos agentes infecciosos asociados a las mucosas, hace necesario el desarrollo de estrategias que ayuden a comprender la relación que existe entre el agente causal y el hospedero, así como los procesos involucrados en el curso de la infección. El poseer información detallada sobre los diversos modelos animales que han sido utilizados para el estudio de las diversas enfermedades en mucosas, proporciona una fuente de apoyo para la adecuada selección de un modelo que contenga las características más representativas del desarrollo de la infección y que cumpla las necesidades de cualquier investigador que estudie esta área. La adecuada selección del modelo a utilizar puede llevar al desarrollo de nuevas estrategias eficientes para el tratamiento e inmunoprolifaxis de las enfermedades en humanos. Por esta razón, esta tesis monográfica provee de información relacionada con los modelos animales utilizados en el estudio de diversas enfermedades infecciosas en mucosas y representa una importante herramienta dentro del campo de investigación experimental. Además, se presenta como material didáctico y de apoyo para

profesores, alumnos, y en general para cualquiera que se interese en el campo de la experimentación animal en mucosas.

METODOLOGÍA

El presente escrito fue elaborado a partir de investigación bibliográfica en dos diferentes bases de datos que pueden ser consultados en internet: PubMed y ScienceDirect; además de la búsqueda de información en bibliotecas y hemerotecas del Instituto de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Medicina, y de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM.

La información que se recopiló pertenece a los **diez últimos años** y es sobre los modelos animales más utilizados para el estudio de algunas de las enfermedades en humanos asociadas a mucosas de mayor importancia desde el punto de vista médico y de salud pública. Esta información fue recopilada de acuerdo al diagrama presentado en la figura 3.

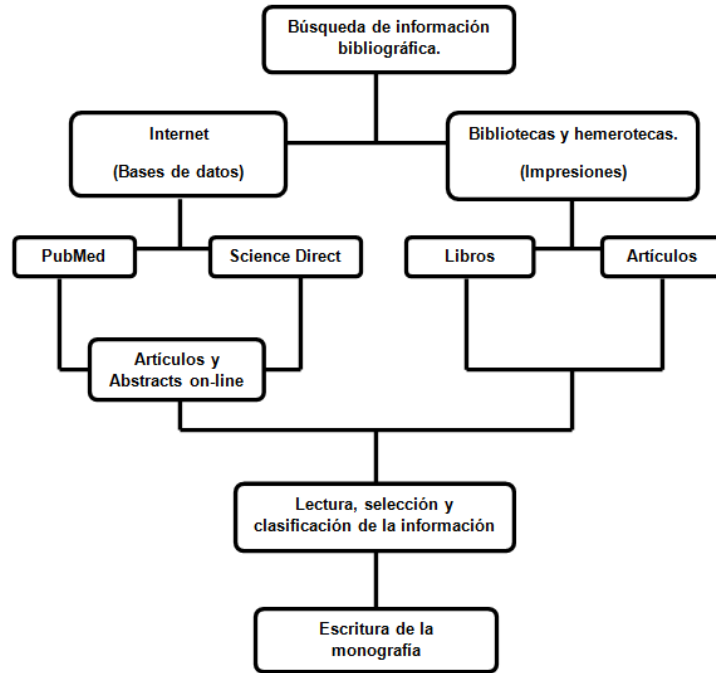


Figura 3. Metodología que se siguió para la selección y clasificación de la información referente a modelos animales en enfermedades en mucosa de los **últimos diez años**.

La información se clasificó en base a los diferentes compartimentos del sistema inmune de mucosas (tractos, oído, boca y ojo), y en algunos casos, en base a las enfermedades más importantes que aquejan al humano en un compartimento en particular. Al final, se incluyeron tablas técnicas de múltiples animales, principalmente roedores, donde se destaca las características de la cepa, las ventajas de su uso y los agentes infecciosos que pueden ser estudiados en cada uno de los modelos.

DESARROLLO DEL TEMA

1. Modelos animales usados para el estudio de infecciones en pulmón.

Asma

Aunque se trata de una enfermedad en su mayoría no infecciosa, en algunos casos cursa con infecciones subsecuentes, además de tratarse de una enfermedad de mucha incidencia en nuestra población, por lo que decidimos incluirla en este trabajo. Los ratones han sido utilizados por más de cien años como principales modelos para el estudio del asma. De estos, las cepas más utilizadas son BALB/cJ, FVB/NJ,²⁴ C57BL/6J y la cepa transgénica A/J (deficientes de C5)²⁵. La cepa BALB/c ha sido ampliamente usada en diferentes áreas tanto farmacológicas como de investigación básica, incluyendo el estudio del efecto de sustancias de origen natural así como organismos con efectos terapéuticos que son utilizados como bloqueadores de los mediadores de la inflamación de vías aéreas en el asma.²⁶ De manera menos frecuente, también se ha utilizado el cerdo de Guinea, el conejo, el perro y el chimpancé. En todos los casos, el asma se induce en los animales por sensibilización con ovoalbúmina como alérgeno (OVA). Gracias a estos estudios en animales, se ha obtenido información de suma importancia en cuanto a la respuesta inmune pulmonar. Por ejemplo, se ha observado que la exposición de los roedores al humo del cigarro aumenta el cambio de respuesta de Th1 a Th2 favoreciendo el desarrollo de asma²⁷. Así mismo, estos modelos han permitido identificar, desarrollar y evaluar el efecto de múltiples fármacos para tratamiento, como es el caso de corticoesteroides altamente lipofílicos, Fluticasona²⁸ y el Furoato de

mometasona.²⁹ Por su parte, ratones C57BL/6 se han utilizado para determinar la exacerbación de la inflamación debido a la deficiencia de Zinc.³⁰

Para el estudio del asma alérgica se recomienda el uso de la rata, pues comparada con otros modelos animales, este modelo de infección muestra muchos rasgos similares a los presentes en humanos que sufren este tipo de asma. Derivado de los estudios en este animal, se ha demostrado que el asma alérgica cursa con gran infiltración celular en el pulmón, así como con la producción de IgE antígeno-específica y una respuesta de tipo Th2 que predomina durante el desarrollo de la enfermedad.³¹

Aspergilosis Pulmonar Invasiva (API)

La API es una enfermedad infecciosa causada por el hongo *Aspergillus fumigatus*. Esta infección se presenta en pacientes inmunodeficientes, en los que causa una mortalidad del 80%. Los modelos animales utilizados para el estudio de esta patología incluye ratas Sprague –Dawley, cerdos de Guinea,^{32,33} ratones BALB/c, ratas albinas RP y ratones C57BL/6³⁴. La infección es inducida por vía intra-traqueal mediante la inoculación de una suspensión de esporas o de conidias. Los animales infectados son mantenidos con una dieta deficiente de proteínas e inmunosuprimidos mediante el uso de Ciclofosfamida³⁵. El principal fármaco utilizado en los años noventa para su tratamiento es la Anfotericina B; sin embargo, éste posee una alta toxicidad y su uso es muy limitado. Gracias a los modelos antes mencionados, se descubrieron nuevos fármacos del tipo de los triazoles como el Voriconazol³⁶, Pozoconazol³⁷, y Ravuconazol³⁸, que son menos tóxicos e igualmente efectivos para el tratamiento de la API. Por otra parte, el uso de conejos

blancos de la cepa Nueva Zelanda ha permitido la identificación de un potente inmunógeno, la Mitogilina, el cual se sobre-expresa durante la API y es un excelente candidato para su uso diagnóstico en pacientes infectados³⁹. Utilizando el mismo modelo, se han realizaron pruebas diagnósticas basadas en el uso de la PCR.⁴⁰ En lo que se refiere a investigación básica y profilaxis, el modelo de API en ratones CF-1 permitió determinar que el receptor de quimiocinas CCR6 juega un papel importante en la respuesta inmune protectora del hospedero,⁴¹ así como también posibles candidatos a vacuna para su administración vía subcutánea.⁴²

Tuberculosis

El agente causal de la tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, fue descrito por Robert Koch en 1882 y a lo largo de la historia ha ocasionado graves repercusiones en la salud pública mundial.⁴³ Aún hoy la tuberculosis pulmonar representa un serio problema de salud pública a nivel mundial, registrándose más de 10 millones de casos nuevos cada año, de los cuales más de 75% corresponde a tuberculosis pulmonar⁴⁴. En América Latina, el número de casos es de 650 mil con 50 mil defunciones anuales.⁴⁵ En México; según la OMS, la tuberculosis es la segunda causa de muerte después de las enfermedades diarreicas, ambas dentro del grupo A que considera a las enfermedades infecciosas y parasitarias.⁴⁶

Desde hace mucho tiempo para el estudio de la Tuberculosis se han utilizado modelos murinos, especialmente ratones BALB/c y C57BL/6. Estos modelos

han sido muy útiles para evaluar la actividad bactericida de múltiples agentes terapéuticos contra la tuberculosis.^{47,48} En ratones BALB/c, se han desarrollado modelos de infección pulmonar que han permitido evaluar la capacidad de muchos antígenos de la micobacteria de conferir protección, permitiendo proponer antígenos candidatos a vacunas en humanos⁴⁹. Además, estudios recientes en estos ratones han demostrado que la co-infección con otros parásitos como *Schistosoma mansoni*, incrementa la susceptibilidad del animal a una infección por *M. tuberculosis*⁵⁰.

A pesar de que el cerdo de Guinea es también un modelo animal muy utilizado para el estudio de la tuberculosis, siempre ha tenido el inconveniente de su alta susceptibilidad, lo que no ha permitido estudiar la respuesta inmune en la etapa crónica de la infección en este animal. Por esta razón Kashino y cols. analizaron las condiciones adecuadas para conseguir un modelo de infección latente, mediante el uso de una cepa de *M. tuberculosis* mutante, auxótrofa a estreptomycin. La bacteria entra en estado de latencia en ausencia del antibiótico, permitiendo la sobrevivencia del animal y la reactivación de la enfermedad de manera controlada. Con base en esto, se pueden realizar estudios de la respuesta inmune y agentes terapéuticos para infecciones crónicas, como ocurre en humanos⁵¹. Ya que la respuesta inmune contra la tuberculosis está muy bien estudiada y reportada en el cerdo de guinea en etapas agudas y ahora crónicas, este modelo animal es uno de los más adecuados para estudios patológicos y moleculares⁵². Además, junto con el conejo de Nueva Zelanda, son los modelos preferenciales usados para evaluar la actividad farmacológica contra tuberculosis, así como estudios relacionados con patogenicidad⁵³.

Cabe mencionar que a pesar de que estos tres modelos, ratón, cerdo de Guinea y conejo, han sido frecuentemente utilizados, estudios de algunas coinfecciones en particular, como es el caso de pacientes con VIH susceptibles a contraer tuberculosis, se han llevado a cabo en primates no humanos tales como monos Rhesus (*Macaca mulatta*) y cinomologus (*Macaca fascicularis*) debido en parte a su gran relación filogenética con humanos y a su bien caracterizada respuesta inmune⁵⁴ (Tabla 2).

Por su parte, estudios realizados en ratas diabéticas Goto Kakizaki (diabetes tipo 2) y ratas KDP (diabetes tipo 1), ha permitido determinar que existe una mayor susceptibilidad a la tuberculosis como consecuencia de esta enfermedad,⁵⁵ siendo este un dato muy importante para el control de la tuberculosis en la población que actualmente padece de diabetes.

Como es sabido, la tuberculosis es una enfermedad mortal cuando se presenta en niños y recién nacidos, por lo que en los últimos años se ha tratado de conseguir un modelo animal que asemeje la enfermedad en etapas tempranas de la vida, pero sobre todo, que refleje la respuesta inmune de un niño, lo que ha resultado en el uso de terneros como modelos de tuberculosis⁵⁶. Sin embargo, al ser animales que requieren más espacio, comida, y en general más gastos económicos, el uso de este modelo se ha visto limitado significativamente.

Tabla 2. Comparaciones del uso de modelos animales comunes en tuberculosis.

Modelo	Susceptibilidad relativa a <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Disponibilidad de reactivos	Requerimientos de espacio en laboratorio y costo	Usos experimentales más comunes
Ratón	Baja	Extensa	Relativamente pequeño	
Conejo	Muy baja (se prefiere el uso de <i>Mycobacterium bovis</i>)	Moderada	Relativamente grande	Inmunología, Farmacología y patogénesis
Cerdo de Guinea	Muy alta	Relativamente baja	Moderado	Eficacia de vacunas, transmisión vía aérea, patogénesis y en
Primates no humanos	Alta	Extensa	Grande	inmunodeficiencia con retrovirales.

Influenza

La gripe, entre ellas la de tipo influenza, es una infección vírica que afecta principalmente a la nariz, la garganta, los bronquios y, ocasionalmente, los pulmones. La infección dura generalmente una semana y se caracteriza por la aparición súbita de fiebre alta, dolores musculares, cefalea y malestar general importante, tos seca, dolor de garganta y rinitis.⁵⁷ El virus se transmite con facilidad de una persona a otra a través de gotículas y pequeñas partículas expulsadas con la tos o los estornudos. La gripe suele propagarse rápidamente en forma de epidemias estacionales.⁵⁷ La mayoría de los afectados se recuperan en una o dos semanas sin necesidad de recibir tratamiento médico. Sin embargo, en niños pequeños, personas de edad y personas aquejadas de otras afecciones médicas graves, la infección puede conllevar graves complicaciones subyacentes, provocando neumonía o incluso la muerte.⁵⁷

A finales de Marzo del año en curso, en México se presentó de manera inusual un aumento de infección respiratoria grave que se intensificó en las primeras semanas de abril. Del 17 al 28 de abril se reportaron 1551 casos sospechosos de influenza con neumonía grave y 7 muertes confirmadas que involucran al virus. El agente infeccioso que provocó estos daños según reportan laboratorios de América del Norte se trata del virus de la influenza porcina tipo A (H1N1). Debido a su expansión a varios países del mundo la OMS declaró la fase 5, y subsecuentemente la fase 6, de alerta epidémica la cual se caracteriza por la propagación del virus de persona a persona al menos en dos países de una región de la OMS. Aunque la mayoría de los países no se ven afectados en esta fase, la declaración de estas fases es un indicio claro de la inminencia de una pandemia y de que queda poco tiempo para organizar, comunicar y poner en práctica las medidas de mitigación planificadas.⁵⁸

Gracias a estudios en los modelos animales de influenza se ha obtenido valiosa información que se puede utilizar para la prevención y tratamiento de la enfermedad. El modelo más adecuado para el estudio de la influenza son los hurones, ya que la enfermedad se presenta de manera muy similar a como se presenta en el ser humano. La limitante en el uso de este modelo, es la falta de reactivos en comparación con los existentes para ratas y ratones, y además, la dificultad de mantener a una gran cantidad de hurones en condiciones experimentales⁵⁹.

A pesar de que los modelos murinos no son los mejores animales para el estudio de la influenza, los ratones BALB/c y el cerdo Guinea son los más

utilizados en la actualidad, y la información obtenida en ellos ha permitido determinar los mejores tratamientos contra la infección, incluyendo los antivirales Cyanovirin-N (CV-N),⁶⁰ Rimantadina, Amantadina,⁶¹ Rivavirin,⁶² Viramidina y Oseltamivir⁶³⁻⁶⁴, siendo esto un claro ejemplo de la gran importancia que tiene el uso de animales como modelos biológicos para el control de enfermedades. Un resumen de los modelos animales más usados para el estudio de la infección con las diferentes cepas de influenza es mostrado en la Tabla 3, incluyendo la cepa H1N1 de la pasada epidemia que azotó a México y ahora está distribuida por todo el mundo.

Tabla 3. Modelos animales para el estudio de diferentes cepas de influenza.

MODELO ANIMAL	AGENTE INFECCIOSO	REFERENCIA
Cerdo Guinea	H5N1	65
Macaco Rhesus chino	H5N1	66
Cerdo Guinea	H5N1	
Cerdo Guinea	H3N2	67
Cerdo Guinea	H1N1	
BALB/c	Virus tipo A	68
	HKx31 subtipo de	69
C57BL/6 (B6)	H3N2	
BALB/c	H3N1	70
BALB/c	H5N1,	
BALB/c	H1N1,	71
BALB/c	H3N2	
		72
BALB/c	A/Mem/1/71(H3N1)	
		73
Hurones	A/WSN/33 (H1N1)	
	Influenza	
	A/Wuhan/359/95	74
Rata cotton	(H3N2)	

Modelos animales usados para el estudio de infecciones en el oído.

La otitis media no se considera un problema serio de salud, a pesar la pérdida temporal del sentido del oído. Sin embargo, cuando se presenta de manera crónica o recurrente, puede llevar a la pérdida total de la audición. El animal que se usa con mayor frecuencia como modelo de otitis media es el cerdo de Guinea Hartley (albinos).^{75,76} Además del cerdo de Guinea, las ratas Sprague-Dawley^{77,78} y Wistar,⁷⁹ se han empleado de manera frecuente para el estudio de Miringosclerosis y timpanosclerosis⁸⁰. Estos estudios han involucrado la inducción experimental de infecciones por inoculación en el oído de diferentes bacterias como son *Streptococcus pneumonia* tipo 3^{75,81,82}, *Pseudomona aeruginosa*⁸³, *Haemophilus influenza*⁸⁰ y *Streptococcus pyogenes*.⁸⁴

Otros animales utilizados para el estudio de otitis media son los conejos, chinchillas^{85,86} y gerbos mongolianos,^{87,88} estos dos últimos considerados como de los mejores modelos animales para el estudio de enfermedades en el oído, debido a que tienen de manera natural una baja incidencia de otitis media⁸⁹. El gerbo mongoliano además puede ser usado para el estudio de colesteatoma, ya que el oído medio del gerbo está cubierto por una membrana epitelial muy similar en tipo celular a la mucosa del humano y a la del cerdo de Guinea.⁹⁰ En la literatura son pocos los casos que reportan el uso de modelos murinos para el estudio de enfermedades del oído.⁹¹

Modelos animales usados para el estudio de infecciones en el ojo.

