

## LA RESPUESTA INMUNE CELULAR CONTRA EL *Plasmodium*: AGENTE ETIOLÓGICO DE LA MALARIA

Martha Legorreta-Herrera  
Pedro Sánchez-Cruz

### RESUMEN

La malaria es un problema de salud mundial y los intentos por erradicarla han fracasado en diversas regiones del mundo debido al desarrollo de la resistencia a insecticidas y a los medicamentos por parte del mosquito vector y del parásito, respectivamente. Si se conocieran los mecanismos de respuesta inmune que llevan al control de la proliferación y la eliminación del parásito, se facilitaría el desarrollo de una vacuna altamente efectiva.

El estudio de esta enfermedad en modelos experimentales ha permitido conocer diversos mecanismos involucrados en la protección. La respuesta inmune contra la malaria depende de los linfocitos T. Estas células producen citocinas tales como la IL-4, IL-5 y la IL-6, las cuales permiten la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas productoras de anticuerpos, constituyendo así la inmunidad humoral. Por otro lado, los linfocitos T son piezas centrales en la inmunidad de tipo celular puesto que secretan citocinas como el IFN- $\gamma$  y el TNF- $\alpha$  que activan a los macrófagos para que sintetizen metabolitos reactivos del oxígeno y óxido nítrico, moléculas que están involucradas en la muerte del parásito. Finalmente, otras células que participan en la inmunidad a malaria son las células NK, los linfocitos T  $\gamma\delta$  y los linfocitos T CD8+.

**Palabras clave:** *Plasmodium, malaria, respuesta inmune, protección, citocinas, linfocitos T.*

### ABSTRACT

Malaria is a major health problem in the world. Eradication has failed in several regions because the mosquito has developed resistance to insecticides and because the parasite is becoming resistant to the drugs that are used to destroy it. Vaccine development would be facilitated by a better understanding of the host immune mechanisms that halt the proliferation and kill the parasite.

Experimental models of this disease have permitted knowledge of the mechanisms involved in protection. The immune response to malaria is T cell-dependent. This particular cell gives rise to cytokines IL-4, IL-5, and IL-6 that allow B cell maturation and transformation into plasmatic cells, which synthesize antibodies. On the other hand, T cells are central in cellular immune response. They generate IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ , which are activators of macrophages. These activated cells produce oxygen-reactive metabolites and nitric oxide, molecules that are involved in parasite killing. Finally, there are other kind of cells, such as NK cells, T  $\gamma\delta$  cells, and T CD8+ cells, which are also involved in the protection against malaria.

**Keywords:** *Plasmodium, malaria, immune response, protection, cytokines, T cells.*

ARTÍCULO SOLICITADO POR INVITACIÓN; RECIBIDO EL 25 DE OCTUBRE DE 1999.

### INTRODUCCIÓN

La malaria o paludismo es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo (la enfermedad está presente en 102 países).<sup>1</sup> El agente etiológico es el parásito del género *Plasmodium*, que se transmite a los humanos por la picadura del mosquito hembra del género *Anopheles* infectada. Durante décadas se ha intentado erradicar esta enfermedad a través de medidas de saneamiento básico y

control del mosquito vector; sin embargo, múltiples problemas de orden técnico, socioeconómico y político han impedido el éxito de los programas de erradicación. Entre los factores más importantes relacionados con la persistencia de la malaria se cuentan: la resistencia de los mosquitos a los insecticidas y del parásito a las drogas antimaláricas. Probablemente la estrategia más importante para su control es el diseño de vacunas, no obstante, para ello es necesario conocer y potenciar los mecanismos efectores de la respuesta inmune, con el propósito de intervenir inmunológicamente en la diferenciación y expansión del parásito en el huésped o en el vector.<sup>2-3</sup> En este trabajo se analizan de forma general

---

M.L.H. Laboratorio de Inmunología, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. E-mail: marthal@servidor.unam.mx  
P.S.C. Área Inmunología, Laboratorio Multidisciplinario de Investigación, Escuela de Medicina y Graduados en Sanidad.

los mecanismos de respuesta inmune celular durante la infección con *Plasmodium* en los modelos experimentales de malaria murina.

