

Parte III - Esquistossomose

22 - A resposta imune na forma crônica da Esquistossomose mansoni

Andréa Teixeira Carvalho
Olindo Assis Martins Filho
Rodrigo Corrêa de Oliveira

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

CARVALHO, AT., MARTINS FILHO, AO., and OLIVEIRA, RC. A resposta imune na forma crônica da Esquistossomose mansoni. In: CARVALHO, OS., COELHO, PMZ., and LENZI, HL., orgs. *Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2008, pp. 701-716. ISBN 978-85-7541-370-8. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

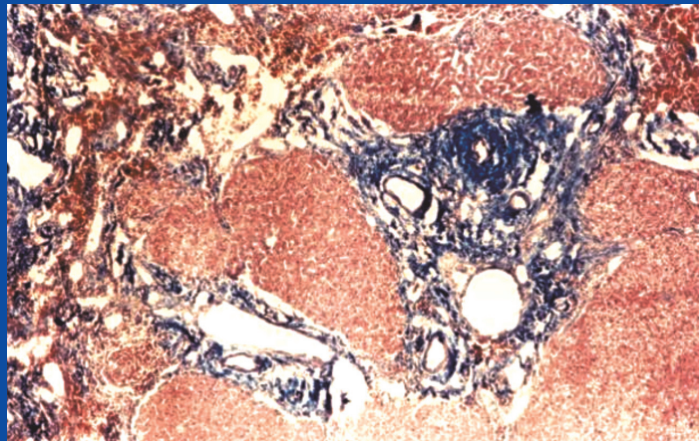
Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

22

A Resposta Imune na Forma Crônica da Esquistossomose Mansonii

Andréa Teixeira Carvalho
Olindo Assis Martins Filho
Rodrigo Corrêa de Oliveira

Fotomicrografia do fígado de paciente portador da forma clínica hepatoesplênica da esquistossomose mansoni, observando-se áreas de fibrose intersticial ao redor do espaço porta, onde o colágeno aparece corado em azul pelo tricrômio de Masson; aumento de 100x.



A infecção humana por *Schistosoma* apresenta uma curva característica de idade-prevalência cujo pico se dá durante a segunda década de vida que, de maneira geral, coincide com o número de ovos por grama de fezes apresentado pelos indivíduos infectados. Os fatores que determinam a diminuição da prevalência e intensidade de infecção (determinada pelo número de ovos por grama de fezes) são vários. Dentre os mais estudados estão a intensidade de contato com águas, mudanças em hábitos e relação com o meio ambiente, espessamento da pele, que ocorre com a idade, genética da população e a resposta imune. Neste capítulo, serão discutidos os fatores relacionados à resposta imune, que certamente tem papel fundamental tanto no desenvolvimento de resistência e susceptibilidade à infecção, como na morbidade da doença.

Durante a fase crônica da infecção podem surgir os sinais de progressão da doença em diversos órgãos, principalmente fígado, baço e intestino, chegando a atingir graus extremos de severidade. As manifestações clínicas variam, dependendo da localização e intensidade do parasitismo, da capacidade de resposta imune do indivíduo infectado, bem como do estabelecimento de medidas terapêuticas eficazes. Nesse contexto, a doença pode apresentar-se sob a forma clínica intestinal, freqüente em 90% dos indivíduos cronicamente infectados; sob a forma clínica hepatointestinal, com sinais e sintomas intestinais associados à hepatomegalia; e sob a forma clínica hepatoesplênica, que acomete de 10% a 15% dos pacientes portadores da esquistossomose, sendo caracterizada pelos sintomas mais graves da doença. Nesse caso, a reação imunológica de hipersensibilidade retardada do tipo granulomatosa é o principal fator desencadeador da patologia (Andrade & Warren, 1964). A forma hepatoesplênica descompensada, caracterizada por alta taxa de letalidade, é acompanhada por hipertensão portal com esplenomegalia, varizes esofagianas hemorrágicas, além de ascite associada a provas de avaliação hepática significativamente alteradas. O baço se mostra aumentado, devido à hipertrofia reticuloendotelial e à congestão venosa portal. O hiperesplenismo característico pode ser o resultado de todo este processo (Bogliolo, 1959; Bassily et al., 1979).

IMUNORREGULAÇÃO NA ESQUISTOSSOMOSE HUMANA: CONTRIBUIÇÃO DA RESPOSTA IMUNE PARA OS MECANISMOS DE PROTEÇÃO E PATOLOGIA

Durante a fase crônica da infecção, os estudos realizados em modelos experimentais murinos mostram que a patologia esquistossomótica é desencadeada principalmente pelos granulomas formados por meio de uma reação imunológica em resposta aos ovos do parasito retidos nos tecidos do hospedeiro. Antígenos solúveis do ovo induzem uma reação granulomatosa por meio de uma resposta imune de hipersensibilidade retardada mediada por células T CD4+ (Warren, 1972; Warren, Domingo & Cowan, 1976; Mathew & Boros, 1986). A dinâmica da reação granulomatosa apresenta pelo menos três estágios bem definidos: a formação do granuloma durante a fase aguda da infecção, a manutenção da reatividade granulomatosa e a regulação/modulação do granuloma na fase crônica da infecção (Andrade & Warren, 1964). O estágio inicial de formação do granuloma envolve a participação de moléculas de adesão que desempenham um papel primordial, promovendo o contato célula-célula necessário para o desenvolvimento da inflamação (Bevillagua, 1993). A interação predominante observada ocorre entre a molécula de adesão celular-I (ICAM-I) e o seu receptor, denominado antígeno funcional de leucócitos-1 (LFA-1) (Ritter & Mckerrow, 1996). O aumento da expressão de ICAM-1 é induzido por Interleucina (IL)-1, Interferon-gama (INF-gama) ou pelo Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF-alfa) (Dustin et al., 1986). O TNF-alfa e a ICAM-I participam da ativação de linfócitos e, conseqüentemente, da formação do granuloma (Lukac et al., 1994). As citocinas mais abundantes no granuloma experimental são a IL-2 e a IL-4 (Yamashita & Boros, 1992). Neste início, também estão presentes TNF-alfa e IFN-gama (Boros, 1994), que são elementos essenciais, uma vez que participam do processo de recrutamento primário de células para a implantação do granuloma. Nesta fase, o granuloma é predominantemente celular, formado, principalmente, por eosinófilos, macrófagos, linfócitos, alguns neutrófilos e células gigantes multinucleadas (Raso, 1994; Weinstock, 1992).

Na segunda fase de formação do granuloma, na qual o seu diâmetro apresenta-se maior, há um predomínio das citocinas IL-4 e IL-5 (Chensue et al., 1993). IL-4 desempenha o principal papel regulador na formação do granuloma (Yamashita & Boros, 1992), enquanto IL-5 aumenta o recrutamento de eosinófilos, a proliferação e diferenciação de células B (Weinstock, 1992; Sher et al., 1990).

