

## Parte III - Esquistossomose

23 - A resposta imune no contexto das co-infecções associadas à Esquistossomose

Edgar M. Carvalho  
Silvane Braga Santos  
Amelia Ribeiro de Jesus

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

CARVALHO, EM., SANTOS, SB., and JESUS, AR. A resposta imune no contexto das co-infecções associadas à Esquistossomose. In: CARVALHO, OS., COELHO, PMZ., and LENZI, HL., orgs. *Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2008, pp. 717-730. 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/).

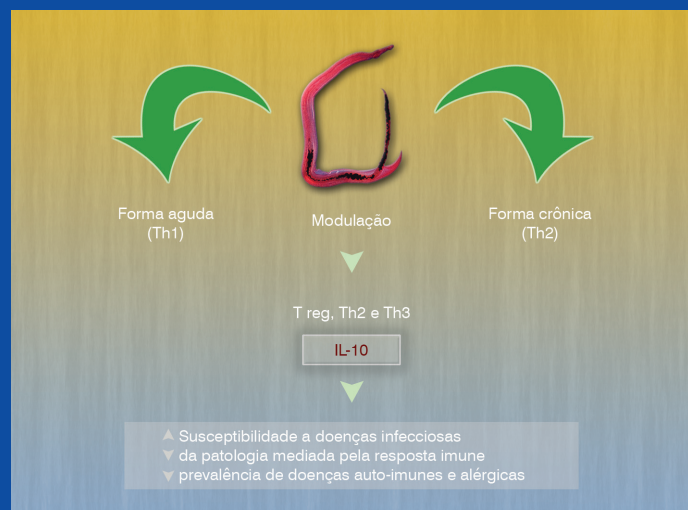
Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

# 23

## A Resposta Imune no Contexto das Co-Infecções Associadas à Esquistossomose

Edgar M. Carvalho  
Silvane Braga Santos  
Amelia Ribeiro de Jesus

A resposta inflamatória que ocorre na forma aguda da esquistossomose é modulada negativamente pela produção de IL-10. Por isso, a forma crônica da doença é caracterizada por uma inibição da resposta imune Th1 e Th2. A IL-10 favorece a persistência de outros patógenos, no entanto, pode reduzir a resposta inflamatória nas doenças alérgicas e auto-imunes.



Sendo uma helmintíase que afeta milhões de indivíduos, principalmente em continentes onde outras doenças infecciosas são endêmicas, o impacto da associação da esquistossomose com outras doenças é assunto de grande relevância. Em todo o mundo tem ocorrido um aumento da prevalência de doenças inflamatórias crônicas, e evidências têm sido acumuladas, tanto no modelo experimental como em humanos, que a infecção por *Schistosoma mansoni* pode modificar o curso de doenças infecciosas, doenças alérgicas e doenças auto-imunes. Este efeito da infecção esquistossomótica em outras doenças deve-se à forte modulação da resposta imune que é observada na fase crônica da esquistossomose. Por outro lado, esta modulação que ocorre durante a infecção esquistossomótica é fundamental para a redução da morbidade e da mortalidade que acontece na fase aguda da doença e da morbidade da fase crônica da infecção.

A forma aguda da esquistossomose consiste num dos melhores exemplos de processo inflamatório sistêmico, caracterizado por grande produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 e presença de complexos imunes circulantes (De Jesus et al., 2004), que provoca danos irreversíveis se não regulada. Na fase tardia da forma aguda, após ocorrer a oviposição, ocorre uma modulação da resposta imune caracterizada por produção de IL-10, a qual é bem documentada também na forma crônica da doença, quando há também a modulação dos granulomas e a proteção ao desenvolvimento das formas graves da doença.

A modulação da resposta imune constitui-se no principal aspecto de interesse para o entendimento das co-infecções de *S. mansoni* com outros agentes infecciosos, desde que esta supressão da resposta imunológica não ocorre somente contra antígenos de *S. mansoni*, mas também contra outros antígenos. A capacidade da esquistossomose de modular a resposta imune a outros antígenos é bem exemplificada no estudo que avaliou a influência da infecção por *S. mansoni* na resposta imune de indivíduos à vacinação pelo toxóide tetânico (Sabin et al., 1996). Nesse estudo, enquanto a resposta imune do grupo-controle não esquistossomótico, após a vacinação, era representada por uma resposta mista, com produção tanto de citocinas Th1 como IFN- $\gamma$  e de citocinas Th2 como IL-4, nos indivíduos esquistossomóticos a resposta era predominantemente do tipo Th2, com pouca ou ausência de produção de IFN- $\gamma$ . O referido estudo mostrou ainda que a magnitude da supressão da resposta Th1 estava associada à carga parasitária. Enquanto nos indivíduos com baixo grau de infecção esquistossomótica (menos de duzentos ovos por grama de fezes), a despeito da ausência da produção de IFN- $\gamma$  após estimulação *in vitro* com o tétano toxóide, os linfócitos expressavam RNA mensageiro para IFN- $\gamma$ , nos indivíduos com grau elevado de infecção (mais de quatrocentos ovos por grama de fezes), além de não haver síntese de IFN- $\gamma$ , os linfócitos não expressavam RNA mensageiro para esta citocina (Sabin et al., 1996).

A modulação da resposta imune observada em pacientes com esquistossomose mansoni se relaciona principalmente com moléculas existentes no ovo de *S. mansoni*, como a Lacto-N-Fucopentose (LNFPIII) (Velupillai et al., 2000), a P24 (Zouain et al., 2002) e outras, as quais têm capacidade de induzir IL-10, citocina importante para suprimir a resposta imune, como também induzir a expansão de células T regulatórias (Pearce et al., 2004). Como a infecção por *S. mansoni*, ao diminuir a resposta imunológica, pode alterar os mecanismos de defesa contra outros agentes infecciosos, poderia se esperar que a associação da esquistossomose a outras infecções sempre tivesse como resultado algum dano para o hospedeiro. Todavia, como a patogênese das lesões teciduais que ocorrem no curso das doenças infecciosas pode estar relacionada com uma resposta imune exagerada, a exemplo de mielopatia associada à infecção pelo HTLV-1 (Jacobson, 2002) ou da leishmaniose mucosa (Carvalho et al., 1985; De Jesus et al., 1998; Bacellar et al., 2002), é possível que esta modulação da resposta imune venha a ser benéfica para o hospedeiro, em determinadas situações. Desta forma, pode-se esperar que a infecção por *S. mansoni* tanto tenha o potencial de reduzir as nossas defesas contra alguns patógenos em doenças nas quais a lesão tecidual depende de uma resposta inflamatória exacerbada, como também possa atenuar processos patológicos. Como as melhores evidências de que a modulação da resposta imune causada por *S. mansoni* tenha capacidade de beneficiar o hospedeiro têm sido mostradas em doenças inflamatórias não infecciosas, apesar de este capítulo enfatizar o impacto da infecção por *S. mansoni* na resposta imune e nas manifestações clínicas de outras doenças infecciosas, é também analisada a influência da infecção por *S. mansoni* sobre algumas doenças alérgicas e auto-imunes.

## REGULAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE NA ESQUISTOSSOMOSE E REDUÇÃO DA ELIMINAÇÃO DE VÍRUS NA CO-INFECÇÃO COM *S. mansoni*

Estudos realizados tanto em modelos experimentais como em humanos têm mostrado uma grande influência da infecção por *S. mansoni*, não só para modificar a resposta imune contra os vírus, como também a patogenia das doenças virais. A resposta imune contra vírus envolve tanto a produção de anticorpos como a ativação de células T CD4+ e T CD8+. Os anticorpos protegem o hospedeiro participando da destruição de vírus, tanto nas fases extracelulares, por mecanismos de neutralização, como pela citotoxicidade mediada pelo complemento. Anticorpos também podem proporcionar a destruição de células infectadas, pelo mecanismo de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), em que as células NK fixam-se a anticorpos ligados à superfície das células infectadas por intermédio de seus receptores Fc $\gamma$  RIII e degranulam no ponto de contato com a célula infectada, induzindo-as a sofrer apoptose. A resposta imune celular, mediada por linfócitos TCD4+ e TCD8+, participa da proteção contra os vírus principalmente nas suas fases intracelulares, seja produzindo citocinas como IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , que estimulam a produção de moléculas capazes de destruir os vírus, como por intermédio da citotoxicidade mediada pela célula TCD8+. O IFN- $\gamma$  e o TNF- $\alpha$  produzidos por células TCD4+ ativam mecanismos microbicidas principalmente mediante a indução de óxido nítrico. O IFN- $\gamma$  também participa da ativação de células TCD8+, as quais destroem células infectadas pelos vírus por citotoxicidade direta, além de também produzirem IFN- $\gamma$ . Assim, enquanto anticorpos são importantes na proteção contra a infecção viral em indivíduos vacinados, visando impedir a entrada dos vírus em células não infectadas, na infecção natural por vírus a defesa do hospedeiro depende predominantemente da geração e ativação de células T CD8+ citotóxicas, dirigidas contra antígenos virais, que eliminam as células do hospedeiro já infectadas. A documentação recente de que a infecção por *S. mansoni* suprime a resposta mediada por células T em animais vacinados com uma vacina de DNA contra HIV (Da'Dara et al., 2006) mostra que helmintos podem interferir na resposta a uma vacina, fenômeno já previamente documentado em indivíduos com *S. mansoni* vacinados com toxóide tetânico.

Com a finalidade de avaliar se a supressão observada na produção de IFN- $\gamma$  e de IL-2 no decorrer da infecção esquistossomótica alteraria a resposta de células T citotóxicas CD8+ e conseqüentemente a eliminação de vírus, camundongos Balb/c infectados por *S. mansoni* foram infectados com o vírus da vacínia expressando a proteína GP160 do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Actor et al., 1993). Em contraste com os animais sem esquistossomose e inoculados com o vírus da vacínia que produziram citocinas do tipo Th1, os animais com esquistossomose não produziram ou produziram quantidade mínima de IL-2 e IFN- $\gamma$  após estimulação *in vitro* com a proteína GP160. Mais marcante que a diminuição na produção de citocinas Th1 foi o efeito da infecção esquistossomótica na resposta citotóxica contra fibroblastos transfectados com a proteína GP160. Células TCD8+ de camundongos co-infectados com o vírus da vacínia e *S. mansoni* não apresentaram atividade citolítica ou a atividade citolítica foi muito baixa contra os fibroblastos. Adicionalmente, esta diminuição da atividade citotóxica não foi restaurada pela presença de IL-2 exógena, nem quando se elevou a proporção entre células citotóxicas e células-alvo. Nesse estudo a infecção por *S. mansoni* também interferiu na eliminação do vírus. Enquanto camundongos não infectados por *S. mansoni* rapidamente eliminaram os vírus, nos camundongos infectados por *S. mansoni* a eliminação dos vírus nos pulmões e no baço foi retardada por dias, e no fígado por três semanas (Actor et al., 1993).

Um fenômeno semelhante ao observado com o vírus da vacínia em camundongos é documentado em pacientes co-infectados pelo vírus C da hepatite (HCV) e por *S. mansoni*. Enquanto em 73% dos indivíduos infectados pelo HIV uma resposta linfoproliferativa a antígenos virais foi documentada, em apenas 8,6% dos indivíduos co-infectados com *S. mansoni* e HCV uma resposta linfoproliferativa aos mesmos antígenos foi observada. Embora não existam estudos avaliando a função das células TCD8+ citotóxicas na infecção pelo vírus C em indivíduos co-infectados com *S. mansoni*, é sabido que a presença de células citotóxicas específicas se correlaciona com a eliminação do vírus na fase aguda da infecção. Uma análise comparativa do curso da infecção pelo vírus C em pacientes com ou sem esquistossomose mostrou o quanto a co-infecção com *S. mansoni* pode alterar o curso da infecção pelo HCV. Por exemplo, enquanto nos indivíduos não infectados por *S. mansoni* houve, após a fase aguda, uma redução da viremia, indivíduos co-infectados persistiram com carga viral elevada (Kamal et al., 2001a). Como a persistência do vírus é associada com a cronicidade da infecção, foi observado que, enquanto em cinco de 15 pacientes (33%) que só tinham HCV o estado da hepatite progrediu para hepatite crônica, em todos os 17 pacientes que apresentavam *S. mansoni* e HCV o estado da hepatite evoluiu para hepatite crônica (Kamal et al., 2001b). Outro estudo mais recente do mesmo grupo, avaliando uma coorte de pacientes infectados com vírus C, co-infectados ou não com *S. mansoni* e acompanhados por biópsias seriadas, mostrou uma maior frequência de progressão para fibrose hepática nos indivíduos co-infectados com vírus C e *S. mansoni* em comparação com o grupo apenas infectado pelo HCV (Kamal et al., 2006).