### EL PARÁSITO

Existen más de 100 especies de *Plasmodium* que infectan a reptiles, aves y mamíferos; únicamente cuatro pueden infectar al hombre: *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malarie* y *P. falciparum*. El *P. falciparum* es el responsable de las formas más severas de malaria y de sus consecuencias como la malaria cerebral, la insuficiencia renal y el edema pulmonar. Las infecciones por *P. vivax* son las más dispersas y frecuentes en las áreas tropicales y templadas, mientras que las de *P. falciparum*, aunque menos frecuentes, causan la mayoría de las defunciones por malaria en el mundo (1-3 millones de muertes por año), así como 100 millones de casos clínicos.<sup>1</sup>

El plasmodio cumple su ciclo de vida en dos huéspedes, uno invertebrado (fase sexual), y otro vertebrado (fase asexual) presentando diversos estadios: esporozoito, merozoito, gametocito y oocineto. Durante una picadura, la hembra del mosquito inocula al individuo los esporozoitos, los cuales penetran en las células del hígado, donde se producen los merozoitos que pueden reinfectar a otras células hepáticas o invadir a los eritrocitos. De esta manera se inicia una fase cíclica de multiplicación asexual con la consecuente liberación de más merozoitos que reinvasen a los eritrocitos o que se diferencian en gametocitos. Estos gametocitos son ingeridos por el mosquito y son liberados en su intestino donde ocurre la reproducción sexual, dando origen al oocineto que se desarrolla y divide produciendo millares de esporozoitos que migran a las glándulas salivales del mosquito, el cual puede transmitir los esporozoitos a un nuevo individuo (figura 1).<sup>4,5</sup>

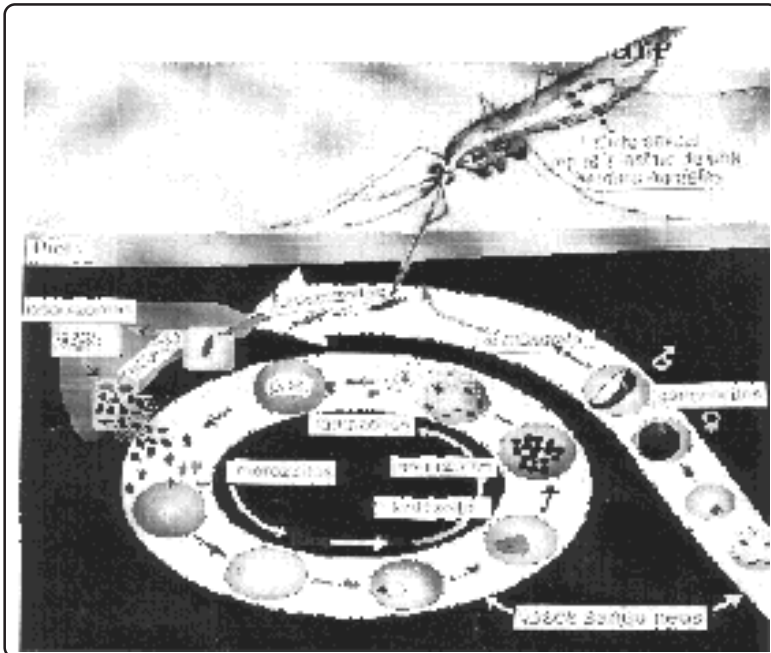


Figura 1. Ciclo biológico del *Plasmodium*.

### DISTRIBUCIÓN DE LA MALARIA

En la historia natural de la malaria, se señalan como factores determinantes de la transmisión de la enfermedad, los factores biológicos (los plasmodios, los vectores y los humanos) y los factores geográficos (latitud, altitud, temperatura, humedad y régimen de lluvias). En el ámbito mundial las áreas originalmente palúdicas están ubicadas entre los paralelos 40° norte y 60° sur y se encuentran habitadas por más de 2,000 millones de personas. En México, esas áreas abarcan 29 estados del país y entre una altura sobre el nivel del mar y los 1,800 m de altitud comprendiendo en conjunto el 58% del territorio nacional (figura 2). En ellas existen más de 100 mil localidades habitadas por más de 45 millones, en donde se ubica la mayoría de los centros agropecuarios, turísticos y petroleros que sustentan en gran medida la economía nacional.<sup>1,6</sup>

### ESTRATEGIAS PARA LA ERRADICACIÓN DE LA MALARIA

La lucha contra la malaria se ha centrado en tres niveles: a) el control del vector, b) los medicamentos contra el parásito y, c) el desarrollo de vacunas. El éxito inicial de los insecticidas y de las drogas antimaláricas en el control de la enfermedad ha disminuido, debido a que los vectores y los plasmodios han desarrollado resistencia contra ambos. Recientemente, los esfuerzos se han centrado en el diseño de una vacuna, motivo por el cual la investigación sobre la respuesta inmune contra el plasmodio se ha incrementado notablemente, principalmente para conocer los mecanismos inmunes implicados en el control y eliminación del parásito.<sup>7,8</sup>