Após a fase aguda da doença, o granuloma diminui de tamanho, resultando na redução da inflamação ao redor dos ovos, processo denominado de imunomodulação (Andrade & Warren, 1964). Nessa fase, linfócitos T CD4+ específicos ativados secretam citocinas que promovem a regulação do granuloma (Weinstock & Blum, 1987).

Provavelmente, a modulação da resposta imune e a hipossensibilidade aos antígenos do ovo ocorrem devido à modulação das células T (Stadecker, 1992; Stadecker & Flores-Villanueva, 1992) e a IL-10 desempenha papel importante nesse contexto (Flores-Villanueva et al., 1993). Em modelos experimentais, foi observado que a modulação da resposta de células T pode ser desencadeada também pelo Fator de Transformação do Crescimento (TGF-beta) (Czaja, Giambran & Zern, 1987), assim como pela IL-12 (Wynn & Cheever, 1995). Na esquistossomose experimental, pode-se citar, ainda, fatores efetores supressores/reguladores de células T (Perrin & Philips, 1989), complexos imunes (Bonney et al., 1978) e a liberação de substâncias antiinflamatórias, via interação de anticorpos e seus receptores Fc (Jankovic et al., 1998). Numa etapa posterior, as células presentes no granuloma secretam citocinas, como IL-1, TNF-alfa, o Fator de Crescimento para Fibroblastos (FGF), o TGF-beta e o Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas

(PDGF), que estimulam a atividade fibroblástica, levando à proliferação de células capazes de sintetizar colágeno, como os macrófagos, fibroblastos, hepatócitos, dentre outras (Wyler, 1992). Essas citocinas fibrogênicas liberadas das células inflamatórias que compõem o granuloma representam a ligação molecular entre a inflamação periovular e a fibrose hepática.

Um número considerável de trabalhos na literatura utilizando modelos murinos tem evidenciado o envolvimento de subpopulações distintas de células T na resposta imune frente aos ovos de *S. mansoni*. Células T CD4⁺ desempenham um papel crucial tanto no desenvolvimento dos granulomas murinos, quanto nos eventos de modulação da reatividade granulomatosa (Mathew & Boros, 1986). Enquanto a resposta imune predominante nos antígenos dos vermes de *S. mansoni* parece estar direcionada para a produção de citocinas por células do Tipo 1, dados ainda controversos vêm sendo obtidos para o verdadeiro papel das células Tipo 1 e Tipo 2 e das citocinas secretadas por elas no desenvolvimento da resposta granulomatosa, após a deposição de ovos nos tecidos do hospedeiro (Wynn & Cheever, 1995). Dados na literatura evidenciaram que tanto células do tipo Th1 secretando IFN-gama e IL-2, como células do tipo Th2, secretando IL-4 e IL-10, tornam-se sensibilizadas e contribuem para a formação do granuloma (Stadecker & Flores-Villanueva, 1994). No entanto, durante a fase crônica da infecção, a resposta do tipo Th1 é drasticamente reduzida e as funções associadas à resposta do tipo Th2, bem como a eosinofilia e a produção de anticorpos, persistem (Colley, 1975; Pearce & Macdonald, 2002).

Em relação à patologia no homem, há uma modulação nas respostas ao antígeno solúvel de ovos de *S. mansoni* (SEA), após a instalação de um estágio de infecção crônica assintomática (Colley et al., 1986). Já se encontra bem estabelecido que a maioria dos indivíduos infectados por *S. mansoni*, residentes em áreas endêmicas para a esquistossomose, que desenvolvem uma fase crônica assintomática apresentam uma resposta do Tipo 2 caracterizada predominantemente por IL-4 e IL-5 (Araújo et al., 1996; Malaquias et al., 1997; Montenegro et al., 1999). Vários estudos têm demonstrado que os pacientes que apresentam essa forma clínica desenvolvem mecanismos que estão envolvidos no controle da resposta imune, com conseqüente redução do tamanho dos granulomas (Bogliolo, 1959; Raso, 1994), enquanto os pacientes que apresentam a forma clínica hepatoesplênica são incapazes de modular a resposta imune contra a infecção. Diversos mecanismos envolvidos nesse controle da resposta imune já foram descritos, por meio de ensaios de proliferação de células mononucleares do sangue periférico (PBMC) *in vitro*, na presença de estimulação antígeno-específica. Entre outros, pode-se citar a modulação da resposta de células T por anticorpos anti-idiotipos (Lima et al., 1986; Doughty et al., 1989; Parra et al., 1991), a participação de linfócitos T CD8⁺ (Doughty & Philips, 1982) e a influência de IL-10 (Araújo et al., 1996; Malaquias et al., 1997; Falcão et al., 1998). Outros fatores que também contribuem para modulação da resposta imune durante essa forma clínica são a regulação da proliferação celular por fatores solúveis presentes no plasma dos pacientes (Colley et al., 1977), o papel de células aderentes no controle da proliferação linfocitária (Ottesen, 1979), bem como o envolvimento de prostaglandinas e de IL-10 na resposta imune induzida por imunocomplexos (Goes et al., 1994; Rezende et al., 1997; Rezende, Lambertucci Jr. & Goes, 1997).

Investigações adicionais demonstram que durante a infecção humana por *S. mansoni* há um padrão diferenciado de produção de citocinas por células mononucleares de pacientes portadores das diferentes formas clínicas da doença (de Jesus et al., 1993; Viana et al., 1994; Malaquias et al., 1997; Corrêa-Oliveira et al., 1998; Montenegro et al., 1999; Brito et al., 2000). Alguns desses estudos mostraram que, em ensaios de proliferação celular *in vitro*, a adição de anticorpos anti-IL-10 leva a um aumento da

