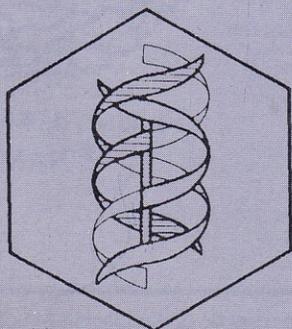


# BEB 95

---

BOLETIN DE EDUCACION BIOQUIMICA



Organo de información de la  
**ASOCIACION MEXICANA DE  
PROFESORES DE BIOQUIMICA, A C**

Publicación incluida por el Centro de Información  
Científica y Humanística de la Universidad Nacional  
Autónoma de México en la base de datos **PERIODICA**  
(Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias).

## COMITE EDITORIAL

### EDITORES FUNDADORES

#### ENRIQUE PIÑA GARZA

Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México

#### GUILLERMO CARVAJAL SANDOVAL

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias  
e Instituto Politécnico Nacional

### EDITORES

#### EDMUNDO CHAVEZ COSIO

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

#### ALBERTO HUBERMAN WAJSMAN

Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"

#### JAIME MAS OLIVA

Facultad de Medicina e Instituto de Fisiología Celular  
Universidad Nacional Autónoma de México

#### FERNANDO MONTIEL AGUIRRE

Facultad de Química  
Universidad Nacional Autónoma de México

#### YOLANDA SALDAÑA BALMORI

Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México

#### ALEJANDRO ZENTELLA DEHESA

Instituto de Fisiología Celular  
Universidad Nacional Autónoma de México

### EDITOR EN JEFE

#### JESUS MANUEL LEON CAZARES

Instituto de Fisiología Celular y Facultad de Ciencias  
Universidad Nacional Autónoma de México

### COORDINADOR DE CORRESPONSALES

#### SERGIO SANCHEZ ESQUIVEL

Instituto de Investigaciones Biomédicas  
Universidad Nacional Autónoma de México

### EDITOR ASOCIADO

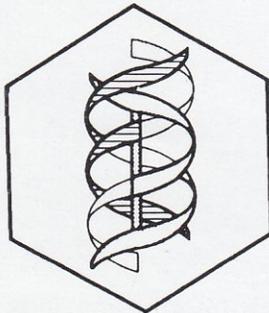
#### MA TERESA ELIZABETH FLORES RODRIGUEZ

Instituto de Fisiología Celular  
Universidad Nacional Autónoma de México

### APOYO SECRETARIAL

#### ELISA MORA

Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México



Asociación Mexicana de  
Profesores de Bioquímica, AC



Facultad de Medicina,  
UNAM

**BOLETIN DE EDUCACION BIOQUIMICA (BEB)**, publicación trimestral de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, AC. Correspondencia: Comité Editorial, Apartado Postal 70-281, Coyoacán, CP 04510 México, D F. Certificados de: Licitud de Título No 6703; Licitud de Contenido No 6989; No de expediente 1/432"92"/8443; Reserva al título en derecho de autor No 6703. Publicación incluida por el Centro de Información Científica y Humanística de la Universidad Nacional Autónoma de México en la base de datos **PERIODICA** (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias). Impresa en los talleres Editorial Uno, SA de CV, 1er Retorno de Corregio No 12, México 03720 DF; tiraje 1,500 ejemplares.

# EDITORIAL

## SOBRE LA FORMACION DE LOS MEDICOS DEL PRESENTE Y DEL FUTURO

Como una consecuencia de la más pura tradición Universitaria, la búsqueda de nuevos y mejores métodos de enseñanza ha sido una de las grandes metas en la formación de los médicos del México del presente. Fiel a esta tradición, el saber se ha transmitido de generación en generación al sembrarlo en las mentes de nuestros estudiantes. Si bien al proponer a cada estudiante como un futuro maestro, la Universidad multiplica el número de aquellos en quienes germina la idea de volver a sembrar, la única manera de romper un círculo vicioso de cosechas pobres, es la de mejorar la semilla. De esta manera, la medicina mexicana podrá verdaderamente dar un salto cuántico y estar a la altura de todos los avances tanto científicos como tecnológicos. Avances que debemos de inculcar en los futuros médicos que actualmente asisten a nuestras aulas y que cumplirán con sus funciones de servicio a la sociedad en el Siglo XXI.

La segunda mitad del siglo en curso, ha sido el marco temporal de una expansión acelerada de nuestro conocimiento del mundo y del universo que nos rodea. El campo de la medicina ha tenido enormes avances y la información generada ha

sido fundamental en el mejor entendimiento del fenómeno de la vida. El crecimiento exponencial de algunas áreas como la biología molecular, la biofísica y la informática, que engloban a muchas áreas de la medicina, ha cambiado la forma y el ritmo de la medicina de frontera a una medicina más molecular, ya sea que se trate de diagnóstico, de terapéutica o de investigación. Muchos de los avances que directamente beneficiarán a la población mundial, o de manera más puntual a la población nacional, tanto desde la perspectiva de la salud pública, como la del genoma humano, saldrán del ejercicio de esta medicina molecular.

El mundo entero acepta que una tecnología avanzada es necesaria tanto para el desarrollo económico como para el desarrollo social. Sin embargo, también se acepta que el desarrollo de la ciencia es la clave en este avance tecnológico. En el caso específico de la medicina molecular, considero que para responder a nuestras muy particulares necesidades "domésticas", así como para enraizar una verdadera identidad científica en nuestro país, es necesario incrementar nuestra capacidad de producir conocimiento original. Esta capacidad de crear conocimiento será la que

permitirá a nuestras universidades formar a los médicos del Siglo XXI, compenetrados en el quehacer científico y tecnológico. Diversas áreas de estudio como son la bioquímica y la biología molecular originada de la primera, con su lenguaje molecular empiezan a ser reconocidas como el marcapaso de los avances médicos por venir.

El reforzamiento en la formación del médico en áreas como las ya mencionadas, inculcará en nuestros estudiantes la actitud científica que se requiere en los diferentes niveles de atención. Asimismo, estimulará a los estudiantes que tengan una actitud inquisitiva a continuar en labores de

investigación médica y básica como analizadores de "dogmas" adquiridos, como creadores del conocimiento y a su vez formadores de verdaderos maestros. Maestros que no sean represas de conocimientos estancados, sino hombres que desborden el afán impostergable de comprender el mundo que nos rodea para hacerlo comprensible a los demás.

*Jaime Mas Oliva*  
*Departamento de Bioquímica*  
*Facultad de Medicina*  
*Universidad Nacional Autónoma de México*

# MECANISMOS DE EVASION DE LA RESPUESTA INMUNE POR PARASITOS

Jorge Morales Montor. Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México. A P 70228 México, D F 04510 México.

## RESUMEN

Durante su ciclo de vida, muchos parásitos intracelulares y extracelulares de vertebrados presentan diversos estadios, que culminan con la aparición de la fase infectiva. Para poder sobrevivir en un ambiente inmunológicamente hostil dentro del huésped, éstos han desarrollado diversos mecanismos de evasión de la respuesta inmunológica del mismo, lo que culmina con el establecimiento definitivo y la reproducción del parásito. En esta revisión, se discuten algunos de los diversos mecanismos que utilizan los parásitos para evadir la respuesta inmunológica del huésped, diferenciando los mecanismos evasivos durante su fase extracelular, durante su entrada a la célula y durante su fase intracelular.

**PALABRAS CLAVE:** evasión parasitaria, estadios del desarrollo, respuesta inmune, huésped, mecanismos.

## ABSTRACT

During their life cycles, many intracellular and extracellular parasites in vertebrate hosts have different developmental stages, culminating with the establishment of the infective phase. In order to survive in an hostile immunological environment inside the host, the parasites have developed many mechanisms to evade the immunological response and culminate with their definitive establishment and reproduction. In this review, some of the mechanisms used by parasites to evade the initial resistance of the host to the infection, and how they are able to mask the initial immunological response of the host establishing their reproductive stage and producing the disease, are discussed.

Here, a differentiation is made of the mechanisms used by parasites to evade immunological responses during their extracellular stage, during their entrance to the cell, and during their intracellular phase.

**KEY WORDS:** parasitic evasion, developmental stages, immune response, host, mechanisms.

## INTRODUCCION

La responsabilidad de la defensa del huésped durante un periodo largo de infección recae sobre una serie de reacciones en cascada, tanto locales como sistémicas que son mediadas por factores humorales y coordinadas por los fagocitos. La piedra angular de estos procesos no específicos es la respuesta inflamatoria y los mecanismos efectores de los macrófagos y linfocitos T citotóxicos y auxiliares (TH1 y TH2), apoyados por la respuesta de proteínas de fase aguda y la cascada del complemento (1).

En el sitio de la infección hay una reactividad local incrementada que al menos cumple 3 funciones: 1) limitan la migración del parásito hacia otros tejidos 2) facilitan el acceso de células inflamatorias a los tejidos infectados y 3) desatan una serie de reacciones sistémicas interactuantes, que resultan en un aceleramiento en el metabolismo del huésped. Estas reacciones sistémicas incluyen fiebre, leucocitosis, la estimulación de la producción de proteínas de fase aguda por los hepatocitos y la activación de los mecanismos microbicidas por los leucocitos, como la descarga respiratoria y la producción de óxido nítrico (NO) por los macrófagos (2).