Los modelos animales para el estudio de infecciones en los ojos no son muy variados, ya que generalmente se usan sólo para determinar el efecto de nuevos fármacos y extractos vegetales, y casi no existen estudios sobre la patología subyacente ni los mecanismos inmunes involucrados en la resolución de las infecciones. De acuerdo a la revisión realizada, la mitad de los reportes sobre estudios de infecciones en ojos (bacterianas, hongos y virales) utilizan como modelos animales al conejo (albinos o blancos Nueva Zelanda), y la otra mitad a ratones y ratas. En cuanto a ratones, la cepa más usada es la C57BL/6, seguida de la cepa BALB/c. Una décima parte de los trabajos reporta el uso de otras cepas de roedores, entre los cuales se encuentran los ratones (ApoE^{-/-}) 2, A/J, NMRI, C57BL/10, C57BL/6J, TLR2^(-/-), TLR4^(-/-), NIH Swiss, Stat1^(-/-), las ratas Wistar, diabéticas Tipo I, Sprague Dawley, Lewis, así como hámster Chino, cerdo de Guinea, y gerbos mongolianos. Fig. 3

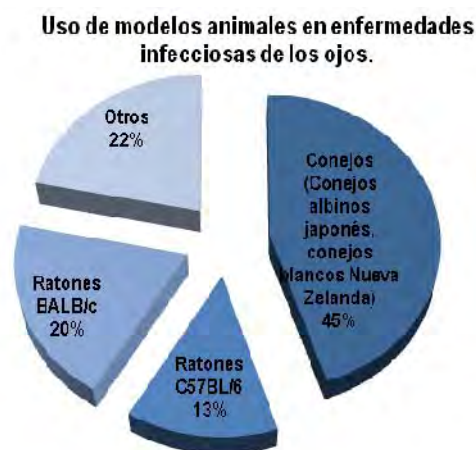


Figura 3. Porcentaje de artículos revisados que reportan los diferentes modelos animales utilizados.

Existen múltiples agentes infecciosos que provocan enfermedades en el ojo, por lo que es de suma importancia la adecuada elección de modelo animal para la infección particular a estudiar. En la tabla 4, se enumera algunas de las enfermedades y sus agentes etiológicos que se han estudiado usando el conejo como modelo, mientras en la tabla 5, se enlista los modelos animales que se han usado para el estudio de las enfermedades en el ojo. Cabe mencionar, como se dijo anteriormente, que todos estos estudios se han hecho para evaluar el efecto de diversos fármacos sobre esas infecciones, y que muchos de los estudios sobre ojo en conejo son llevados a cabo para determinar la irritabilidad, y con ello el nivel de tolerancia, a productos de belleza, insecticidas y cosméticos en general.

Tabla 4. Agentes infecciosos y enfermedades estudiadas principalmente en el conejo como modelo animal.

AGENTE INFECCIOSO	ENFERMEDAD	REFERENCIA
<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmosis ocular	92
<i>Candida albicans</i>	Micosis Queratitis Endoftalmitis	93,94, 95, 96
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Endoftalmitis	97
<i>Fusarium solani</i>	Queratitis	98, 99,100
Mycobacterium	Infección	101, 102
<i>Serratia marcescens</i>	Queratitis	103
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Queratitis	104,105,106,90, 107 108, 109,110, 111,112
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Queratitis	113, 114, 103
<i>Bacillus cereus</i>	Endoftalmitis	115, 116
<i>Enterococcus faecalis</i>	Endoftalmitis	117
<i>Staphylococcus aureus</i>	Queratitis intraestromal Endoftalmitis	96, 97, 103, 118, 119, 120 121,122,123
Staphylococcus aureus resistente a meticilina	Endoftalmitis Queratitis	96,124, 125, 126
<i>Staphylococcus epidermides</i>	Queratitis intraestromal	96, 105,127, 128, 129 130, 131 132, 133, 134
Toxina de <i>Escherichia coli</i>	Queratitis	135
Adenovirus	Infección nosocomial	136,137,138,139
HSV-1	Corioretinitis Queratitis herpética	140, 141, 142

Tabla 5 Modelos animales y agentes infecciosos de enfermedades del ojo.

MODELO ANIMAL	AGENTE INFECCIOSO	ENFERMEDAD	REFERENCIA
	<i>Candida albicans</i>	Queratitis	143
	HSV-1	Queratitis Patogenicidad	144, 145, 146, 147, 148
	RSV	Patogénesis	149
Ratones BALB/c	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Infección	150
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmosis ocular	151
	<i>Mycobacteria tuberculosis</i>	Uveitis	152
	<i>Adenovirus</i>	Queratitis	153
Ratones C57BL/6J	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Endoftalmitis	154
Ratones C57BL/6J Apo (-/-)	HSV-1	Herpes ocular	155, 156
	HSV-1	Estudio de patogenicidad, Queratitis	157, 158
	<i>Citomegalovirus</i>	Patogénesis de Retinitis	159
Ratones C57BL/6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Queratitis	160
	<i>Onchocerca volvulus</i>	Onchocerquiasis ocular	161
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmosis ocular durante la vida fetal	142, 162, 163
Ratas	<i>Acanthamoeba</i>	Queratitis	164, 165, 166
Cerdo de Guinea	<i>Clamidiae caviae</i>	Infección conjuntival	167
Hamster chino	<i>Acanthamoeba castellani</i>	Queratitis	168, 169
Ratones NMRI	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Chagas	170

Modelos animales usados para el estudio de infecciones gastrointestinales.

El aparato digestivo frecuentemente se ve afectado por una extensa variedad de virus, parásitos y bacterias. Las enfermedades que principalmente se presentan dependen de diferentes factores tales como alimentación, condiciones de higiene, estados socioeconómicos, edad, sexo, entre otros.

Las enfermedades gastrointestinales inflamatorias (IBD: Immflammatory bowel diseases) son desordenes crónicos inflamatorios del tracto gastrointestinal que se deben a la colonización de algunos patógenos, a la dieta y factores genéticos de los individuos.¹⁷¹ Los subtipos más frecuentes de estas enfermedades son la colitis ulcerativa (UC), la cual se limita a la capa superficial del colon con una alta producción de citocinas Th2 tales como la interleucina (IL) -13 y IL-14, y la enfermedad de Crohn, un desorden inflamatorio intestinal que se puede presentar a lo largo de todo el intestino y que se caracteriza por una alta producción de citocinas tipo Th1.¹⁷² El estudio del proceso infeccioso en Crohn ha permitido extrapolar resultados a infecciones intestinales con clara tendencia a respuestas inflmatorias exacerbadas con perfil Th1.

Estudios realizados en ratones KO's para IL-10(-/-) con colitis crónica, demostró la efectividad del tratamiento con Tetomilast –supresor de citocinas proinflamatorias de monocitos-, promocionando su uso como una nueva droga para el tratamiento de IBD.¹⁷³ Un modelo de UC crónica con características muy similares a la UC del humano ha sido sugerido por Hajj Hussein IA, quien

usa ratas Sprague-Dawley inoculadas intracecalmente con *E. coli* enteropatógena en combinación con iodoacetamida para obtenerlo.¹⁷⁴

Como se mencionó anteriormente, las enfermedades relacionadas con las mucosas dependen de muchos factores, de los cuales uno de los más importantes es la colonización por organismos patógenos. Por tal motivo, es muy importante el estudio de los mecanismos de invasión presentes en estos organismos, así como de la respuesta de las mucosas ante su presencia, a través de estudios en modelos *in vivo* que reproduzcan la infección de la manera más cercana a la natural.

A continuación se citarán algunos patógenos que de manera frecuente afectan la salud del ser humano al infectar la mucosa gastrointestinal y se darán ejemplos de los modelos animales comúnmente utilizados para su estudio.

Infecciones bacterianas

Helicobacter pylori

La bacteria *Helicobacter pylori*, la cual provoca una de las infecciones estomacales más comunes en humanos en todo el mundo, es considerada como un carcinógeno tipo I y la segunda causa más común de muertes relacionadas al cáncer.¹⁷⁵ Según la OMS, ocurren 800,000 muertes por año debidas al cáncer gástrico, de las cuales entre 50 y 70% se asocian a infecciones con *H. pylori*.¹⁷⁵ A pesar de ello, aún se desconocen los mecanismos de patogenicidad de la bacteria responsable de la actividad crónica inflamatoria en la mucosa gástrica, que culmina con el desarrollo del cáncer gastrointestinal.

El uso de animales para el estudio de la infección con *H. pylori* es indispensable para entender las bases moleculares que participan en el desarrollo de la infección y en algunos casos del cáncer. El uso de monos, perros y hasta roedores, ha generado información valiosa que facilita la investigación sobre esta infección. Así, se ha estudiado la relación que existe entre la persistencia de *H. pylori* en el estómago y la formación de úlceras gástricas en ratones C57BL/6J,¹⁷⁶ el desarrollo de gastritis autoinmune como consecuencia de la infección y las problemáticas asociadas a la gastritis crónica debido a esta bacteria en ratones BALB/c^{177,178}, y el efecto del género en la infección utilizando el gerbo mongoliano.¹⁷⁹

Hasta antes del 2005, el gerbo mongoliano fue considerado el mejor modelo de infección por *H. pylori*; sin embargo, la escasa información genética disponible para estos animales, limitaba la investigación de los mecanismos involucrados en la infección¹⁸⁰. A pesar de ello, los estudios enfocados en el uso del gerbo como modelo de carcinoma producido por *H. pylori*¹⁸¹ fueron de mucha utilidad para evaluar el efecto de la deficiencia de hierro y de vitaminas antioxidantes en el curso de la infección. Dichos resultados demostraron que el hierro es indispensable para la infección y su persistencia, y que las vitaminas antioxidantes provocan mayor daño a la mucosa gástrica, cuando está colonizada por la bacteria.¹⁸² Como se mencionó, este modelo también fue utilizado para observar el efecto del género sobre la colonización de la bacteria en la mucosa, demostrando que las hembras presentaban un factor de riesgo más elevado que los machos de desarrollar carcinomas asociados a la infección con *H. pylori*. Con base a estos resultados, otros estudios han utilizado al gerbo, y preferencialmente hembras, como modelo para cáncer¹⁸³,

aunque algunos investigadores ponen en duda el uso del modelo para el estudio de adenocarcinoma.^{184,185}

Salmonella y Campilobacter

La *Salmonella* es un bacilo móvil enteropatógeno gram negativo, agente causal de diferentes síndromes clínicos, como la gastroenteritis, fiebre entérica, bacteremia, infecciones extraintestinales y estados crónicos asintomáticos.¹⁸⁶

Los modelos animales varían de acuerdo a los síndromes clínicos, por ejemplo, para el estudio de enteritis son usados los terneros, mientras ratones C57BL/6 pre-tratados con estreptomicina^{187,188,189} y pollos, son usados para estudios de colonización¹⁹⁰. Para determinar la importancia de la función inmune y defensas del hospedero al estar expuestos a algunas droga, se han utilizado ratones C3HeB/FeJ.¹⁹¹ Las ratas Wistar se han utilizado para identificar mecanismos de la hemorragia gástrica, ulceración por el estrés oxidativo y liberación de histamina.¹⁹² En un estudio comparativo entre ratones BALB/c silvestres y deficientes en D2Nramp1 infectados con *Salmonella enterica*, se observó que a diferencia de los ratones silvestres, los deficientes desarrollaron enteritis con diarrea, síntoma común de esta enfermedad en humanos, obteniéndose así un modelo de enterocolitis que reproduce mejor la infección natural.¹⁹³

Junto con *Salmonella*, *Campilobacter jejuni* es otra de las especies de bacterias que constituyen un riesgo significativo para la salud humana pues son principales causas de enteritis. Esta bacteria es muy común encontrarla en animales de granja, incluyendo roedores, y en algunos casos en aves.¹⁹⁴ La ruta más común de infección en humanos es a través del consumo de pollo

contaminado. Los modelos animales utilizados para el estudio de esta enfermedad se basan en el uso de algunas aves como los pollos, en los cuales se han podido determinar las diferencias en la respuesta inmune producida por cepas de salmonella con respecto a cepas de *C. jejuni*.¹⁹⁵ Otros estudios muestran que en particular los pollos de entre 2 y 14 días de edad, desarrollan una respuesta inflamatoria en mucosas de manera controlada, inducida por *C. jejuni*.^{196,197} Estudios llevados a cabo en ratones son menos frecuentes. Ejemplos de ellos son los estudios realizados en ratones C57BL/6^{Nramp1-/-} y C57BL/6^{myd88-/-}, en los que se observó que la deficiencia de Nramp1 y de la activación de las células inmunes a través de TLRs incrementa la susceptibilidad a la infección, demostrando de esta manera que los ratones deficientes de myd88 y Nramp1, pueden ser buenos modelos para el estudio de infecciones por *C. jejuni*¹⁹⁸, como se observó para salmonela. Otros roedores usados como modelos para el estudio de la colonización y de la enteritidis causada por esta bacteria son los ratones de la cepa C57BL/5 IL-10(-/-) y LF-SCDI C3H.^{199,200}

Vibrio cholerae

Vibrio cholerae existe principalmente como un organismo de vida libre en el ambiente. Las cepas patógenas, sin embargo, son capaces de colonizar el intestino delgado humano y liberar la toxina del cólera, resultando en la secreción de diarrea que puede ser mortal en ausencia de un tratamiento adecuado. *V. cholerae* es único entre los patógenos bacterianos diarreicos con capacidad para provocar pandemias en todo el mundo.²⁰¹

El modelo más utilizado para el estudio de la patología, factores de virulencia así como para profilaxis y tratamiento del cólera es el ratón CD-1 lactante (1-5

días de edad). El ratón CD-1 lactante se ha utilizado desde estudios para evaluar el efecto farmacológico de sustancias naturales como es el caso de los polifenoles de la manzana inmadura; que disminuyen la acumulación de la toxina del cólera así como la inhibición de la misma,²⁰² o la actividad de la respuesta inmune en mucosas de fármacos como NeutropionTM y FK506 ambos potenciadores de la respuesta inmune²⁰³ o hasta para determinar posibles el tratamientos contra del cólera.²⁰⁴ Con el uso del ratón CD-1 en conjunto con el conejo Nueva Zelanda se ha determinado que *V. cholerae* representa una amplia población heterogénea de las que pocas tienen características patógenas siendo los serogrupos 01 y 0139 las cepas relativamente más virulentas que actualmente son las más utilizadas en la investigación. Con estos conejos y ratones se han realizado estudios de histopatología,²⁰⁵ se han identificado de genes de proteínas receptoras a la toxina del cólera,²⁰⁶ así como proteínas necesarias para la virulencia,^{207,208} y el proceso inflamatorio presente en la infección.²⁰⁹ Pocos estudios han utilizado diferentes animales tal es el caso del uso del ratón C3H/HeJ ya que tiene una respuesta inmune deficiente a la endotoxina bacteriana,²¹⁰ así como otros animales utilizados como los ratones BalB/c y las ratas Sprague Dawley.^{211,212}

Otras

Dentro de los modelos animales de infecciones bacterianas gastrointestinales menos frecuentes se encuentran: el cerdo para infecciones causadas por *E. coli*,^{213,214} y el hámster y los ratones BALB/c para el estudio con *Clostridium sp.*^{215,216,217} Por su parte, los ratones FVB, y en pocos casos el cerdo de Guinea, han sido utilizados para el estudio de enfermedades gastrointestinales infecciosas debidas a *Listeria monocytogenes*.^{218,219}

Infecciones parasitarias

Protozoarios: Amibiasis, Giardia y Criptosporidium

Entamoeba histolytica es un parásito protozoario que infecta al humano y es el agente causal de la colitis amibiana y en algunos casos del absceso hepático amibiano (AHA). Esta parasitosis está íntimamente relacionada con problemas de higiene, contaminación ambiental y marginalidad, por lo que posee una amplia distribución en la población de países en vías de desarrollo. Se le considera como una de las principales causas de morbi-mortalidad por parásitos intestinales.²²⁰ A pesar de múltiples estudios, en la actualidad no existe un modelo animal que reproduzca en su totalidad el ciclo de vida de este parásito en el humano. En esta recopilación de información se observó que existen modelos animales que reproducen la enfermedad pero no así el ciclo del parásito.

La obtención de lesiones intestinales ha sido muy compleja y difícil en comparación de las lesiones hepáticas. Por esta razón, no se ha podido reproducir la infección de manera natural en ningún modelo animal. Sin embargo, los modelos en los que se ha intentado reproducir la enfermedad incluye a ratones, cerdos de Guinea y ratas (hace varias décadas atrás se emplearon también perros y gatos), información presente en revisiones realizadas para comparar los modelos animales utilizados.²²¹ Sin embargo, en el laboratorio en el cual desarrollo esta tesis, se identificó una cepa de ratón que es altamente susceptible a la infección por amibas en el ciego intestinal

(Gosh y cols, 1994). Este modelo es actualmente el más usado para el estudio de la patología, inmunología, e inmunidad protectora contra la colonización e invasión por *Entamoeba histolytica*. Los ratones de cepa C3H/HeJ poseen una mutación puntual en el TLR4 que les impide responder a LPS.^{222, 223, 224,}

En contraste, el absceso hepático amibiano, que es una forma de amibiasis extraintestinal, se ha podido reproducir desde hace muchos años utilizando como modelo el hámster dorado y los gerbos. Estudios recientes utilizando este modelo, permitieron determinar la generación de un gran infiltrado celular inflamatorio durante el desarrollo de la patología y la participación de las células inmunes en el daño tisular, (particularmente neutrófilos). De la misma forma como sucede en otras infecciones, los modelos animales han permitido demostrar que bajo ciertas condiciones, la respuesta inmune descontrolada puede contribuir al daño tisular (Olivos y Carrero 2008). Además de los hámsteres y gerbos, otros modelos animales usados para el estudio de la amibiasis hepática son ratones C57BL/6,²²⁵ ratas mastomy,²²⁶ ratas albinas²²⁷ y ratones SCID.²²⁸

La giardiasis es una infección intestinal de humanos, causada por el parásito protozoario *Giardia lamblia*. En la mayoría de los casos, esta infección es asintomática. En niños bien nutridos y en personas adultas suele pasar totalmente inadvertida. Esta enfermedad se presenta casi de forma exclusiva en niños desnutridos e inmunosuprimidos y puede complicarse pasando de una simple diarrea a un síndrome severo de mal absorción. *G. lamblia* es un protozoario parásito que habita el intestino delgado de los seres humanos y de

muchos otros vertebrados y es una de las más comunes causas de diarrea en todo el mundo.²²⁹

Para el estudio de la Giardiasis, el modelo más utilizado es el de los ratones de la cepa C57BL/6J, donde se han realizados estudios de respuesta inmunológica, patología, aumento de susceptibilidad a otras enfermedades parasitarias, y estudios de parasitosis múltiple.^{230,231,232} Recientemente, se describió un nuevo modelo basado en el uso de ratones C57BL, con fondo 6N²³³, sin embargo, es poco lo que se sabe de este modelo y muchos investigadores prefieren seguir usando la cepa C57BL/6. Otros modelos usados pero con menos frecuencia son los ratones BALB/c, C3H/eJ y los gerbos. En estos modelos se han realizado estudios de patología, inmunidad del hospedero, estudios de parasitosis múltiple, y además, estudios del uso de probióticos para disminuir la infección por giardiasis.^{234,235, 236,237}