reatividade de PBMC de pacientes portadores da forma clínica intestinal, frente a estímulos específicos do parasito (Araújo et al., 1996; Malaquias et al., 1997). A análise da reatividade *in vitro* de PBMC de indivíduos portadores da forma clínica intestinal da esquistossomose sugere que a produção de IL-10 pelas PBMC é um dos eventos primordiais na modulação da resposta imune observada naqueles indivíduos (Malaquias et al., 1997; Montenegro et al., 1999). O estabelecimento da fase crônica intestinal está correlacionado a uma redução no percentual de células T CD4+ ativadas, que se associa diretamente com a elevação da produção de IL-10 por células mononucleares estimuladas *in vitro* e com a modulação da reatividade celular antígeno-específica (Corrêa-Oliveira et al., 1998). Por outro lado, os baixos níveis de IL-10 observados em culturas de células de pacientes portadores da forma clínica hepatoesplênica correlacionam-se com a elevação do percentual de linfócitos T CD4+ ativados no sangue periférico e com a alta reatividade celular antígeno-específica nos ensaios de reatividade celular *in vitro* (Malaquias et al., 1997; Martins-Filho et al., 1997; Falcão et al., 1998; Corrêa-Oliveira et al., 1998). Estudos mais detalhados de aspectos fenotípicos e funcionais dos linfócitos T durante a infecção crônica assintomática demonstraram que linfócitos T CD4+ são a principal fonte de IL-10, comprovando o seu papel central na modulação da resposta imune durante a infecção crônica por *S. mansoni* (Teixeira-Carvalho, 2004). Vários estudos também demonstram que a produção de IFN-gama *in vitro* por PBMC de indivíduos portadores de infecção crônica esquistossomótica, após estimulação antígeno-específica, é extremamente pequena, independente da forma clínica apresentada pelo paciente (Zwingenberger et al., 1989; Bahia-Oliveira et al., 1992; Viana et al., 1994; Araújo et al., 1996). Essas informações sugerem que, durante a infecção por *S. mansoni*, a produção de IFN-gama parece não ser o evento principal no controle da proliferação de linfócitos T em indivíduos portadores da fase crônica da doença. Por outro lado, estudos desenvolvidos por Teixeira-Carvalho (2004) mostraram uma produção significativa de IFN-gama por linfócitos do sangue periférico de pacientes cronicamente infectados por *S. mansoni*, portadores da forma clínica assintomática ou hepatoesplênica. Acredita-se que diferenças metodológicas como, por exemplo, o cultivo de PBMC *versus* a utilização de leucócitos totais ou o uso de soro humano AB+ *versus* plasma autólogo foram responsáveis pelos resultados, a princípio, conflitantes.

Paralelamente aos estudos de proliferação celular *in vitro*, diversos investigadores têm focalizado sua atenção em aspectos relevantes da resposta imune no contexto *ex vivo*. Em relação à avaliação *ex vivo* do fenótipo celular no sangue periférico de indivíduos infectados por *S. mansoni*, a análise pioneira realizada por Zwingenberger et al. (1989) já demonstrava uma alteração na composição celular dos linfócitos circulantes. Esses investigadores observaram que os pacientes portadores da forma clínica hepatoesplênica apresentavam uma diminuição na frequência de células CD3+ e um aumento na frequência de células CD8+. Posteriormente, um estudo detalhado realizado por Martins-Filho et al. (1997) demonstrou um aumento do número de linfócitos T CD4+ ativados no sangue periférico dos pacientes apresentando a forma clínica hepatoesplênica, sendo a intensidade dessa expansão celular diretamente relacionada à patogenia da infecção. Esses resultados corroboram a existência de diferentes subpopulações de linfócitos T CD4+, que podem estar correlacionadas ao desenvolvimento de patologia ou de mecanismos moduladores da resposta imune, via produção de diferentes fatores solúveis. Em relação à população de linfócitos T CD8+, existe uma elevação no percentual de células ativadas apenas durante a fase crônica da infecção, tanto em indivíduos portadores da forma clínica intestinal, quanto em indivíduos portadores da forma clínica hepatoesplênica. Provavelmente, uma dicotomia na população de linfócitos CD8+ seria a responsável

pela diferença de resposta imune nos dois grupos de indivíduos, sendo a redução no percentual de linfócitos T CD8+CD28+ um elemento-chave neste processo (Martins-Filho et al., 1999).

Contigli et al. (1999) avaliaram clones e linhagens de células T isoladas de pacientes portadores da forma clínica aguda ou crônica da esquistossomose. Os resultados encontrados revelaram um padrão diferenciado de produção de citocinas em ambos os grupos de indivíduos. Clones de células T CD4+ derivados de indivíduos infectados apresentaram um perfil Th2/Th0, produzindo IL-4 e IL-5 ou IL-4, IL-5 e IFN-gama, enquanto clones derivados de doadores não infectados, sensibilizados *in vitro* com antígenos de *S. mansoni*, apresentaram um perfil Th1/Th0, produzindo IFN-gama ou IL-4, IL-5 e IFN-gama.

A análise da reatividade celular frente a antígenos de ovos e vermes adultos de *S. mansoni* também foi realizada por Mwatha et al. (1998) em crianças africanas portadoras da forma clínica hepatoesplênica da esquistossomose. Esse trabalho demonstrou uma associação entre a forma hepatoesplênica da doença e o perfil de resposta imune predominantemente do tipo 1 (altos níveis de TNF-alfa e IFN-gama, mas baixos níveis de IL-5), enquanto a ausência dessa forma clínica estava relacionada à resposta imune do tipo 2 (altos níveis de IL-5, mas baixos níveis de TNF-alfa e IFN-gama).

INFLUÊNCIA DOS RECEPTORES DE QUIMIOCINAS NA RESPOSTA IMUNE DURANTE A ESQUISTOSSOMOSE MANSONI HUMANA

A resposta imune, bem como a inflamação granulomatosa associada à infecção por *S. mansoni* abrangem vias múltiplas, envolvendo a ativação e o recrutamento de populações celulares distintas e a produção de diferentes citocinas inflamatórias, elementos que se encontram sob a influência de numerosos fatores solúveis, ativadores e reguladores da resposta imune. Nesse contexto, as quimiocinas e seus receptores são elementos fundamentais no processo de recrutamento de leucócitos. Do ponto de vista molecular, a posição relativa de um resíduo de cisteína na molécula define quatro motivos estruturais para os receptores de quimiocinas (CC, CXC, C e CX₃C). Até o momento, diversos receptores de quimiocinas humanas já foram identificados: receptores para as quimiocinas CC (denominados CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11 etc.), receptores para as quimiocinas CXC (denominados CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6 etc.), além do receptor CX₃CR1 (Murphy, 1994; Murdoch & Finn, 2000; Zlotnik & Yoshie, 2000; Moser et al., 2004).

Recentes avanços na análise de receptores de quimiocinas demonstraram que sua expressão é um importante evento na diferenciação e polarização da resposta imune mediada por células T e na diferenciação da resposta imune para o Tipo 1 e Tipo 2 (Bonecchi et al., 1998; Sallusto, Lanzavecchia & Mackay, 1998). Assim, a expressão dos receptores CXCR3, CCR1 e CCR5 tem sido associada a uma resposta do Tipo 1. Por outro lado, os receptores CCR3, CCR4 têm sido associados a uma resposta do Tipo 2; CCR2, a uma resposta do Tipo 0, enquanto CXCR4 e CCR7 estão relacionados a células T não primadas por antígeno (Sallusto et al., 1998).