Los determinantes de la virulencia que permiten la evasión de tales mecanismos están a menudo regulados en los parásitos en una forma que depende de su estadio de desarrollo, que representa una adaptación para sobrevivir en un medio inmunológicamente hostil dentro del huésped. Tal vez, la característica más distintiva de las infecciones parasitarias es su cronicidad, que refleja la adaptación inusual que estos organismos han llevado a cabo y que les permite vivir dentro de los hospederos vertebrados y evadir sus respuestas inmunológicas. La

estimulación antigénica constante que resulta de la infección crónica a menudo lleva a la polarización de subpoblaciones diferentes de células T y a estados inmunorregulatorios prominentes. Se piensa que estos estados inmunorregulatorios (a menudo inmunosupresores) son inducidos "deliberadamente" por los parásitos para promover su propia sobrevivencia. Una segunda característica importante es la diversidad biológica de los diferentes parásitos y sus *habitats*, los cuales en cambio, llevan a distintas formas de presentación antigénica y de activación de células T. El número de escenarios diferentes de presentación antigénica es extenso y abarca desde protoctistas intracelulares que disuelven tejidos, como *Toxoplasma gondii* que induce respuestas potentes de células CD4<sup>+</sup> TH1 y CD8<sup>+</sup>, hasta los helmintos multicelulares del tracto digestivo que provocan respuestas fuertes CD4<sup>+</sup> TH2 (1). Los parásitos intracelulares en su fase extracelular evaden el complemento y se ha encontrado que muchos de ellos usan factores derivados del suero para facilitar su unión y entrada en las células permisivas del huésped. En general, parece que la naturaleza selectiva de la unión de algunos componentes séricos a la superficie del parásito influencia el mecanismo de entrada a la célula y puede determinar si el microorganismo sobrevive o no después de dicha entrada (1 y 2).

Así pues, los mecanismos empleados por los parásitos para evadir la respuesta inmunológica del huésped o contrarrestar sus defensas son variados. El más sencillo es la exclusión anatómica, que simplemente se da cuando se alojan en alguna región anatómica en donde la respuesta inmune sea muy débil. Otro medio, más efectivo que el anterior, es el enquistamiento, practicado por *Trichinella spiralis*, *Entamoeba histolytica* y algunos céstodos. Sin embargo, más que esconderse del sistema inmune, los parásitos han desarrollado verdaderos mecanismos moleculares más complejos de evasión de la respuesta inmunológica, que se detallarán a continuación.

#### MODIFICACION DE LA ANTIGENICIDAD

Uno de los mecanismos evasivos más estudiados que emplean los parásitos es el de modificación constitutiva de su superficie que evita las respuestas potentes que pudiesen eliminarlos en corto tiempo. Los parásitos han desarrollado de esta forma tres mecanismos:

- A) El enmascaramiento antigénico
- B) La variación antigénica
- C) El recambio antigénico

El enmascaramiento antigénico consiste en la adquisición y presentación de antígenos del hospedero por parte del parásito. Un ejemplo es *Schistosoma mansoni* que llega incluso a presentar en su superficie moléculas análogas a las del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC) del hospedero. Dado que en el genoma del esquistosoma no hay genes análogos a los del MHC del hospedero, es forzoso que adquiera estas moléculas del animal que parasita.

Otra variación del enmascaramiento antigénico es el mimetismo molecular. Dada la fuerte presión selectiva que ejerce el sistema inmune del hospedero sobre el parásito, es razonable suponer que algunos antígenos superficiales mutantes del mismo hayan sido seleccionados por parecerse a diversos componentes del hospedero (3). La relevancia de este mecanismo no ha sido dilucidada completamente, pero se supone que está relacionado con algunos tipos de autoinmunidad. Parte de la controversia que despierta este mecanismo se basa en afirmaciones de que las moléculas del parásito, similares a las del hospedero, son muy inmunógenas, lo que podría representar un alto costo para su mantenimiento. Alternativamente se explica lo anterior diciendo que estas moléculas se conservan, pues cumplen una función vital. Incluso se postula que el parásito emplea este mecanismo no sólo como defensa, sino como medio para modificar la respuesta inmune de su hospedero.

La variación antigénica, es sin duda, el mecanismo de evasión inmune mejor estudiado. Se notan diferencias estructurales en los principales epitopos superficiales en distintos niveles biológicos. Primeramente, entre distintas cepas de parásitos (sobre todo protoctistas) se observan variaciones importantes en su antigenicidad. Esta variación entre cepas, se piensa que promueve la supervivencia de distintas especies de parásitos, al permitir infecciones múltiples o prevenir el desarrollo de una inmunidad específica. Se ha estudiado la variabilidad antigénica de los cisticercos de *Taenia crassiceps* y se encontró una alta variación en los epitopos compartidos por los mismos. La variación antigénica es más notoria aún durante el desarrollo ontogénico de

los parásitos. En varios casos se ha documentado la expresión de antígenos específica de estadio. Por ejemplo, los estadios infectivos de los protozoos *Plasmodium vivax* y *Trypanozoma cruzi* presentan antígenos superficiales diferentes a los que muestran en etapas posteriores de su desarrollo (4). En los tripanosomas africanos la variación antigénica ha adquirido una complejidad y efectividad asombrosa, pues sus antígenos superficiales principales presentan una variación continua y de esta forma no sucumben nunca a los anticuerpos que inducen.

El recambio antigénico se refiere a la capacidad que tienen algunos parásitos para renovar constantemente sus antígenos superficiales, evitando de esta forma ser un blanco lo suficientemente visible por un tiempo para ser detectado como invasor dentro del hospedero. Esto se ha demostrado en experimentos en los cuales el suero de animales con diferente tiempo de infección con *Trypanosoma cruzi*, no son capaces de reconocer las mismas bandas de un lisado de parásitos obtenido durante un solo periodo de infección. Este mecanismo se ha visto favorecido en parásitos extracelulares que están en constante confrontación inmunológica con las células del hospedero. El cisticerco de la *Taenia crassiceps* y de la *Taenia solium* son ejemplos de este tipo de mecanismo evasivo de la respuesta inmune.

### COMPONENTES DEL SUERO QUE AYUDAN A LA ENTRADA DEL PARASITO A LA CELULA

#### El sistema del complemento

El complemento (C) es un sistema biológico complejo, presente en todos los mamíferos y constituido por 30 integrantes diferentes. Todos ellos son glicoproteínas; 20 se encuentran como moléculas solubles en varios líquidos biológicos, principalmente en el plasma, los 10 restantes son receptores que forman parte integral de la membrana de diversas células de la sangre.

El C es un amplificador de la respuesta inmunológica y su activación, que es autorregulada, se inicia de dos maneras: en la vía clásica se requieren los complejos antígeno-anticuerpo y, en la vía alterna, los activadores de origen y naturaleza química diversos no requieren anticuerpos específicos. Ambas vías tienen características propias y comunes, por ello algunas de sus funciones son idénticas.

Las actividades del C son múltiples: es el mediador humoral más importante de la inflamación y de la resistencia no específica contra infecciones microbianas; puede neutralizar a ciertos virus; actúa como opsonina, provoca la lisis de un gran número de células, microorganismos y parásitos.

La distribución de componentes específicos del complemento sobre la superficie parasitaria puede promover la interacción de alta afinidad con los receptores de la superficie de la célula del hospedero. Se conoce que los receptores para C1q, C4b/C3b (CR1 o CD35), C3bi y C3d son mediadores de la unión de varios sustratos opsonizados con un ligando, que incluyen microorganismos, lo que facilita su internalización celular.

La fibronectina (Fn) es una opsonina no relacionada con el complemento, que aumenta la internalización de tripomastigotos de *Trypanosoma cruzi*, tanto en células fagocíticas como en no fagocíticas y estimula la unión de *Leishmania* spp a los monocitos de humanos. Pero, sobre todo, la unión de Fn a su receptor puede alterar el potencial fagocítico de otros receptores de la superficie celular. Por lo tanto, la unión del parásito a la Fn puede estimular su entrada a las células, por medio de la interacción con otras proteínas del suero o constituyentes de la matriz extracelular (a los cuales se une la Fn). También puede alterar funciones de los receptores de la célula hospedera.

#### Evasión de la lisis mediada por complemento (extracelular)

En general, los mecanismos de evasión de la lisis por complemento pueden ser agrupados en 3 categorías:

1. Fallas en la activación del sistema.
2. Fallas en la opsonización del patógeno.
3. Fallas en la lisis del patógeno.

La resistencia de *Leishmania* al complemento está regulada por sus diversos estadios de desarrollo; mientras que los promastigotos avirulentos son susceptibles a la lisis mediada por el complemento, los infectivos no lo son. Debido a estas diferencias en susceptibilidad, todos los estadios del desarrollo de *Leishmania* activan el complemento eficientemente y unen a C3, pero la forma y el destino de la unión depende de la especie de que se trate (3).

En *Leishmania major*, el lipofosfoligano de superficie (LPG) activa eficientemente al complemento y genera C3b sobre la superficie del parásito, con la polimerización del C9. Sin embargo, la cantidad de LPG es regulada según el estadio de desarrollo y además inhibe la inserción de C5b-9 en la membrana del parásito que impide la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC) y por lo tanto, previene la lisis del patógeno (4).

*Trypanosoma cruzi* tiene un estadio extracelular avirulento, el tripomastigoto, que es refractario a la lisis mediada por complemento. El mecanismo de resistencia al complemento en los tripomastigotos de *T. cruzi* puede ser multifactorial y cuatro laboratorios diferentes han descrito moléculas reguladoras producidas por los tripomastigotos. Estas moléculas reguladoras son de diferente masa molecular (MM), pero exhiben considerable igualdad en la función; todas y cada una inhiben la formación de C3-convertasa o aceleran el decaimiento intrínseco de la misma; por lo tanto, bloquean la activación del complemento sobre la superficie del parásito (5 y 6).