La criptosporidiasis es una enfermedad causada por el parásito intestinal *Cryptosporidium parvum*. Esta infección generalmente se presenta en niños de países en vía de desarrollo, sin embargo, actualmente a cobrado mucha importancia debido a la frecuencia con la que se presenta en pacientes inmunosuprimidos, como el caso del SIDA.²²⁶

Diferentes modelos animales han sido empleados para determinar los mecanismos involucrados en la infección por *C. parvum*, sin embargo, el modelo más reportado en la literatura es el de los ratones pertenecientes a la cepa C57BL/6J^{238,239} y BALB/c^{240,241}. Los ratones utilizados para este modelo, que en su mayoría son organismos neonatos y/o inmunosuprimidos, son infectados con ooquistes por vía oral. Los estudios más frecuentes que se

hacen en estos animales están dirigidos a determinar la eficacia de algunos fármacos en contra de *C. parvum*^{242,243,244}

Nemátodos: tricuriasis, ascariasis y uncinarias

La ascariasis y tricuriasis son de las parasitosis más comunes en humanos. Ambas son fácilmente transmitidas cuando las condiciones de higiene son insuficientes, y los síntomas generalmente dependen de la carga parasitaria intestinal (menos de 10 gusanos la infección es asintomática). En el caso de la tricuriasis, causada por el gusano *Trichuris trichiura*, las infecciones masivas se caracterizan por diarrea crónica y profusa con sangre y moco, con dolores abdominales y prolapso rectal. La infección puede resultar en la muerte si no es tratada a tiempo.²³³ *Trichuris muris* es un parásito natural intestinal de ratones que ha sido utilizado como un modelo de laboratorio para el estudio de la infección causada por *T. trichiura*. La transmisión de *T. muris*, como en el caso de *T. trichura*, ocurre vía oral-fecal por la ingestión de huevos infectivos.²⁴⁵ En general, los animales utilizados como modelos en el estudio de tricuriasis son ratones AKR, donde se ha observado que los animales son susceptibles a la infección y pueden ser un modelo de infección crónica que han permitido observar el efecto homeostático que se presenta durante este tipo de infección. Los ratones BALB/c y C57BL/6, se han utilizado mucho en los estudios de tricuriasis ya que se consideran animales no susceptibles a la infección.^{246,247}

Con respecto a la áscaris, causada por *Ascaris lumbricoides*, la sintomatología puede incluir fiebre, silibancias, tos, esputo sanguinolento, vómitos, erupción de la piel, dolor de estómago, y en algunos casos escasos, la muerte por oclusión de las vías respiratorias con las larvas migratorias. Pocos estudios de esta

parasitosis se han realizado en animales, pero en esos casos, se han observado las formas de migración de la larva del intestino hacia órganos internos como el hígado finalizando en pulmones, también se han utilizado modelos animales para explicar la patogénesis que se presenta así como la respuesta inmune que el hospedero levanta ante estos parásitos. Principalmente se utilizan roedores como son los gerbos, ratones BALB/c y los C57BL/6J, siendo estos últimos los más susceptibles a la infección. En estos estudios siempre se ha utilizado a los ratones CBA/Ca como controles, ya que es una cepa resistente a la infección por áscaris. Cabe mencionar que *Ascaris suum* es el parásito que infecta a cerdos y por lo tanto también es muy utilizado para la investigación como modelos de *A. lumbricoides*.^{248,249,250}

Otros de los parásitos intestinales de importancia médica son las uncinarias, que incluye a los gusanos *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*, nematodos del suelo causantes de la anquilostomiasis en el hombre. Como son hematófagos, causan una morbilidad significativa en la población, principalmente infantil, en la forma de anemia crónica y malnutrición proteica.

Estudios de la infección con *A. duodenale* y *N. americanus* se han realizado en el hámster y en el perro, principalmente con el fin de obtener información sobre la selección de antígenos del parásito que pudieran ser utilizados en el desarrollo de vacunas, pero también para la búsqueda y evaluación de nuevas terapias antihelmínticas.^{251,252,253,254,255,256,257}

Platihelminthos: *Teniasis*

Taenia solium es un parásito platelminto de la clasificación de cestodos siendo su único huésped el humano. *Taenia* habita el intestino delgado y generalmente sus síntomas son mínimos aunque se han descrito trastornos gastrointestinales. Los huevos de *T. solium* si son ingeridos por el hombre se pueden convertir en cisticercos.²⁵⁸ Tiene una distribución mundial pero existe una mayor incidencia en países en vías de desarrollo. La cisticercosis tiene como principales modelos animales al cerdo²⁵⁹ y ratones BALB/c²⁶⁰ este último en el cual se ha estudiado una forma de cisticercosis intraperitoneal causada por una tenia de zorros, llamada *T. crassiceps*. Este modelo entre otras cosas, ha permitido determinar diferencias de susceptibilidad en sexos a la infección y asociar la protección con la inducción de una respuesta inmune tipo Th1. Por su parte, el hámster siriano y el gerbo mongoliano, han sido empleados para estudios de teniasis forma adulta del parásito en el intestino. Hasta el momento, no se ha descrito un modelo animal reproducible y adecuado para el estudio de la neurocisticercosis, el cual es muy ambicionado.

Virales

Rotavirus y norovirus, adenovirus y astrovirus.

Rotavirus es uno de los principales patógenos causantes de hospitalización asociada a diarrea en niños de entre 3 y 5 años.²⁶¹ Los síntomas que preceden a la diarrea, son fiebre, vómitos y náusea.²⁴⁹ El cerdo libre de gérmenes, es el modelo más usado para el estudio de rotavirus.²⁶² En este modelo se han llevado a cabo múltiples estudios sobre la respuesta inmune innata, profilaxis y respuesta inmune específica^{263,264,265,266} Este modelo fue muy importante para obtener evidencia de que el rotavirus humano puede

provocar viremia e infecciones en vías respiratorias²⁶⁷. Otro modelo animal ampliamente utilizado para el estudio de la infección causada por rotavirus es el ratón de la cepa BALB/c, en el que se ha logrado establecer viremias nasal y rectal, permitiendo con ello estudiar la respuesta inmune que se presenta en mucosas frente a una infección por este tipo de virus .^{268,269,270,271,272}

Otros virus que afectan el tracto gastrointestinal son los norovirus, adenovirus y astrovirus, que principalmente son estudiados en modelos murinos, como la cepa de ratones SW,²⁷³ así como en cerdos libres de gérmenes²⁷⁴

Modelos animales usados para el estudio de infecciones genitourinarias.

Infecciones en tracto urinario.

Normalmente la orina es estéril y contiene líquidos, sales y productos de desecho. No contiene bacterias, virus ni hongos. La infección se produce cuando los microorganismos, generalmente las bacterias del tracto digestivo, se adhieren y se multiplican en la uretra.

Los principales modelos utilizados en el estudio de estas infecciones son roedores de las cepas BALB/c, C3H/HeJ, C3H/HeOuj y ratas Wistar^{275,276,277,278,279} aunque también existen reportes del uso de la oveja merina.^{280 y 281} Debido a que la mayoría de estas infecciones son causadas por la bacteria *Escherichia coli*, estos modelos usan a esta bacteria como principal agente infeccioso.^{282, 283}

Por otra parte existen modelos animales utilizados para el estudio de las infecciones en vías urinarias causadas por otros agentes patógenos como: *Ureoplasma parvum*,²⁸⁴ *Klebsiella pneumoniae*,²⁸⁵ *Enterococcus faecalis*,^{286,287} *Staphylococcus aureus*,²⁸⁸ *Leptospira interrogans*^{289,290} y *Proteus mirabilis*,^{291,292}. El resumen de estos modelos se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Modelos animales y agentes infecciosos de enfermedades urinarias.

AGENTE CAUSAL	MODELO ANIMAL
<i>Escherichia coli</i>	Ratones BALB/c Ratones C3H/He Ratones C3H/HeOuj Ratas Wistar Ovejas Merino
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ratones C3H/HeJ Ratones C3H/ HeN Ratones C57BL/6 Ratas Wistar
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ratones C3H/HeJ Ratones C3H/ HeN Ratones C57BL/6
<i>Leptospira interrogans</i>	Ratas Wistar
<i>Proteus mirabilis</i>	Conejos NZW
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ratas Wistar
<i>Ureoplasma parvum</i>	Ratas F433

Infecciones en genitales

Las infecciones por *Chlamydia trachomatis* son prevalentes en casi todo el mundo y los casos reportados por este protozoario han tenido un aumento considerable. Por tal motivo este patógeno es un problema de salud pública en todo el mundo.²⁹³ Tanto en hombres como en mujeres, las infecciones asintomáticas y silenciosas son comunes. La infección por esta bacteria es transmitida de un individuo a otro a través de las relaciones sexuales. Las mujeres presentan alto riesgo de complicaciones. Una infección aguda puede causar salpingitis aguda cuyas consecuencias a largo plazo incluyen dolor crónico, embarazo extrauterino e infertilidad.²⁹⁴

Un modelo ampliamente usado para su estudio es el modelo murino inoculado intravaginalmente con una cánula ascendente con *Chlamydia muridarum*, patógeno que solo infecta a ratones y que es utilizado para hacer comparaciones con *C. trachomatis* que infecta a humanos. Los ratones utilizados en la infección por *C. muridarum* son las cepas C57BL/6, BALB/c, SvEV129, B6129 y C3H/HeN.^{293,294}

A pesar de que de la infección por *C. muridarum* en ratones es un buen modelo para el estudio de la inmunología en general, y en particular de la innata que se presenta en este tipo de infecciones, es importante señalar que para este y muchos otros casos es deseable contar con modelos donde el agente de infección sea el mismo agente que se presenta en el ser humano. Por esta razón, la mayoría de los estudios recientes han enfocado su esfuerzo al desarrollo de la infección en ratones y otros modelos animales utilizando *C. trachomatis*, con el objeto de tener un acercamiento más realista a la infección

en humanos. En este sentido, se han logrado desarrollar recientemente modelos de infección con *C. trachomatis* en ratones CF-1,^{295,296} BALB/c, C3H/HeN, Park, C57BL/6 y en el cerdo guinea.^{297,298,299,300,301} Estos modelos han comenzado a ser explotados para estudios sobre la respuesta inmune innata, patología, tratamiento y comportamiento de la infección de acuerdo al sexo. De la literatura revisada, el 99% de las publicaciones sobre clamidia se basan en estudios sobre animales hembra, debido a que, como se mencionó anteriormente, es una infección que aqueja principalmente a la mujer.

Otra de las infecciones más comunes de transmisión sexual es la gonorrea, infección bacteriana causada por *Neisseria gonorrhoeae*. Según las OMS 62 millones de personas son infectadas anualmente. Las complicaciones que pueden presentarse por la infección con *N. gonorrhoeae* incluye epididimitis en hombres y enfermedad pélvica inflamatoria en las mujeres con subsecuentes riesgos de infertilidad y embarazo ectópico. En cerca del 1% de los casos, el gonococo llega a ser invasivo y se desarrolla una bacteriemia, infección diseminada caracterizada por rash en la piel y poli-artritis asimétrica séptica.³⁰² Según la literatura, en los últimos 10 años el modelo más utilizado para el estudio de la gonorrea es la cepa de ratón BALB/c, en la cual se ha estudiado aspectos de la inmunidad asociada a la infección, como la regulación de las células T por la bacteria,³⁰³ la respuesta inmune humoral que induce,³⁰⁴ y los mecanismos de evasión del sistema inmune con que cuenta la bacteria, entre ellos, la capacidad que le confiere una catalasa de sobrevivir en condiciones extremadamente desfavorables de estrés oxidativo debido a la respuesta inflamatoria, y la alfa 2.3-sialiltransferasa, que le confiere resistencia al ataque

de los polimorfonucleares^{305,306} Este modelo también ha sido muy útil para el estudio de agentes vaginales microbicidas que prevendrían la enfermedad.³⁰⁷

El herpes genital es una de las enfermedades de ulceración más comunes de la mucosa genital, principalmente en mujeres jóvenes. Predomina en países en vía de desarrollo y su incidencia puede variar del 2 al 74 % según el país, la edad, el género y condiciones de vivienda. Han sido reportadas cifras de hasta el 40% entre mujeres de 15 a 19 años en Costa Rica, Kenia y Ciudad de México según datos de la OMS.²⁷³ Existen pocos modelos animales utilizados para el estudio del herpes. Algunos de los modelos más usados en orden de mayor a menor uso son: ratones C57BL/6,^{308,309,310,311,312,313,314,315} cerdos de guinea^{316,317,318,319,320} y ratones BALB/c^{321,322,323}, todos ellos infectados con el virus herpes simple tipo 2 (HSV-2). Estos modelos han sido utilizados principalmente en estudios para evaluar inmunoterapias, inducción de la respuesta inmune celular y humoral, desarrollo de vacunas y estudio relacionados con las condiciones de susceptibilidad. Sin embargo, en los últimos dos años Tempesta y col. han utilizado a la cabra como modelo animal de herpes pero solo para fines terapéuticos, como lo es la determinación de la efectividad del uso de Cidofovir; sin embargo, este modelo usa al virus CpHV-1 de la cabra en lugar de HSV-2 de humanos.^{324,325,326,327} Más recientemente se ha propuesto el uso de ratas cotton y SKH; sin embargo, el uso de estos modelos no se ha extendido y sólo han sido utilizados por los investigadores que lo propusieron.^{328,329}

El SIDA, causado por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), se ha convertido en una epidemia que durante más de dos décadas ha infectado a

millones de personas en todo el mundo. La principal vía de transmisión de este virus es a través de las secreciones de las mucosas, por lo que el estudio de infecciones experimentales en mucosas de animales de experimentación ha sido una constante desde que se describió la forma de transmisión. El virus infecta principalmente a los linfocitos T CD4 +; pero también puede infectar a varios otros tipos de células, como los macrófagos. La pérdida de linfocitos T4 lleva a la inmunosupresión en el paciente y la fatal consecuencia de infecciones oportunistas.³³⁰

Debido a la imperiosa necesidad de encontrar una vacuna eficaz contra el VIH, muchos de los estudios realizados en animales se han hecho principalmente en primates no humanos, debido a su estrecha relación filogenética con el humano; sin embargo, no son escasos también los estudios realizados en roedores humanizados, es decir, previamente trasplantados con células madre de cordón umbilical de humano.^{331,332}

Muchos de los estudios sobre esta enfermedad, utilizan al virus de inmunodeficiencia del simio (SIV), inoculado en monos, como modelo de la infección del VIH. A pesar de que estos estudios han utilizado a un virus homólogo, los resultados generados han contribuido de manera muy importante a la comprensión de las interacciones virus-hospedero.

Gracias a estudios en este modelo animal, y principalmente en hembras, se llegó a la hipótesis de que el virus infecta inicialmente células presentadoras de antígeno en la vagina (macrófagos y células de Langerhans) y, a continuación las siguientes rondas de replicación se llevan a cabo en los

ganglios linfáticos proximales antes de esparcirse a torrente sanguíneo y tejido linfoide distante.

En macacos machos por su parte, se ha evaluado la expresión del virus en el semen durante la infección primaria, para así comprender el riesgo de transmisión sexual.³³³ Igualmente se ha logrado determinar que el principal lugar de infección son el testículo y el epidídimo, y ha permitido evaluar el efecto del virus en la espermatogénesis.³³⁴ En ambos géneros por su parte, se han llevado a cabo estudios sobre la inmunidad de mucosas y su participación en protección contra la infección. Estos estudios han permitido establecer las bases inmunológicas sobre las cuales se pueda llegar en algún momento a la obtención de una vacuna eficaz contra la enfermedad en humanos.³³⁵

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Es claro que mientras no se logre identificar otra forma de hacer investigación que refleje lo que ocurre en la fisiología humana (ej. Modelos virtuales de interactomas en computadoras), la mayoría de los estudios en biomedicina dependen ha dependido y aún depende del uso invaluable de animales de experimentación, que han sido utilizados a costa de su vida en aras del avance de la ciencia. La cantidad de modelos disponibles es muy amplia; sin embargo el objetivo final es que sirvan como biomodelos representativos de las infecciones naturales que ocurren en el hombre, por lo que la selección del modelo a utilizar es una pieza clave para la obtención de resultados fidedignos que tengan aplicabilidad en la clínica. Entre otros, estos modelos han permitido el estudio de los mecanismos biológicos asociados a la patogenicidad de un

microorganismo así como la respuesta inmunológica del hospedero, contribuyendo así a la mejora en la interpretación y/o comprensión de las razones que determinan el desenlace de la interacción entre patógeno y huésped, susceptibilidad o resistencia.

A pesar de la gran diversidad de animales que son utilizados para el estudio de enfermedades infecciosas en mucosas, podemos concluir que son los ratones BALB/c, C57/BL6 y C3H, así como ratas Wistar y conejos blancos Nueva Zelanda, los principales animales usados como modelos de experimentación para tal fin. Estos animales podrían no necesariamente ser los que mejor representen las infecciones que ocurren en el humano (por ejemplo, los hurones son los ideales para el estudio de influenza, sin embargo, la ausencia de reactivos limita su uso); sin embargo, son escogidos por otras múltiples razones. Entre estas destaca el hecho de que estos animales ofrecen una serie de amplias ventajas, entre las que se incluyen la fácil obtención de los mismos a partir de compañías internacionales dedicadas a su expansión, bajo costo de adquisición y mantenimiento, disponibilidad de reactivos para evaluaciones inmunes y otras, fondo genético estable, y más recientemente la disponibilidad de animales manipulados genéticamente. Por ende, hay un extenso número de investigaciones de diferentes áreas en estos animales, que hace posible encontrar información que pueda ser de gran utilidad para el investigador que desea iniciar una línea de investigación y que como tal debe escoger el modelo más idóneo para sus estudios. En otros casos, la decisión se puede basar en la facilidad que ofrece un determinado animal para poder evaluar el efecto de la administración de un fármaco sobre una determinada enfermedad localizada, como es el caso de la elección del conejo para los estudios en el globo ocular y

el oído. En este caso, la evaluación del efecto neto de la administración de un fármaco es más fácil de seguir en un ojo más grande, como el del conejo, que uno muy pequeño como el del ratón. Sin embargo, si lo que se desea es evaluar la respuesta fisiológica o inmune asociada a protección, en ese caso, es preferible el uso de ratones por lo que se mencionó anteriormente (disposición de reactivos). En otros casos, como la amiba, la infección sólo se puede reproducir en una cepa de ratón en particular, C3H, con alteraciones genéticas que predisponen a susceptibilidad. En general, la elección del modelo dependerá del tipo de estudio que se quiera realizar y de lo que se pretende evaluar, requiriendo un análisis detallado del protocolo de experimentación antes de la selección del modelo.