A despeito do conhecimento de que pacientes com HIV co-infectados por agentes intracelulares, inclusive agentes virais, podem apresentar exacerbação tanto da infecção pelo HCV como da doença viral, a infecção por *S. mansoni* teve pouco impacto na infecção pelo HIV. Apesar de ter sido demonstrado que o HIV se multiplica melhor em clones de células Th2 do que em clones tipo Th1 (Maggi et al., 1994) *in vitro*, não existem evidências de que a co-infecção *S. mansoni*/HIV interfira na carga viral, nem no curso da infecção pelo HIV. Esta co-infecção também tem pouco impacto na evolução clínica da esquistossomose, não havendo diferença na fibrose hepática em pacientes com esquistossomose co-infectados com o HIV, quando comparados com aqueles infectados apenas por *S. mansoni* (Mwinzi et al., 2004). Adicionalmente, apesar da observação de eficácia reduzida do praziquantel para o tratamento da esquistossomose em camundongos imunossuprimidos (Sabah et al., 1985), o tratamento com praziquantel teve a mesma eficácia nos grupos com ou sem HIV (Karanja et al., 1998). No entanto, os pacientes co-infectados com *S. mansoni* e HIV excretam menos ovos de *S. mansoni*, a despeito de apresentarem níveis séricos de antigenemia semelhantes aos de pacientes que têm somente esquistossomose (Karanja et al., 1997), e que portadores de HIV são mais susceptíveis à reinfecção por *S. mansoni* do que pacientes que têm somente esquistossomose (Secor, Karanja & Colley, 2004).

## O IMPACTO DA CO-INFECÇÃO *S. mansoni*/HTLV-1 NA RESPOSTA IMUNE E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ESQUISTOSSOMOSE E DA MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-1

O vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) é um retrovírus que infecta células T, principalmente células TCD4+. Nestas células, a proteína Tax do vírus transativa diversos genes como IL-1, IL-2, IL-2R, GM-CSF e IL-15, induzindo um estado de hiperativação com proliferação espontânea e intensa

produção de citocinas pró-inflamatórias como o IFN- $\gamma$  e o TNF- $\alpha$  (Jacobson, 2002). Cerca de 5% dos pacientes infectados pelo HTLV-1 apresentam uma doença neurológica debilitante caracterizada por uma mielopatia espástica com hiper-reflexia e parestesia de membros inferiores, que evolui para um quadro de paraparesia, denominada mielopatia associada ao HTLV-1 ou paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) (Osame et al., 1986; Gessain et al., 1985). A resposta Th1 exacerbada observada na infecção pelo HTLV-1 e os conseqüentes efeitos inflamatórios das citocinas IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , a ativação de células TCD4+, TCD8+ específicos para os antígenos virais e a presença de células T auto-reativas têm sido considerados possíveis mecanismos indutores de lesão tecidual e determinantes do quadro neurológico observado na mielopatia associada ao HTLV-1/Paraparesia Espástica Tropical – HAM/TSP (Jacobson, 2002). Indivíduos com mielopatia associada ao HTLV-1 têm uma carga pró-viral maior que indivíduos portadores de HTLV-1 (Nagai et al., 1998). Células TCD4+ com elevada carga pró-viral expressam marcadores de ativação celular e moléculas de adesão, facilitando suas passagens pela barreira hematoencefálica. Posteriormente, passam também para o sistema nervoso central células TCD8+, específicas contra a proteína Tax. A produção exacerbada de citocinas por estas células ativadas, assim como pelas células TCD4+, terminam por causar dano tecidual.

No Brasil, principalmente na Bahia, existe uma alta prevalência de ambas as infecções, *S. mansoni* e HTLV-1, sendo encontrados indivíduos co-infectados com ambos os agentes. Alguns estudos avaliaram tanto os efeitos da intensa resposta tipo Th1 sobre a resposta imune a *S. mansoni* como os efeitos da infecção por *S. mansoni* na resposta imune e na evolução clínica de pacientes infectados pelo HTLV-1. O Quadro 1 mostra as alterações imunológicas no curso da co-infecção *S. mansoni*/HTLV-1, o mecanismo das alterações imunológicas e suas conseqüências.

Quadro 1 – Implicações imunológicas e clínico-epidemiológicas da co-infecção por HTLV-1 e *Schistosoma mansoni* em ambas as infecções

Alterações Imunológicas	Mecanismo	Conseqüências
Diminuição da produção de IgE contra <i>S. mansoni</i>	Modulação exercida pela alta produção de IFN- $\gamma$ na infecção pelo HTLV-1	Aumento da susceptibilidade à infecção e reinfecção por <i>S. mansoni</i>
Diminuição da produção de IL-4 e IL-5 por pacientes esquistossomóticos	Modulação exercida pela alta produção de IFN- $\gamma$ na infecção pelo HTLV-1	Redução de resposta Th2 com menor fibrose hepática
Falha terapêutica com drogas esquistossomóticas	Desconhecido	Persistência da infecção por <i>S. mansoni</i>
Diminuição da produção de IFN- $\gamma$ por linfócitos de pacientes infectados pelo HTLV-1	Maior produção de IL-10 induzida pela co-infecção com <i>S. mansoni</i>	Diminuição da resposta Th1
Diminuição da carga pró-viral	Menor ativação celular e menor replicação viral	Menor estimulação para o sistema imune e menor agressão tecidual
Diminuição na infecção pelo HTLV-1 dos marcadores de ativação celular e de células produtoras de IFN- $\gamma$ e TNF- $\alpha$	Modulação exercida pela alta produção de IL-10 induzida pela co-infecção pelo <i>S. mansoni</i>	Menor lesão tecidual