Até o momento, existem poucos trabalhos na literatura abordando o papel dos receptores de quimiocinas na infecção esquistossomótica. Estudo pioneiro avaliando o perfil de receptores de quimiocinas na infecção em humanos foi realizado por Teixeira-Carvalho (2004). Esse estudo revelou que os pacientes portadores da forma clínica intestinal apresentam um perfil preferencialmente do Tipo 2 modulado, sendo caracterizado pelo aumento da frequência de linfócitos totais positivos para CCR2, associado a um aumento do percentual

de linfócitos T CXCR4+ e a uma diminuição da frequência de linfócitos T CXCR3+ na análise após estimulação *in vitro*. Esses achados mostraram que os pacientes do grupo INT apresentam preferencialmente uma resposta imune modulada. Por outro lado, pacientes portadores da forma clínica hepatoesplênica apresentam uma deficiência em montar uma resposta imune efetora do Tipo 2, com um aumento de frequência de linfócitos T CXCR3+, após estimulação *in vitro* com SEA. Em conjunto, esses resultados sugerem que os pacientes portadores da infecção crônica hepatoesplênica apresentam, predominantemente, uma resposta imune pró-inflamatória, estando essa resposta associada a um quadro clínico mais grave da doença. Estudos adicionais demonstraram ainda que, em pacientes assintomáticos, a síntese de IL-10 está positivamente correlacionada à expressão de CXCR4 e inversamente correlacionada com a expressão de CXCR3, sugerindo que a IL-10 seria um fator importante no controle do padrão de migração celular durante a infecção crônica intestinal. Recentemente, a expressão de receptores de quimiocinas em células do granuloma esquistossomótico pulmonar murino foi investigada. Os resultados mostraram que os receptores CCR2 e CCR3 são importantes na formação do granuloma pulmonar em camundongos infectados por *S. mansoni* e a sua expressão é regulada por IL-4 e IL-13 (Warmington et al., 1999; Chiu & Chensue, 2002). Esses trabalhos demonstraram que os receptores de quimiocinas são capazes de determinar o(s) tipo(s) celular(es) que irá(ão) migrar para o foco inflamatório e esse processo é influenciado pelo ambiente de citocinas formado que, por sua vez, também influencia a expressão dos receptores.

A RESPOSTA IMUNE COMPARTIMENTALIZADA NA ESQUISTOSSOMOSE MANSONII HUMANA: O BAÇO E O FÍGADO DURANTE A FORMA HEPATOESPLÊNICA DESCOMPENSADA

O estudo de processos infecciosos humanos apresenta limitações éticas de investigação, tendo em vista as restrições para o acesso ao material biológico disponível para análise. Entretanto, o estudo da resposta imune compartimentalizada apresenta-se como uma abordagem que permite investigar de uma forma mais ampla os eventos imunológicos que ocorrem em associação a um determinado processo infeccioso. Hoje ainda são escassos os estudos que avaliam aspectos imunológicos em diferentes compartimentos durante a infecção humana por *S. mansoni*. A prática da esplenectomia corretiva como uma alternativa de melhorar o quadro clínico dos pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica, associada à videolaparoscopia aplicada na investigação de alterações hepáticas, trouxeram a oportunidade de investigar os dois órgãos mais acometidos pela infecção.

Nesse contexto, o baço, o maior órgão linfóide interposto entre a circulação sistêmica e a portal, apresenta-se como um importante sítio de resposta imune a antígenos circulantes, sendo um órgão onde ocorre a proliferação de linfócitos e a maturação de monócitos (Tischendorf, 1985). Estudos pioneiros avaliando a celularidade do baço de pacientes portadores da forma clínica hepatoesplênica da esquistossomose foram desenvolvidos por Garcia et al. (1986). Estes autores demonstraram que células T e B perfaziam, em média, 55% e 37% dos esplenócitos totais, respectivamente. A análise de duas subpopulações celulares de esplenócitos, CD4+ e CD8+, revelou uma equivalência. Estudos morfológicos de amostras de baço obtidas de pacientes com infecção crônica hepatoesplênica mostraram que existe uma fibrose difusa da polpa vermelha, ausência de centros germinativos na polpa branca e aumento da espessura da cápsula esplênica (Bogliolo, 1959). Já estudos desenvolvidos por Magalhães Filho & Coutinho

(1960) demonstraram que o baço apresenta um quadro de fibrocongestão, caracterizado por hiperplasia do compartimento linfóide, com redução dos folículos e hiperplasia da polpa vermelha. Avaliações recentes revelaram que o espessamento dos cordões esplênicos contribui para a gênese da esplenomegalia esquistossomática. Há um aumento da matriz extracelular em consequência de desdobramento de material rico em colágeno tipo IV. Além disso, dados morfométricos demonstram que durante a infecção crônica hepatoesplênica grave há uma grande variabilidade nos aspectos do compartimento linfóide. Adicionalmente, um grau variado de hiperplasia e atrofia da polpa branca foi observado em amostras de baço obtidas de pacientes hepatoesplênicos (Freitas & Barbosa, 1999). Estudo fenotípico detalhado de esplenócitos humanos foi desenvolvido por Martins-Filho, Mello & Corrêa-Oliveira (1998). Nesse estudo foram analisadas biópsias esplênicas de indivíduos saudáveis e indivíduos portadores da forma hepatoesplênica da esquistossomose mansoni. A análise comparativa dos esplenócitos de indivíduos saudáveis e infectados por *S. mansoni* não demonstrou diferenças significativas no percentual de linfócitos T e suas subpopulações, linfócitos CD4+ e CD8+, assim como na população de linfócitos B. Também não foram encontradas diferenças significativas na expressão da molécula co-estimuladora CD28. No entanto, um maior percentual de células NK e de linfócitos T CD4+ e CD8+ apresentando o marcador de ativação tardia HLA-DR foi encontrado. Além disso, os esplenócitos dos pacientes portadores da forma hepatoesplênica da esquistossomose mansoni também apresentaram um percentual maior de linfócitos B1. A análise comparativa de parâmetros imunológicos do baço e sangue periférico revelou que em ambos os compartimentos havia um aumento do percentual de linfócitos T e suas subpopulações CD4+ e CD8+ para o marcador de ativação celular HLA-DR, em comparação com os indivíduos do grupo-controle, sugerindo que o baço é um importante sítio de ativação celular durante a infecção esquistossomática humana. Por outro lado, a avaliação do percentual de células CD28+ em linfócitos T CD4+ e CD8+ demonstrou que havia uma diminuição apenas no percentual de linfócitos T positivos para CD28 na subpopulação de linfócitos CD8+, em comparação aos indivíduos do grupo-controle. Essa diminuição foi observada apenas no sangue periférico, não sendo encontrada no baço dos pacientes portadores da forma clínica hepatoesplênica descompensada, sugerindo que a perda de mecanismos co-estimuladores é um fenômeno que ocorre fora do baço na esquistossomose mansoni grave humana.