### UTILIZACIÓN DE INSECTICIDAS Y MEDICAMENTOS PARA ERRADICAR LA ENFERMEDAD

Las medidas antivectoriales contemplan la aplicación de insecticidas químicos dirigidos a todas las fases del ciclo de vida del mosquito: para la fase larvaria se utiliza temefós o fentión y para la fase adulta se emplea DDT en formulación residual en interiores como medida más importante; finalmente, se utiliza malatión en formulación a ultra bajo volumen para tratamientos espaciales en exteriores. No obstante, la resistencia a insecticidas es un problema de gran magnitud en el control de los insectos vectores. El incremento de las dosis no debe verse como alternativa, ya que el costo-beneficio sería desfavorable, considerando los efectos adversos en el medio ambiente, pero sobre todo que esto no mejoraría la medida de erradicación de la enfermedad y continuaría con un círculo vicioso de mayor dosis de insecticida mayor resistencia.

El desarrollo de los medicamentos para tratar la malaria ha dado pocos resultados, sobre todo por la falta de interés de los grandes consorcios farmacéuticos para quienes los problemas de los pobres son un mal negocio. La artemisina es un medicamento nuevo descubierto en China hace casi 30 años. A pesar de las grandes expectativas para el tratamiento de los casos graves de malaria resistentes



Figura 2. Las zonas sombreadas corresponden a las regiones en donde se han identificado casos positivos de malaria.

a la cloroquina, los derivados de la artemisina no son más efectivos que la propia quinina.<sup>9</sup>

#### DESARROLLO DE LA VACUNA CONTRA LA MALARIA

Una alternativa para erradicar la enfermedad es el desarrollo de una vacuna. Para este propósito es necesario conocer los mecanismos inmunológicos mediante los cuales el huésped detiene el crecimiento del parásito y logra su eliminación.<sup>10</sup>

En 1988, el inmunólogo colombiano Manuel Patarroyo, asombró al mundo científico al publicar los resultados positivos de la primera vacuna sintética para combatir la malaria desarrollada contra las formas sanguíneas del parásito. Lamentablemente, a medida que la eficacia de la vacuna colombiana se ha analizado en áreas en las que la malaria es endémica y se emplean metodologías más sofisticadas para evaluar su efectividad, su eficacia es cada vez menor. En 1993 las pruebas realizadas en Colombia revelaron una efectividad del 39%. La cifra disminuyó para el año siguiente en un estudio realizado en Tanzania donde se obtuvo el 31% de efectividad, y en una prueba en Gambia dio un resultado del 8%. En 1996 la Armada Norteamericana en Tailandia realizó un estudio donde la vacuna no ofreció protección alguna, a pesar de lo cual Patarroyo y sus seguidores no se han dado por vencidos.<sup>9</sup>

Otros grupos han concentrado su interés en vacunas contra la forma infectante del plasmodio. Desde los años 70 se demostró que sujetos expuestos a picaduras repetidas de un gran número de mosquitos irradiados e infectados desarrollaban protección. En enero de 1997, un grupo de investigadores del Instituto Walter Reed y los laboratorios Smith Kline Beecham anunciaron haber obtenido excelentes resultados: seis de siete voluntarios que recibieron una vacuna sintética resultaron inmunes al paludismo. La vacuna contiene una proteína de la cubierta del parásito acoplada con un antígeno de la superficie del virus de la hepatitis B. La clave del éxito fue el empleo de

un adyuvante, sustancia que aumenta el poder antigénico de la vacuna. Queda por demostrar la eficacia de esta vacuna norteamericana en poblaciones que viven en áreas donde la malaria es endémica, en las que los niveles de transmisión son elevados y prevalecen múltiples variantes del parásito. Este resultado, ha venido a reanimar las esperanzas de obtener una vacuna efectiva. Los expertos consideran, sin embargo, que la vacuna realmente exitosa deberá ser polivalente; es decir, que produzca respuesta inmune contra las diferentes fases del ciclo de vida del plasmodio.<sup>9</sup>

Uno de los problemas para el éxito de las vacunas contra la malaria, es el escaso conocimiento que se tiene de los mecanismos de la respuesta inmune implicados en el control de la infección.<sup>2,11</sup>