Com referência à influência do HTLV-1 sobre a esquistossomose, foi documentado que a infecção pelo HTLV-1 reduz a produção de IL-4 e de IL-5 em cultura de células estimuladas com antígeno de *S. mansoni* (Porto et al., 2004). Embora não haja diferença entre os níveis séricos de IgE total dos pacientes infectados apenas por *S. mansoni* em relação aos co-infectados pelo HTLV-1, foi observada uma diminuição da produção de IgE específica contra os antígenos de *S. mansoni* no soro de pacientes co-infectados com *S. mansoni* e HTLV-1. Desde que IgE anti-*S. mansoni* participa dos mecanismos de defesa contra este helminto (Dunne et al., 1992), é possível que a diminuição desta imunoglobulina contribua para explicar que a prevalência da infecção por *S. mansoni* em indivíduos infectados pelo HTLV-1 seja quatro vezes superior à prevalência da infecção pelo helminto em indivíduos não infectados pelo HTLV-1. Interfere também na maior prevalência uma redução da eficácia terapêutica de drogas esquistossomicidas observada em pacientes co-infectados pelo HTLV-1. Enquanto nos pacientes somente com esquistossomose a eficácia do praziquantel aproxima-se de 100%, nos pacientes co-infectados a eficácia terapêutica é observada em 80% dos casos. É também importante a observação de que a co-infecção com o HTLV-1 não piora as manifestações clínicas da esquistossomose, sendo os co-infectados com HTLV-1 e *S. mansoni* na maioria das vezes assintomáticos e com grau mínimo de fibrose hepática (Porto et al., 2004). Este aspecto é importante, pelo conhecimento do papel da IL-4 e predominantemente da IL-13 na geração da fibrose hepática esquistossomótica tanto no camundongo como no homem (de Jesus et al., 2004; Wynn et al., 1993; Chiamonte et al., 1999). Em camundongos infectados por *S. mansoni*, a administração de IL-12 e conseqüente diminuição da resposta Th2 foram associadas com redução de fibrose hepática (Wynn et al., 1994). A observação de que pacientes co-infectados com HTLV-1 e *S. mansoni* apresentam uma diminuição da resposta Th2 e também graus menos intensos de fibrose pela ultrassonografia (Porto et al., 2004) dá suporte ao papel deste tipo de resposta na imunopatologia do granuloma, que constitui a lesão principal das formas crônicas de esquistossomose.

Com relação à capacidade da infecção por *S. mansoni* em modular a resposta imune e interferir com as manifestações clínicas observadas nesta infecção viral foi observado que:

- quando comparados aos indivíduos infectados apenas pelo HTLV-1, os pacientes co-infectados com *S. mansoni* e HTLV-1 apresentavam um menor número de células T expressando IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  e um maior número de células expressando IL-10;
- as concentrações de IFN- $\gamma$  em sobrenadante de culturas de linfócitos de pacientes co-infectados foram significativamente mais baixas do que as dos pacientes que apresentavam somente HTLV-1;
- indivíduos co-infectados com HTLV-1 e *S. mansoni* apresentavam menor carga pró-viral que indivíduos somente infectados pelo HTLV-1;
- existe uma associação inversa entre a ocorrência da mielopatia e a infecção por *S. mansoni* (Porto et al., 2005).

Estes dados mostram que a infecção por *S. mansoni* diminui as anormalidades imunológicas observadas na infecção pelo HTLV-1 e que esta mudança pode ter conseqüências na evolução clínica da doença.

## CO-INFECÇÃO *S. mansoni* COM OUTROS HELMINTOS

A resposta protetora à infecção por helmintos de vida intestinal é mediada pela resposta Th2 com participação de mastócitos, eosinófilos e da imunoglobulina E. Esta imunoglobulina media a destruição de larvas tissulares desses helmintos pelo mecanismo de ADCC com a participação de eosinófilos, além de induzirem degranulação de mastócitos nas vizinhanças do intestino. Os mediadores químicos de mastócitos atraem células inflamatórias e têm vários efeitos, no intestino, que auxiliam a expulsão de vermes residentes na luz intestinal. Como em áreas endêmicas da esquistossomose outras helmintíases são também freqüentes, é importante avaliar o impacto da co-infecção. Embora até o momento não se tenha mostrado a capacidade de a infecção por *S. mansoni* modificar o curso clínico de outras helmintíases, estudos têm mostrado que indivíduos co-infectados com *S. mansoni* e *Ascaris lumbricoides* ou *S. mansoni* e *Ancylostoma duodenale* apresentam uma diminuição tanto da resposta imune celular como da resposta imune humoral a antígenos de *A. lumbricoides* e *A. duodenale* (Correa-Oliveira et al., 2002). Este fenômeno provavelmente é devido a uma somatória de efeitos modulatórios que são observados na infecção por helmintos. Por exemplo, é conhecido que glicolipídios encontrados em *S. mansoni* (LNFPIII) e glicolipídios presentes em outros helmintos, como Lacto-N-Tetrose (LNT), são fortes indutores de IL-10, citocina que tem capacidade de modular tanto a resposta tipo Th1 como a tipo Th2 (Velupillai et al., 2000). Estudos mais recentes mostram também uma maior atividade de células T regulatórias em animais infectados por *S. mansoni* (Taylor, Mohrs & Pearce, 2006). Desta forma, nos pacientes co-infectados pode haver uma maior modulação da resposta imune, resultando na diminuição da resposta celular e humoral. Faz-se necessário determinar se estas alterações têm alguma implicação na resistência à infecção por *A. lumbricoides* e *A. duodenale* e no comportamento clínico das doenças causadas por estes agentes.