Até recentemente, do ponto de vista da compartimentalização da resposta imune, o fígado era considerado um órgão relativamente inerte apresentando-se num estado normal não inflamado e essencialmente pouco diferente de outros órgãos sólidos que possuíam um componente imunológico. Entretanto, essa visão vem sendo modificada nos últimos anos, pois pesquisadores identificaram propriedades imunológicas distintas para o fígado (Crispe & Mehal, 1996; O'Farrelly & Crispe, 1999). Esse órgão possui algumas características estruturais que conferem a ele uma função imunológica importante: recebe 25% do fluxo sanguíneo cardíaco e é a maior fonte de linfa do corpo, contribuindo com 25%-50% do fluxo do ducto torácico. A maioria do suprimento sanguíneo hepático é fornecida pela veia porta, que carrega nutrientes derivados da dieta, toxinas, antígenos, bem como substâncias derivadas do baço. A localização do fígado permite que moléculas absorvidas pelo intestino transitem até aquele órgão, onde serão metabolizadas ou degradadas, caso sejam substâncias tóxicas. Tais características fazem com que o fígado seja continuamente exposto a antígenos e células do sistema imune, em particular os linfócitos (Bertolino et al., 2002). Algumas informações sugerem, ainda, que o fígado possa ser um órgão capaz de estabelecer interações particulares bem específicas com os linfócitos: cerca de 50% dos

linfócitos intra-hepáticos, tanto em camundongos, como em humanos, expressam marcadores fenotípicos de células NKT (MacDonald, 1995; Doherty et al., 1999); o fígado é um sítio preferencial de apoptose de células T, principalmente linfócitos T CD8+ (Huang et al., 1994; Qian et al., 1997); é também um sítio de infecções virais persistentes (Koziel & Walker, 1997; Tsai & Huang, 1997; Cerny & Chisari, 1994) e possui a capacidade de induzir tolerância imunológica (Triger, Cynamon & Wright, 1973; Yang et al., 1994). Embora não se saiba ao certo se todas essas propriedades imunológicas características do referido órgão tenham uma base comum, acredita-se que a permeabilidade hepática a linfócitos T e a capacidade do fígado de potencialmente funcionar como sítio primário de ativação de linfócitos T possam ser mecanismos que contribuam para o estabelecimento dessas características imunológicas específicas. Durante o processo de infecção por *S. mansoni*, o acometimento hepático leva ao desenvolvimento das formas clínicas hepatointestinal ou hepatoesplênica. No transcorrer do processo, o fígado primeiramente aumenta de tamanho e, posteriormente, adquire uma textura firme e apresenta uma superfície finamente granular, mas não nodular, como na cirrose hepática (El Garem, 1998). A doença é essencialmente mesenquimal e não parenquimatosa, com a arquitetura do lóbulo hepático bem preservada. Não há evidências de necrose, exceto em sítios focais do granuloma ou em caso de regeneração. O trato portal aparece com bandas fibrosas espessas que se assemelham à borda de um cachimbo, sendo denominada, inicialmente, de fibrose do tipo *pipesteam* e, posteriormente, recebendo a denominação de fibrose de Symmers (Symmers, 1904). Devido ao comprometimento da circulação portal, ocorre arteriolização, por meio da ramificação da artéria hepática, levando à formação de espaços vasculares denominados de angiomas (Elwi, 1976). A compensação do fluxo sanguíneo é feita pela artéria hepática que mantém a perfusão do órgão e, com isso, suas funções serão alteradas apenas mais tardiamente. O grau máximo de fibrose pode ser observado no espaço porta, contudo, também está presente ao redor dos lóbulos hepáticos e entre os hepatócitos. Nos casos mais graves da esquistossomose pode haver o desenvolvimento de falha hepática progressiva com sintomatologia similar aos estágios terminais de cirrose hepática, tais como encefalopatia, hipertermia, oligúria, ascite, icterícia, palidez, dentre outros (El Garem, 1998).

Na gênese da patologia associada à esquistossomose mansoni, a formação do granuloma hepático e a fibrose hepática periportal apresentam-se como principais componentes da morbidade. Como mencionado anteriormente, a participação de linfócitos T CD4+ na reatividade granulomatosa durante a esquistossomose mansoni humana também foi sugerida por Doughty et al. (1987), por intermédio de estudos da reatividade granulomatosa *in vitro*. Sabe-se que os linfócitos T CD4+ estão envolvidos no processo de fibrogênese associado à esquistossomose mansoni, como demonstrado em estudos desenvolvidos em modelo murino (Prakash, Postlethwaite & Wyler, 1991; Prakash & Wyler, 1992). Pesquisadores mostraram que linfócitos T CD4+, obtidos de granulomas hepáticos, são fonte de fibrosina, uma linfocina com atividade fibrogênica, importante no desenvolvimento de fibrose hepática.

Estudos avaliando a celularidade do infiltrado hepático de pacientes portadores da forma hepatoesplênica da esquistossomose foram desenvolvidos por Raso & Neves (1965) e Zhang et al. (2000). Os autores evidenciaram que o infiltrado inflamatório hepático de pacientes portadores da forma hepatoesplênica era linfocítico com predomínio de linfócitos T CD8+, sugerindo também a participação dessa população celular não só na resposta granulomatosa hepática, como também na estabilização da doença.

Por outro lado, em estudo recente, Teixeira-Carvalho (2004) avaliou a celularidade do infiltrado inflamatório hepático dos pacientes portadores da forma hepatoesplênica descompensada, observando a

presença de uma resposta inflamatória mononuclear de natureza não granulomatosa, constituída preferencialmente por linfócitos T, com um maior número de linfócitos CD4+ e participação secundária de linfócitos CD8+, presentes em menor frequência. A princípio, essa contradição observada em relação aos dados encontrados por Raso & Neves (1965) e Zhang et al. (2000) poderia estar associada com a possibilidade das amostras hepáticas terem sido obtidas de pacientes portadores de co-infecção esquistossomose/hepatite viral, uma vez que esses autores não relatam a realização prévia de investigação sorológica para hepatites virais, empregada como critério de exclusão no estudo de Teixeira-Carvalho (2004). Sabidamente, a co-infecção por vírus poderia alterar a celularidade hepática, favorecendo o recrutamento de linfócitos T CD8+. Estudo comparativo desenvolvido por Rocha (1998), avaliando o infiltrado inflamatório hepático em pacientes portadores de esquistossomose, com sorologia negativa para hepatites B ou C em relação àqueles com sorologia positiva, reforça essa hipótese. Os dados obtidos mostraram um predomínio de linfócitos CD8+ naqueles pacientes com sorologia positiva para hepatite viral e a presença tanto de linfócitos CD4+ quanto de CD8+ naqueles pacientes com sorologia negativa para hepatite, corroborando os achados de Teixeira-Carvalho (2004), que mostravam ainda que os infiltrados inflamatórios hepáticos continham também macrófagos, linfócitos B e células NK.