#### LA RESPUESTA INMUNE CONTRA LA MALARIA

El hombre ha desarrollado un sistema inmunológico que lo protege contra las infecciones por bacterias, hongos, virus y parásitos. Esto incluye la participación de células (linfocitos T, macrófagos, linfocitos B, células NK, etc.) y factores humorales (anticuerpos, complemento, etc.). Sin embargo, la inmunidad a la malaria se establece bajo condiciones naturales de forma muy lenta, ya que requiere de repetidas infecciones y tarda años en desarrollarse. Además no es absoluta, puesto que la presencia de parásitos en la sangre (parasitemia) persiste en ausencia de la enfermedad clínica, lo que convierte al huésped en una fuente potencial de transmisión. Lo anterior podría deberse a que el plasmodio induce una respuesta inmunológica protectora muy débil. La escasa protección se explica, entre otras causas, por la complejidad del ciclo biológico del parásito, pues el sistema inmune se enfrenta a diferentes estadios de diferenciación del plasmodio: esporozoitos libres, parásitos intra-hepáticos e intra-eritrocíticos.<sup>12-14</sup>

Los individuos residentes en áreas endémicas padecen la infección por el plasmodio en repetidas ocasiones y las manifestaciones clínicas son más intensas en los primeros años de vida. Después de varios años de infecciones constantes, se logra una inmunidad parcial, y generalmente corresponde a cuando el individuo llega a la edad adulta. Este estado inmune impide las manifestaciones clínicas de la enfermedad, pero en estas personas frecuentemente se encuentran parásitos circulando en su sangre. Este estado de protección se denomina premunición y es diferente de la inmunidad antiparasitaria. La premunición es de corta duración y desaparece después de seis meses si el individuo deja de permanecer expuesto al contacto con el parásito.

Se han desarrollado modelos animales para el estudio de la malaria. En experimentos realizados en ratones y monos, se demostró que la inmunidad es específica al estadio del parásito, esto es, que una respuesta inmune protectora contra esporozoitos no protege contra la infección de formas sanguíneas y viceversa. De la misma manera, la inmunidad es específica de la especie del parásito, de modo que la resistencia adquirida contra *P. falciparum* no protege contra infecciones por *P. vivax* y viceversa.

También se ha comprobado la participación, tanto de los mecanismos de la respuesta humoral (principalmente anticuerpos),<sup>15-17</sup> revisados recientemente<sup>20</sup> como de la respuesta inmune celular (macrófagos, linfocitos T y B) en el control de la infección por *Plasmodium*.<sup>18-19</sup> En este trabajo se analizan los aspectos relacionados con la respuesta inmune celular.<sup>20</sup>

**LA RESPUESTA INMUNE CELULAR**

La adquisición y mantenimiento de una inmunidad protectora contra la malaria depende de los linfocitos T. Estas células desempeñan una función indispensable en la cooperación para la producción de anticuerpos y en el establecimiento de una respuesta inmune celular contra el plasmodio.<sup>20-23</sup>

La infección por el *Plasmodium* es capaz de estimular a los linfocitos CD4+ y CD8+, células NK y macrófagos. Es necesaria la participación de los linfocitos T CD4+ en el establecimiento de la inmunidad protectora contra el estadio eritrocítico asexual del parásito. Los linfocitos T CD8+ son importantes en la fase hepática de la infección, mientras que los macrófagos y las células NK desempeñan un papel central en el inicio de la infección.<sup>24</sup>

**PARTICIPACIÓN DE LOS MACRÓFAGOS Y CÉLULAS NK**

Los macrófagos junto con las células NK funcionan como una primera línea de defensa contra la infección por *Plasmodium*. Ambas células son las responsables de la secreción inicial de citocinas. Los macrófagos producen interleucina 12 (IL-12) que activa a las células NK, fuente inicial de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ); ambas citocinas junto con la IL-12 favorecen el establecimiento de la respuesta inmune celular. Las células NK, a través de la secreción de citocinas y por su actividad citolítica, tienen una

participación importante sirviendo de puente entre los mecanismos de resistencia innata y la inmunidad adaptativa durante el estadio eritrocítico de la infección.<sup>25,26</sup>

El huésped responde inespecíficamente a la infección por incremento del número de monocitos en sangre periférica y por acumulación de macrófagos en el bazo y el hígado. Los macrófagos ayudan al control de la infección a través de la fagocitosis de eritrocitos parasitados, en la secreción de citocinas (IL-12, IL-1 y TNF- $\alpha$ ) y en la producción de metabolitos reactivos del oxígeno y óxido nítrico. Aunque los macrófagos no pueden evitar el incremento de la parasitemia durante la fase inicial de la infección, durante la fase de crisis tienen una participación fundamental en la eliminación de eritrocitos parasitados.<sup>27</sup>