Em modelos experimentais existem demonstrações de que a infecção por *S. mansoni* pode colaborar na resistência de animais a outros helmintos. Vale frisar que, diferentemente do homem, em que infecções por helmintos ocorrem naturalmente, animais podem ser infectados ao mesmo tempo ou em tempos distintos por *S. mansoni* e outros helmintos, permitindo observar o efeito que uma infecção tem sobre os mecanismos de defesa contra o outro agente infeccioso. Baseado em estudos prévios que mostravam um desvio da resposta Th2 em animais infectados por *S. mansoni* após a oviposição, e que este viés na resposta imune influenciava o padrão de citocinas a outros antígenos (Pearce et al., 1991; Kullberg et al., 1992; Garb & Stavitsky, 1984), camundongos AKR, susceptíveis à infecção por *Trichuris muris*, foram co-infectados com *S. mansoni* por via percutânea e com *T. muris* por via oral (Curry et al., 1995). Diferentemente dos animais somente infectados com *T. muris*, os co-infectados apresentaram uma forte resposta Th2, caracterizada por elevação da produção IL-4, IL-5 e IL-10. Quando a carga parasitária foi avaliada mediante a eliminação de vermes adultos nas fezes, observou-se que nos animais co-infectados com *S. mansoni* não eram mais encontrados vermes adultos nos primeiros dias da infecção, exibindo o animal um fenótipo semelhante ao de um animal resistente. Em contraste, os animais somente infectados por *T. muris* ainda persistiam eliminando vermes adultos até o dia 21 pós-infecção (Curry et al., 1995). A capacidade do *S. mansoni* de alterar a resposta imune e os mecanismos de defesa contra *T. muris* estava relacionada ao ovo do helminto, desde que resultados semelhantes foram observados com a inoculação intraperitoneal de ovos de *S. mansoni*. Adicionalmente, a habilidade de animais AKR de eliminar *T. muris* não estava relacionada com um processo inflamatório intestinal devido a uma resposta inflamatória pela



passagem de ovos de *S. mansoni* do vaso para a luz do intestino, pois o mesmo padrão de resistência foi observado quando ovos de *S. mansoni* vivos ou destruídos foram inoculados no peritônio destes animais. A inoculação de ovos lisados de *S. mansoni* induziram o mesmo padrão de resposta Th2, sem induzir um processo inflamatório intestinal, sugerindo que a indução de resistência esteja relacionada à resposta sistêmica Th2 (Curry et al., 1995). Embora no citado estudo o mecanismo pelo qual uma resposta tipo Th2 possa contribuir para a eliminação de parasitos intestinais não tenha sido avaliado, outros estudos têm mostrado que as citocinas IL-4 e IL-13 podem desempenhar um papel importante na eliminação de parasitos ou ovos de parasitos (Finkelman et al., 1997). Estas citocinas têm a capacidade tanto de aumentar o fluido intestinal como o peristaltismo, fatores que facilitam a eliminação de ovos ou de vermes de helmintos.

### CO-INFECÇÃO *S. mansoni*/*Plasmodium*

Os protozoários são agentes intracelulares, tendo alguns deles como célula-alvo principal os macrófagos (por exemplo, diferentes espécies de *Leishmania*) ou outras células como no caso de *Plasmodium*, que invade hepatócitos e eritrócitos. Os tripanossomas têm tropismo por vários tipos celulares, incluindo cardiomiócitos, fibroblastos e macrófagos e o toxoplasma invade e se multiplica em diversas células do hospedeiro. O mecanismo de defesa contra protozoários é dependente principalmente de uma resposta imune celular mediada pelas células TCD4+ Th1, mediante a estimulação de citocinas (IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ ). Estas citocinas ativam macrófagos, neutrófilos e outras células infectadas para destruir agentes patogênicos, principalmente pela indução de produtos tóxicos como o óxido nítrico e peróxido de oxigênio. Além disso, as células Th1 e suas citocinas ativam células TCD8+, as quais têm atividade citotóxica contra as células infectadas pelos protozoários, sendo este mecanismo importante para destruir células não fagocíticas infectadas. Neste contexto, deve-se esperar que a co-infecção de protozoários com *S. mansoni*, por meio da indução de IL-10, interfira na resposta imune contra os protozoários, favorecendo a permanência e multiplicação destes agentes. Por outro lado, em um grande número de infecções causadas por protozoários, a agressão tecidual é mediada por uma resposta imune celular exagerada e não regulada sendo, portanto, possível que a infecção por *S. mansoni* possa atenuar lesões secundárias à resposta imunológica.

A proteção e eliminação de formas sanguíneas de *Plasmodium chaubadi* em camundongos resistentes são caracterizadas por uma ativação seqüencial de células TCD4+ Th1 e Th2. Com a finalidade de avaliar as conseqüências da infecção por *S. mansoni* neste modelo experimental de malária, camundongos C57BL/6 foram infectados por *S. mansoni* e, na oitava semana após a infecção, foram infectados com formas sanguíneas de *P. chaubadi*. A parasitemia nestes animais foi significativamente maior do que nos animais somente infectados com *P. chaubadi*. Em camundongos co-infectados houve uma diminuição tanto da resposta linfoproliferativa, como da produção de anticorpos contra antígenos do ovo de *S. mansoni*. Com relação à produção de citocinas, embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa na produção de IFN- $\gamma$  em culturas estimuladas com antígeno de *P. chaubadi* nos dois grupos de animais, a produção de TNF- $\alpha$  diminuiu em camundongos duplamente infectados. Como tanto o IFN- $\gamma$  como o TNF- $\alpha$  ativam os mecanismos de defesa contra *P. chaubadi*, estes dados sugerem que a infecção por *S. mansoni* pode, em conseqüência da diminuição da produção de TNF- $\alpha$ , afetar a eliminação de *P. chaubadi* em camundongos resistentes (Helmy, Kullberg & Troye-Blomberg, 1998).

No homem, as conseqüências da co-infecção entre plasmódio e *S. mansoni* ou *S. hematobium* são variáveis tanto do ponto de vista imunológico como clínico. Inicialmente, os estudos foram feitos no sentido de avaliar se a malária interferia na resposta imune humoral e celular. A determinação de IgG1 e IgG3 ao antígeno de *P. falciparum* e a antígenos de ovos de *S. mansoni* foi avaliada em indivíduos da Tunísia e Sudão que tinham sido expostos a *Plasmodium* e ao antígeno de *Schistosoma*. Uma forte correlação entre títulos elevados de IgG3 específica contra antígenos de *Plasmodium* e *Schistosoma* foi observada, sendo atribuída à reatividade cruzada entre antígenos destes dois patógenos (Naus et al., 2003). Em um outro estudo realizado no Senegal, a resposta imune ao antígeno de 28 KDa de *S. hematobium*, Glutathione-S-Transferase (Sh28 GST), e ao antígeno solúvel de *S. mansoni* foi avaliado em indivíduos com malária. As concentrações séricas de IgG3 e IgE contra Sh28 GST foram significativamente mais elevadas em crianças co-infectadas com *P. falciparum* do que em crianças infectadas somente com *S. hematobium*. Adicionalmente, concentrações séricas de IFN- $\gamma$ , IL-10 e de receptor solúvel de TNF- $\alpha$  estavam significativamente aumentadas nas crianças co-infectadas (Remoue et al., 2000). Os dados sugerem que, neste caso, a malária desviou a resposta a *S. mansoni* para uma resposta tipo Th1 e o *S. mansoni* contribuiu para aumentar a IL-10 em pacientes co-infectados.