Todos esses elementos celulares provavelmente têm importância nos fenômenos inflamatórios desencadeados no fígado durante a infecção esquistossomótica hepatoesplênica descompensada.

PERSPECTIVAS

Apesar da existência de estudos que avaliam aspectos específicos da resposta imune na esquistossomose mansoni humana, ainda não está claro quais são os mecanismos imunológicos envolvidos no estabelecimento das várias formas clínicas da doença, inclusive quais seriam os eventos que poderiam influenciar o desenvolvimento de um quadro de fibrose moderada ou acentuada durante a evolução da forma hepatoesplênica da doença. Dessa forma, torna-se de grande relevância o estudo mais detalhado da resposta imune em pacientes apresentando a forma hepatoesplênica da esquistossomose, correlacionando o perfil de citocinas, quimiocinas e seus receptores e o padrão de migração celular durante a infecção humana, estudando simultaneamente, do ponto de vista fenotípico e histológico, os órgãos mais acometidos durante a doença, o fígado e baço. Assim, poder-se-á compreender melhor os mecanismos imunopatológicos envolvidos no desencadeamento da esquistossomose humana, sua progressão e manutenção, visando ao controle da patologia em indivíduos infectados.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, Z. A. & WARREN, K. S. Mild prolonged schistosomiasis in mice: alterations in host response with time and the development of portal fibrosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 58: 53-57, 1964.
- ARAÚJO, M. I. et al. Evidence of a T helper type 2 activation in human schistosomiasis. *European Journal of Immunology*, 26: 1.399-1.403, 1996.

- BAHIA-OLIVEIRA, L. M. G. et al. Differential cellular reactivity to adult worm antigens of patients with different clinical forms of schistosomiasis mansonii. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 86: 57-61, 1992.
- BASSILY, S. et al. Low-dose niridazole in the treatment of *Schistosoma mansonii*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 73(3): 295-306, 1979.
- BERTOLINO, P. et al. Role of primary intrahepatic T-cell activation in the liver tolerance effect. *Immunology and Cell Biology*, 80(1): 84-92, 2002.
- BEVILLAQUA, M. P. Endothelial leucocyte adhesion molecules. *Annual Review of Immunology*, 11: 767-804, 1993.
- BOGLIOLO, L. Patologia. *Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais*, XI(2-3): 359-423, 1959.
- BONECCHI, R. et al. Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s. *Journal of Experimental Medicine*, 187: 129-134, 1998.
- BONNEY, R. J. et al. Immune complexes cause the synthesis and release of prostaglandins and the release of lysosomal and hydrolase from macrophages. *Federation Proceedings*, 37: 1.353-1.358, 1978.
- BOROS, D. L. The role of cytokines in the formation of the schistosome egg granuloma. *Immunobiology*, 191(4-5): 441-450, 1994.
- BRITO, C. F. et al. CD4+ T cells of schistosomiasis naturally resistant individuals living in an endemic area produce interferon-gamma and tumour necrosis factor-alpha in response to the recombinant 14 kDa *Schistosoma mansonii* fatty acid-binding protein. *Scandinavian Journal of Immunology*, 51: 595-601, 2000.
- CERNY, A. & CHISARI, F.V. Immunological aspects of HCV infection. *Intervirology*, 37(2): 119-125, 1994.
- CHENSUE, S. W. et al. Evolving T cell responses in murine schistosomiasis: Th2 cells mediate secondary granulomatous hypersensitivity and are regulated by CD8+ T cells *in vivo*. *Journal of Immunology*, 151: 1.391-1.400, 1993.
- CHIU, B. & CHENSUE, S. W. Chemokine responses in schistosomal antigen-elicited granuloma formation. *Parasite Immunology*, 24: 285-294, 2002.
- COLLEY, D. G. Immune responses to a soluble schistosomal egg antigen preparation during chronic primary infection with *Schistosoma mansonii*. *Journal of Immunology*, 115: 150-156, 1975.
- COLLEY, D. G. et al. Immune responses during human schistosomiasis mansonii. III. Regulatory effect of patient sera on human lymphocytes blastogenic responses to schistosomal antigen preparations. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 26: 917-925, 1977.
- COLLEY, D. G. et al. Immune response during human schistosomiasis. XII. Differential responsiveness in patients with hepatosplenic disease. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 35: 793-802, 1986.
- CONTIGLI, C. et al. Phenotype and cytokine profile of *Schistosoma mansonii* specific T cell lines and clones derived from schistosomiasis patients with distinct clinical forms. *Clinical Immunology*, 91(3): 338-344, 1999.
- CORRÊA-OLIVEIRA, R. et al. Cytokines is a determinant of the susceptibility and resistance in human schistosomiasis mansonii. *Brazilian Medical and Biological Research*, 31(1): 127-131, 1998.

- CRISPE, I. N. & MEHAL, W. Z. Strange brew: T cells in the liver. *Immunology Today*, 17(11): 522-525, 1996.
- CZAJA, M. J.; GIAMBRAN, M. A. & ZERN, M. A. Transforming growth factor-B stimulates collagen synthesis *in vitro* and is elevated in a vivo model of hepatic fibrosis. *Hepatology*, 7: 1.028-1.045, 1987.
- DE JESUS, A. M. et al. Correlation between cell-mediated immunity and degree of infection in subjects living in an endemic area of schistosomiasis. *European Journal of Immunology*, 23: 152-158, 1993.
- DOHERTY, D. G. et al. The human liver contains multiple populations of NK cells, T cells, and CD3+CD56+ natural T cells with distinct cytotoxic activities and Th1, Th2, and Th0 cytokine secretion patterns. *Journal of Immunology*, 163(4): 2.314-2.321, 1999.
- DOUGHTY, B. L. & PHILIPS, S. M. Delayed hypersensitivity granuloma formation around *Schistosoma mansoni* eggs *in vitro*. II. Regulatory T cell subsets. *Journal of Immunology*, 133: 933-940, 1982.
- DOUGHTY, B. L. et al. Granulomatous hypersensitivity to *Schistosoma mansoni* egg antigens in human schistosomiasis. I. Granuloma formation and modulation around polyacrylamide antigen-conjugated beads. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 82, supl. 4: 47-54, 1987.
- DOUGHTY, B. L. et al. Anti-idiotypic T cells in human Schistosomiasis. *Immunology Investigation*, 18: 373-388, 1989.
- DUSTIN, M. L. et al. Induction by IL-1 and interferon-gamma, tissue distribution, biochemistry and function of a natural adhesion molecule (ICAM-1). *Journal of Immunology*, 137: 245-254, 1986.
- EL GAREM, A. A. Schistosomiasis. *Digestion*, 59: 589-605, 1998.
- ELWI, A. M. *Pathology of Schistosomiasis in Compiled Review on Bilharziasis*. Cairo: National Documentation Center (NIDC) Egyptian Academy of Science and Technology, 1976.
- FALCÃO, P. L. et al. Human schistosomiasis mansoni: IL-10 modulates the *in vitro* granuloma formation. *Parasite Immunology*, 20(10): 447-454, 1998.
- FLORES-VILLANUEVA, P. O. et al. Role of IL-10 on antigen-presenting cell function for schistosomal egg-specific monoclonal T helper cell responses *in vitro* and *in vivo*. *Journal of Immunology*, 151: 3.192-3.198, 1993.
- FREITAS, C. R. L. & BARBOSA, A. A. Pathology of the spleen in hepatosplenic schistosomiasis. Morphometric evaluation and extracellular matrix changes. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 94(6): 815-822, 1999.
- GARCIA, A. A. et al. Immune response during human schistosomiasis mansoni: XIII- Immunological status of spleen cells from hospital patients with hepatosplenic disease. *Scandinavian Journal of Immunology*, 24: 413-420, 1986.
- GOES, A. M. et al. Granulomatous hypersensitivity to *Schistosoma mansoni* egg antigens in human schistosomiasis. IV. A role for prostaglandin-induced inhibition of *in vitro* granuloma formation. *Parasite Immunology*, 16(1): 11-18, 1994.
- HUANG, L. et al. The liver eliminates T cells undergoing antigen-triggered apoptosis *in vivo*. *Immunity*, 1(9): 741-749, 1994.
- JANKOVIC, D. et al. CD4+ T cell-mediated granulomatous pathology in schistosomiasis is downregulated by a B cell-dependent mechanism requiring Fc receptor signalling. *Journal of Experimental Medicine*, 87: 619-629, 1998.