La glicoproteína de 87 a 93 KDa de las cepas M-88 y Y de los tripomastigotos, exhiben una función análoga a la de la proteína reguladora del complemento de los mamíferos llamada factor que acelera el decaimiento (DAF) y tiene de 40 a 50% de semejanza en la secuencia de nucleótidos con el DAF del humano. Resulta interesante que una clona de  $\lambda$ gt11 expresa una molécula reguladora del complemento derivada de *T. cruzi* que hibrida con una sonda de DNA complementario para el DAF del humano. Una secuencia parcial de esta clona ha revelado dos regiones con similitud al consenso repetido, compartido por las proteínas de unión a C3b/C4b de mamífero (6 y 7).

Se ha reportado recientemente que el estadio duplicativo de *T. cruzi*, el amastigoto, puede sobrevivir extracelularmente e iniciar la infección *in vitro*. En contraste con los tripomastigotos, los amastigotos que son resistentes a la lisis activan al complemento eficientemente, al unir grandes cantidades de C3 y C5b-9 estable, pero impiden su inserción en su membrana y por tanto la formación del MAC (7).

El taquizoito (estadio extracelular infectivo de *Toxoplasma gondii*), exhibe en su superficie

extracelular pocas proteínas yodables, está glicosilado pobremente y por lo tanto es ineficiente para activar el complemento en sueros inmunes. Los taquizoitos evaden las consecuencias de la activación del complemento, al limitar la acumulación de C3 y convertirlo rápidamente en C3bi hemolíticamente inactivo, así inhiben la cascada del complemento desde su inicio (8).

Al no poder un animal montar una respuesta humoral bien determinada contra un parásito, no existe la formación de células productoras de anticuerpos o bien los anticuerpos formados no encuentran el mismo blanco, por los mecanismos explicados párrafos atrás. De esta forma, los parásitos evitan la opsonización y por tanto, no activan al complemento por su vía clásica, además de no ser inmovilizados y fagocitados por los macrófagos residentes.

Algunos parásitos extracelulares han desarrollado moléculas que impiden la inserción estable de los componentes terminales del complemento (C7 a C9) en su membrana, de esta manera evitan que se forme un complejo lítico de ataque a la membrana y por lo tanto su eliminación por esta vía inmunológica.

**Evasión de la lisis durante la entrada a la célula**  
La entrada de los microorganismos a los fagocitos está frecuentemente asociada a la generación de derivados tóxicos del oxígeno. Los mecanismos para ganar el acceso hacia el medio intracelular, por lo tanto, son: usar un receptor que no esté asociado con la descarga respiratoria, tener un "basurero" donde acumule metabolitos oxidativos tóxicos, o invadir células incapaces de montar una descarga respiratoria. *Leishmania* spp no sólo evita la lisis mediada por el complemento, sino que también utiliza los receptores del mismo para su entrada a la célula. La unión de los receptores al complemento por medio de C3b no induce una descarga respiratoria, lo que le permite evadir este mecanismo importante de defensa del hospedero (9). Tanto el LPG, como la glicoproteína gp63 se han identificado como ligandos del parásito que directamente median la asociación a los macrófagos y su entrada a los mismos.

Además de la entrada a las células, vía la inactivación de los receptores, la *Leishmania* spp exhibe otros mecanismos para evitar la descarga respirato-

ria. Cuando se adiciona LPG a los monocitos periféricos purificados de humanos se observa que inhibe a la proteína-quinasa C y evita la iniciación de la descarga respiratoria. La Fn durante la infección por *Trypanosoma cruzi* funciona como puente molecular que facilita la unión del parásito a sus células blanco, por medio de su unión a la familia de proteínas de las integrinas. El *Toxoplasma gondii* utiliza a la laminina con el mismo fin, pero su unión es a la  $\beta$ -integrina, lo que facilita su entrada a la célula hospedera.

### Evasión de las defensas después de la entrada a la célula

Uno de los mecanismos en *Leishmania* es la formación de vacuolas parasitóforas; aunque estas vacuolas son morfológicamente distintas en diversas especies, son esencialmente fagolisosomas ácidos, que contienen hidrolasas ácidas y glicoproteínas de membranas lisosomales. Los amastigotos bajo condiciones ácidas exhiben metabolismo aumentado que refleja su adaptación al medio intracelular (10). *Leishmania donovani* posee una superóxido-dismutasa y una fosfatasa ácida que pueden inhibir la acción de los metabolitos tóxicos del oxígeno producidos durante la descarga respiratoria. La proteína gp63 actúa como proteasa capaz de degradar enzimas lisosomales y tiene su actividad óptima bajo las condiciones ácidas prevalecientes en el fagolisosoma (11).

*Trypanosoma cruzi* entra a la célula por medio de vacuolas unidas a la membrana de la célula a infectar. Para que *T. cruzi* salga de la vacuola al citoplasma, el medio debe estar acidificado. Este hecho está asociado con la síntesis de una proteína formadora de poro putativa del parásito, que es antigénicamente similar al componente del complemento membranolítico C9. Este parásito utiliza a los receptores Fc para formar la vacuola parasitófora ácida, que se forra con anticuerpos que permiten su internación a la célula a infectar (12).

*Entamoeba histolytica* produce proteasas que son capaces de degradar la lámina basal del intestino, así evade la respuesta inmune local y evita que se monte una respuesta sistémica potente que la elimine. Además, se sabe que la amiba no activa eficientemente al complemento, posiblemente porque degrada los receptores a Fc de los anticuerpos, e impide así ser opsonizada (14).

*Trichomonas vaginalis* posee proteasas específicas que degradan a varios componentes del complemento, además de tener en su superficie cuatro adhesinas específicas que le ayudan a su fijación a la membrana vaginal, de esta forma evita su eliminación. Además, el lugar anatómico donde *Trichomonas* se aloja impide su opsonización y fagocitosis por los macrófagos, ya que en la vagina no hay migración de células productoras de anticuerpos (14).

El cisticerco de *Taenia crassiceps* posee genes del complejo principal de histocompatibilidad análogos a los del hospedero, lo que representa un enmascaramiento molecular con las células del mismo, ya que al expresar antígenos similares evita su posible eliminación por la inmunidad celular dependiente del MHC y el hospedero lo acepta como propio (15). Además, la respuesta inmune humoral no tiene efecto sobre el parásito, ya que durante la infección, tanto aguda como crónica, la cantidad de anticuerpos anticisticerco aumenta notablemente conforme transcurre el tiempo de infección, sin notarse cambios en la carga parasitaria, lo que indica que los anticuerpos son irrelevantes en esta parasitosis. Por otra parte, el cisticerco es capaz de provocar fuertes cambios en el microambiente hormonal del hospedero, de tal forma que éste le sea favorable para su crecimiento y restrictivo para la inmunidad celular. El metacéstodo es capaz de aumentar los niveles séricos de estradiol y disminuir los de testosterona en ratones de ambos sexos durante periodos de infección prolongados, lo que provoca una desandrogenización y estrogenización del macho, lo que redundará en la disminución de la respuesta a la concanavalina A, la producción de interleucina-2 (IL-2) y de interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) así disminuye la respuesta celular (TH1) del hospedero sin alterar la respuesta humoral y logra conseguir cargas parasitarias exorbitantes, que pueden llegar a ser equivalentes al peso del ratón. La reconstitución con andrógenos (testosterona y dihidrotestosterona), de animales castrados y parasitados, provoca una disminución notable en la carga parasitaria (50%) y una recuperación de la capacidad proliferativa de los linfocitos de estos animales en respuesta a la concanavalina A. Estos datos apoyan una regulación endocrina de la respuesta inmunológica del ratón a esta parasitosis y agregan un elemento notable más a los mecanismos de evasión parasitaria: la regulación neuroendócrina del hospedero por el parásito que modifi-

ca el sistema inmunológico a su favor y evita ser eliminado.

Otros mecanismos que existen son: *Leishmania* puede regular negativamente la expresión del MHC sobre la superficie de los macrófagos parasitados. Las filarias y esquistosomas generan proteasas que rompen los anticuerpos. *Fasciola hepática* y *Neisseria gonorrhoeae* secretan proteasas específicas que parten la porción Fc de los anticuerpos, lo que impide su unión a los receptores celulares y la activación del complemento. *T. cruzi*, secreta una proteína que bloquea la expresión del receptor de IL-2 y previene así la proliferación de las células T.

*Ancylostoma duodenale* se aleja del lugar de la respuesta y migra sin dar lugar a una respuesta sistémica local lo suficientemente efectiva para eliminarla.

Una lista (adaptada de 14) de los mecanismos de evasión inmune usados por los parásitos se presenta en la Tabla I. Aunque es probable que muchos mecanismos más sean descubiertos en el futuro como resultado de la investigación creciente, de los datos disponibles se puede observar un patrón unificado de la forma en que los parásitos evaden la respuesta inmune una vez que entran a su hospedero definitivo.

Finalmente, una meta principal de la investigación actual sobre enfermedades parasitarias es el desarrollo de vacunas. El cumplimiento de tal meta se

complica debido a todos los mecanismos evasivos mencionados y a que los parásitos presentan estadios de su desarrollo en diversos vectores, lo que dificulta montar una respuesta inmunológica adecuada para su eliminación.