Este escrito recopilatorio de los modelos animales más empleados para estudios de infecciones en mucosas en la última década viene a ser una muy buena guía para el investigador que se está iniciando en la experimentación animal infecciosa, puesto que provee de las bases generales para la selección del modelo animal adecuado para su estudio. Así mismo, ofrece información general para todo aquel que se interese en la experimentación animal y las enfermedades infecciosas.

TABLAS TÉCNICAS

Ratones BALB/c



Origen

HJ Bagg lo desarrolló en 1913 en un almacén de un distribuidor de animales de Ohio. Endocriadas en 1923 por McDowell. Haplotipo MCH H2^d

Usos en enfermedades infecciosas

Aspergilosis, tuberculosis, influenza, infecciones en el ojo, *Helicobacter pylori*, *Entamoeba histolytica*, *Trichinella spiralis*, Tricuriasis, Rotavirus, enfermedades urinarias, *Chlamydia trachomatis* y Herpes.

Ratones C57BL



Origen y características

Obtenido por C.C. Little en 1921, de un acoplamiento del stock de Abby Lathrop a partir de la hembra 52 y el macho 57 que también dio lugar a cepas C57BR y C57L. Las cepas 6 y 10 fueron separadas alrededor de 1937. Existen varias cepas similares con el nombre genérico de C57BL/6, sin embargo es importante reconocer que son genéticamente distintas (J, N, c, etc).

Las diferentes cepas existentes son debidas a las diferentes cruzas que los principales laboratorios proveedores han realizado. Haplotipo MHC H2^b

Características de la cepa C57BL/6J

Las células hematopoyéticas primitivas de ratones C57BL/6J muestran la senectud enormemente retrasada en relación con BALB/C. Esto es un rasgo dominante de la cepa que hace de esta una cepa con alta sensibilidad a la obesidad inducida por dieta, Diabetes tipo 2, y aterosclerosis; una alta incidencia de microftalmia y otras anormalidades asociadas al ojo; densidad de hueso baja; hidrocefalia hereditaria; pérdida de pelo, pérdida del sentido del oído de inicio tardío; e incidencia aumentada de hidrocefalia.

Características de la cepa C57BL/10J

Características similares a la cepa C57BL/6J pero su variante genética esta descrita en los loci H9, Igh2 y Lv. Son susceptibles a inmunosupresión debido a

hipersensibilidad por contacto a la luz ultravioleta, sumamente susceptible a la colitis inducida por TNBS y moderadamente susceptible a encefalomielitis alérgica experimental.

Usos: Frecuentemente usado en estudios inmunológicos, tuberculosis, asma, influenza, infecciones en ojo, Infecciones por *H. Pylori*, Salmonella, *E. histolytica*, *Trichinella spiralis*, tricuriasis, *Enterococcus faecalis*, enfermedades urinarias, *Chlamydia muridarum* , *Chlamydia trachomatis*, herpes, *Cryptosporidium parvum*, e infecciones por *Campilobacter sp.*

Ratones C3H



Origen y características

Proviene de una cruce de hembra albino Bagg y un macho DBA obtenido en 1920. Dos líneas de ratones resultaron de este cruce: una línea fue elegida debido a su alta incidencia de tumores mamarios y se convirtió en la cepa C3H en tanto que la otra línea que tenía baja incidencia de tumores mamarios se convirtió en la cepa CBA. El C3H/HeJ, así como una subcepa, llamada C3H/HeOuJ (antiguamente C3H/OuJ) fueron aislados en 1952. Haplotipo MHC H2^k

Usos

Enfermedades urinarias, *Enterococcus faecalis*, *Chlamydia muridarum*, *Chlamydia trachomatis*, *Entamoeba histolytica*, *Campilobacter sp* y más

Ratones NMRI



Origen y características

Ratones tipo suizo obtenidos por Lynch para Poiley en 1937. El mantuvo una línea de la cepa por 51 generaciones antes de que fueran transferidos al instituto de investigación Médica Naval en Alemania.

Usos: *Cryptosporidium parvum*, herpes, *Trypanosoma cruzi* e infecciones oculares.

Ratones A/J



Origen

Desarrollado por LC Strong en 1921 de una mezcla de un albino Cold Spring Harbor y un albino Bagg.

Usos

Enfermedades infecciosas en ojo y asma.

Gerbos Mongolianos



Los gerbos han sido cada vez más utilizados como animales de investigación en los laboratorios desde su introducción en América del Norte y el establecimiento de la primera colonia comercial (Schwentker, 1963).

Hamster



Existen diferentes subespecies

El hámster siriano fue obtenido de tres de una camada capturada en Siria en 1930 que se mantuvieron en cautiverio. La progenie de estos animales fueron importados a los Estados Unidos en 1938. Descendientes de dos colonias originales adquiridos por Lakeview en 1949 y 1951.

Ventajas y desventajas

Bajo costo y fácil manutención

Poca disponibilidad de reactivos

Usos:

Infecciones debidas a *Clostridium sp*, *E. histolytica* y *T. solium*.

Usado también en investigación de infecciones en el ojo.

Cerdo Guinea (*Cavia porcellus*)



Origen y características.

Para el laboratorio Charles River de Medical Research Council, Millhill, Inglaterra en 1968.

Ventajas y desventajas:

Disponibilidad de animales manipulados.

Fácil manejo y manutención

Fácil manejo y poco espacio.

Sin embargo, hay poca disponibilidad de reactivos.

Usos

Para el estudio de infecciones por: *Bacillus anthracis*, *Moraxella catarrhalis*, *Bacteroides gingivalis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella abortus*, *Mycobacterium ulcerans*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas keratitis*, *Helicobacter pylori*, *Rickettsia mooseri*, *Haemophilus influenzae*, *Rickettsia rickettsii*, *Histoplasma capsulatum*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*, *Legionella micdadei*, *Shigella dysenteriae*, *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus*, *Leptospira interrogans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Treponema pallidum*, entre otros.

Ratas Wistar (*Rattus norvegicus*)



Origen

Esta cepa fue desarrollada en el Instituto de Wistar en 1906 para el empleo en la investigación biológica y médica, y es notablemente la primera cepa de rata desarrollada para servir como un organismo modelo.

Usos

Otitis, enfermedades oculares, salmonelosis, *Trichinella spiralis*, enfermedades urinarias, *Leptospira interrogans*, *Staphylococcus aureus* entre muchos otros.

Conejo Nueva Zelanda (*Oryctolagus cuniculus*)

Otros nombres: Conejo doméstico, conejo blanco japonés o conejo europeo.



Origen

Se puede encontrar en todo el mundo principalmente en Estados Unidos y Alemania y Francia.

Usos:

Aspergilosis Pulmonar Invasiva, infecciones oculares en oídos e infecciones en tracto urinario principalmente por *Proteus mirabilis*.

BIBLIOGRAFÍA

1 Galagovsky, Lydia y Adúriz- Bravo, Agustín. Modelos y analogías en la enseñanza de las Ciencias Naturales. El concepto de Modelo Didáctico Analógico. Enseñanza de las ciencias, **2001**,19 (2) 231-42

2 Quintanilla MA. Breve diccionario filosófico. Ed. V.D. Navarra **1992**; 202.

3 Massó, Francisco. Modelos sociales. Guía para la prevención de los trastornos del comportamiento alimentario. (5) **2001**; 57-69

4 Hau Jann, Handbook of laboratory Animal Science, Segunda edición, Vol II **2003**; 1-9

5 Kornetsky, C., Animal models: promises and problems, in Psychiatry and Neurology, Hanin I Editorial Pergamon Press, Oxford, Reino Unido, **1977**;1

6 Committee on New and Emerging Models in Biomedical and Behavioral Research, Institute for Laboratory Animal Research, Biomedical Models and Resources, NATIONAL ACADEMY PRESS, Washington, D.C. **1998**

7 Zúñiga Jesús, Tur Marí Josep, Milocco Silvana, Ciencia y Tecnología en protección y experimentación animal. Mc GRAW-HILL Interamericana de España, Madrid **2001**; 3-11

8 Marcos Alfredo. Aristóteles y otros animales, Una lectura filosófica de la biología Aristotélica, Promociones y Publicaciones Universitarias. S. A. 1ª edición Barcelona, **1996**; 25-40

9 López P. José M. Breve Historia de la Medicina, Medicina y Salud Alianza Editorial Madrid **2000**

10 http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1905/press.html

11 Asratían, E. I. P. Pavlov, su vida y su obra científica. Moscú: Editorial MIR. **(1949)**.

12 http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1913/press.html

13 Rüllicke Th, Montagutelli X, Pintado B., Thon R y Hedrich H J. FELASA guidelines for the production and nomenclature of transgenic rodents. **2007**, 41: 301-311

14 Doherty, P. Zinkernagel, R. H-2 Compatibility is required for T-cell-mediated lysis of target cells infected with lymphocytic choriomeningitis virus. J Exp Med. **1975** Feb 1;141(2):502-7.

15 http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1997/press.html
[Consulta: martes 17 de febrero de **2009**, 3:13 PM]

16 http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2004/press.html
[Consulta: sabado 27 de Junio de **2009**, 11:10 AM]

17 Histología. Sobre bases biomoleculares Finn geneser tercera edición Editorial panamericana **1999** Buenos Aires Argentina.

18 Finn geneser, Histología. Sobre bases biomoleculares, Editorial panamericana, tercera edición, Buenos Aires Argentina, **1999**

19 Cone Richard A., Barrier properties of mucus, Advanced Drug Delivery

20 Holmgren Jan, Czerkinsky Cecil, Mucosal immunity and vaccines, Nature Medicine Supplement, Vol 11, number 4, April **2005**

21 Lloyd Kasper, Dominique Buzoni, Ups and Downs of Mucosal Cellular Immunity against Protozoan Parasites, *Infection and Immunity*, Vol69, No. 1, p.1-8

22 Vega lopez MarcoAntonio, *Inmunología de las mucosas, un nuevo enfoque de la adaptación al medio de nuestro organismo*, CINESTAV, Enero-Marzo **2007**, pág 55-59

23 OMS, Las diez causas principales de defunción. Nota descriptiva no. 310
Octubre de **2008**
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/print.html> [Consulta:
Jueves 19 de febrero de **2009**, 5:46PM]

24 Zhu W, Gilmour MI., Comparison of allergic lung disease in three mouse strains after systemic or mucosal sensitization with ovalbumin antigen., *Immunogenetics.*, **2009** Mar;61(3):199-207.

25 Hogan MB, Piktel D, Hubbs AF, McPherson LE, Landreth KS., Asthma progression to airway remodeling and bone marrow eosinophil responses in genetically distinct strains of mice., *Ann Allergy Asthma Immunol*, **2008** Dec;101(6): 619-25.

26 Hsu CH, Sun HL, Sheu JN, Ku MS, Hu CM, Chan Y, Lue KH., Effects of the immunomodulatory agent *Cordyceps militaris* on airway inflammation in a mouse asthma model. *Pediatr Neonatol*. **2008** Oct; 49(5): 171-8.

27 Bhalla DK, Hirata F, Rishi AK Gairola CG., Cigarette smoke, inflammation, and lung injury: a mechanistic perspective., *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. **2009** Jan; 12(1):45-64

28 Chiang PC, Hu Y, Thurston A, Sommers CD, Guzova JA, Kahn LE, Lai Y, Blom JD., Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the suitability

of using fluticasone and an acute rat lung inflammation model to differentiate lung versus systemic efficacy. *J Pharm Sci.***2009** Feb 19.

29 Lipworth BJ, Jackson CM., Safety of inhaled and intranasal corticosteroids: lessons for the new millennium., *Drug Saf.* **2000** Jul;23(1):11-33

30 Knoell DL, Julian MW, Bao S, Besecker B, Macre JE, Leikauf GD, Disilvestro RA, Crouser ED, Zinc deficiency increases organ damage and mortality in a murine model of polymicrobial sepsis, *Crit Care Med.* **2009** Feb 24.

31 Kucharewiczl, Bodzenta-Lukaszyk A, Buczko W., Experimental asthma, in rats., *Pharmacol Rep.* **2008** Nov-Dec; 60(6):783-8.

32 Chandrasekar PH, Cutright J, Manavathu E., Efficacy of voriconazole against invasive pulmonary aspergillosis in a guinea-pig model., *J Antimicrob Chemother.* **2000** May;45(5):673-6.

33 Wiederhold NP, Najvar LK, Vallor AC, Kirkpatrick WR, Bocanegra R, Molina D, Olivo M, Graybill JR, Patterson TF., Assessment of serum (1->3)-beta-D-glucan concentration as a measure of disease burden in a murine model of invasive pulmonary aspergillosis., *Antimicrob Agents Chemother.* **2008** Mar;52(3):1176-8.

34 Stephens-Romero SD, Mednick AJ, Feldmesser M., The pathogenesis of fatal outcome in murine pulmonary aspergillosis depends on the neutrophil depletion strategy., *Infect Immun.* **2005** Jan;73(1):114-25.

35 Chandenier J, Bernard S, Montharu J, Bailly E, Fetissof F, de Monte M, Desoubeaux G, Diot P, Richard-Lenoble D., The utility of a nebulised intratracheal rat model of invasive pulmonary aspergillosis., *Mycoses.* **2009** May;52(3):239-45.

36 Leenders AC, de Marie S, ten Kate MT, Bakker-Woudenberg IA, Verbrugh HA., Liposomal amphotericin B (AmBisome) reduces dissemination of infection as compared with amphotericin B deoxycholate (Fungizone) in a rat model of pulmonary aspergillosis., *J Antimicrob Chemother.* **1996** Aug;38(2):215-25.

37 Cacciapuoti A, Loebenberg D, Corcoran E, Menzel F Jr, Moss EL Jr, Norris C, Michalski M, Raynor K, Halpern J, Mendrick C, Arnold B, Antonacci B, Parmegiani R, Yarosh-Tomaine T, Miller GH, Hare RS., In vitro and in vivo activities of SCH 56592 (posaconazole), a new triazole antifungal agent, against *Aspergillus* and *Candida*., *Antimicrob Agents Chemother.* **2000** Aug;44(8):2017-22.

38 Roberts J, Schock K, Marino S, Andriole VT., Efficacies of two new antifungal agents, the triazole ravuconazole and the echinocandin LY-303366, in an experimental model of invasive aspergillosis., *Antimicrob Agents Chemother.* **2000** Dec;44(12):3381-8.

39 Weig M, Frosch M, Tintelnot K, Haas A, Gross U, Linsmeier B, Heesemann J., Use of recombinant mitogillin for improved serodiagnosis of *Aspergillus fumigatus*-associated diseases., *J Clin Microbiol.* **2001** May;39(5):1721-30.

⁴⁰ Loeffler J, Kloepfer K, Hebart H, Najvar L, Graybill JR, Kirkpatrick WR, Patterson TF, Dietz K, Bialek R, Einsele H., Polymerase chain reaction detection of aspergillus DNA in experimental models of invasive aspergillosis., *J Infect Dis.* **2002** Apr 15;185(8):1203-6.

41 Rodriguez TE, Falkowski NR, Harkema JR, Huffnagle GB. , Role of neutrophils in preventing and resolving acute fungal sinusitis., *Infect Immun.* **2007** Dec;75(12):5663-8.

42 Ito JI, Lyons JM., Vaccination of corticosteroid immunosuppressed mice against invasive pulmonary aspergillosis., *J Infect Dis.* **2002** Sep 15;186(6):869-71.

43 Guevara-Guzmán A, Juárez-Hernández A, Zenteno-Cuevas R., Tuberculosis y la importancia de incorporar nuevas metodologías diagnósticas., MedUNAB **2003**; 6 (16): 46-51.

44 González-Cantú YM, Castro-Garza J, Vera-Cabrera L, Tamez-Guerra RS, Rodríguez-Padilla C, Rivera-Morales LG., Las células dendríticas en la inmunopatología de la infección por Mycobacterium tuberculosis., Rev Mex Patol Clin **2008**; 55 (2)

45 Guevara-Guzmán A, Juárez-Hernández A, Zenteno-Cuevas R., Tuberculosis y la importancia de incorporar nuevas metodologías diagnósticas., MedUNAB **2003**; 6 (16): 46-51.

46 Estadísticas oficiales de la región de las Américas, <http://www.who.int/healthinfo/statistics/regions/en/index.html>.

47 Tyagi S, Nuermberger E, Yoshimatsu T, Williams K, Rosenthal I, Lounis N, Bishai W, Grosset J., Bactericidal activity of the nitroimidazopyran PA-824 in a murine model of tuberculosis., Antimicrob Agents Chemother. **2005** Jun;49(6):2289-93.

48 Lenaerts AJ, Gruppo V, Marietta KS, Johnson CM, Driscoll DK, Tompkins NM, Rose JD, Reynolds RC, Orme IM., Preclinical testing of the nitroimidazopyran PA-824 for activity against Mycobacterium tuberculosis in a series of in vitro and in vivo models., Antimicrob Agents Chemother. **2005** Jun;49(6):2294-301.

49 Infante E, Aguilar LD, Gicquel B, Pando RH., Immunogenicity and protective efficacy of the Mycobacterium tuberculosis fadD26 mutant., Clin Exp Immunol. **2005** Jul;141(1):21-8.

50 Elias D, Akuffo H, Thors C, Pawlowski A, Britton S., Low dose chronic *Schistosoma mansoni* infection increases susceptibility to *Mycobacterium bovis* BCG infection in mice., *Clin Exp Immunol.* **2005** Mar;139(3):398-404.

51 Kashino SS, Napolitano DR, Skobe Z, Campos-Neto A., Guinea pig model of *Mycobacterium tuberculosis* latent/dormant infection., *Microbes Infect.* **2008** Nov-Dec;10(14-15):1469-76.

52 Padilla-Carlin DJ, McMurray DN, Hickey AJ., The guinea pig as a model of infectious diseases., *Comp Med.* **2008** Aug;58(4):324-40.

53 Dharmadhikari AS, Nardell EA., What animal models teach humans about tuberculosis., *Am J Respir Cell Mol Biol.* **2008** Nov;39(5):503-8.

54 U.D. Gupta & V.M. Katoch, Animal models of tuberculosis for vaccine development, *Indian J Med Res* 129, January **2009**, pp 11-18

55 Sugawara I, Mizuno S., Higher susceptibility of type 1 diabetic rats to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Tohoku J Exp Med.* **2008** Dec;216(4):363-70

56 Endsley JJ, Waters WR, Palmer MV, Nonnecke BJ, Thacker TC, Jacobs WR Jr, Larsen MH, Hogg A, Shell E, McAlauy M, Scherer CF, Coffey T, Howard CJ, Villareal-Ramos B, Estes DM., The calf model of immunity for development of a vaccine against tuberculosis., *Vet Immunol Immunopathol.* **2009** Mar 15;128(1-3):199-204.