**PARTICIPACIÓN DE LOS LINFOCITOS T CD4+  $\alpha\beta$**

Sin duda el papel protagonista en el control de la infección es de los linfocitos T CD4+, que reorganizan la cadena  $\alpha\beta$  en su receptor. Estas células son fundamentales para el establecimiento tanto de la respuesta inmune humoral como de la celular.<sup>28</sup> Los linfocitos T CD4+  $\alpha\beta$  pueden dividirse en las subpoblaciones: Th1 y Th2, de acuerdo al repertorio de producción de citocinas secretadas después de su activación.<sup>29</sup> Los linfocitos del perfil Th1 producen la IL-2, el IFN- $\gamma$  y el TNF- $\beta$ . A través de estas citocinas se activan los macrófagos y la respuesta de hipersensibilidad retardada. Los linfocitos del perfil Th2 producen las interleucinas IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, estimulando así la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas y a la producción de anticuerpos.<sup>30</sup> De esta forma, los linfocitos T CD4+ Th1 y Th2 median respuestas inmunes cualitativamente diferentes. La subpoblación Th1 favorece una respuesta de tipo celular y la subpoblación Th2 una respuesta de tipo humoral (figura 3). Las relativas contribuciones de estas dos

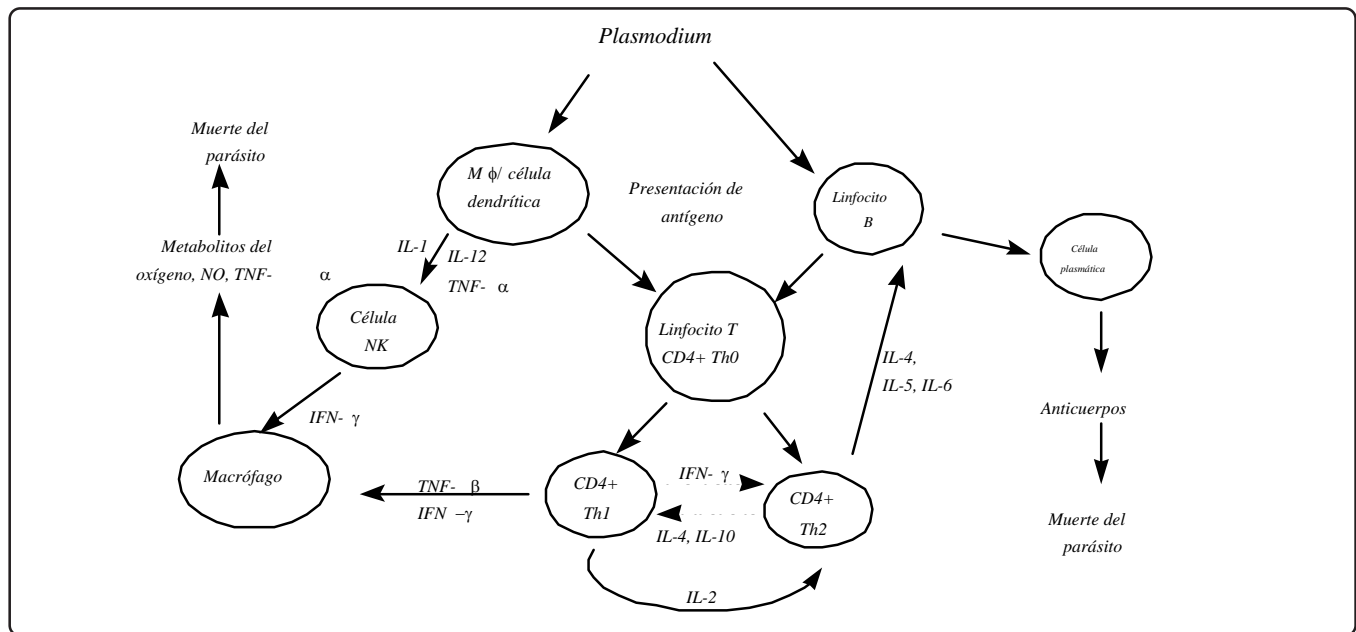


Figura 3. Esquema de los mecanismos de respuesta inmune durante una infección murina con la fase asexual de *Plasmodium*. Las flechas continuas representan regulación positiva y las discontinuas regulación negativa.



subpoblaciones parecen cambiar durante el curso de la infección por el plasmodio; Th1 predomina durante la fase aguda y Th2 durante las fases tardías de la infección.<sup>31</sup> No obstante, en el humano se tienen datos de que bajo ciertas circunstancias se puede presentar una respuesta Th2 pronunciada que se transforma en Th1 probablemente inducida por la eliminación del parásito.<sup>31</sup>