TABLA I

PRINCIPALES MECANISMOS DE EVASION  
INMUNOLOGICA EMPLEADOS POR LOS  
PARASITOS

- A. Mecanismos específicos que previenen el daño a la superficie del parásito.**
1. Modificaciones específicas del estadio del desarrollo.
  2. Variación antigénica.
  3. Cambio rápido y reemplazamiento de cubiertas antigénicas.
  4. Resistencia intrínseca de la membrana al daño inmune.
- B. Mecanismos que podrían actuar en otros sitios en adición a la superficie parasitaria.**
1. Degradación de los anticuerpos (fabulación).
  2. Inactivación del complemento.
  3. Inactivación de la función celular efectora.
  4. Proteínas inmunosupresoras.
  5. Secuestro anatómico.
- C. Mecanismos que previenen la lisis dentro de las células**
1. Enzimas específicas que inactivan radicales libres.
  2. Formación de vacuolas parasitóforas.
  3. Optimación del metabolismo en ambientes ácidos.

REFERENCIAS

1. Sher A y Colley D G (1989) Immunoparasitology. En Fundamental Immunology, Editor: Paul W E, Raven Press, New York. pp 957-983.
2. Mitchell G F (1991) Co-evolution of parasites and adaptive immune responses. En Immunoparasitology Today, Editores: Ash C y Gallagher R B, Elsevier Trends, Cambridge, pp A2-A6.
3. Sher A (1992) Regulation of Immunity to parasites by Tcells and T cell-derived cytokines. Annu Rev Immunol 10: 385-409.
4. Cox FEG y Lyew FY (1992) T-cell subsets and cytokines in parasitic infections. Immunol today 13: 445-449.
5. Sher A (1988) Vaccination against parasites: Special problems imposed by the adaptation of parasitic organisms to the host immune response. En: The biology of parasitism, Editor: Alan R, Raven Press, New York pp 169-182.
6. Minoprio P, Itohara S, Heusser C, Tonegawa S y Coutinho A (1989) Immunobiology of murine *Trypanosoma cruzi* infection: the predominance of parasite-nonspecific responses and the activation of TCR1 T cells. Immunol. Rev. 112: 183-207.
7. Tarleton RL (1990) Depletion of CD8+ T cells increases susceptibility and reverses vaccine-induced immunity in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. J Immunol 144: 717-724.

8. Suzuki Y, Orellana M A, Schreiber R D y Remington J S (1988) Interferon gamma: The major mediator of resistance against *Toxoplasma gondii*. *Science* 240: 516-519.
9. Liew F Y, Hale C y Howard J G (1992) Immunologic regulation of experimental cutaneous leishmaniasis V. Characterization of effector and specific suppressor T cells. *J Immunol* 128: 1917-1922.
10. Blackwell J M, Roberts B y Alexander J (1985) Response of Balb/c mice to leishmanial infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 122: 97-106.
11. Scott P, Natovitz P, Coffman R L, Pearce y Sher A (1988). Immunoregulation of cutaneous leishmaniasis. T cell lines that transfer protective immunity or exacerbation belong to different T helper subsets and respond to distinct parasite antigens. *J Exp Med* 168: 1675-1684.
12. Playfair J H (1990) Non-specific killing mechanisms effective against blood state malaria parasites. *Immunol Lett* 25: 173.
13. Tarelton R L (1988) *Trypanosoma cruzi* induced suppression of IL-2 production. II Evidence for a role for suppressor cells. *J Immunol* 140: 2769-2773.
14. Cohen S (1982) Survival of parasites in the immunocompetent host. En *Immunology of parasitic infection* Editores: Cohen S y Warren K S, Blackwell, Oxford, pp 431-474.
15. Scciuto E, Fragoso G, Díaz M L, Valdez F, Montoya R M, Govezensky T, Lomelí C y Larralde C (1991) Murine *Taenia crassiceps* cysticercosis: H-2 complex and sex influence on susceptibility. *Parasitol Res* 77: 243-246.

of vitamin C with increased damage to sperm DNA. These evidences suggest that an adequate intake of antioxidants could prevent certain pathologic states and/or improve the quality of life.

KEY WORDS: carotene, vitamin E, vitamin C, oxidative stress, radicals, antioxidants

#### INTRODUCCION

Pocos desarrollos conceptuales han abarcado un espectro tan amplio de disciplinas como el estudio del efecto de los radicales libres (RL) en sistemas biológicos. En 1954, Rebecca Gerschman y col (1) postularon que el daño producido por el O<sub>2</sub> en sistemas biológicos es similar al producido por las radiaciones y es mediado por RL. A partir de esas ideas se vienen desarrollando estudios que van desde la física cuántica, usada en la descripción de las propiedades de las moléculas de generar RL y especies reactivas, hasta la epidemiología y nutrición (se ha relacionado el consumo de vino tinto por su contenido de antioxidantes, con la baja incidencia de patologías coronarias en Francia).

Radicales libres, antioxidantes y estrés oxidativo. Todas las células de los organismos aeróbicos están sometidas a la generación endógena de RL. Estas se previenen en su mayoría de la reducción parcial del O<sub>2</sub> utilizado por las células. Entre un 2 y un 25% del O<sub>2</sub> consumido para mantener la vida, genera RL y estos pueden oxidar diferentes componentes celulares afectando la estructura y/o función celular. Así

antioxidantes, esta capacidad antioxidante se basa en sus características químicas que les permite reaccionar con radicales libres convirtiéndolos en especies químicas menos reactivas. Los radicales libres son generados in vivo a través del metabolismo y los antioxidantes protegen los distintos componentes celulares del daño oxidativo. Estudios epidemiológicos nos indican una relación inversa entre bajos niveles de antioxidantes y la incidencia de ciertas patologías: bajos niveles plasmáticos de vitamina E se correlacionan con una mayor incidencia de cardiopatías; bajos niveles plasmáticos de β-caroteno con mayor riesgo de cáncer; bajos niveles de vitamina C en líquido seminal con mayor riesgo de material genético en espermatozoides. Estas evidencias sugieren que una ingesta adecuada de antioxidantes podría prevenir ciertos estados patológicos y/o mejorar la calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: caroteno, vitamina E, vitamina C, estrés oxidativo, radicales, antioxidantes

#### ABSTRACT

β-carotene and vitamins E and C have antioxidant functions. This antioxidant capacity is based in their chemical structures which allows them to scavenge free radicals, converting the radicals in less active species. Free radicals are formed in vivo as products of normal metabolism and antioxidants protect the cellular components from oxidative damage. Epidemiological studies indicate an inverse relationship between antioxidant levels and the incidence of certain pathologies: low plasmatic concentrations of vitamin E have been correlated

# VITAMINAS ANTIOXIDANTES: BIOQUIMICA, NUTRICION Y PARTICIPACION EN LA PREVENCION DE CIERTAS PATOLOGIAS\*

César G Fraga<sup>1</sup> y Patricia I Oteiza<sup>2</sup>. <sup>1</sup> Cátedra de Físicoquímica, <sup>2</sup> Cátedra de Química Biológica Patológica, Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956, 1113-Buenos Aires, Argentina. Fax 54-1-9625341.

## RESUMEN

El  $\beta$ -caroteno y las vitaminas C y E tienen funciones antioxidantes. Esta capacidad antioxidante se basa en sus características químicas que les permite reaccionar con radicales libres convirtiéndolos en especies químicas menos reactivas. Los radicales libres son generados *in vivo* a través del metabolismo y los antioxidantes protegen los distintos componentes celulares del daño oxidativo. Estudios epidemiológicos indican una relación inversa entre bajos niveles de antioxidantes y la incidencia de ciertas patologías: bajos niveles plasmáticos de vitamina E se correlacionan con una mayor incidencia de cardiopatías; bajos niveles plasmáticos de  $\beta$ -caroteno con mayor riesgo de cáncer; bajos niveles de vitamina C en líquido seminal con mayor daño al material genético en espermatozoides. Estas evidencias sugieren que una ingesta adecuada de antioxidantes podría prevenir ciertos estados patológicos y/o mejorar la calidad de vida.

**PALABRAS CLAVE:** caroteno, vitamina E, vitamina C, estrés oxidativo, radicales, antioxidantes

## ABSTRACT

$\beta$ -carotene and vitamins E and C have antioxidant functions. This antioxidant capacity is based in their chemical structures which allows them to scavenge free radicals, converting the radicals in less active species. Free radicals are formed *in vivo* as products of normal metabolism and antioxidants protect the cellular components from oxidative damage. Epidemiological studies indicate an inverse relationship between antioxidant levels and the incidence of certain pathologies: low plasmatic concentrations of vitamin E have been correlated

with a high incidence of cardiac pathologies; low plasmatic concentrations of  $\beta$ -carotene with high risk of cancer; and low seminal fluid concentrations of vitamin C with increased damage to sperm DNA. These evidences suggest that an adequate intake of antioxidants could prevent certain pathologic states and/or improve the quality of life.

**KEYWORDS:** carotene, vitamin E, vitamin C, oxidative stress, radicals, antioxidants

## INTRODUCCION

Pocos desarrollos conceptuales, han abarcado un espectro tan amplio de disciplinas como el estudio del efecto de los radicales libres (RL) en sistemas biológicos. En 1954, Rebeca Gerschman y col (1), postularon que el daño producido por el  $O_2$  en sistemas biológicos es similar al producido por las radiaciones y es mediado por RL. A partir de esa idea se vienen desarrollando estudios que van desde la física cuántica, usada en la descripción de las posibilidades de las moléculas de generar RL y especies excitadas, hasta la epidemiología y nutrición (se ha relacionado el consumo de vino tinto, por su contenido de antioxidantes, con la baja incidencia de patologías coronarias en Francia).