57 Temas de salud. Gripe. <http://www.who.int/topics/influenza/es/>

58 Casos de influenza por un nuevo subtipo: Actualización regional, Vol. 6, No 15, http://www.who.int/csr/don/swineflu_cases_2009_4_es.pdf

59 Rutigliano JA, Doherty PC, Franks J, Morris MY, Reynolds C, Thomas PG., influenza infection., *J Immunol Methods*. **2008** Jul 20;336(1):71-7.

60 Smee DF, Bailey KW, Wong MH, O'Keefe BR, Gustafson KR, Mishin VP, Gubareva LV., Treatment of influenza A (H1N1) virus infections in mice and ferrets with cyanovirin-N., *Antiviral Res*. **2008** Dec;80(3):266-71.

61 Shinjoh M, Yoshikawa T, Li Y, Shiraishi K, Ueki H, Nerome K., Prophylaxis and treatment of influenza encephalitis in an experimental mouse model., *J Med Virol*. **2002** Jul;67(3):406-17.

62 Ghezzi P, Ungheri D., Synergistic combination of N-acetylcysteine and ribavirin to protect from lethal influenza viral infection in a mouse model., *Int J Immunopathol Pharmacol*. **2004** Jan-Apr;17(1):99-102.

63 Smee DF, Wandersee MK, Wong MH, Bailey KW, Sidwell RW., Treatment of mannan-enhanced influenza B virus infections in mice with oseltamivir, ribavirin and viramidine., *Antivir Chem Chemother*. **2004** Sep;15(5):261-8.

64 Smee DF, Wong MH, Bailey KW, Sidwell RW., Activities of oseltamivir and ribavirin used alone and in combination against infections in mice with recent isolates of influenza A (H1N1) and B viruses., *Antivir Chem Chemother*. **2006**;17(4):185-92.

65 Van Hoeven N, Belser JA, Szretter KJ, Zeng H, Staeheli P, Swayne DE, Katz JM, Tumpey TM., Pathogenesis of 1918 pandemic and H5N1 influenza virus infections in a guinea pig model: antiviral potential of exogenous alpha interferon to reduce virus shedding. *J Virol*. **2009** Apr;83(7):2851-61.

66 Chen Y, Deng W, Jia C, Dai X, Zhu H, Kong Q, Huang L, Liu Y, Ma C, Li J, Xiao C, Liu Y, Wei Q, Qin C., Pathological lesions and viral localization of influenza A (H5N1) virus in experimentally infected Chinese rhesus macaques: implications for pathogenesis and viral transmission., *Arch Virol.* **2009**;154(2):227-33.

67 Kwon YK, Lipatov AS, Swayne DE., Bronchointerstitial pneumonia in guinea pigs following inoculation with H5N1 high pathogenicity avian influenza virus., *Vet Pathol.* **2009** Jan;46(1):138-41.

68 Wolk KE, Lazarowski ER, Traylor ZP, Yu EN, Jewell NA, Durbin RK, Durbin JE, Davis IC., Influenza A virus inhibits alveolar fluid clearance in BALB/c mice., *Am J Respir Crit Care Med.* **2008** Nov 1;178(9):969-76.

69 Tate MD, Brooks AG, Reading PC., The role of neutrophils in the upper and lower respiratory tract during influenza virus infection of mice., *Respir Res.* **2008** Aug 1;9:57

70 Gualano RC, Hansen MJ, Vlahos R, Jones JE, Park-Jones RA, Deliyannis G, Turner SJ, Duca KA, Anderson GP., Cigarette smoke worsens lung inflammation and impairs resolution of influenza infection in mice., *Respir Res.* **2008** Jul 15;9:53

71 Lipatov AS, Kwon YK, Sarmiento LV, Lager KM, Spackman E, Suarez DL, Swayne DE., Domestic pigs have low susceptibility to H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses., *PLoS Pathog.* **2008** Jul 11;4(7):e1000102.

72 Bozanich EM, Gualano RC, Zosky GR, Larcombe AN, Turner DJ, Hantos Z, Sly PD., Acute Influenza A infection induces bronchial hyper-responsiveness in mice., *Respir Physiol Neurobiol.* **2008** Aug 31;162(3):190-6.

73 Smee DF, Bailey KW, Wong MH, O'Keefe BR, Gustafson KR, Mishin VP, Gubareva LV., Treatment of influenza A (H1N1) virus infections in mice and ferrets with cyanovirin-N., *Antiviral Res.* **2008** Dec;80(3):266-71.

74 Braun LE, Sutter DE, Eichelberger MC, Pletneva L, Kokai-Kun JF, Blanco JC, Prince GA, Ottolini MG., Co-infection of the cotton rat (*Sigmodon hispidus*) with *Staphylococcus aureus* and influenza A virus results in synergistic disease., *Microb Pathog.* **2007** Nov-Dec;43(5-6):208-16.

75 Selcuk A, Akdogan O, Ozcan I, Giray SG, Dere H, Ozogul C. Topical application of calcium channel blockers to reduce the progression of experimentally induced myringosclerosis and tympanosclerosis. *Laryngoscope.* **2008** Apr;118(4):697-705.

76 Parks RR, Huang CC, Haddad J Jr. Superoxide dismutase in an animal model of otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* **1995**;252(3):153-8

77 Hunter SE, Singla AK, Prazma J, Jewett BS, Randell SH, Pillsbury HC 3rd. Mucin production in the middle ear in response to lipopolysaccharides. *Otolaryngol Head Neck Surg.* **1999** Jun;120(6):884-8.

78 Rose AS, Prazma J, Randell SH, Baggett HC, Lane AP, Pillsbury HC. Nitric oxide mediates mucin secretion in endotoxin-induced otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* **1997** Mar;116(3):308-16.

79 Vicente J, Trinidad A, Ramírez-Camacho R, García-Berrocal JR, González-García JA, Ibáñez A, Pinilla MT. Evolution of middle ear changes after permanent eustachian tube blockage. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* **2007** Jun;133(6):587-92.

80 Furukawa M, Ebmeyer J, Pak K, Austin DA, Melhus A, Webster NJ, Ryan AF., Jun N-terminal protein kinase enhances middle ear mucosal proliferation during bacterial otitis media. *Infect Immun.* **2007** May;75(5):2562-71.

81 Cayé-Thomasen P, Tos M. Eustachian tube gland changes in acute otitis media. *Otol Neurotol*. **2004** Jan;25(1):14-8

82 Cayé-Thomasen P, Tos M. Eustachian tube gland tissue changes are related to bacterial species in acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. **2004** Jan;68(1):101-10.

83 Trinidad A, Ramírez-Camacho R, García-Berrocal JR, Verdaguer JM, Vicente J, Daza R. Tissular changes induced by *Pseudomonas aeruginosa* in an otitis media rat model with tubal obstruction. *Acta Otolaryngol*. **2007** Feb;127(2):132-7

84 Mann W. Experimental tympanosclerosis following infection with *Streptococcus pyogenes* and vitamin D3 intoxication. *Arch Otorhinolaryngol*. **1986**;243(5):296-303.

85 Giebink GS, Ripley ML, Wright PF. Eustachian tube histopathology during experimental influenza A virus infection in the chinchilla. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. **1987** Mar-Apr;96(2 Pt 1):199-206.

86 Mravec J, Lewis DM, Lim DJ. Experimental otitis media with effusion: an immune-complex-mediated response. *Otolaryngology*. **1978** Mar-Apr;86(2):ORL258-68.

87 Omura F, Makino K, Amatsu M, Itoh H. The role of middle ear effusions and epidermal growth factor in cholesteatoma formation in the gerbilline temporal bone. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. **1995**;252(7):428-32.

88 Chole RA, Chiu M. Ultrastructure of middle ear mucosa in the Mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*. *Acta Otolaryngol*. **1985** Sep-Oct;100(3-4):273-88.

89 Daniel HJ 3rd, Fulghum RS, Brinn JE, Barrett KA. Comparative anatomy of eustachian tube and middle ear cavity in animal models for otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* **1982** Jan-Feb;91(1 Pt 1):82-9.

90 Chole RA, Chiu M. Ultrastructure of middle ear mucosa in the Mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*. *Acta Otolaryngol.* **1985** Sep-Oct;100(3-4):273-88.

91 Johnson MD, Contrino A, Contrino J, Maxwell K, Leonard G, Kreutzer D. Murine model of otitis media with effusion: immunohistochemical demonstration of IL-1 alpha antigen expression. *Laryngoscope.* **1994** Sep;104(9):1143-9.

92 Garweg JG, Boehnke M The antibody response in experimental ocular toxoplasmosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* **2006** Dec;244(12):1668-79.

93 Velpandian T, Narayanan K, Nag TC, Ravi AK, Gupta SK. Retinal toxicity of intravitreally injected plain and liposome formulation of fluconazole in rabbit eye. *Indian J Ophthalmol.* **2006** Dec;54(4):237-40

94 Wu TG, Wilhelmus KR, Mitchell BM. Experimental keratomycosis in a mouse model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2003** Jan;44(1):210-6.

95 Hiraoka T, Kaji Y, Wakabayashi T, Nanbu PN, Okamoto F, Oshika T. Comparison of micafungin and fluconazole for experimental *Candida* keratitis in rabbits. *Cornea.* **2007** Apr;26(3):336-42.

96 Kusbeci T, Avci B, Cetinkaya Z, Ozturk F, Yavas G, Ermis SS, Inan UU. The effects of caspofungin and voriconazole in experimental *Candida* Endophthalmitis. *Curr Eye Res.* **2007** Jan;32(1):57-64.

97 Harrison JM, Glickman RD, Ballentine CS, Trigo Y, Pena MA, Kurian P, Najvar LK, Kumar N, Patel AH, Sponsel WE, Graybill JR, Lloyd WC 3rd, Miller MM, Paris G, Trujillo F, Miller A, Melendez R. Retinal function assessed by

ERG before and after induction of ocular aspergillosis and treatment by the anti-fungal, micafungin, in rabbits. *Doc Ophthalmol.* **2005** Jan;110(1):37-55

98 Yavas GF, Oztürk F, Küsbeci T, Cetinkaya Z, Ermis SS, Kiraz N, Inan UU. Antifungal efficacy of voriconazole, itraconazole and amphotericin b in experimental fusarium solani keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* **2008** Feb;246(2):275-9.

99 Ozturk F, Yavas GF, Kusbeci T, Cetinkaya Z, Inan UU, Ermis SS, Kiraz N. Efficacy of topical caspofungin in experimental fusarium keratitis. *Cornea.* **2007** Jul;26(6):726-8.

100 Mitchell BM, Wu TG, Chong EM, Pate JC, Wilhelmus KR. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in experimental corneal injury and fungal keratitis. *Cornea.* **2007** Jun;26(5):589-93.

101 Caballero AR, Marquart ME, O'Callaghan RJ, Thibodeaux BA, Johnston KH, Dajcs JJ. Effectiveness of fluoroquinolones against Mycobacterium abscessus in vivo. *Curr Eye Res.* **2006** Jan;31(1):23-9.

102 Adan CB, Sato EH, Sousa LB, Oliveira RS, Leão SC, Freitas D. An experimental model of mycobacterial infection under corneal flaps. *Braz J Med Biol Res.* **2004** Jul;37(7):1015-21.

103 Mah FS, Romanowski EG, Kowalski RP, Yates KA, Gordon YJ., Zymar (Gatifloxacin 0.3%) shows excellent Gram-negative activity against *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* in a New Zealand White rabbit keratitis model., *Cornea.* **2007** Jun;26(5):585-8.

104 Yoon KC, Heo H, Kang IS, Lee MC, Kim KK, Park SH, Cho KO., Effect of topical cyclosporin A on herpetic stromal keratitis in a mouse model., *Cornea.* **2008** May;27(4):454-60.

105 Balzli CL, McCormick CC, Caballero AR, Huang B, Wigington L, Smith E, Tang A, O'Callaghan RJ., Fluoroquinolone therapy in a rabbit model of post-LASIK methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* keratitis, *J Cataract Refract Surg.* **2008** Feb;34(2):295-301.

106 Bu P, Riske PS, Zaya NE, Carey R, Bouchard CS., A comparison of topical chlorhexidine, ciprofloxacin, and fortified tobramycin/cefazolin in rabbit models of *Staphylococcus* and *Pseudomonas* keratitis., *J Ocul Pharmacol Ther.* **2007** Jun;23(3):213-20.

107 Frucht-Pery J, Raiskup F, Mechoulam H, Shapiro M, Eljarrat-Binstock E, Domb A. Iontophoretic treatment of experimental *pseudomonas* keratitis in rabbit eyes using gentamicin-loaded hydrogels., *Cornea.* **2006** Dec;25(10):1182-6.

108 Mathews SM, Spallholz JE, Grimson MJ, Dubielzig RR, Gray T, Reid TW. Prevention of bacterial colonization of contact lenses with covalently attached selenium and effects on the rabbit cornea., *Cornea.* **2006** Aug;25(7):806-14

109 Huang X, Barrett RP, McClellan SA, Hazlett LD., Silencing Toll-like receptor-9 in *Pseudomonas aeruginosa* keratitis., *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2005** Nov;46(11):4209-16.

110 Ozkiris A, Evereklioglu C, Esel D, Akgün H, Göktas S, Erkiliç K., The efficacy of piperacillin/tazobactam in experimental *Pseudomonas aeruginosa* endophthalmitis: a histopathological and microbiological evaluation. *Curr Eye Res.* **2005** Jan;30(1):13-9.

111 Romanowski EG, Mah FS, Yates KA, Kowalski RP, Gordon YJ. The successful treatment of gatifloxacin-resistant *Staphylococcus aureus* keratitis with Zymar (gatifloxacin 0.3%) in a NZW rabbit model, *Am J Ophthalmol.* **2005** May;139(5):867-77.

112 Barequet IS, Denton P, Osterhout GJ, Tuli S, O'Brien TP., Treatment of experimental bacterial keratitis with topical trovafloxacin. *Arch Ophthalmol.* **2004** Jan;122(1):65-9.

113 Green SN, Sanders M, Moore QC 3rd, Norcross EW, Monds KS, Caballero AR, McDaniel LS, Robinson SA, Onwubiko C, O'Callaghan RJ, Marquart ME. Protection from *Streptococcus pneumoniae* keratitis by passive immunization with pneumolysin antiserum. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2008** Jan;49(1):290-4.

114 Donnenfeld RS, Perry HD, Solomon R, Jensen HG, Stein J, Snyder RW, Wittmann JR, Donnenfeld ED., A comparison of gatifloxacin to ciprofloxacin in the prophylaxis of *Streptococcus pneumoniae* in rabbits in a LASIK model., *Eye Contact Lens.* **2006** Jan;32(1):46-50.

115 Liu F, Kwok AK, Cheung BM. The efficacy of intravitreal vancomycin and dexamethasone in the treatment of experimental *Bacillus cereus* endophthalmitis., *Curr Eye Res.* **2008** Sep;33(9):761-8.

116 Wiskur BJ, Robinson ML, Farrand AJ, Novosad BD, Callegan MC., Toward improving therapeutic regimens for *Bacillus* endophthalmitis., *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2008** Apr;49(4):1480-7.

117 Suzuki T, Wada T, Kozai S, Ike Y, Gilmore MS, Ohashi Y., Contribution of secreted proteases to the pathogenesis of postoperative *Enterococcus faecalis* endophthalmitis, *J Cataract Refract Surg.* **2008** Oct;34(10):1776-84.

118 Romanowski EG, Mah FS, Kowalski RP, Yates KA, Gordon YJ., Benzalkonium chloride enhances the antibacterial efficacy of gatifloxacin in an experimental rabbit model of intrastromal keratitis., *J Ocul Pharmacol Ther.* **2008** Aug;24(4):380-4.

119 De Kaspar HM, Ta CN, Engelbert M, Mette M, Thiel M, Kampik A. Effects of intravitreal corticosteroid in the treatment of Staphylococcus aureus-induced experimental endophthalmitis., *Retina*. **2008** Feb;28(2):326-32.

120 O'Callaghan RJ, McCormick CC, Caballero AR, Marquart ME, Gatlin HP, Fratkin JD., Age-related differences in rabbits during experimental Staphylococcus aureus keratitis., *Invest Ophthalmol Vis Sci*. **2007** Nov;48(11):5125-31.

121 Yağci R, Oflu Y, Dinçel A, Kaya E, Yağci S, Bayar B, Duman S, Bozkurt A. Penetration of second-, third-, and fourth-generation topical fluoroquinolone into aqueous and vitreous humour in a rabbit endophthalmitis model., *Eye*. **2007** Jul;21(7):990-4. Epub **2006** May 26.

122 de Castro LE, Sandoval HP, Bartholomew LR, Vroman DT, Solomon KD., Prevention of Staphylococcus aureus endophthalmitis with topical gatifloxacin in a rabbit prophylaxis model., *J Ocul Pharmacol Ther*. **2006** Apr;22(2):132-8.

123 Kowalski RP, Romanowski EG, Mah FS, Yates KA, Gordon YJ., Intracameral Vigamox (moxifloxacin 0.5%) is non-toxic and effective in preventing endophthalmitis in a rabbit model., *Am J Ophthalmol*. **2005** Sep;140(3):497-504.

124 Kowalski RP, Romanowski EG, Mah FS, Sasaki H, Fukuda M, Gordon YJ., A comparison of moxifloxacin and levofloxacin topical prophylaxis in a fluoroquinolone-resistant Staphylococcus aureus rabbit model., *Jpn J Ophthalmol*. 2008 May-Jun;52(3):211-6. Epub **2008** Jul 27.

125 De Kaspar HM, Ta CN, Engelbert M, Mette M, Thiel M, Kampik A., Effects of intravitreal corticosteroid in the treatment of Staphylococcus aureus-induced experimental endophthalmitis., *Retina*. **2008** Feb;28(2):326-32.

126 Fukaya Y, Kurita A, Tsuruga H, Naito A, Nakaya S, Sato M, Kamata Y, Hirata H, Kambara Y, Kurasawa N, Wada T, Toyoda Y, Shirasawa E, Ohashi Y., Antibiotic effects of WP-0405, a thermo-setting ofloxacin gel, on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* keratitis in rabbits., *J Ocul Pharmacol Ther.* **2006** Aug;22(4):258-66.

127 Haugen B, Werner L, Romaniv N, Haymore J, Kleinmann G, Mamalis N, Olson RJ., Prevention of endophthalmitis by collagen shields presoaked in fourth-generation fluoroquinolones versus by topical prophylaxis., *J Cataract Refract Surg.* **2008** May;34(5):853-8.