### PARTICIPACIÓN DE LOS LINFOCITOS T $\gamma\delta$

Existe otra población de linfocitos que expresan las cadenas  $\gamma\delta$  en su receptor. Estos linfocitos se incrementan hasta 40 veces o más en la sangre de individuos con infección aguda por *P. falciparum*, además, dicha elevación se mantiene por varias semanas durante la convalecencia.<sup>32</sup> Este incremento sugiere la participación de estas células en el control de la infección, sin embargo, en experimentos utilizando ratones que carecen de dicha subpoblación celular, se han encontrado resultados contradictorios. Los ratones infectados con *P. chabaudi adami* requieren a la población  $\gamma\delta$  para controlar la infección.<sup>33</sup> Además, las células  $\gamma\delta$  evitan el desarrollo de *P. yoelii* en el hígado de ratones sin células T  $\alpha\beta$ ,<sup>34</sup> mientras que en los ratones infectados con *P. chabaudi chabaudi*, las células  $\gamma\delta$  parecieran no tener ninguna función importante.<sup>35,36</sup> Es probable que la participación de estas células dependa específicamente de la especie de parásito. Por otro lado, los ratones que carecen de los linfocitos T  $\alpha\beta$  (CD4+ y CD8+) no controlan la infección y mueren rápidamente.<sup>36</sup>

### PARTICIPACIÓN DE LOS LINFOCITOS T CD8+

En la malaria murina los linfocitos T CD8+ citotóxicos (CTL's) tienen una función importante en el control de la infección de células hepáticas, sin embargo, no pueden intervenir en la fase eritrocítica de la infección, ya que los eritrocitos no tienen la capacidad de procesar antígenos del parásito para que sean reconocidos por los CTL's. No obstante, existen evidencias de la participación de los CTL's para eliminar al parásito durante la etapa final de la infección evitando la cronicidad de la parasitemia.<sup>37</sup> En la infección en humanos los linfocitos T CD8+ no tienen actividad citotóxica contra las células hepáticas infectadas por el plasmodio. Sin embargo, se considera que esta subpoblación celular participa en el control de la enfermedad, regulando la respuesta inmune debido a la producción de citocinas.<sup>38</sup>

### PARTICIPACIÓN DE LAS CÉLULAS B

Los ratones carentes de células B por el tratamiento con anticuerpos monoclonales, o debido a que genéticamente se les ha eliminado esa población, controlan la infección aguda, no obstante la parasitemia se torna crónica. Al parecer, en dichos ratones prevalece una respuesta tipo Th1, y al no poder transformarse en una respuesta tipo Th2, no es posible la completa eliminación del plasmodio. Por el contrario, los ratones que poseen su población de células B intactas son capaces de eliminar al parásito, es probable, entonces, que las células B se requieran para reprimir la respuesta Th1 y/o generar una respuesta inmune protectora mediada por Th2.<sup>39-42</sup>

### CONCLUSIONES

Prácticamente todos los compartimentos del sistema inmune se activan durante la infección con plasmodio. Como la respuesta al parásito puede conducir a inmunidad protectora o a una patología, el desarrollo de una vacuna efectiva requiere del conocimiento de los mecanismos de protección, por lo que es importante entender la influencia de los mecanismos de regulación en la activación de los linfocitos T CD4+. Si bien se ha demostrado la participación fundamental de los anticuerpos en el control de la malaria, para que éstos se generen es indispensable la participación de los linfocitos T CD4+. Del mismo modo, la generación de las subclases de anticuerpos requiere de la participación de algunas citocinas producidas por linfocitos T CD4+, células NK y macrófagos. Una vacuna adecuada requerirá inducir una respuesta inmunológica más efectiva que la que se desarrolla en condiciones naturales, además de generar una inmunidad protectora con pocas dosis, en corto tiempo y de forma duradera. Asimismo, esta respuesta deberá ser efectiva contra diversas variantes del parásito.<sup>43,44</sup>