### Radicales libres, antioxidantes y estrés oxidativo

Todas las células de los organismos aeróbicos están sometidas a la generación endógena de RL. Estos RL provienen, en su mayoría, de la reducción parcial del  $O_2$  utilizado por las células. Entre un 2 y un 5% del  $O_2$  consumido para mantener la vida, genera RL y éstos pueden oxidar diferentes componentes celulares afectando la estructura y/o función celular. Así,

\* Financiado por subsidios de la Universidad de Buenos Aires y la Fundación Antorchas, Argentina.

proteínas, lípidos, ácidos nucleicos, azúcares, tanto dentro como fuera de las células, son susceptibles a un continuo daño por RL.

Los organismos, a partir de su exposición a una atmósfera rica en O<sub>2</sub>, desarrollaron sistemas de defensa antioxidante capaces de contrarrestar el efecto de los RL. Estas defensas antioxidantes pueden ser clasificadas según: a) sus características bioquímicas: en enzimas y sustancias antioxidantes; b) su origen: en antioxidantes endógenos (sintetizados por las células) o exógenos (adquiridos del medio ambiente); y c) sus características fisico-químicas (que determinan el sitio de acción): en antioxidantes liposolubles o hidrosolubles. Además, la estructura celular constituye una importante protección antioxidante, como lo indican: la alta eficiencia de la enzima citocromo oxidasa en donar simultáneamente 4 electrones al O<sub>2</sub> para transformarlo en H<sub>2</sub>O, el confinamiento de las enzimas generadoras de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en los peroxisomas, la existencia de proteínas citosólicas y extracelulares con alta capacidad de complejar (lo que generalmente implica desactivación) Fe, Cu y otros metales catalizadores de la formación de RL.

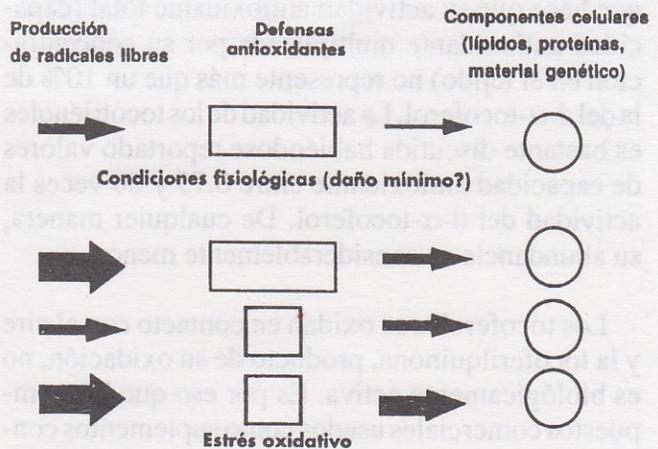
Las principales enzimas antioxidantes son las superóxido dismutasas, la catalasa y la glutatión peroxidasa. Entre las sustancias antioxidantes (Tabla I), las más importantes descritas en el hombre son

**TABLA I**  
**ANTIOXIDANTES EN PLASMA**  
**HUMANO**

Antioxidantes	Concentración plasmática (µM)
<b>Hidrosolubles</b>	
Ascorbato	30-150
Glutatión	1-2
Urato	160-450
<b>Liposolubles</b>	
α-tocoferol	15-40
γ-tocoferol	3-5
Bilirrubina	5-20
β-caroteno	0.3-0.6
Lycopeno	0.5-1.0
Luteína	0.1-0.3
Ubiquinol-10	0.4-1.0

las exógenas, o sea las adquiridas a través de la dieta: el ácido ascórbico o vitamina C (VC), la vitamina E (VE), cuyo principal componente con actividad antioxidante es el α-tocoferol y el β-caroteno (BC). Otros compuestos, tanto naturales como sintéticos, han sido investigados por su actividad antioxidante tanto *in vitro* como *in vivo*. Entre ellos se encuentran: glutatión, ubiquinoles, bilirrubina, urato, butilhidroxitolueno (BHT), etc. Considerando las concentraciones endógenas y la actividad antioxidante relativa, las sustancias antioxidantes de mayor relevancia biológica son VC, VE y BC.

Cuando se produce un desbalance entre la producción de los RL y la capacidad del organismo de neutralizar estos RL mediante las defensas antioxidantes, se genera un aumento en la concentración en el estado estacionario de RL, lo cual define una situación de estrés oxidativo (Fig 1). La determinación de un estado de estrés oxidativo en seres humanos es difícil y aún no se ha establecido un único parámetro que pueda usarse como indicador inequívoco. A partir de determinaciones indirectas, se han correlacionado situaciones de estrés oxidativo con diferentes estados patológicos. A continuación se enumeran las patologías más importantes que han sido relacionadas con RL: 1) Enfermedades cardiovasculares, 2) Cáncer, 3) Desórdenes neurológicos, 4) Disfunción del sistema inmune, 5) Cataratas, 6) Artritis, 7) Intoxicaciones, 8) Isquemia-reperusión de órganos. Dentro de estas patologías,



**Figura 1.** Esquema de estrés oxidativo. Las cantidades de radicales libres (flechas) y antioxidantes (rectángulos) varían en cada situación, siendo su cantidad proporcional al grosor de las flechas o al tamaño de los rectángulos. Los componentes celulares (círculos) son el blanco final del ataque por radicales libres.

están las que modifican la expectativa de vida (cáncer, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer), y las que afectan la calidad de vida (cataratas, desórdenes neurológicos, artritis).

En consecuencia, si existen patologías asociadas a situaciones de estrés oxidativo, es de interés establecer un nivel óptimo de defensas antioxidantes el cual podría prevenir la enfermedad, mejorar la calidad de vida y/o aumentar la expectativa de vida.

### Bioquímica de las vitaminas antioxidantes

Las principales sustancias antioxidantes a las que nos referimos son la VE, la VC y el BC. Si bien sólo las dos primeras son formalmente consideradas vitaminas, tomando en cuenta los fines de esta revisión consideraremos a estas tres sustancias como vitaminas.

#### Vitamina E

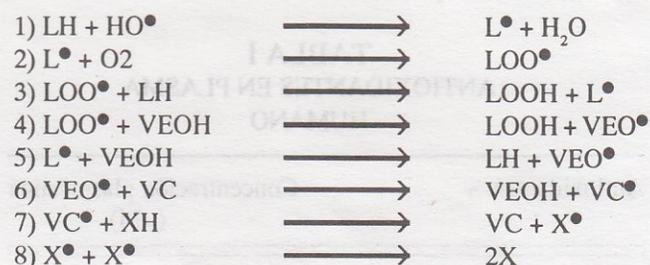
Vitamina E es la denominación común de la mezcla de 8 sustancias naturales: d- $\alpha$ -tocoferol, d- $\beta$ -tocoferol, d- $\gamma$ -tocoferol, d- $\delta$ -tocoferol, d- $\alpha$ -tocotrienol, d- $\beta$ -tocotrienol, d- $\gamma$ -tocotrienol y d- $\delta$ -tocotrienol. El tocoferol más abundante en los tejidos animales es el d- $\alpha$ -tocoferol y es al que se le asigna la mayor capacidad antioxidante (1.49 UI/mg) siguiendo en orden decreciente el d- $\beta$ -tocoferol (0.75 UI/mg), d- $\gamma$ -tocoferol (0.15 UI/mg) y d- $\delta$ -tocoferol (0.05 UI/mg). Se define una unidad internacional (UI) de VE como la cantidad necesaria para prevenir la reabsorción fetal en ratas (2). La cantidad de tocoferoles  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  en los tejidos animales es baja, lo que hace que su actividad antioxidante total (capacidad antioxidante multiplicada por su concentración en el tejido) no represente más que un 10% de la del d- $\alpha$ -tocoferol. La actividad de los tocotrienoles es bastante discutida habiéndose reportado valores de capacidad antioxidante entre 0.75 y 60 veces la actividad del d- $\alpha$ -tocoferol. De cualquier manera, su abundancia es considerablemente menor.

Los tocoferoles se oxidan en contacto con el aire y la tocoferilquinona, producto de su oxidación, no es biológicamente activa. Es por eso que los productos comerciales usados como suplementos contienen acetato de  $\alpha$ -tocoferol que no es fácilmente oxidable y libera  $\alpha$ -tocoferol en el tracto digestivo.

La principal reacción antioxidante de estas sustancias es la reacción con radicales peroxilo ( $\text{LOO}^\bullet$ )

(Fig 2). Estos  $\text{LOO}^\bullet$  son generados por reacción de un RL (generalmente el radical hidroxilo,  $\text{HO}^\bullet$ ) con un fosfolípido de una membrana (LH) dando un radical  $\text{L}^\bullet$  que reacciona con una molécula de  $\text{O}_2$ , generando un  $\text{LOO}^\bullet$  (reacciones 1-3). En condiciones fisiológicas, la VE reacciona con  $\text{LOO}^\bullet$  (reacción 4) con constantes de velocidad de entre  $10^4$  y  $10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  (Tabla II). Debido a la extensiva formación de  $^1\text{O}_2$  en sistemas biológicos, es de importancia su reacción con la VE ( $k = 10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ). La función antioxidante de la VE depende de la presencia del grupo OH libre en la posición 6 del anillo cromanoxilo. Estructuralmente, la capacidad de la VE de intercarse entre grupos hidrofóbicos, se debe a su cadena lipofílica, que permite al anillo cromanoxilo orientarse hacia la parte hidrofílica de la membrana (cabezas polares de los fosfolípidos). La habilidad de la VE de inhibir la peroxidación de los lípidos se debe a su capacidad de terminar la reacción en cadena de RL (reacciones 4 y 5).