128 Wells EJ, Franco LM, Price CT, Graham JE, Barr CC., Effect of blood on susceptibility to *Staphylococcal* endophthalmitis., *Retina.* **2007** Oct;27(8):1125-30.

129 Slade DS, Friday JW, Snyder RW, Nix DE, Kleinert LB, Patula VB. Prophylactic gatifloxacin therapy in prevention of bacterial keratitis in a rabbit laser in situ keratomileusis model., *J Cataract Refract Surg.* **2007** May;33(5):888-92.

130 Trost LW, Kivilcim M, Peyman GA, Aydin E, Kazi AA., The effect of intravitreally injected povidone-iodine on *Staphylococcus epidermidis* in rabbit eyes., *J Ocul Pharmacol Ther.* **2007** Feb;23(1):70-7.

131 Yildirim O, Yilmaz A, Oz O, Vatansever H, Cinel L, Aslan G, Tamer L, Adigüzel U, Arpaci R, Kanik A, Emekdaş G., Effect of caffeic acid phenethyl ester on treatment of experimentally induced methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis in a rabbit model., *Cell Biochem Funct.* **2007** Nov-Dec;25(6):693-700.

132 Gillette-Ferguson I, Hise AG, Sun Y, Diaconu E, McGarry HF, Taylor MJ, Pearlman E., *Wolbachia*- and *Onchocerca volvulus*-induced keratitis (river

blindness) is dependent on myeloid differentiation factor 88., *Infect Immun.* **2006** Apr;74(4):2442-5.

133 Petropoulos IK, Vantzou CV, Lamari FN, Karamanos NK, Anastassiou ED, Pharmakakis NM., Expression of TNF-alpha, IL-1beta, and IFN-gamma in *Staphylococcus epidermidis* slime-positive experimental endophthalmitis is closely related to clinical inflammatory scores., *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006 Oct;244(10):1322-8. Epub **2006** Mar 17.

134 Ozkiriş A, Evereklioglu C, Eşel D, Akgün H, Erkiçi K., The efficacy of intravitreal piperacillin/tazobactam in rabbits with experimental *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis: a comparison with vancomycin., *Ophthalmic Res.* **2005** May-Jun;37(3):168-74.

135 Regnier A, Schneider M, Concordet D, Toutain PL., Intraocular pharmacokinetics of intravenously administered marbofloxacin in rabbits with experimentally induced acute endophthalmitis., *Am J Vet Res.* **2008** Mar;69(3):410-5.

136 Inoue H, Sonoda KH, Ishikawa M, Kadonosono K, Uchio E. Clinical Evaluation of Local Ocular Toxicity in Candidate Anti-Adenoviral Agents in vivo. *Ophthalmologica.* **2009** Mar 5;223(4):233-238.

137 Nwanegbo EC, Romanowski EG, Gordon YJ, Gambotto A., Efficacy of topical immunoglobulins against experimental adenoviral ocular infection., *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2007** Sep;48(9):4171-6.

138 Chodosh J. Human adenovirus type 37 and the BALB/c mouse: progress toward a restricted adenovirus keratitis model (an American Ophthalmological Society thesis)., *Trans Am Ophthalmol Soc.* **2006**;104:346-65.

139 Epstein SP, Pashinsky YY, Gershon D, Winicov I, Srivilasa C, Kristic KJ, Asbell PA., Efficacy of topical cobalt chelate CTC-96 against adenovirus in a

cell culture model and against adenovirus keratoconjunctivitis in a rabbit model., *BMC Ophthalmol.* **2006** Jun 5;6:22.

140 Mei H, Xing Y, Yang J, Wang A, Xu Y, Heiligenhaus A., Influence of antisense oligonucleotides targeting tumor necrosis factor-alpha on experimental herpetic-induced chorioretinitis of mouse eye., *Pathobiology.* **2009**;76(1):45-50.

141 Shieh YY, Perng GC., Evaluation of severity of HSV-1 corneal infection by statistical pattern classification technique., *Curr Eye Res.* **2008** Mar;33(3):225-35.

142 Lambiase A, Coassin M, Costa N, Lauretti P, Micera A, Ghinelli E, Aloe L, Rama P, Bonini S, Topical treatment with nerve growth factor in an animal model of herpetic keratitis., *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* **2008** Jan;246(1):121-7.

143 Yuan X, Mitchell BM, Wilhelmus KR., Expression of matrix metalloproteinases during experimental *Candida albicans* keratitis., *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2009** Feb;50(2):737-42.

144 Yoon KC, Heo H, Kang IS, Lee MC, Kim KK, Park S, H, Cho KO., Effect of topical cyclosporin A on herpetic stromal keratitis in a mouse model., *Cornea.* **2008** May;27(4):454-60.

145 Kaufman HE, Varnell ED, Gebhardt BM, Thompson HW, Atwal E, RübSamen-Waigmann H, Kleymann G., Efficacy of a helicase-primase inhibitor in animal models of ocular herpes simplex virus type 1 infection., *J Ocul Pharmacol Ther.* **2008** Feb;24(1):34-42.

146 Araki-Sasaki K, Tanaka T, Ebisuno Y, Kanda H, Umemoto E, Hayashi K, Miyasaka M., Dynamic expression of chemokines and the infiltration of

inflammatory cells in the HSV-infected cornea and its associated tissues., *Ocul Immunol Inflamm.* **2006** Oct;14(5):257-66.

147 Higaki S, Itahashi M, Deai T, Fukuda M, Shimomura Y., Effect of oral valaciclovir on herpetic keratitis., *Cornea.* **2006** Dec;25(10 Suppl 1):S64-7.

148 Osorio Y, Cai S, Ghiasi H., Treatment of mice with anti-CD86 mAb reduces CD8+ T cell-mediated CTL activity and enhances ocular viral replication in HSV-1-infected mice., *Ocul Immunol Inflamm.* **2005** Apr-Jun;13(2-3):159-67.

149 Bitko V, Musiyenko A, Barik S., Viral infection of the lungs through the eye., *J Virol.* 2007 Jan;81(2):783-90. Epub **2006** Oct 18.

150 Hazlett LD, McClellan SA, Barrett RP, Liu J, Zhang Y, Lighvani S., Spantide I decreases type I cytokines, enhances IL-10, and reduces corneal perforation in susceptible mice after *Pseudomonas aeruginosa* infection., *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2007** Feb;48(2):797-807.

151 Norose K, Aosai F, Mun HS, Yano A., Effects of sulfamethoxazole on murine ocular toxoplasmosis in interferon-gamma knockout mice., *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2006** Jan;47(1):265-71.

152 Mo JS, Streilein JW., Analysis of immune privilege in eyes with *Mycobacteria tuberculosis* adjuvant-induced uveitis., *Ocul Immunol Inflamm.* **2005** Apr-Jun;13(2-3):139-47.

153 Chintakuntlawar AV, Astley R, Chodosh J., Adenovirus type 37 keratitis in the C57BL/6J mouse., *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2007** Feb;48(2):781-8.

154 Wiskur BJ, Hunt JJ, Callegan MC., Hypermucoviscosity as a virulence factor in experimental *Klebsiella pneumoniae* endophthalmitis., *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2008** Nov;49(11):4931-8.

155 Hill JM, Bhattacharjee PS, Neumann DM., Apolipoprotein E alleles can contribute to the pathogenesis of numerous clinical conditions including HSV-1 corneal disease., *Exp Eye Res.* **2007** May;84(5):801-11.

156 Bhattacharjee PS, Neumann DM, Stark D, Thompson HW, Hill JM., Apolipoprotein E modulates establishment of HSV-1 latency and survival in a mouse ocular model., *Curr Eye Res.* **2006** Sep;31(9):703-8.

157 Bhattacharjee PS, Neumann DM, Foster TP, Bouhanik S, Clement C, Vinay D, Thompson HW, Hill JM., Effect of human apolipoprotein E genotype on the pathogenesis of experimental ocular HSV-1., *Exp Eye Res.* **2008** Aug;87(2):122-30.

158 Bhattacharjee PS, Neumann DM, Foster TP, Clement C, Singh G, Thompson HW, Kaufman HE, Hill JM., Effective treatment of ocular HSK with a human apolipoprotein E mimetic peptide in a mouse eye model., *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2008** Oct;49(10):4263-8.

159 Dix RD, Podack ER, Cousins SW., Loss of the perforin cytotoxic pathway predisposes mice to experimental cytomegalovirus retinitis., *J Virol.* **2003** Mar;77(6):3402-8.

160 Kumar A, Hazlett LD, Yu FS., Flagellin suppresses the inflammatory response and enhances bacterial clearance in a murine model of *Pseudomonas aeruginosa* keratitis., *Infect Immun.* **2008** Jan;76(1):89-96.

161 Daehnel K, Gillette-Ferguson I, Hise AG, Diaconu E, Harling MJ, Heinzl FP, Pearlman E. Filaria/Wolbachia activation of dendritic cells and development of Th1-associated responses is dependent on Toll-like receptor 2 in a mouse model of ocular onchocerciasis (river blindness)., *Parasite Immunol.* **2007** Sep;29(9):455-65.

162 Tedesco RC, Vitor RW, Brandão GP, Calabrese KS., Ocular toxoplasmosis signs in mice embryo., *Micron*. **2007**;38(7):729-33. Epub **2007** May 21.

163 Lepisto AJ, Frank GM, Hendricks RL., How herpes simplex virus type 1 rescinds corneal privilege., *Chem Immunol Allergy*. **2007**;92:203-12.

164 Vural A, Polat ZA, Topalkara A, Toker MI, Erdogan H, Arici MK, Cetin A., The effect of propolis in experimental *Acanthamoeba* keratitis., *Clin Experiment Ophthalmol*. **2007** Nov;35(8):749-54.

165 Polat ZA, Ozcelik S, Vural A, Yildiz E, Cetin A., Clinical and histologic evaluations of experimental *Acanthamoeba* keratitis., *Parasitol Res*. **2007** Nov;101(6):1621-5.

166 Vasseneix C, Gargala G, François A, Hellot MF, Duclos C, Muraine M, Benichou J, Ballet JJ, Brasseur G, Favennec L., A keratitis rat model for evaluation of anti-*Acanthamoeba* polyphaga agents., *Cornea*. **2006** Jun;25(5):597-602.

167 Romanowski EG, Mah FS, Kowalski RP, Yates KA, Gordon YJ., Benzalkonium chloride enhances the antibacterial efficacy of gatifloxacin in an experimental rabbit model of intrastromal keratitis., *J Ocul Pharmacol Ther*. **2008** Aug;24(4):380-4.

168 Alizadeh H, Neelam S, Niederkorn JY., Effect of immunization with the mannose-induced *Acanthamoeba* protein and *Acanthamoeba* plasminogen activator in mitigating *Acanthamoeba* keratitis., *Invest Ophthalmol Vis Sci*. **2007** Dec;48(12):5597-604.

169 Garate M, Alizadeh H, Neelam S, Niederkorn JY, Panjwani N., Oral immunization with *Acanthamoeba castellanii* mannose-binding protein ameliorates amoebic keratitis., *Infect Immun*. **2006** Dec;74(12):7032-4.

170 Herrera L, Martínez C, Carrasco H, Jansen AM, Urdaneta-Morales S., Cornea as a tissue reservoir of *Trypanosoma cruzi*., *Parasitol Res.* **2007** May;100(6):1395-9.

171 Kawada M, Arihiro A, Mizoguchi E., Insights from advances in research of chemically induced experimental models of human inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* **2007** Nov 14;13(42):5581-93

172 Warren Strober, Ivan Fuss, and Peter Mannon, The fundamental basis of inflammatory bowel disease, *J Clin Invest.* **2007** March 1; 117(3): 514–521.

173 Ichikawa H, Okamoto S, Kamada N, Nagamoto H, Kitazume MT, Kobayashi T, Chinen H, Hisamatsu T, Hibi T. Tetomilast suppressed production of proinflammatory cytokines from human monocytes and ameliorated chronic colitis in IL-10-deficient mice. *Inflamm Bowel Dis.* **2008** Nov;14(11):1483-90.

174 Hajj Hussein IA, Tohme R, Barada K, Mostafa MH, Freund JN, Jurjus RA, Karam W, Jurjus A. Inflammatory bowel disease in rats: bacterial and chemical interaction. *World J Gastroenterol.* **2008** Jul 7;14(25):4028-39.

175 Enfermedades infecciosas y cáncer.
http://www.who.int/whr/1996/media_centre/press_release/en/index7.html

176 Court M, Robinson PA, Dixon MF, Jeremy AH, Crabtree JE., The effect of gender on *Helicobacter felis*-mediated gastritis, epithelial cell proliferation, and apoptosis in the mouse model., *J Pathol.* **2003** Oct;201(2):303-11.

177 Okazaki K, Ohana M, Oshima C, Uchida K, Nishi T, Iwano M, Fukui T, Kawasaki K, Matsuura M, Asada M, Tamaki H, Hiai H, Chiba T., Interaction of *Helicobacter pylori*-induced follicular gastritis and autoimmune gastritis in BALB/c mice with post-thymectomy autoimmune gastritis., *J Gastroenterol.* **2003**;38(12):1199-200.

178 Thompson LJ, Danon SJ, Wilson JE, O'Rourke JL, Salama NR, Falkow S, Mitchell H, Lee A., Chronic *Helicobacter pylori* infection with Sydney strain 1 and a newly identified mouse-adapted strain (Sydney strain 2000) in C57BL/6 and BALB/c mice., *Infect Immun.* **2004** Aug;72(8):4668-79.

179 Zheng Q, Chen XY, Shi Y, Xiao SD., Development of gastric adenocarcinoma in Mongolian gerbils after long-term infection with *Helicobacter pylori*., *J Gastroenterol Hepatol.* **2004** Oct;19(10):1192-8.

180 Matsubara S, Shibata H, Takahashi M, Ishikawa F, Yokokura T, Sugimura T, Wakabayashi K., Cloning of Mongolian gerbil cDNAs encoding inflammatory proteins, and their expression in glandular stomach during *H. pylori* infection., *Cancer Sci.* **2004** Oct;95(10):798-802.

181 Kodama M, Murakami K, Nishizono A, Fujioka T, Animal models for the study of *Helicobacter*-induced gastric carcinoma., *J Infect Chemother.* **2004** Dec;10(6):316-25.

182 Sun YQ, Girgensone I, Leanderson P, Petersson F, Borch K., Effects of antioxidant vitamin supplements on *Helicobacter pylori*-induced gastritis in Mongolian gerbils., *Helicobacter.* **2005** Feb;10(1):33-42.

183 Saqui-Salces M, Rocha-Gutiérrez BL, Barrios-Payán JA, Ruiz-Palacios G, Camacho-Arroyo I, Gamboa-Dominguez A., Effects of estradiol and progesterone on gastric mucosal response to early *Helicobacter pylori* infection in female gerbils., *Helicobacter.* **2006** Apr;11(2):123-30.

184 Elfvin A, Bölin I, Von Bothmer C, Stolte M, Watanabe H, Fändriks L, Vieth M., *Helicobacter pylori* induces gastritis and intestinal metaplasia but no gastric adenocarcinoma in Mongolian gerbils., *Scand J Gastroenterol.* **2005** Nov;40(11):1313-20.

185 Otaka M, Konishi N, Odashima M, Jin M, Wada I, Matsubishi T, Horikawa Y, Ohba R, Watanabe S., Is Mongolian gerbil really adequate host animal for study of *Helicobacter pylori* infection-induced gastritis and cancer?, *Biochem Biophys Res Commun.* **2006** Aug 18;347(1):297-300.

186 Darby J, Sheorey H., Searching for Salmonella., *Aust Fam Physician.* **2008** Oct;37(10):806-10.

187 Boyle EC, Bishop JL, Grassl GA, Finlay BB., Salmonella: from pathogenesis to therapeutics., *J Bacteriol.* **2007** Mar;189(5):1489-95.

188 Barthel M, Hapfelmeier S, Quintanilla-Martínez L, Kremer M, Rohde M, Hogardt M, Pfeffer K, Rüssmann H, Hardt WD., Pretreatment of Mice with Streptomycin Provides a *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Colitis Model That Allows Analysis of Both Pathogen and Host., *Infect Immun.* **2003** May;71(5):2839-58

189 Hapfelmeier S, Hardt WD., A mouse model for *S. typhimurium*-induced enterocolitis., *Trends Microbiol.* **2005** Oct;13(10):497-503.

190 Jones MA, Hulme SD, Barrow PA, Wigley P., The *Salmonella* pathogenicity island 1 and *Salmonella* pathogenicity island 2 type III secretion systems play a major role in pathogenesis of systemic disease and gastrointestinal tract colonization of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium in the chicken., *Avian Pathol.* **2007** Jun;36(3):199-203.

191 Feng P, Truant AL, Meissler JJ Jr, Gaughan JP, Adler MW, Eisenstein TK., Morphine withdrawal lowers host defense to enteric bacteria: spontaneous sepsis and increased sensitivity to oral *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection., *Infect Immun.* **2006** Sep;74(9):5221-6.

192 Hung CR., Modulation of gastric hemorrhage and ulceration by oxidative stress and histamine release in Salmonella typhimurium-infected rats., *Inflammopharmacology*. **2005**;13(1-3):235-48.

193 Woo H, Okamoto S, Guiney D, Gunn JS, Fierer J., A model of Salmonella colitis with features of diarrhea in SLC11A1 wild-type mice., *PLoS ONE*. **2008** Feb 13;3(2):e1603.

194 Davis L, DiRita V. Experimental chick colonization by Campylobacter jejuni. *Curr Protoc Microbiol*. **2008** Nov;Chapter 8:Unit 8A.3.

195 Meade KG, Narciandi F, Cahalane S, Reiman C, Allan B, O'Farrelly C., Comparative in vivo infection models yield insights on early host immune response to Campylobacter in chickens., *Immunogenetics*. **2009** Feb;61(2):101-10.

196 Smith CK, Abuoun M, Cawthraw SA, Humphrey TJ, Rothwell L, Kaiser P, Barrow PA, Jones MA., Campylobacter colonization of the chicken induces a proinflammatory response in mucosal tissues., *FEMS Immunol Med Microbiol*. **2008** Oct;54(1):114-21.

197 Ringoir DD, Szylo D, Korolik V., Comparison of 2-day-old and 14-day-old chicken colonization models for Campylobacter jejuni., *FEMS Immunol Med Microbiol*. **2007** Feb;49(1):155-8.

198 Watson RO, Novik V, Hofreuter D, Lara-Tejero M, Galán JE. A MyD88-deficient mouse model reveals a role for Nramp1 in Campylobacter jejuni infection., *Infect Immun*. **2007** Apr;75(4):1994-2003.