- KOZIEL, M. J. & WALKER, B. D. Characteristics of the intrahepatic cytotoxic T lymphocyte response in chronic hepatitis C virus infection. *Springer Seminars in Immunopathology*, 19(1): 69-83, 1997.
- LIMA, M. S. et al. Immune responses during human schistosomiasis mansoni. *Journal of Clinical Investigation*, 78: 983-988, 1986.
- LUKACS, N. W. et al. Inflammatory granuloma formation is mediated by TNF-alpha inducible intercellular adhesion molecule-I. *Journal of Immunology*, 152: 5.883-5.889, 1994.
- MACDONALD, H. R. NK1.1+ T cell receptor-alpha/beta+ cells: new clues to their origin, specificity, and function. *Journal of Experimental Medicine*, 182(3): 633-638, 1995.
- MAGALHÃES FILHO, A. & COUTINHO, A. B. Lesões esplênicas iniciais na Esquistossomose mansônica humana. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 2: 251-259, 1960.
- MALAUQUIAS, L. C. C. et al. Cytokine regulation of human immune response to *Schistosoma mansoni*: analysis of the role of IL-4, IL-5 and IL-10 on peripheral blood mononuclear cell responses. *Scandinavian Journal of Immunology*, 46(4): 393-398, 1997.
- MARTINS FILHO, O. A.; MELLO, J. R. & CORRÊA-OLIVEIRA, R. The spleen is an important site of T cell activation during human hepatosplenic schistosomiasis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 93, supl. 1: 159-164, 1998.
- MARTINS-FILHO, O. A. et al. Flow cytometric study of blood leucocytes in clinical forms of human schistosomiasis. *Scandinavian Journal of Immunology*, 46(3): 304-311, 1997.
- MARTINS-FILHO, O. A. et al. Clinical forms of human *Schistosoma mansoni* infection are associated with differential activation of T-cell-subsets and costimulatory molecules. *Digestive Diseases and Sciences*, 44(3): 570-577, 1999.
- MATHEW, R. & BOROS, D. L. Anti-L3T4 antibody treatment suppresses hepatic granuloma formation and abrogates antigen induced interleukin-2 production in *Schistosoma mansoni* infection. *Infection and Immunity*, 54: 820-826, 1986.
- MONTENEGRO, S. M. et al. Cytokine production in acute versus chronic human schistosomiasis mansoni: the cross-regulatory role of interferon-gamma and interleukin-10 in the responses of peripheral blood mononuclear cells and splenocytes to parasite antigens. *Journal of Infectious Disease*, 179(6): 1.502-1.514, 1999.
- MOSER, B. et al. Chemokines: multiple levels of leukocyte migration control. *Trends in Immunology*, 25(2): 75-84, 2004.
- MURDOCH, C. C. R. & FINN, A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. *Blood*, 95(10): 3.032-3.043, 2000.
- MURPHY, P. M. The molecular biology of leukocyte chemoattractant receptors. *Annual Review of Immunology*, 12: 593-633, 1994.
- MWATHA, J. K. et al. High levels of TNF, soluble TNF receptors, soluble ICAM-I, and INF-gamma, but low levels of IL-5, are associated with hepatosplenic disease in human schistosomiasis mansoni. *Journal of Immunology*, 160: 1.992-1.999, 1998.
- O'FARRELLY, C. & CRISPE, I. N. Prometheus through the looking glass: reflections on the hepatic immune system. *Immunology Today*, 20(9): 394-398, 1999.