Dados clínicos relativos às conseqüências da co-infecção entre estes dois agentes vêm de um estudo realizado em duas áreas do Quênia, Cangundo e Cambu, que contrastam em relação à prevalência de hepatoesplenomegalia, a despeito de terem prevalência e intensidade semelhantes de infecção por *S. mansoni*. Embora a hepatoesplenomegalia seja individualmente relacionada com intensidade de infecção, em Cambu existem muito mais casos de hepatoesplenomegalia do que em Cangundo. Embora a hepatoesplenomegalia não tenha sido associada com malária clínica ou com parasitemia, níveis de anticorpos contra *P. falciparum* foram significativamente mais elevados nas crianças com hepatoesplenomegalia, sendo a co-infecção com malária, mesmo não ativa no período do estudo, presente na área de Cambu, onde existe maior freqüência de hepatoesplenomegalia. Além disso, nesse estudo, a hepatoesplenomegalia foi associada a concentrações mais elevadas de TNF- $\alpha$  em culturas de células mononucleares do sangue periférico (CMSP) estimuladas com antígeno de *S. mansoni*, além de concentrações elevadas de receptor solúvel de TNF- $\alpha$ . Esses dados sugerem que pode haver uma interação entre as infecções por plasmódio e *S. mansoni*, com indução de formas crônicas mais graves da infecção. Os mecanismos envolvidos nessa interação, contudo, precisam ser elucidados, pois podem ser devido a alterações tanto anatômicas como imunológicas induzidas pela combinação das duas infecções. A prevalência de formas hepatoesplênicas de esquistossomose mais graves na África, região de alta prevalência de malária, também sugere que uma interação entre os dois patógenos favoreça o desenvolvimento de mais lesão tecidual. Apesar de a patogênese da reação granulomatosa na esquistossomose ser mediada pela resposta Th2, com participação principalmente da IL-13, em modelos experimentais de esquistossomose tem sido também demonstrada a participação da resposta tipo Th1, principalmente do TNF- $\alpha$ , na indução da fibrose hepática mais grave (Stadecker et al., 2004). Assim, é possível que as citocinas Th1 induzidas pela infecção por *Plasmodium* possam ter um papel na indução das lesões hepáticas. Estudos futuros necessitam esclarecer estes pontos fundamentais para o entendimento da complexa resposta imune envolvida na indução de lesões hepáticas em ambas as infecções.

## INFLUÊNCIA DA ESQUISTOSSOMOSE SOBRE AS DOENÇAS ALÉRGICAS E AUTO-IMUNES

O grande aumento da prevalência da asma e de doenças auto-imunes, como o diabetes melito tipo I, de doenças inflamatórias intestinais e de esclerose múltipla tem sido preocupante. Como existe uma associação entre uma maior ocorrência destas doenças e o elevado poder aquisitivo da população, a exemplo do que sucede no norte da Europa e nos Estados Unidos, em se comparando a sua baixa ocorrência em países subdesenvolvidos, a exemplo da África, tem sido avaliada a influência dos aspectos ambientais, como a ocorrência de doenças infecciosas e parasitárias em determinadas regiões, no desenvolvimento e na gravidade das doenças inflamatórias crônicas (Bach, 2002). Em virtude de a infecção por *S. mansoni* resultar em uma importante modulação da resposta imune, este modelo de infecção tem sido bastante estudado tanto em camundongos como no homem, no sentido de determinar se a esquistossomose tem capacidade de atenuar doenças auto-imunes ou inflamatórias, que apresentam uma resposta importante polarizada tanto para Th1 como para Th2.

Os camundongos *Non Obese Diabetic* (NOD) representam um importante modelo experimental para o estudo do diabetes melito tipo I. Após quatro meses de vida, estes animais começam a apresentar uma insulinite mediada por células T, que se segue à destruição das células beta das ilhotas de Langerhans e ao aparecimento do diabetes. Nos camundongos NOD, a infecção por *S. mansoni*, no período pós-natal, reduz significativamente o aparecimento de diabetes. Este efeito protetor mediado pelo *S. mansoni* no desenvolvimento do diabetes se relaciona com antígenos existentes no ovo do parasito, desde que, mesmo a inoculação apenas de ovos feita já na quarta semana de vida, quando células T auto-reativas já estão ativadas, impede o desenvolvimento de diabetes por estes animais (Cooke et al., 1999).

Outra doença auto-imune mediada por célula T é a encefalomielite auto-imune experimental (EAE). Esta doença é bem estudada em camundongos C57BL/6, induzida pela imunização com proteínas existentes na mielina, sendo considerada o modelo experimental da esclerose múltipla humana, doença associada com destruição de mielina. A esclerose múltipla é caracterizada por disfunção neurológica importante, que pode ser atenuada mediante o uso de drogas com efeito modulador sobre a resposta imune, como os corticosteróides, drogas citotóxicas, interferon-beta e, mais recentemente, o copaxone (Pozzilli et al., 2004; Wolinsky, 2004; McCormack & Scott, 2004).

A infecção por *S. mansoni* em camundongos imunizados com antígenos derivados da mielina retardam o início da doença e atenuam as manifestações clínicas da EAE. Este fenômeno é dependente da modulação da resposta imune, caracterizada por diminuição da secreção de citocinas tipo Th1, como IFN- $\gamma$ , diminuição da infiltração de células na medula espinhal e aumento dos níveis de TGF- $\beta$ , IL-10 e da frequência de células expressando IL-4 (La Flamme, Ruddenklau & Backstrom, 2003).

Tanto o diabetes melito como a EAE são doenças mediadas por uma resposta tipo Th1. Assim, os estudos apontam para o importante papel do *S. mansoni* de modular uma resposta tipo Th1 envolvida na gênese das duas doenças auto-imunes. Estes dados também dão suporte a observações prévias, no homem, sobre a incapacidade de pacientes esquistossomóticos de produzir ou apresentar baixa produção de IFN- $\gamma$  quando imunizados com tétano toxóide (Sabin et al., 1996).