Considerando la baja concentración de VE en las membranas (0.1 nmoles/mg proteína de membrana o 1 molécula cada 1000-2000 fosfolípidos) y la velocidad de producción de RL (1-5 nmoles/minuto/mg proteína de membrana), se hace evidente la necesidad de un activo reciclaje de VE, del que podrían ser responsables la VC (reacción 6) y/o el ubiquinol.



**Figura 2.** Reacciones de peroxidación de lípidos y acción de antioxidantes. LH = fosfolípido de membranas,  $\text{OH}^\bullet$  = radical hidroxilo;  $\text{L}^\bullet$  = radical fosfolípido (con centro en un carbono);  $\text{LOO}^\bullet$  = radical peroxilo (con centro en un oxígeno); VEOH = vitamina E reducida;  $\text{VEO}^\bullet$  = vitamina E oxidada o radical cromanoxilo; VC = vitamina C reducida;  $\text{VC}^\bullet$  = vitamina C oxidada o radical semihidroascorbato; XH = cualquier otro antioxidante hidrosoluble que pueda dimerizarse.

#### Vitamina C

La VC está presente como ascorbato en la mayoría de los sistemas biológicos ( $\text{pK}_a = 4.2$ ). La VC reacciona con el anión radical superóxido, el peróxido de hidrógeno, el radical hidroxilo, los radicales

TABLA II

CONSTANTES DE REACCION DEL  $\alpha$ -TOCOFEROL, EL ACIDO ASCORBICO Y EL  $\beta$ -CAROTENO CON RADICALES PEROXILO Y  $^1O_2$ \*

	ROO $\bullet$ (reducción)	$^1O_2$ (apagamiento)
$\alpha$ -tocoferol	$5 \times 10^8$	$8 \times 10^7$
L-ascorbato	$2 \times 10^8$	$1 \times 10^7$
$\beta$ -caroteno	$1.5 \times 10^9$	$5 \times 10^9$

\* Datos tomados de Sies et al (11).

peroxilo, el oxígeno singulete ( $^1O_2$ ) y con otras especies químicas relacionadas. Al ser hidrosoluble (1 g de ascorbato se disuelve en 3 ml de agua, aprox 2 M), es un antioxidante que actúa tanto dentro de las células como en los medios extracelulares. Dentro de las células, la VC protege a las proteínas solubles y al ADN del daño por RL. Recientemente demostramos que los niveles de VC en semen se correlacionaban negativamente con el daño oxidativo sobre el ADN (3). La VC, también protege las membranas biológicas dada su capacidad de reaccionar con RL en medio acuoso, antes de que éstos puedan alcanzar regiones hidrofóbicas e iniciar peroxidación lipídica. Se ha postulado que la VC puede reaccionar con el radical cromanoxilo (VE oxidada por un radical) que se encuentra en la superficie de la bicapa lipídica, regenerando VE y dando un radical ascorbato (reacción 6). De esta manera transferiría el daño oxidativo desde una región hidrofóbica al citoplasma o al medio extracelular donde puede reaccionar con antioxidantes capaces de dimerizarse (reacciones 7 y 8). Las constantes de reacción del ascorbato con LOO $\bullet$  y  $^1O_2$  son similares a los de la VE (Tabla II).

#### $\beta$ -caroteno

El hecho de que varios carotenos ( $\beta$ -caroteno, cantaxantina, luteína, licopeno) puedan actuar como antioxidantes independientemente de su capacidad de ser precursores de la vitamina A (sólo el BC lo es), refuerza el concepto de considerar a los carotenos como antioxidantes *per se*. Aunque los carotenos se encuentran presentes en concentraciones tisulares significativamente más bajas que la VE y la VC, al reaccionar con mayor velocidad que éstos con los RL y especies excitadas (Tabla II), adquieren impor-

tancia fisiológica. La principal actividad antioxidante del BC es su capacidad de desactivar físicamente al  $^1O_2$ . En esta reacción, un  $^1O_2$  interacciona con una molécula de BC transfiriendo el exceso de energía a la cadena de isoprenos. Esta energía se distribuye en los dobles enlaces y se disipa como calor, sin que haya reacción química. La interacción de los carotenos con RL también resulta en la formación de productos de oxidación del BC. Esto es, la formación de epóxidos y aldehídos en el anillo ionónico con diferentes largos de cadena y de epóxidos en el doble enlace central.

### Antioxidantes y nutrición

#### Vitamina E

La VE es sintetizada sólo en las plantas (es abundante en trigo, brócoli, maní), por lo que su presencia en los animales se debe al consumo de vegetales. La absorción de VE depende de la presencia de lípidos en la dieta y ambos dependen de una normal secreción de bilis para su correcta absorción. Los requerimientos diarios (RD) de VE son de 8 mg de equivalentes de  $\alpha$ -tocoferol para las mujeres y de 10 mg para los hombres (4). No existen evidencias de que altas dosis de VE sean tóxicas y se admite que dosis diarias de entre 200 y 600 mg son inocuas en individuos adultos. La deficiencia de VE, principalmente en pacientes con distintos síndromes de malabsorción, puede causar serias alteraciones en los sistemas nervioso y reproductor. Considerando su función antioxidante y observando los resultados obtenidos en humanos y en animales de laboratorio, se aconseja una ingesta diaria de entre 200 y 400 mg de VE.

#### Vitamina C

Algunas especies animales y todos los vegetales tienen la capacidad de sintetizar VC, en tanto el hombre debe adquirirla de la dieta. Los vegetales que poseen alto contenido de VC son: pimiento verde, brócoli, coliflor, berros, frutas cítricas, fresas y otros vegetales de hojas verdes. Debido a que la VC es muy susceptible a la oxidación, los procesos a que son sometidos los vegetales luego de la cosecha hasta la venta, y la forma de cocción, condicionan los niveles remanentes de VC en los alimentos al momento de ser consumidos. Los RD de VC son de 60 mg diarios en individuos adultos (4). Estos RD son más elevados (100 mg por día) en individuos en situaciones de estrés oxidativo (exposición laboral a tóxicos, ingesta de ciertas drogas y, especialmente,

fumadores) quienes tienen niveles plasmáticos disminuidos de VC. Hasta dosis de 100 mg/día, la VC es absorbida en el tracto digestivo con gran eficacia mediante un proceso de transporte activo y más lentamente por difusión simple. Existe una teoría que sostiene que las megadosis de VC podrían tener efecto protector de varias enfermedades entre ellas el resfrío común, aunque esto no está definitivamente probado. La VC tiene escasa toxicidad y cuando es ingerida en altas dosis es excretada masivamente por orina.

Los RD de VC sugeridos (60 mg por día) fueron elaborados con base en la cantidad necesaria para prevenir la manifestación del síndrome de carencia, el escorbuto. Considerando la potencialidad antioxidante de la VC sería necesario redefinir su ingesta, y esto requiere de investigaciones adicionales. Estudios realizados en humanos indican que para prevenir el daño oxidativo al ADN producido por RL generados endógenamente sería necesaria una ingesta de 250 mg/día (5).

#### *β-carotenos*

El BC es sintetizado en las plantas y por diversos microorganismos. En la naturaleza existen numerosos carotenoides, entre los cuales aquellos con mayor poder antioxidante son el β-caroteno, el α-caroteno y el licopeno. En las plantas, el BC está principalmente presente en batatas, espinacas, zanahorias y brócoli, mientras que el α-caroteno es abundante en zanahorias y el licopeno en tomates. En Estados Unidos de América no existen requerimientos establecidos para los β-carotenos, excepto por su acción de pro-vitamina A (RD = 1.2 mg/día) pero el *National Research Council* (1989) indica que es aconsejable ingerir 2 frutas y 3 vegetales diarios por sus aportes de β-carotenos. Considerando su capacidad antioxidante se sugiere una ingesta diaria entre 10 y 20 mg de BC. EL BC carece de efectos tóxicos, de acuerdo con la falta de efectos adversos observada cuando se administraron altas dosis de carotenos durante años para prevenir la fotosensibilidad en la porfiria eritropoyética cutánea. Dosis mayores que 25 mg/día causan cambios en la pigmentación.

#### **Vitaminas antioxidantes y patologías**

##### *Cáncer*

La transformación celular que lleva al cáncer tiene su origen en las mutaciones debidas al daño sobre el

ADN. Los RL al reaccionar con el ADN pueden modificar químicamente sus bases induciendo una mutación. Un factor crítico en el proceso de mutagénesis es la división celular, ya que cuando una célula se divide y se copia el ADN, una lesión en una base del ADN puede producir una mutación y la consecuente carcinogénesis. Los RL estimularían la división celular. Por lo tanto los antioxidantes jugarían un doble papel en la prevención del cáncer, disminuyendo ambos, el daño sobre el ADN y la proliferación celular.

Estudios epidemiológicos mostraron que dividiendo una población en cuartos de acuerdo con la ingesta de frutas y verduras, el cuarto de la población con la ingesta más baja tiene el doble de incidencia de cáncer que el cuarto con el consumo más alto (6 y 7). Esto se observó en 129 de los 172 estudios realizados para varios tipos de cáncer, pulmón, laringe, cavidad bucal, esófago, estómago, colon y recto, vejiga, páncreas, cuello y ovarios (7). Aunque existen otros componentes en estos alimentos, se postula que la alta concentración de antioxidantes que poseen sería responsable de este efecto. Entre los carotenoides, el BC sería un factor protector preponderante.