### REFERENCIAS

- Greenwood BM. The epidemiology of malaria. *Ann. Trop. Med.* 1997; 91(7): 763-769.
- Good MF, A malaria vaccine strategy based on the induction of cellular immunity. *Immunol Today* 1992; 13(4): 126-129.
- Bruce-Chwatt LJ. History of malaria from prehistory to eradication. In Wernsdorfer WH, Mc Gregor I. eds, *Malaria: Principles and Practice of Malariology*, Vol. I. New York: Churchill Livingstone, 1988: 1-60.
- Garnham PC. Malaria parasites on man: life-cycles and morphology (excluding ultrastructure). In Wernsdorfer WH, Mc Gregor, I. eds. *Malaria: Principles and Practice of Malariology*, Vol. I New York: Churchill Livingstone, 1988: 61-96.
- Suárez-Souto MA. Efecto de extractos de glándulas salivales de *Anopheles* en la producción de IL-2, IL-3 e IL-5. Tesis de Maestría. ENCB, IPN. 1999.
- Tellaache AM. La evolución y la situación actual del paludismo en México, en Kumate J, Martínez A. A cien años del descubrimiento de Ross. El Colegio Nacional, México, 1998: 209-225.
- Rodríguez M. Vacunas contra el paludismo: 529-542 en *Vacunas Ciencia y Salud*. Escobar A, Valdespino J, Sepúlveda A. Secretaría de Salud. México, 1992.
- Kwiatkowski D, Marsh K. Development of a malaria vaccine. *Lancet* 1997; 350: 1696-1701.
- Martínez-Palomo A. Un siglo de investigación en paludismo, en Kumate J, Martínez A. A cien años del descubrimiento de Ross. El Colegio Nacional, 1998: 1-4.
- Good MF, Kaslow DC, Miller LH. Pathways and strategies for developing a malaria blood-stage vaccine. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 57-87.
- Engers HD, Godal T. Malaria vaccine development: current status. *Parasitol Today*, 1998; 14(2): 56-64.
- Playfair JHL. Immunity to malaria. *Br Med Bull* 1982; 38: 153-159.