Como previamente discutido neste capítulo, na fase crônica da esquistossomose mansoni existe uma importante resposta tipo Th2, e como esta resposta modula negativamente a resposta tipo Th1, uma das possibilidades para o *S. mansoni* suprimir a resposta tipo Th1, está relacionada com uma polarização da

resposta tipo Th2 observada nesta helmintíase. Embora a possibilidade de a IL-4 interferir nesta diminuição de resposta tipo Th1 não esteja descartada, uma importante observação recente é que a infecção por *S. mansoni* está associada com uma redução também da resposta Th2 a outros antígenos que não o de *S. mansoni* (Araújo et al., 2004). Esses estudos têm sido realizados predominantemente em pacientes que têm asma e são infectados por *S. mansoni*. Nestes indivíduos a resposta a testes cutâneos de hipersensibilidade imediata com aeroalérgicos, como antígenos de *Dermatophagoides pteronyssinus*, é negativa na grande maioria dos pacientes (Araújo et al., 2000). Adicionalmente, CMSP de pacientes com asma e *S. mansoni*, quando estimulados *in vitro* com antígenos de *D. pteronyssinus*, produzem menos IL-4 e IL-5 do que pacientes que têm asma, mas não são infectados por *S. mansoni*. A modulação da resposta Th2 nestes pacientes tem uma participação importante da IL-10, demonstrada pelos seguintes dados (Araújo et al., 2004): linfócitos de pacientes com asma e *S. mansoni* produzem mais IL-10 do que os de pacientes com asma sem infecção por este helminto; em pacientes com asma e *S. mansoni* existe uma relação direta entre número de ovos nas fezes e produção de IL-10; a adição de IL-10 à cultura de linfócitos de pacientes com asma sem *S. mansoni* diminui a produção de interleucina-5 e interleucina-4.

Existem também estudos clínicos mostrando que a infecção por *S. mansoni* pode atenuar as manifestações clínicas da asma brônquica. Em um estudo avaliando a evolução clínica de pacientes com asma, infectados ou não por *S. mansoni*, foi observado que os pacientes com asma e esquistossomose, a despeito de estarem expostos igualmente a aeroalérgenos em relação à população-controle, tiveram um menor número de crises de asma, sintomas menos graves de asma e necessitaram do uso de menos medicamentos do que pacientes com asma não infectados por *S. mansoni* (Medeiros et al., 2003). Por outro lado, o tratamento da esquistossomose em pacientes com asma é acompanhado de aparecimento de sintomas mais graves de asma (Araújo et al., 2004).

## PERSPECTIVAS

Em virtude de a infecção por *S. mansoni* resultar em uma modulação da resposta imune, com conseqüente atenuação da sintomatologia de diversas doenças, é importante continuar investigando os mecanismos moleculares atuantes nesse processo.

## REFERÊNCIAS

- ACTOR, J. K. et al. Helminth infection results in decreased virus-specific CD8+ cytotoxic T-cell and Th1 cytokine responses as well as delayed virus clearance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 90(3): 948-952, 1993.
- ARAUJO, M. I. et al. Inverse association between skin response to aeroallergens and *Schistosoma mansoni* infection. *International Archives of Allergy and Immunology*, 123(2): 145-148, 2000.
- ARAUJO, M. I. et al. Impaired T helper 2 response to aeroallergen in helminth-infected patients with asthma. *The Journal of Infectious Diseases*, 190(10): 1.797-1.803, 2004.
- BACELLAR, O. et al. Up-regulation of Th1-type responses in mucosal leishmaniasis patients. *Infection and Immunity*, 70(12): 6.734-6.740, 2002.

- BACH, J. F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *The New England Journal of Medicine*, 347(12): 911-920, 2002.
- CARVALHO, E. M. et al. Cell mediated immunity in American cutaneous and mucosal leishmaniasis. *Journal of Immunology*, 135: 4.144-4.148, 1985.
- CHIARAMONTE, M. G. et al. IL-13 is a key regulatory cytokine for Th2 cell-mediated pulmonary granuloma formation and IgE responses induced by *Schistosoma mansoni* eggs. *Journal of Immunology*, 162: 920-930, 1999.
- COOKE, A. et al. Infection with *Schistosoma mansoni* prevents insulin dependent diabetes mellitus in non-obese diabetic mice. *Parasite Immunology*, 21(4): 169-176, 1999.
- CORREA-OLIVEIRA, R. et al. Infection with *Schistosoma mansoni* correlates with altered immune responses to *Ascaris lumbricoides* and hookworm. *Acta Tropica*, 83(2): 123-132, 2002.
- CURRY, A. J. et al. Evidence that cytokine-mediated immune interactions induced by *Schistosoma mansoni* alter disease outcome in mice concurrently infected with *Trichuris muris*. *The Journal of Experimental Medicine*, 181(2): 769-774, 1995.
- DADARA, A. A. et al. Helminth infection suppress T cell immune response to HIV-DNA-based vaccine in mice. *Vaccine*, 24(24): 5.211-5.219.
- DE JESUS, A. et al. Cytokine profile and pathology in human leishmaniasis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 31: 143-148, 1998.
- DE JESUS, A. R. et al. Association of type 2 cytokines with hepatic fibrosis in human *Schistosoma mansoni* infection. *Infection and Immunity*, 72: 3.391-3.397, 2004.
- DUNNE, D. W. et al. Human IgE responses to *Schistosoma mansoni* and resistance to reinfection. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 87, supl. 4: 99-103, 1992.
- FINKELMAN, F. D. et al. Cytokine regulation of host defense against parasitic gastrointestinal nematodes: lessons from studies with rodent models. *Annual Review of Immunology*, 15:505-533, 1997.
- GARB, K. S. & STAVITSKY, A. B. Depressed in vitro and in vivo antibody response and adoptive transfer of delayed hypersensitivity to myoglobin with spleen cells of mice chronically infected with *Schistosoma japonicum* and injected with myoglobin. *Infection and Immunity*, 43(3): 1097-1099, 1984.
- GESSAIN, A. et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *The Lancet*, 2: 407-410, 1985.
- HELMBY, H.; KULLBERG, M. & TROYE-BLOMBERG, M. Altered immune responses in mice with concomitant *Schistosoma mansoni* and *Plasmodium chabaudi* infections. *Infection and Immunity*, 66(11): 5.167-5.174, 1998.
- JACOBSON, S. Immunopathogenesis of human T cell lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *The Journal of Infectious Diseases*, 186, supl. 2: 187-192, 2002.
- KAMAL, S. M. et al. Specific cellular immune response and cytokine patterns in patients coinfecting with hepatitis C virus and *Schistosoma mansoni*. *The Journal of Infectious Diseases*, 184(8): 972-982, 2001a.
- KAMAL, S. M. et al. Acute hepatitis C without and with schistosomiasis: correlation with hepatitis C-specific CD4(+) T-cell and cytokine response. *Gastroenterology*, 121(3): 646-656, 2001b.