El fumar cigarrillos es considerado como la causa de un tercio de todos los cánceres en los Estados Unidos de América. El humo del cigarrillo posee una gran cantidad de RL y mutágenos, y su aspiración produce el agotamiento sistémico de antioxidantes. Diferentes estudios mostraron que los antioxidantes podrían prevenir el cáncer de pulmón en fumadores. La VC previene la oxidación del ADN en espermatozoides, lo cual sería una posible causa de la alta incidencia de teratogenia y cáncer en la niñez observados en la prole de hombres fumadores (8).

##### *Enfermedades cardiovasculares*

Dos importantes hitos en la investigación de las enfermedades cardiovasculares han sido: a) la comprobación experimental de la participación de los RL en la aterogénesis; y b) los estudios epidemiológicos mostrando que las enfermedades cardiovasculares están asociadas con bajas concentraciones plasmáticas de VC, VE y BC. El efecto protector de los antioxidantes en la enfermedad coronaria, se apoya en un número importante de estudios mecanísticos, en animales de laboratorio y epidemiológicos. En algunos de los estudios epidemiológicos retrospectivos más importantes realizados en Europa, se encontró

una relación inversa entre el consumo de antioxidantes y la incidencia de dolencias coronarias (9).

### *Cataratas*

La operación quirúrgica más frecuente en los Estados Unidos de América es la remoción de cataratas (1.2 millones por año). Cinco estudios epidemiológicos que examinaron el efecto de antioxidantes dietarios sobre la formación de cataratas, mostraron un importante efecto preventivo de VC y VE y del BC (10).

### *Factores ambientales*

Diversos factores ambientales incrementan la producción de radicales libres en diferentes sistemas biológicos. Los asbestos, el cigarrillo, los metales pesados, radiación solar, el ozono y los compuestos organoclorados, son algunos de los contaminantes ambientales que causan intoxicaciones en seres humanos, y cuyos mecanismos de acción sobre los sistemas biológicos involucran a los RL. Asimismo, la exposición a radiación, en especial a la radiación solar, induce la producción de RL en los tejidos expuestos.

Es importante tener en cuenta la relación que tiene la disminución de la capa de ozono con una mayor exposición a la radiación UVb, tanto en seres humanos, por el riesgo de provocar cáncer de piel, como

en los cambios ecológicos que se originarían por modificaciones de los hábitat marinos. El conocimiento de las necesidades de antioxidantes en las poblaciones expuestas a la radiación UVb aumentada es de suma importancia para el mantenimiento de su salud.

### CONCLUSION

La función antioxidante de las vitaminas E y C y del  $\beta$ -caroteno y su relación con la salud, aparece como uno de los aportes científicos más importantes de las últimas décadas. Esta relación plantea el desafío de futuras investigaciones que permitan establecer la ingesta óptima de antioxidantes que contribuyan a prevenir enfermedades y/o mejorar la calidad de vida.

### COROLARIO

No es posible vivir sin una continua y adecuada defensa antioxidante

**200-400 mg de vitamina E**

**250-500 mg de vitamina C**

**y 10-20 mg de  $\beta$ -caroteno**

por día aportan una adecuada defensa antioxidante en individuos de vida sana y sin enfermedades degenerativas.

**5 porciones de frutas y/o vegetales**

por día aportan una importante proporción de estas cantidades de antioxidantes.

### REFERENCIAS

- Gerschman R, Gilbert D L, Nye S W, Dwyer P y Fenn W O (1954) Oxygen Poisoning and x-irradiation: a mechanism in common. *Science* 119: 623-626.
- Packer L (1994) Vitamin E is Nature's master antioxidant. *Sci Am Sci Med* 1: 54-63.
- Fraga C G, Motchnik P A, Shigenaga M K, Helbock H J, Jacob R A y Ames B N (1991) Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 11003-11006.
- Recommended Dietary Allowances, 10th edición, National Research Council (1989) National Academy Press, Washington, DC, USA.
- Ames B N, Shigenaga M K y Hagen T M (1993) Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 7915-7922.
- Willet W C (1994) Diet and health: what should we eat? *Science* 264: 532-537.
- Block G, Patterson B y Subar A (1992) *Nutr Cancer* 18: 1-29.
- Fraga C G, Motchnik P A y Ames B N (1994) Smoking induce DNA damage in human sperm. *Lancet* (en prensa).
- Gey K F, Puska P, Jordan P y Moser U K (1991) Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischaemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 53: 326S-334S.
- Taylor A (1992) role of nutrients delaying cataracts. En *Beyond Deficiency. New Views on the Function and Health Effects of Vitamins*, Editores: Sauberlich H E y Machlin L J. *Ann New York Acad Sci* 669, New York. pp 111-124.
- Sies H (1992) Antioxidant functions of vitamins. En *Beyond Deficiency. New Views on the Function and Health Effects of Vitamins*, Editores: Sauberlich H E y Machlin L J. *Ann New York Acad Sci* 669, New York. pp 7-18.

## SUSCEPTIBILIDAD A LA INFECCION PARASITARIA

Miguel Rubio Godoy. Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México. A P 70228 México, D F 04510.

### RESUMEN

El estudio de los múltiples factores que participan en la susceptibilidad a las infecciones parasitarias es un campo que ha dado resultados importantes en varias ramas de las ciencias biológicas. En este trabajo se presenta una revisión general de los hallazgos más notables y de los frutos que se han obtenido al emplear un enfoque interdisciplinario para resolver los problemas relacionados con ellas.

**PALABRAS CLAVE:** susceptibilidad parasitaria, sistema inmune, sexo, genética, endocrinología.

### ABSTRACT

The study of the various factors that participate in the susceptibility to parasitic infections is a field that has yielded important findings in many biological disciplines. An overview of the major discoveries and of the results obtained by the use of an interdisciplinary approach that has recently been applied in this area is given in this review.

**KEY WORDS:** parasite susceptibility, immune system, sex, genetics, endocrinology

### INTRODUCCION

El estudio de los factores que participan en la susceptibilidad a las infecciones parasitarias ha resultado ser una fecunda fuente de datos interesantes en varias ramas de las ciencias biológicas. Los parásitos han sido una inmejorable herramienta para resolver cuestiones básicas acerca del funcionamiento del sistema inmune, pues el estudio de las alteraciones que inducen en el sistema defensivo de sus hospederos ha dado claves fundamentales acerca de la fisiología e interacciones del mismo con los demás sistemas corporales. La relación hospedero/parásito es un proceso dinámico y multifactorial que incluye varios componentes que inicialmente se abordaron por

separado, pero que en fechas recientes se han tratado con un enfoque más interdisciplinario e integrativo. En el presente trabajo se hace un breve recuento de los frutos obtenidos en el estudio de este importante campo.

El reconocimiento específico de los antígenos es uno de los aspectos fundamentales de los que se encarga el sistema inmune. Este reconocimiento es el primer paso de la activación de una respuesta inmune que finalmente resultará en la destrucción y eliminación de un antígeno. Por ello es de vital importancia que los receptores para antígenos discriminen entre los ajenos (aloantígenos) y los propios. Los receptores encargados del reconocimiento antigénico son producidos por los linfocitos - el receptor de la célula T (TcR) y las inmunoglobulinas (Ig), que se expresan en la superficie de los linfocitos T y B, respectivamente. Ambos tipos de receptores son altamente específicos para los antígenos que reconocen, aunque la forma en que lo hacen sea distinta (1).

Los TcR reconocen fragmentos peptídicos, derivados del antígeno que sufrió un procesamiento, en asociación no covalente con moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Los anticuerpos, por otro lado, pueden reconocer a los antígenos en su conformación nativa y sin la necesidad de que estén asociados a ninguna otra molécula (1).

El amplio repertorio de receptores se forma por el arreglo al azar de los segmentos génicos de los TcR y las Ig. Esto, aunado a la imprecisa unión de los mismos y la combinación de las dos cadenas peptídicas en cada sitio de unión al antígeno, da por resultado una enorme variedad de receptores específicos para muchas moléculas. En esta primera etapa, el repertorio puede incluir receptores de células T y B que reaccionen con estructuras propias. Por lo tanto,

el sistema inmune tiene que adquirir durante su desarrollo la habilidad de distinguir entre antígenos propios y ajenos; a esto se llama inducción de la auto-tolerancia (1).

El establecimiento de un parásito depende de que éste sea capaz de inducir en el hospedero una tolerancia inmunológica hacia sí mismo. Para lograr su establecimiento el parásito emplea varias estrategias (2), pero el proceso depende también de factores del hospedero que alteran la susceptibilidad del mismo. A continuación se presentan los tres factores que participan en este proceso, y que son los mejor conocidos.

### 1. SUSCEPTIBILIDAD A LA INFECCION ASOCIADA A FACTORES GENETICOS

En ratones con distintas cargas genéticas se ha documentado una respuesta inmune diferente a varias infecciones parasitarias, así como una susceptibilidad innata a diferentes las mismas (3). Sin embargo, la relación directa de estas diferencias con el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) sólo se ha encontrado en algunos casos.

El caso mejor estudiado de resistencia asociada a factores genéticos es el de las infecciones experimentales con *Leishmania* spp en distintas cepas murinas, aunque también hay estudios menos conocidos con tripanosomas, esquistosomas y triquinias (4). En el modelo de cisticercosis experimental murina con *Taenia crassiceps* se ha encontrado que el complejo H2 del MHC del ratón ejerce una influencia importante sobre el curso de la infección (5).