13. Deans JA, Cohen S. Immunology of malaria. *Annu Rev Microbiol* 1983; 37: 25-49.
14. Terry RJ. Evasion of host immunity in malaria infections. In Wernsdorfer WH, McGregor I, eds. *Malaria: Principles and Practice of Malariology*, vol. 1. New York: Churchill Livingstone, 1988: 639-646.
15. Legorreta-Herrera M, Fiallos-León C, Cedillo-Barron L, Matínez-Gómez F, Foster-Cuevas M & Favila-Castillo L. Anti Thy-1 treated and irradiated spleen cells from (BALB/cXC57Bl/6)F1 mice infected with *Plasmodium chabaudi* can transfer protection into irradiated host. *Parasite Immunol* 1993; 15: 143-151.
16. Taylor-Robinson AW, Phillips S. Reconstitution of B-cell-depleted mice with B cells restores Th2-type immune responses during *Plasmodium chabaudi chabaudi* infection. *Infect Immun* 1996; 64(1): 366-370.
17. Legorreta-Herrera M. Mecanismos humorales y celulares de protección contra *Plasmodium chabaudi* en ratones (BALB/cXC57Bl/6)F1. Tesis Doctoral. Colegio de Graduados, ENCB, IPN. 1992.
18. von der Weid T, Langhorne J. Altered response of CD4+ T cell subsets to *Plasmodium chabaudi chabaudi* in B cell-deficient mice. *Inter Immunol* 1993; 5(10): 1343-1348.
19. Taylor-Robinson AW. Regulation of immunity to malaria: valuable lessons learned from murine models. *Parasitol Today* 1995; 11(9): 3334-342.
20. Legorreta-Herrera M, Sánchez-Cruz P. La respuesta inmune humoral contra el *Plasmodium*: Agente etiológico de la malaria. *Vertientes* 1998; 1(2): 53-58.
21. Fossati L, Merino J, Izui S. CD4+ T cells play a major role for IgM and IgG anti-DNA production in mice infected with *Plasmodium yoelli*. *Clin Exp Immunol* 1990; 79: 291-296.
22. Sánchez-Cruz P, Favila-Castillo L, Pedraza-Sánchez S, Legorreta-Herrera M. T CD4+ lymphocytes are not required for the control of a second infection to *P. chabaudi* AS. in *International Congress of Immunology*, editors G.P. Talwar, I. Nath, N.K. Ganguly, K.V.S. Rao. ed. Monuzzi, Bologna, Italy, 1998: 1195-1199.
23. Langhorne J, Simon-Haarhaus B, Meding SJ. The role of CD4+ T cells in the protective immune response to *Plasmodium chabaudi* in vivo. *Immunol Lett* 1990; 25: 101-108.
24. Fell AH, Smith NC. Immunity to asexual blood stages of *Plasmodium*: is resistance to acute malaria adaptive or innate? *Parasitol Today* 1998; 14(9): 364-369.
25. Kitaguchi T, Nagoya M, Amano T, Suzuki M, Minami M. Analysis of roles of natural killer cells in defense against *Plasmodium chabaudi* in mice. *Parasitol Res* 1996; 82: 352-357.
26. Mohan K, Moulin P, Stevenson MM. Natural killer cytokine production, not cytotoxicity, contributes to resistance against blood-stage *Plasmodium chabaudi* AS infection. *J Immunol* 1997; 159: 4990-4998.
27. Stevenson MM, Ghadirian E, Phillips NC, Rae D, Podoba JE. Role of mononuclear phagocytes in elimination of *Plasmodium chabaudi* AS infection. *Parasite Immunol* 1989; 11: 529-544.
28. Goodier MR, Targett GAT. Evidence for CD4+ T cells responses common to *Plasmodium falciparum* and recall antigens. *Inter Immunol* 1997; 9(12): 1857-1865.
29. Taylor-Robinson, Phillips RS, Severn A, Moncada S, Liew FY. The role of Th1 and Th2 cells in a rodent malaria infection. *Science* 1993; 260: 1931-1943.
30. Troye-Blomberg M. Human T-cell responses to blood stage antigens in *Plasmodium falciparum* malaria. *Immunol Lett* 1994; 41: 103-107.
31. Winkler S, Willheim M, Baier K, Schmid D, Alchelburg A, Graninger W, Kremsner P.G. reciprocal regulation of Th1 and Th2 cytokine producing T cells during clearance of parasitemia in *Plasmodium falciparum* malaria. *Infect Immun* 1998; 66(12): 6040-6044.
32. Langhorne J, Goodier M, Behr C, Dubois P. Is there a role for  $\gamma\delta$  T cells in malaria? *Immunol Today* 1992; 13(8): 298-299.
33. van der Heide HC, Elloso MM, Chang WL, Kaplan M, Manning DD, Weidanz WP. Gamma delta T cells function in cell-mediated immunity to acute blood-stage *Plasmodium chabaudi* adami malaria. *J Immunol* 1995; 154(8): 3985-3990.
34. Tsuji M, Mombaerts P, Lefrancois L, Nussenzweig RS, Zavala F, Tonegawa S. Gamma delta T cells contribute to immunity against the liver stages of malaria in alpha-beta T-cell-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(1): 345-349.
35. Langhorne J, Mombaerts P, Tonegawa S. Alpha beta and gamma delta T cells in the immune response to the erythrocytic stages of malaria in mice. *Int Immunol* 1995; 7(6): 1005-1011.
36. Sayles PC, Rakhmilevich L. Exacerbation of *Plasmodium chabaudi* malaria in mice by depletion of TCR $\alpha\beta$  T cells, but not TCR $\gamma\delta$  T cells. *Immunology* 1996; 87: 29-33.
37. White KL, Snyder HL, Krzych U. MHC class I dependent presentation of exoerythrocytic antigens to CD8 T lymphocytes is required for protective immunity against *Plasmodium berghei*. *J Immunol* 1996; 156: 3374-3381.
38. Fell AH, Currier J, Good MF. Inhibition of *Plasmodium falciparum* growth in vitro by CD4+ and CD8+ T cells from non-exposed donors. *Parasite Immunol* 1994; 16: 579-586.
39. Langhorne J, Cross C, Seixas E, Ching Li, von der Weid T. A role for B cells in the development of T cell helper function in a malaria infection in mice. *Proc Nat Acad Sci* 1998; 1730-1734.
40. Von der Weid T & Langhorne J. The roles of cytokines produced in the immune response to the erythrocytic stages of mouse malaria. *Immunobiol* 1993; 189: 397-415.
41. Taylor-Robinson & Phillips JR. B cells are required for the switch from Th1- to Th2-Regulated immune responses to *Plasmodium chabaudi chabaudi* infection. *Infect and Immun* 1994; 62(6): 2490-2498.
42. von der Weid T, Kitamura D, Rajewsky K and Langhorne J. A dual role for B cells in *Plasmodium chabaudi chabaudi* (AS) infection? *Research Immunology* 1995; 145(6): 412-419.
43. Maitland K, Williams TN, Newbold CI. *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum*: biological interactions and the possibility of cross-species immunity. *Parasitol Today* 1997; 13(6): 227-231.
44. McGregor IA, Wilson RJM. Specific immunity: acquired in man. In Wernsdorfer WH, McGregor I, eds. *Malaria: Principle and Practice of Malariology*, vol. 1. New York: Churchill Livingstone, 1988: 422-474.