199 Mansfield LS, Bell JA, Wilson DL, Murphy AJ, Elsheikha HM, Rathinam VA, Fierro BR, Linz JE, Young VB., C57BL/6 and congenic interleukin-10-deficient mice can serve as models of *Campylobacter jejuni* colonization and enteritis., *Infect Immun.* **2007** Mar;75(3):1099-115.

200 Chang C, Miller JF., *Campylobacter jejuni* colonization of mice with limited enteric flora., *Infect Immun.* **2006** Sep;74(9):5261-71.

201 Kaper, JB, JG Morris, Jr., y MM Levine. 1995. Cólera. *Clin. Microbiol. Rev.* 8:48-86

202 Saito T, Miyake M, Toba M, Okamatsu H, Shimizu S, Noda M. Inhibition by apple polyphenols of ADP-ribosyltransferase activity of cholera toxin and toxin-induced fluid accumulation in mice. *Microbiol Immunol.* **2002**;46(4):249-55

203 Nagano K, Sugisaki T, Taguchi K, Hara T, Naiki M, Mori H., A murine model of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 infection to assess immunopotentiating activity of drugs on mucosal immunity: effect of drugs. *J Pharmacol Sci.* **2003** Mar;91(3):219-28.

204 Focareta A, Paton JC, Morona R, Cook J, Paton AW. A recombinant probiotic for treatment and prevention of cholera. *Gastroenterology.* **2006** May;130(6):1688-95

205 Amin A, Ali A, Kurunathan S, Cheong TG, Al-Jashamy KA, Jaafar H, Zainuddin ZF, Ravichandran M, Lalitha P. Comparison of histopathological features of *Vibrio cholerae* O1 El Tor and O139 Bengal infections in rabbit intestinal mucosa. *Histol Histopathol.* **2009** May;24(5):559-65.

206 Mey AR, Wyckoff EE, Oglesby AG, Rab E, Taylor RK, Payne SM, Mey AR, Wyckoff EE, Oglesby AG, Rab E, Taylor RK, Payne SM. *Infect Immun.* **2002** Jul;70(7):3419-26

207 Fallarino A, Attridge SR, Manning PA, Focareta T. Cloning and characterization of a novel haemolysin in *Vibrio cholerae* O1 that does not directly contribute to the virulence of the organism. *Microbiology*. **2002** Jul;148(Pt 7):2181-9.

208 Silva AJ, Leitch GJ, Camilli A, Benitez JA. Contribution of hemagglutinin/protease and motility to the pathogenesis of El Tor biotype cholera. *Infect Immun*. **2006** Apr;74(4):2072-9.

209 Viana CF, Melo DH, Carneiro-Filho BA, Michelin MA, Brito GA, Cunha FQ, Lima AA, Ribeiro RA. Pro-inflammatory effects of cholera toxin: role of tumor necrosis factor alpha. *Toxicon*. **2002** Oct;40(10):1487-94.

210 Haines GK 3rd, Sayed BA, Rohrer MS, Olivier V, Satchell KJ. Role of toll-like receptor 4 in the proinflammatory response to *Vibrio cholerae* O1 El tor strains deficient in production of cholera toxin and accessory toxins. *Infect Immun*. **2005** Sep;73(9):6157-64.

211 Kurz CL, Ewbank JJ. Infection in a dish: high-throughput analyses of bacterial pathogenesis. *Curr Opin Microbiol*. **2007** Feb;10(1):10-6.

212 Nawar HF, Arce S, Russell MW, Connell TD. Mutants of type II heat-labile enterotoxin LT-IIa with altered ganglioside-binding activities and diminished toxicity are potent mucosal adjuvants. *Infect Immun*. **2007** Feb;75(2):621-33.

213 Boldin B. Persistence and spread of gastro-intestinal infections: the case of enterotoxigenic *Escherichia coli* in piglets., *Bull Math Biol*. **2008** Oct;70(7):2077-101.

214 Bruins MJ, Cermak R, Kiers JL, van der Meulen J, van Amelsvoort JM, van Klinken BJ., In vivo and in vitro effects of tea extracts on enterotoxigenic *Escherichia coli*-induced intestinal fluid loss in animal models., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **2006** Oct;43(4):459-69.

215 Fernandez-Miyakawa ME, Sayeed S, Fisher DJ, Poon R, Adams V, Rood JI, McClane BA, Saputo J, Uzal FA., Development and application of an oral challenge mouse model for studying *Clostridium perfringens* type D infection., *Infect Immun.* **2007** Sep;75(9):4282-8.

216 Nambiar PR, Kirchain SM, Courmier K, Xu S, Taylor NS, Theve EJ, Patterson MM, Fox JG., Progressive proliferative and dysplastic typhlocolitis in aging syrian hamsters naturally infected with *Helicobacter* spp.: a spontaneous model of inflammatory bowel disease., *Vet Pathol.* **2006** Jan;43(1):2-14.

217 Freeman J, Baines SD, Jabes D, Wilcox MH., Comparison of the efficacy of ramoplanin and vancomycin in both in vitro and in vivo models of clindamycin-induced *Clostridium difficile* infection., *J Antimicrob Chemother.* **2005** Oct;56(4):717-25.

218 Neudeck BL, Alford TD, Faith NG, Czuprynski CJ., The poloxamer P85 is protective against *Listeria monocytogenes* invasion., *Foodborne Pathog Dis.* **2008** Dec;5(6):859-65.

219 Mytle N, Anderson GL, Lambert S, Doyle MP, Smith MA., Effect of fat content on infection by *Listeria monocytogenes* in a mouse model., *J Food Prot.* **2006** Mar;69(3):660-5.

220 OMS, Prevención y control de las infecciones parasitarias intestinales.
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_749_spa.pdf

221 Tsutsumi V, Shibayama M., Experimental amebiasis: a selected review of some in vivo models., Arch Med Res. **2006** Feb;37(2):210-20.

222 Houpt ER, Glembocki DJ, Obrig TG, Moskaluk CA, Lockhart LA, Wright RL, Seaner RM, Keepers TR, Wilkins TD, Petri WA Jr., The mouse model of amebic colitis reveals mouse strain susceptibility to infection and exacerbation of disease by CD4+ T cells., J Immunol. **2002** Oct 15;169(8):4496-503.

223 Carrero JC, Cervantes-Rebolledo C, Aguilar-Díaz H, Díaz-Gallardo MY, Lacleste JP, Morales-Montor J., The role of the secretory immune response in the infection by *Entamoeba histolytica*., Parasite Immunol. **2007** Jul;29(7):331-8.

224 Chaudhry OA, Petri WA Jr., Vaccine prospects for amebiasis., Expert Rev Vaccines. **2005** Oct;4(5):657-68.

225 Lotter H, Jacobs T, Gaworski I, Tannich E., Sexual dimorphism in the control of amebic liver abscess in a mouse model of disease., Infect Immun. **2006** Jan;74(1):118-24.

226 Singh M, Tiwari V, Jain A, Ghoshal S., Protective activity of picroliv on hepatic amoebiasis associated with carbon tetrachloride toxicity. Indian J Med Res. **2005** May;121(5):676-82.

227 Tavares P, Rigotherier MC, Khun H, Roux P, Huerre M, Guillén N., Roles of cell adhesion and cytoskeleton activity in *Entamoeba histolytica* pathogenesis: a delicate balance., Infect Immun. **2005** Mar;73(3):1771-8.

228 Yan L, Stanley SL Jr., Blockade of caspases inhibits amebic liver abscess formation in a mouse model of disease., *Infect Immun.* **2001** Dec;69(12):7911-4.

229 Lujan HD, Giardia and giardiasis, *Medicina (B Aires).* **2006**;66(1):70-4

230 Li E, Zhao A, Shea-Donohue T, Singer SM., Mast cell-mediated changes in smooth muscle contractility during mouse giardiasis., *Infect Immun.* **2007** Sep;75(9):4514-8.

231 Zhou P, Li E, Shea-Donohue T, Singer SM., Tumour necrosis factor alpha contributes to protection against Giardia lamblia infection in mice., *Parasite Immunol.* **2007** Jul;29(7):367-74.

232 von Allmen N, Christen S, Forster U, Gottstein B, Welle M, Müller N., Acute trichinellosis increases susceptibility to Giardia lamblia infection in the mouse model., *Parasitology.* **2006** Aug;133(Pt 2):139-49.

233 Lu S, Luo X, Chen X, Wang F., Establishment of a C57BL/6N mouse model of giardiasis., *Chin Med J (Engl).* **2002** Oct;115(10):1453-6.

234 Lee P, Faubert GM., Oral immunization of BALB/c mice by intragastric delivery of Streptococcus gordonii-expressing Giardia cyst wall protein 2 decreases cyst shedding in challenged mice., *FEMS Microbiol Lett.* **2006** Dec;265(2):225-36.

235 Shukla G, Devi P, Sehgal R., Effect of Lactobacillus casei as a probiotic on modulation of giardiasis., *Dig Dis Sci.* **2008** Oct;53(10):2671-9.

236 Velazquez C, Beltran M, Ontiveros N, Rascon L, Figueroa DC, Granados AJ, Hernandez-Martinez J, Hernandez J, Astiazaran-Garcia H., Giardia lamblia infection induces different secretory and systemic antibody responses in mice.

Parasite Immunol. **2005** Sep;27(9):351-6.

237 Arévalo A, Duque S, Nicholls RS., Comportamiento de la infección experimental por aislamientos colombianos de Giardia duodenalis en el modelo animal del gerbo (Meriones unguiculatus)., Biomédica. **2005** Sep;25(3):305-14.

238 Coutinho BP, Oriá RB, Vieira CM, Sevilleja JE, Warren CA, Maciel JG, Thompson MR, Pinkerton RC, Lima AA, Guerrant RL., Cryptosporidium infection causes undernutrition and, conversely, weanling undernutrition intensifies infection., J Parasitol. **2008** Dec;94(6):1225-32.

239 Barrier M, Lacroix-Lamandé S, Mancassola R, Auray G, Bernardet N, Chaussé AM, Uematsu S, Akira S, Laurent F., Oral and intraperitoneal administration of phosphorothioate oligodeoxynucleotides leads to control of Cryptosporidium parvum infection in neonatal mice., J Infect Dis. **2006** May 15;193(10):1400-7.

240 Downey AS, Chong CR, Graczyk TK, Sullivan DJ., Efficacy of pyrvinium pamoate against Cryptosporidium parvum infection in vitro and in a neonatal mouse model., Antimicrob Agents Chemother. **2008** Sep;52(9):3106-12.

241 Mele R, Gomez Morales MA, Tosini F, Pozio E., Indinavir reduces Cryptosporidium parvum infection in both in vitro and in vivo models., Int J Parasitol. **2003** Jul;33(7):757-64.

242 Robinson P, Martin P Jr, Garza A, D'Souza M, Mastrangelo MA, Tweardy D., Substance P receptor antagonism for treatment of cryptosporidiosis in immunosuppressed mice., *J Parasitol.* **2008** Oct;94(5):1150-4.

243 Maruyama H, Tanaka M, Hashimoto M, Inoue M, Sasahara T., The suppressive effect of Mekabu fucoidan on an attachment of *Cryptosporidium parvum* oocysts to the intestinal epithelial cells in neonatal mice., *Life Sci.* **2007** Jan 30;80(8):775-81.

244 Martín-Gómez S, Alvarez-Sánchez M, Rojo-Vázquez F., A newborn mouse *Cryptosporidium parvum* infection model: its application to the study of therapeutic and prophylactic measures for controlling cryptosporidiosis in ruminants., *Parasitol Res.* **2006** Jun;99(1):1-6.

245 Cliffe LJ, Potten CS, Booth CE, Grecis RK., An increase in epithelial cell apoptosis is associated with chronic intestinal nematode infection., *Infect Immun.* **2007** Apr;75(4):1556-64.

246 Villarino AV, Artis D, Bezbradica JS, Miller O, Saris CJ, Joyce S, Hunter CA., IL-27R deficiency delays the onset of colitis and protects from helminth-induced pathology in a model of chronic IBD., *Int Immunol.* **2008** Jun;20(6):739-52.

247 Matthew L. deSchoolmeester, Harinder Manku, and Kathryn J. Else The Innate Immune Responses of Colonic Epithelial Cells to *Trichuris muris* Are Similar in Mouse Strains That Develop a Type 1 or Type 2 Adaptive Immune Response. *Infect Immun.* **2006** November; 74(11): 6280–6286.

248 Cho S, Egami M, Ohnuki H, Saito Y, Chinone S, Shichinohe K, Suganuma M, Akao N. El comportamiento de la migración y la patogénesis de áscaris

cinco especies de nematodos en el gerbo de Mongolia *Meriones unguiculatus*.
J Helminthol. **2007** Mar; 81 (1) :43-7.

249 Lewis R, Behnke JM, Cassidy JP, Stafford P, Murray N, Holland CV. The migration of *Ascaris suum* larvae, and the associated pulmonary inflammatory response in susceptible C57BL/6j and resistant CBA/Ca mice. *Parasitology.* **2007** Aug;134(Pt 9):1301-14.

250 Lewis R, Behnke JM, Stafford P, Holland CV. Dose-dependent impact of larval *Ascaris suum* on host body weight in the mouse model. *J Helminthol.* **2009** Mar;83(1):1-5.

251 Xiao S, Zhan B, Xue J, Goud GN, Loukas A, Liu y, Williamson A, Liu S, Deumic V, Hotez P. The evaluation of recombinant hookworm antigens as vaccines in hamsters (*Mesocricetus auratus*) challenged with human hookworm, *Necator americanus*.. *Exp. Parasitol.* **2008** Jan; 118 (1) :32-40.

252 Fujiwara RT, Geiger SM, Bethony J, Mendez S. Comparative immunology of human and animal models of hookworm infection. *Parasite Immunol.* **2006** Jul;28(7):285-93.

253 Bungiro RD Jr, Cappello M. Detection of excretory/secretory coproantigens in experimental hookworm infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2005 Nov;73(5):915-20.

254 Xue J, Hui-Qing Q, Jun-Ming Y, Fujiwara R, Zhan B, Hotez P, Shu-Hua X. *Necator americanus*: optimization of the golden hamster model for testing anthelmintic drugs. *Exp Parasitol.* 2005 Dec;111(4):219-23.

255 Mendez S, Valenzuela JG, Wu W, Hotez PJ. Host cytokine production, lymphoproliferation, and antibody responses during the course of *Ancylostoma ceylanicum* infection in the Golden Syrian hamster. *Infect Immun.* 2005 Jun;73(6):3402-7.

256 Jian X, Shu-Hua X, Hui-Qing Q, Sen L, Hotez P, Bing-Gui S, Hai-Chou X, Tie-Hua L, Bin Z. *Necator americanus*: maintenance through one hundred generations in golden hamsters (*Mesocricetus auratus*). II. Morphological development of the adult and its comparison with humans. *Exp Parasitol*. 2003 Nov-Dec;105(3-4):192-200.

257 Jian X, Sen L, Hui-Qin Q, Hai-Nan R, Tie-Hua L, Hai-Chou X, Hotez PJ, Shu-Hua X. *Necator americanus*: maintenance through one hundred generations in golden hamsters (*Mesocricetus auratus*). I. Host sex-associated differences in hookworm burden and fecundity. *Exp Parasitol*. 2003 May-Jun;104(1-2):62-6.

258 Henry J. Diagnóstico y tratamiento clínicos por ellaboratorio, Ed. Masson, 9ª edición Barcelona Madrid 1993 pág 1242

259 Ito A, Ito M., Human *Taenia* in severe combined immunodeficiency (SCID) mice., *Parasitol Today*. **1999** Feb;15(2):64-7.

260 Wang IC, Guo JX, Ma YX, Chung WC, Lu SC, Fan PC., Sexual development of *Taenia solium* in hamsters from rodent-derived cysticerci., *J Helminthol*. **1999** Dec;73(4):347-50.

261 Parashar UM, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI (2003) Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 9:565–572

262 Hulst M, Kerstens H, de Wit A, Smits M, van der Meulen J, Niewold T., Early transcriptional response in the jejunum of germ-free piglets after oral infection with virulent rotavirus., *Arch Virol*. **2008**;153(7):1311-22.

263 Corl BA, Harrell RJ, Moon HK, Phillips O, Weaver EM, Campbell JM, Arthington JD, Odle J., Effect of animal plasma proteins on intestinal damage

and recovery of neonatal pigs infected with rotavirus., *J Nutr Biochem.* **2007** Dec;18(12):778-84.

264 Azevedo MS, Yuan L, Pouly S, Gonzales AM, Jeong KI, Nguyen TV, Saif LJ., Cytokine responses in gnotobiotic pigs after infection with virulent or attenuated human rotavirus., *J Virol.* **2006** Jan;80(1):372-82.

265 Iosef C, Chang KO, Azevedo MS, Saif LJ., Systemic and intestinal antibody responses to NSP4 enterotoxin of Wa human rotavirus in a gnotobiotic pig model of human rotavirus disease., *J Med Virol.* **2002** Sep;68(1):119-28.

266 Yuan L, Iosef C, Azevedo MS, Kim Y, Qian Y, Geyer A, Nguyen TV, Chang KO, Saif LJ., Protective immunity and antibody-secreting cell responses elicited by combined oral attenuated Wa human rotavirus and intranasal Wa 2/6-VLPs with mutant *Escherichia coli* heat-labile toxin in gnotobiotic pigs., *J Virol.* **2001** Oct;75(19):9229-38.

267 Azevedo MS, Yuan L, Jeong KI, Gonzalez A, Nguyen TV, Pouly S, Gochbauer M, Zhang W, Azevedo A, Saif LJ., Viremia and nasal and rectal shedding of rotavirus in gnotobiotic pigs inoculated with Wa human rotavirus., *J Virol.* **2005** May;79(9):5428-36.

268 Bojsen A, Buesa J, Montava R, Kvistgaard AS, Kongsbak MB, Petersen TE, Heegaard CW, Rasmussen JT., Inhibitory activities of bovine macromolecular whey proteins on rotavirus infections in vitro and in vivo., *J Dairy Sci.* **2007** Jan;90(1):66-74.

269 Perez N, Fourgeux C, Mohamed A, Dubuquoy C, Pillot M, Dehee A, Charpilienne A, Poncet D, Schwartz-Cornil I, Garbarg-Chenon A., Rectal immunization with rotavirus virus-like particles induces systemic and mucosal

humoral immune responses and protects mice against rotavirus infection. *J Virol.* **2006** Feb;80(4):1752-61.