- KAMAL, S. M. et al. Progression of fibrosis in hepatitis C with and without schistosomiasis: correlation with serum markers of fibrosis. *Hepatology*, 43: 771-779, 2006.
- KARANJA, D. M. et al. Studies on schistosomiasis in western Kenya: I. Evidence for immune-facilitated excretion of schistosome eggs from patients with *Schistosoma mansoni* and human immunodeficiency virus coinfections. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 56: 515-521, 1997.
- KARANJA, D. M. et al. Studies on schistosomiasis in western Kenya: II. Efficacy of praziquantel for treatment of schistosomiasis in persons coinfecting with human immunodeficiency virus-1. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 59(2): 307-311, 1998.
- KULLBERG, M. C. et al. Infection with *Schistosoma mansoni* alters Th1/Th2 cytokine responses to a non-parasite antigen. *Journal of Immunology*, 148(10): 3.264-3.270, 1992.
- LA FLAMME, A. C.; RUDDENKLAU, K. & BACKSTROM, B. T. Schistosomiasis decreases central nervous system inflammation and alters the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Infection and Immunity*, 71(9): 4.996-5.004, 2003.
- MAGGI, E. et al. Ability of HIV to promote a TH1 to TH0 shift and to replicate preferentially in TH2 and TH0 cells. *Science*, 265(5.169): 244-248, 1994.
- MCCORMACK, P. L. & SCOTT, L. J. Interferon-beta-1b: a review of its use in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 18(8): 521-546, 2004.
- MEDEIROS JR., M. et al. *Schistosoma mansoni* infection is associated with a reduced course of asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(5): 947-951, 2003.
- MWINZI, P. N. M. et al. Short report: evaluation of hepatic fibrosis in persons co-infected with *Schistosoma mansoni* and human immunodeficiency virus-I. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 71 (6): 783-786, 2004.
- NAGAI, M. et al. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *Journal of Neurovirology*, 4(6): 586-593, 1998.
- NAUS, C. W. et al. Specific antibody responses to three schistosome-related carbohydrate structures in recently exposed immigrants and established residents in an area of *Schistosoma mansoni* endemicity. *Infection and Immunity*, 71(10): 5.676-5.681, 2003.
- OSAME, M. et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *The Lancet*, 1(8488): 1.031-1.032, 1986.
- PEARCE, E. J. et al. Downregulation of Th1 cytokine production accompanies induction of Th2 responses by a parasitic helminth, *Schistosoma mansoni*. *The Journal of experimental medicine*, 173(1): 159-166, 1991.
- PEARCE, E. J. et al. Th2 response polarization during infection with the helminth parasite *Schistosoma mansoni*. *Immunological Reviews*, 201: 117-126, 2004.
- PORTO, A. F. et al. HTLV-1 modifies the clinical and immunological response to schistosomiasis. *Clinical and Experimental Immunology*, 137(2): 424-429, 2004.
- PORTO, A. F. et al. Helminthic infection down regulates type 1 immune responses in Human T Cell Lymphotropic Virus Type-1 (HTLV-1) carriers and is more prevalent in HTLV-1 carriers than in patients

- with HTLV-1-Associated Myelopathy / Tropical Spastic Paraparesis. *The Journal of Infectious Diseases*, 191: 612-618, 2005.
- POZZILLI, C. et al. Corticosteroids treatment. *Journal of the Neurological Sciences*, 223(1): 47-51, 2004.
- REMOU, E. F. et al. Sex-dependent neutralizing humoral response to *Schistosoma mansoni* 28GST antigen in infected human populations. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(5): 1.855-1.859, 2000.
- SABAH, A. A. et al. *Schistosoma mansoni*: reduced efficacy of chemotherapy in infected T-cell-deprived mice. *Experimental Parasitology*, 60: 348-354, 1985.
- SABIN, E. A. et al. Impairment of tetanus toxoid-specific Th1-like immune responses in humans infected with *Schistosoma mansoni*. *The Journal of Infectious Diseases*, 173(1): 269-272, 1996.
- SECOR, W. E.; KARANJA, D. M. & COLLEY, D. G. Interactions between schistosomiasis and human immunodeficiency virus in Western Kenya. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 99: 93-95, 2004.
- STADECKER, M. J. et al. The immunobiology of Th1 polarization in high-pathology schistosomiasis. *Immunological Reviews*, 201: 168-179, 2004.
- TAYLOR, J. J.; MOHRS, M. & PEARCE, E. J. Regulatory T cell responses develop in parallel to Th responses and control the magnitude and phenotype of the Th effector population. *Journal of Immunology*, 176: 5.839-5.847, 2006.
- VELUPILLAI, P. et al. Lewis(x)-containing oligosaccharide attenuates schistosome egg antigen-induced immune depression in human schistosomiasis. *Human Immunology*, 61: 225-232, 2000.
- WOLINSKY, J. S. Glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*, 5(4): 875-891, 2004.
- WYNN, T. A. et al. Analysis of cytokine mRNA expression during primary granuloma formation induced by eggs of *Schistosoma mansoni*. *Journal of Immunology*, 151: 1.430-1.440, 1993.
- WYNN, T. A. et al. Endogenous interleukin 12 (IL-12) regulates granuloma formation induced by eggs of *Schistosoma mansoni* and exogenous IL-12 both inhibits and prophylactically immunizes against egg pathology. *The Journal of experimental medicine*, 179(5): 1.551-1.561, 1994.
- ZOUAIN, C. S. et al. Human immune response in schistosomiasis: the role of P24 in the modulation of cellular reactivity to *Schistosoma mansoni* antigens. *Human Immunology*, 63: 647-656, 2002.