- OTTESEN, E. A. Modulation of the host response in human schistosomiasis. I. Adherent suppressor cells that inhibit lymphocyte proliferation responses to parasite antigens. *Journal of Immunology*, 123: 1.639-1.644, 1979.
- PARRA, J. C. et al. Granulomatous hypersensitivity to *S. mansoni* eggs antigens in human schistosomiasis. II *In vitro* granuloma modulation induced by polyclonal idiotypic antibodies. *Journal of Immunology*, 147: 3.949-3.954, 1991.
- PEARCE, E. J. & MACDONALD, A. S. The immunobiology of schistosomiasis. *Nature Reviews*, 2: 499-511, 2002.
- PERRIN, P. J. & PHILIPS, S. M. The molecular basis of granuloma formation in Schistosomiasis. III. *In vivo* effects of T-cell derived suppressor effector our factor and IL-2 on granuloma formation. *Journal of Immunology*, 143: 649-655, 1989.
- PRAKASH, S. & WYLER, D. J. Fibroblast stimulation in Schistosomiasis. XII: Identification of CD4+ lymphocytes within schistosomal egg granulomas as a source of an apparently novel fibroblast growth factor. *Journal of Immunology*, 148: 3.583-3.587, 1992.
- PRAKASH, S.; POSTLETHWAITE, A. E. & WYLER, D. J. Alterations in influence of granuloma-derived cytokines on fibrogenesis in the course of murine *Schistosoma mansoni* infection. *Hepatology*, 13(5): 970-976, 1991.
- QIAN, S. et al. Apoptosis of graft-infiltrating cytotoxic T cells: a mechanism underlying 'split tolerance' in mouse liver transplantation. *Transplant Proceedings*, 29(1-2): 1.168-1.169, 1997.
- RASO, P. Esquistossomose mansônica. In: BOGLIOLO, L. (Ed.) *Patologia*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994.
- RASO, P. & NEVES, J. Contribuição ao conhecimento do quadro anatômico do fígado na forma toxêmica da esquistossomose mansônica através de punções-biópsias. *Anais da Faculdade de Medicina da UFMG*, 22: 147-165, 1965.
- REZENDE, A. S.; LAMBERTUCCI, J. R. & GOES, A. M. Role of immune complexes from patients with different clinical forms of schistosomiasis in the modulation of *in vitro* granuloma research. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 92: 683-687, 1997.
- REZENDE, S. A. et al. IL-10 plays a role in the modulation of human granulomatous hypersensitivity against *Schistosoma mansoni* eggs induced by immune complexes. *Scandinavian Journal of Immunology*, 46: 96-102, 1997.
- RITTER, D. M. & MCKERROW, J. H. Intercellular adhesion molecule 1 is the major adhesion molecule expressed during schistosome granuloma formation. *Infection and Immunity*, 64(11): 4.706-4.713, 1996.
- ROCHA, D. B. *Interação da Esquistossomose Hepatoesplênica com a Hepatite Viral: aspectos anátomo-patológicos e da resposta imune*, 1998. Tese de Doutorado, Rio de Janeiro: Programa de Pós-graduação em Patologia, Universidade Federal Fluminense.
- SALLUSTO, F.; LANZAVECCHIA, A. & MACKAY, C. R. Chemokines and chemokine receptors in T-cell priming and Th1/Th2 mediated responses. *Immunology Today*, 12: 568-574, 1998.

- SALLUSTO, F. et al. Flexible programs of chemokine receptor expression on human polarized T helper 1 and 2 lymphocytes. *Journal of Experimental Medicine*, 187: 875-883, 1998.
- SHER, A. et al. Interleukin 5 is required for the blood and tissue eosinophilia but not granuloma formation induced by infection with *Schistosoma mansoni*. *Proceedings National Academic Sciences of the United States of America*, 87: 61-65, 1990.
- STADECKER, M. J. The role of T-cell anergy in the immunomodulation of schistosomiasis. *Parasitology Today*, 8: 199-204, 1992.
- STADECKER, M. J. & FLORES-VILLANUEVA, P. O. The role of T-cell anergy in the immunomodulation of schistosomiasis. *Parasitology Today*, 15: 571-574, 1992.
- STADECKER, M. J. & FLORES-VILLANUEVA, P. O. Accessory cell signals regulate Th-cell responses: from basic immunology to a model of helminthic disease. *Immunology Today*, 15(12): 571-574, 1994.
- SYMMERS, W. S. C. Note on a new form of liver cirrhosis due to the presence of the ova of *Bilharzia haematobium*. *Pathology and Bacteriology*, 9: 237-239, 1904.
- TEIXEIRA-CARVALHO, T. *Estudo de Aspectos Imunocitoquímicos Associados às Formas Clínicas da Esquistossomose Mansônica Humana*, 2004. Tese de Doutorado, Belo Horizonte: Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais.
- TISCHENDORF, F. On the evolution of the spleen. *Experientia*, 41: 145-152, 1985.
- TRIGER, D. R.; CYNAMON, M. H. & WRIGHT, R. Studies on hepatic uptake of antigen. I. Comparison of inferior vein cava and portal vein route of immunization. *Immunology*, 25: 941-950, 1973.
- TSAI, S. L. & HUANG, S. N. T cell mechanisms in the immunopathogenesis of viral hepatitis B and C. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 12(9-10): 227-235, 1997.
- VIANA, I. R. et al. Interferon-gama production by peripheral blood mononuclear cells from resident of an endemic area for *Schistosoma mansoni*. *The Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 88: 466-470, 1994.
- WARMINGTON, K. S. et al. Effect of C-C chemokine receptor 2 (CCR2) knockout on type-2 (schistosomal antigen-elicited) pulmonary granuloma formation: analysis of cellular recruitment and cytokine responses. *American Journal of Pathology*, 154(5): 1.407-1.416, 1999.
- WARREN, K. S. The immunopathology of schistosomiasis: a multidisciplinary approach. *The Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 66: 417-434, 1972.
- WARREN, K. S.; DOMINGO, E. O. & COWAN, R. B. T. Granuloma formation around schistosome eggs as a manifestation of delayed hypersensitivity. *American Journal of Pathology*, 57: 735-756, 1976.
- WEINSTOCK, J. V. The pathogenesis of granulomatous inflammation and organ injury in schistosomiasis: interactions between the *Schistosoma* ova and the host. *Immunology Investigation*, 21: 455-475, 1992.
- WEINSTOCK, J. V. & BLUM, A. M. Modulation of granulomatous inflammation in murine *Schistosomiasis mansoni* by enteric exposure to schistosome ova: *in vitro* characterization of a regulatory mechanism within the granuloma. *Cellular Immunology*, 108: 452-459, 1987.
- WYLER, D. J. Why does liver fibrosis occur in Schistosomiasis? *Parasitology Today*, 8: 277-279, 1992.

- WYNN, T. A. & CHEEVER, A. W. Cytokine regulation of granuloma formation in schistosomiasis. *Current Opinion in Immunology*, 7: 505-511, 1995.
- WYNN, T. A. et al. Endogenous interleukin 12 (IL-12) regulate granuloma formation induced by eggs of *Schistosoma mansoni* and exogenous IL-12 both inhibits and prophylactically immunizes against egg pathology. *Journal of Experimental Medicine*, 179: 1.551-1.561, 1994.
- YAMASHITA, T. & BOROS, D. L. IL-4 influences IL-2 production and granulomatous inflammation in murine *Schistosoma mansoni*. *Journal of Immunology*, 149: 3.659-3.665, 1992.
- YANG, R. et al. Intestinal venous drainage through the liver is a prerequisite for oral tolerance induction. *Journal of Pediatric Surgery*, 29, 1.145-1.148, 1994.
- ZHANG, S. et al. Observation of T lymphocyte subsets in the liver of patients with advanced schistosomiasis and advanced schistosomiasis accompanied with hepatitis B. *Journal of Tongji Medicine University*, 20(2): 137-138, 2000.
- ZLOTNIK, A. & YOSHIE, O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity*, 12(2): 121-127, 2000.
- ZWINGENBERGER, K. et al. Release of interleukin-2 and Interferon-gamma by peripheral blood cells in human *S. mansoni* infection normalizes after chemotherapy. *Scandinavian Journal of Immunology*, 30: 463-471, 1989.