270 Rollo EE, Hempson SJ, Bansal A, Tsao E, Habib I, Rittling SR, Denhardt DT, Mackow ER, Shaw RD., The cytokine osteopontin modulates the severity of rotavirus diarrhea. *J Virol.* **2005** Mar;79(6):3509-16.

271 Reifen R, Mor A, Nyska A., Vitamin A deficiency aggravates rotavirus infection in CD-1 mice through extensive involvement of the gut., *Int J Vitam Nutr Res.* **2004** Sep;74(5):355-61.

272 García-Díaz A, López-Andújar P, Rodríguez Díaz J, Montava R, Torres Barceló C, Ribes JM, Buesa J., Nasal immunization of mice with a rotavirus DNA vaccine that induces protective intestinal IgA antibodies. *Vaccine.* **2004** Dec 9;23(4):489-98.

273 Compton SR, Prevention of murine norovirus infection in neonatal mice by fostering. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* **2008** May;47(3):25-30.

274 Souza M, Cheetham SM, Azevedo MS, Costantini V, Saif LJ, Cytokine and antibody responses in gnotobiotic pigs after infection with human norovirus genogroup II.4 (HS66 strain). *J Virol.* **2007** Sep;81(17):9183-92.

275 Brando RJ, Miliwebsky E, Bentancor L, Deza N, Baschkier A, Ramos MV, Fernández GC, Meiss R, Rivas M, Palermo MS., Renal damage and death in weaned mice after oral infection with Shiga toxin 2-producing *Escherichia coli* strains., *Clin Exp Immunol.* **2008** Aug;153(2):297-306.

276 Balagué C, Stürtz N, Rey R, De Ruiz CS, Nader-Macías ME, Duffard R, De Duffard AM., Aryloxoalcanoic compounds induce resistance to antibiotic therapy

in urinary tract infection caused by *Escherichia coli.*, *FEMS Immunol Med Microbiol.* **2006** Dec;48(3):337-46.

277 Chassin C, Goujon JM, Darche S, du Merle L, Bens M, Cluzeaud F, Werts C, Ogier-Denis E, Le Bouguéne C, Buzoni-Gatel D, Vandewalle A., Renal collecting duct epithelial cells react to pyelonephritis-associated *Escherichia coli* by activating distinct TLR4-dependent and -independent inflammatory pathways., *J Immunol.* **2006** Oct 1;177(7):4773-84.

278 Miura T, Tanaka K, Nakano Y, Arakawa S, Takenaka A, Fujisawa M., The impact of decreasing urinary IgA levels on decreased bacteriuria in a rat model of ileal augmented bladder., *J Urol.* **2009** Jan;181(1):372-8.

279 Miura T, Tanaka K, Nakano Y, Arakawa S, Takenaka A, Fujisawa M., The impact of decreasing urinary IgA levels on decreased bacteriuria in a rat model of ileal augmented bladder., *J Urol.* **2009** Jan;181(1):372-8.

280 Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R., Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury., *Intensive Care Med.* **2007** Sep;33(9):1614-8.

281 May C, Wan L, Williams J, Wellard MR, Pell G, Langenberg C, Jackson G, Bellomo R., A technique for the simultaneous measurement of renal ATP, blood flow and pH in a large animal model of septic shock., *Crit Care Resusc.* **2007** Mar;9(1):30-3.

282 Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R., Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury., *Intensive Care Med.* **2007** Sep;33(9):1614-8.

283 May C, Wan L, Williams J, Wellard MR, Pell G, Langenberg C, Jackson G, Bellomo R., A technique for the simultaneous measurement of renal ATP, blood flow and pH in a large animal model of septic shock., *Crit Care Resusc.* **2007** Mar;9(1):30-3.

284 Reyes L, Reinhard M, Brown MB., Different inflammatory responses are associated with *Ureaplasma parvum*-induced UTI and urolith formation., *BMC Infect Dis.* **2009** Jan 26;9:9.

285 Rosen DA, Hung CS, Kline KA, Hultgren SJ., Streptozocin-induced diabetic mouse model of urinary tract infection., *Infect Immun.* **2008** Sep;76(9):4290-8.

286 Singh KV, Nallapareddy SR, Murray BE., Importance of the *ebp* (endocarditis- and biofilm-associated pilus) locus in the pathogenesis of *Enterococcus faecalis* ascending urinary tract infection., *J Infect Dis.* 2007 Jun 1;195(11):1671-7. Epub **2007** Apr 26.

287 Orlando F, Ghiselli R, Cirioni O, Minardi D, Tomasinsig L, Mocchegiani F, Silvestri C, Skerlavaj B, Riva A, Muzzonigro G, Saba V, Scalise G, Zanetti M, Giacometti A., BMAP-28 improves the efficacy of vancomycin in rat models of gram-positive cocci ureteral stent infection., *Peptides.* **2008** Jul;29(7):1118-23.

288 Cirioni O, Ghiselli R, Minardi D, Orlando F, Mocchegiani F, Silvestri C, Muzzonigro G, Saba V, Scalise G, Balaban N, Giacometti A., RNAIII-inhibiting peptide affects biofilm formation in a rat model of staphylococcal ureteral stent infection., *Antimicrob Agents Chemother.* **2007** Dec;51(12):4518-20.

289 Athanazio DA, Silva EF, Santos CS, Rocha GM, Vannier-Santos MA, McBride AJ, Ko AI, Reis MG., *Rattus norvegicus* as a model for persistent renal

colonization by pathogenic *Leptospira interrogans*., *Acta Trop.* **2008** Feb;105(2):176-80.

290 Tucunduva de Faria M, Athanzio DA, Gonçalves Ramos EA, Silva EF, Reis MG, Ko AI., Morphological alterations in the kidney of rats with natural and experimental *Leptospira* infection., *J Comp Pathol.* **2007** Nov;137(4):231-8.

291 Cadieux PA, Chew BH, Knudsen BE, Dejong K, Rowe E, Reid G, Denstedt JD., Triclosan loaded ureteral stents decrease *proteus mirabilis* 296 infection in a rabbit urinary tract infection model., *J Urol.* **2006** Jun;175(6):2331-5.

292 Fraga M, Scavone P, Zunino P., Preventive and therapeutic administration of an indigenous *Lactobacillus* sp. strain against *Proteus mirabilis* ascending urinary tract infection in a mouse model., *Antonie Van Leeuwenhoek.* **2005** Jul;88(1):25-34.

293 Imtiaz MT, Distelhorst JT, Schripsema JH, Sigar IM, Kasimos JN, Lacy SR, Ramsey KH., A role for matrix metalloproteinase-9 in pathogenesis of urogenital *Chlamydia muridarum* infection in mice., *Microbes Infect.* **2007** Nov-Dec;9(14-15):1561-6.

294 Shah AA, Schripsema JH, Imtiaz MT, Sigar IM, Kasimos J, Matos PG, Inouye S, Ramsey KH., Histopathologic changes related to fibrotic oviduct occlusion after genital tract infection of mice with *Chlamydia muridarum*., *Sex Transm Dis.* **2005** Jan;32(1):49-56.

295 Lyons JM, Ito JI, Morré SA., Efficacy of an immune modulator in experimental *Chlamydia trachomatis* infection of the female genital tract., *Infect Dis Obstet Gynecol.* **2006**;2006:61265.

296 Lyons JM, Ito JI Jr, Morré SA., Chlamydia trachomatis serovar E isolates from patients with different clinical manifestations have similar courses of infection in a murine model: host factors as major determinants of C trachomatis mediated pathogenesis., J Clin Pathol. **2004** Jun;57(6):657-9.

297 Belay T, Eko FO, Ananaba GA, Bowers S, Moore T, Lyn D, Igietseme JU., Chemokine and chemokine receptor dynamics during genital chlamydial infection., Infect Immun. **2002** Feb;70(2):844-50.

298 Maxion HK, Kelly KA., Chemokine expression patterns differ within anatomically distinct regions of the genital tract during Chlamydia trachomatis infection, Infect Immun. **2002** Mar;70(3):1538-46.

299 Ramsey KH, Shaba N, Cohoon KP, Ault KA., Imiquimod does not affect shedding of viable chlamydiae in a murine model of Chlamydia trachomatis genital tract infection., Infect Dis Obstet Gynecol. **2003**;11(2):81-7.

300 Pal S, Peterson EM, Rappuoli R, Ratti G, de la Maza LM., Immunization with the Chlamydia trachomatis major outer membrane protein, using adjuvants developed for human vaccines, can induce partial protection in a mouse model against a genital challenge., Vaccine. **2006** Feb 6;24(6):766-75.

301 Darville T, Andrews CW Jr, Rank RG., Does inhibition of tumor necrosis factor alpha affect chlamydial genital tract infection in mice and guinea pigs? Infect Immun. **2000** Sep;68(9):5299-305.

302 http://www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_std/en/print.html
[Consultada: Domingo: 28 Jun **2009**]

303 Imarai M, Candia E, Rodriguez-Tirado C, Tognarelli J, Pardo M, Pérez T, Valdés D, Reyes-Cerpa S, Nelson P, Acuna-Castillo C, Maisey K., Regulatory T cells are locally induced during intravaginal infection of mice with *Neisseria gonorrhoeae*., *Infect Immun*. **2008** Dec;76(12):5456-65. Epub 2008 Sep 29.

304 Song W, Condrón S, Mocca BT, Veit SJ, Hill D, Abbas A, Jerse AE., Local and humoral immune responses against primary and repeat *Neisseria gonorrhoeae* genital tract infections of 17 β -estradiol-treated mice., *Vaccine*. **2008** Oct 23;26(45):5741-51.

305 Soler-García AA, Jerse AE., *Neisseria gonorrhoeae* catalase is not required for experimental genital tract infection despite the induction of a localized neutrophil response., *Infect Immun*. **2007** May;75(5):2225-33.

306 Wu H, Jerse AE., Alpha-2,3-sialyltransferase enhances *Neisseria gonorrhoeae* survival during experimental murine genital tract infection., *Infect Immun*. **2006** Jul;74(7):4094-103.

307 Spencer SE, Valentin-Bon IE, Whaley K, Jerse AE., Inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* genital tract infection by leading-candidate topical microbicides in a mouse model., *J Infect Dis*. **2004** Feb 1;189(3):410-9.

308 Harandi AM, Eriksson K, Holmgren, A protective role of locally administered immunostimulatory CpG oligodeoxynucleotide in a mouse model of genital herpes infection., *J.J Virol*. **2003** Jan;77(2):953-62.

309 Kaushic C, Ashkar AA, Reid LA, Rosenthal KL., Progesterone increases susceptibility and decreases immune responses to genital herpes infection., *J Virol*. **2003** Apr;77(8):4558-65.

310 Gillgrass AE, Ashkar AA, Rosenthal KL, Kaushic C., Prolonged exposure to progesterone prevents induction of protective mucosal responses following intravaginal immunization with attenuated herpes simplex virus type 2., *J Virol.* **2003** Sep;77(18):9845-51.

311 Ashkar AA, Yao XD, Gill N, Sajic D, Patrick AJ, Rosenthal KL., Toll-like receptor (TLR)-3, but not TLR4, agonist protects against genital herpes infection in the absence of inflammation seen with CpG DNA., *J Infect Dis.* **2004** Nov 15;190(10):1841-9.

312 Gillgrass AE, Fernandez SA, Rosenthal KL, Kaushic C., Estradiol regulates susceptibility following primary exposure to genital herpes simplex virus type 2, while progesterone induces inflammation., *J Virol.* **2005** Mar;79(5):3107-16.

313 Gill N, Deacon PM, Lichty B, Mossman KL, Ashkar AA., Induction of innate immunity against herpes simplex virus type 2 infection via local delivery of Toll-like receptor ligands correlates with beta interferon production., *J Virol.* **2006** Oct;80(20):9943-50.

314 Herbst-Kralovetz MM, Pyles RB., Quantification of poly(I:C)-mediated protection against genital herpes simplex virus type 2 infection., *J Virol.* **2006** Oct;80(20):9988-97.

315 Duerst RJ, Morrison LA., Herpes simplex virus type 2-mediated disease is reduced in mice lacking RNase L., *Virology.* **2007** Apr 10;360(2):322-8. Epub 2006 Dec 6.

316 Bourne N, Bravo FJ, Francotte M, Bernstein DI, Myers MG, Slaoui M, Stanberry LR., Herpes simplex virus (HSV) type 2 glycoprotein D subunit vaccines and protection against genital HSV-1 or HSV-2 disease in guinea pigs. *J Infect Dis.* **2003** Feb 15;187(4):542-9.

317 Manservigi R, Boero A, Argnani R, Caselli E, Zucchini S, Miriagou V, Mavromara P, Cilli M, Grossi MP, Balboni PG, Cassai E., Immunotherapeutic activity of a recombinant combined gB-gD-gE vaccine against recurrent HSV-2 infections in a guinea pig model., *Vaccine*. **2005** Jan 4;23(7):865-72.

318 Bourne N, Milligan GN, Stanberry LR, Stegall R, Pyles RB., Impact of immunization with glycoprotein D2/AS04 on herpes simplex virus type 2 shedding into the genital tract in guinea pigs that become infected., *J Infect Dis*. **2005** Dec 15;192(12):2117-23.

319 Baumeister J, Fischer R, Eckenberg P, Henninger K, Ruebsamen-Waigmann H, Kleymann G., Superior efficacy of helicase-primase inhibitor BAY 57-1293 for herpes infection and latency in the guinea pig model of human genital herpes disease., *Antivir Chem Chemother*. **2007**;18(1):35-48.

320 Fotouhi F, Soleimanjahi H, Roostaei MH, Behzadian F., Enhancement of protective humoral immune responses against Herpes simplex virus-2 in DNA-immunized guinea-pigs using protein boosting., *FEMS Immunol Med Microbiol*. **2008** Oct;54(1):18-26.

321 Zhao X, Deak E, Soderberg K, Linehan M, Spezzano D, Zhu J, Knipe DM, Iwasaki A., Vaginal submucosal dendritic cells, but not Langerhans cells, induce protective Th1 responses to herpes simplex virus-2., *J Exp Med*. **2003** Jan 20;197(2):153-62

322 John M, Keller MJ, Fam EH, Cheshenko N, Hogarty K, Kasowitz A, Wallenstein S, Carlucci MJ, Tuyama AC, Lu W, Klotman ME, Lehrer RI, Herold BC., Cervicovaginal secretions contribute to innate resistance to herpes simplex virus infection., *J Infect Dis*. **2005** Nov 15;192(10):1731-40.

323 Natuk RJ, Cooper D, Guo M, Calderon P, Wright KJ, Nasar F, Witko S, Pawlyk D, Lee M, DeStefano J, Tummolo D, Abramovitz AS, Gangolli S, Kalyan N, Clarke DK, Hendry RM, Eldridge JH, Udem SA, Kowalski J., Recombinant vesicular stomatitis virus vectors expressing herpes simplex virus type 2 gD elicit robust CD4+ Th1 immune responses and are protective in mouse and guinea pig models of vaginal challenge., *J Virol.* **2006** May;80(9):4447-57.

324 Tempesta M, Camero M, Bellacicco AL, Thiry J, Crescenzo G, Neyts J, Thiry E, Buonavoglia C., Cidofovir is effective against caprine herpesvirus 1 infection in goats., *Antiviral Res.* **2007** May;74(2):138-41.

325 Tempesta M, Camero M, Bellacicco AL, Tarsitano E, Lorusso A, Martella V, Decaro N, Del Giudice G, Cassone A, Quaranta A, Buonavoglia C., Caprine herpesvirus 1 vaccine with the LTK63 mutant as a mucosal adjuvant induces strong protection against genital infection in goats., *Vaccine.* **2007** Nov 14;25(46):7927-30.

326 Tempesta M, Camero M, Bellacicco AL, Tarsitano E, Crescenzo G, Thiry J, Martella V, Decaro N, Elia G, Neyts J, Thiry E, Buonavoglia C., Potent inhibition of genital herpesvirus infection in goats by cidofovir., *Antivir Ther.* **2007**;12(6):977-9.

327 Tempesta M, Crescenzo G, Camero M, Bellacicco AL, Tarsitano E, Decaro N, Neyts J, Martella V, Buonavoglia C., Assessing the efficacy of cidofovir against herpesvirus-induced genital lesions in goats using different therapeutic regimens., *Antimicrob Agents Chemother.* **2008** Nov;52(11):4064-8.

328 Yim KC, Carroll CJ, Tuyama A, Cheshenko N, Carlucci MJ, Porter DD, Prince GA, Herold BC., The cotton rat provides a novel model to study genital herpes infection and to evaluate preventive strategies., *J Virol.* **2005** Dec;79(23):14632-9.

329 Quenelle DC, Collins DJ, Marciani DJ, Kern ER., Effect of immunization with herpes simplex virus type-1 (HSV-1) glycoprotein D (gD) plus the immune enhancer GPI-0100 on infection with HSV-1 or HSV-2., *Vaccine*. **2006** Mar 6;24(10):1515-22.

330 <http://pathmicro.med.sc.edu/lecture/hiv2000.htm>

331 Kwant-Mitchell A, Ashkar AA, Rosenthal KL. Mucosal innate and adaptive immune responses against HSV-2 in a humanized mouse model. *J Virol*. **2009** Aug 5.

332 Van Duyne R, Pedati C, Guendel I, Carpio L, Kehn-Hall K, Saifuddin M, Kashanchi F. The utilization of humanized mouse models for the study of human retroviral infections. *Retrovirology*. **2009** Aug 12;6(1):76.

336 *Mucosal Immunology* second edition, Ogra Pearay, Mestecky Jiri, Lamm Michael, Strober Warren, Bienenstock John, McGhee Jerry, Academic press **1999**

333 Pullium JK, Adams DR, Jackson E, Kim CN, Smith DK, Janssen R, Gould K, Folks TM, Butera S, Otten RA. Pig-tailed macaques infected with human immunodeficiency virus (HIV) type 2GB122 or simian/HIV89.6p express virus in semen during primary infection: new model for genital tract shedding and transmission. *J Infect Dis*. **2001** Apr 1;183(7):1023-30.

334 Shehu Xhilaga-M, Kent S, Batten J, Ellis S, Van der Meulen J, O'Bryan M, Cameron PU, Lewin SR, Hedger MP. The testis and epididymis are productively infected by SIV and SHIV in juvenile macaques during the post-acute stage of infection. *Retrovirology*. **2007** Jan 31;4:7

335 Stevceva L, Kelsall B, Nacsa J, Moniuszko M, Hel Z, Trynieszewska E, Franchini G. Cervicovaginal lamina propria lymphocytes: phenotypic characterization and their importance in cytotoxic T-lymphocyte responses to simian immunodeficiency virus SIVmac251. *J Virol.* **2002** Jan;76(1):9-18.