Un aspecto importante de los modelos parasitarios animales es que permiten documentar el control genético de muchas infecciones, al incluir tanto parásitos como hospederos bien conocidos genéticamente, lo cual parece reflejar los polimorfismos genéticos que controlan el procesamiento de los patógenos y sus antígenos por parte del hospedero.

La interacción genética entre los organismos parásitos y sus hospederos, además, es un mecanismo evolutivo de gran trascendencia que afecta tanto a los primeros como a los segundos (2). Los determinantes genéticos del hospedero para la

susceptibilidad a las parasitosis constantemente se están modificando por mutaciones, pero la capacidad de los parásitos para a su vez cambiar es asombrosa. Se dice en estos casos que ambos organismos están co-evolucionando, pues los cambios en cualquiera de ambos impulsan la modificación del otro. Se ha documentado que los parásitos tienen las mismas tasas de mutación que sus hospederos, por lo cual estos dos tipos de organismos co-evolucionan a lo largo del tiempo. Los parásitos que logran modificarse para permanecer viables en el hospedero a pesar de que éste haya sufrido cambios, se han adaptado al entorno nuevo que representa el hospedero. Esta adaptación del parásito puede surgir de dos maneras: 1) Los cambios sufridos por el hospedero le confieren al parásito alguna ventaja porque puede aprovechar características que ya poseía pero que no aprovechaba, como capacidades metabólicas nuevas o la expresión de moléculas antigénicas no reconocidas por el hospedero. 2) El parásito mismo fue el que se modificó y así adquirió las nuevas capacidades. Los seres más aptos, mejor adaptados, son los que más probablemente sobrevivirán y se reproducirán, es decir, son aquellos que se seleccionarán.

### 2. SUSCEPTIBILIDAD A LA INFECCION ASOCIADA AL SEXO

Históricamente los campos de la reproducción y la inmunología han sido considerados como áreas biológicas diferentes. A pesar de que en 1898 Calzolari observó que los timos de animales castrados antes de la madurez sexual eran mayores que los de animales controles, lo que constituyó un primer puente entre ambas disciplinas, no fue hasta los años setentas en nuestro siglo que se comenzó a estudiar sistemáticamente esta asociación (6). En estudios en animales se observó que, en general, las hembras presentan una respuesta inmune humoral y celular superior a la de los machos. Simultáneamente, en la práctica clínica se observó que las mujeres son más resistentes a varias infecciones que los hombres, lo cual correlaciona además con su mayor longevidad (7). Esta aparente ventaja de las mujeres y animales hembra, sin embargo, tiene el inconveniente de también estar asociada a una mayor incidencia de enfermedades auto-inmunes (8).

Una vez que se retomó el interés por buscar relaciones e integrar los distintos sistemas corporales,

comenzó a generarse gran cantidad de datos interesantes. Sin embargo, los frutos de este trabajo interdisciplinario distan mucho de haber formado un cuerpo coherente de información, pues ahora es evidente la heterogeneidad de las respuestas inmunes de hembras y machos ante diversos estímulos (8). Sin embargo, no se puede negar la influencia que las hormonas sexuales ejercen sobre la reactividad tanto hetero- como auto-inmune. En términos generales, los andrógenos y los progestágenos apagan las respuestas inmunes, mientras que los estrógenos muestran la tendencia opuesta. Los mecanismos precisos de unión entre los sistemas inmunológico y endócrino no se conocen aún, pero sí se ha documentado en bastante detalle la comunicación bidireccional entre tipos celulares de ambos mediante tanto citocinas como hormonas peptídicas. Los estudios que relacionan al sistema inmune con el sistema nervioso central han arrojado datos interesantes. Por ejemplo, se ha caracterizado la relación aproximada entre el estrés, los péptidos opioides y el sistema inmune, así como la baja capacidad de respuesta inmunológica después de inducir estados depresivos mediante la hipnosis. Se han relacionado también las diferentes respuestas inmunológicas asociadas al sexo con distintos haplotipos de los MHC.

La cisticercosis experimental murina por *Taenia crassiceps* es un modelo que se ha utilizado recientemente con mucho éxito para abordar el tema de la susceptibilidad parasitaria tomando en cuenta un enfoque global del fenómeno. Las hembras de la cepa BALB/c son naturalmente más susceptibles que los machos a la infección intraperitoneal con metacéstodos de *Taenia crassiceps*. La gonadectomía, sin embargo, tiende a igualar las susceptibilidades de ambos sexos, pero sólo lo hace en animales inmunológicamente intactos (9). El efecto gonadal sobre el curso de la infección probablemente está mediado por el sistema inmune, pues los principales esteroides sexuales no afectan directamente al parásito en cultivos *in vitro*. Puesto que la irradiación subletal aumenta la intensidad de la infección en animales hembra gonadectomizados y macho intactos, mientras que no varía la de los macho intactos y macho gonadectomizados, se postula que los fenómenos inmunológicos que controlan el crecimiento de los cisticercos son estimulados por los testículos e inhibidos por los ovarios (9).

Algunos estudios recientes muestran que *Taenia crassiceps* es capaz de feminizar endocrinológicamente a sus hospederos machos, lo que favorece un ambiente permisivo a su propagación (Larralde *et al*, comunicación personal). Los animales macho parasitados presentan concentraciones séricas de la hormona femenina 17-beta-estradiol semejantes a las de hembras control de la misma edad y también una notable disminución de los niveles normales de testosterona. Las hembras parasitadas tienen niveles hormonales ligeramente superiores a las hembras control durante las etapas iniciales de la infección, pero después se igualan (*Ibid.*). Se postula que el parásito controla las gónadas del hospedero, pues en cultivos *in vitro* el cisticercos no sintetiza 17-beta-estradiol, principal causante de este desarreglo endocrinológico. Esto constituye una novedad, pues este es el primer reporte de que un parásito emplea las gónadas de su hospedero para indirectamente controlar al sistema inmune en su beneficio.

Un estudio con el helminto *Parastrongylus malayensis* indica que la gonadectomía de las ratas macho, normalmente más susceptibles que las hembras, disminuye su carga parasitaria (10). La reconstitución hormonal de estos animales con estradiol aumenta el número de parásitos y se postula que se debe a que esta hormona suprime la respuesta inmunológica. Esto se debe a que la testosterona se aromatiza a estradiol en los animales macho parasitados, pero no se conoce qué mecanismo se está utilizando para lograrlo. También hay un reporte de que la infección experimental murina por *Toxoplasma gondii* crea problemas en la capacidad reproductiva de los animales afectados (10). Sin embargo se demuestra que ésto se debe a la disfunción gonadal resultante de las alteraciones hipotalámicas causadas por el patógeno, mas no a desarreglos endocrinológicos directamente asociados a la parasitosis.

Un caso interesante de mencionar en esta sección es el de la castración parasitaria. Consiste en que un parásito modifica las características sexuales secundarias de su hospedero y también su comportamiento. El caso que mejor se conoce es el de los crustáceos parásitos del orden de los Rizocéfalos (11), en que una larva penetra a un cangrejo macho susceptible y crece en su interior

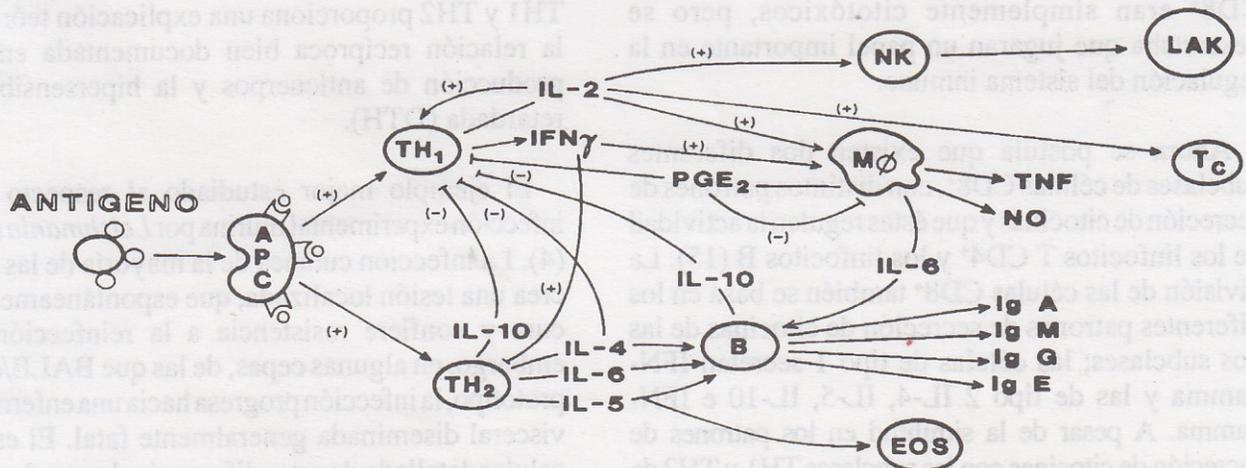
ramificándose. Esta parasitosis ocasiona que el cangrejo macho se feminice en sus caracteres sexuales secundarios, como el tamaño y forma de sus palpos y caparazón, a pesar de que sus gónadas no se atrofian directamente como consecuencia de la infección. Además, el patógeno forma una estructura externa con órganos sexuales muy parecida a los sacos con huevecillos en el abdomen de las hembras. El animal macho parasitado cuida de esta bolsa como lo hacen las hembras y frecuenta zonas favorables al crecimiento de los huevecillos, lo que es una modificación del comportamiento habitual del hospedero macho.

### 3. FACTORES INMUNOLOGICOS EN EL CONTROL DE LAS PARASITOSIS.

La mayor parte de las vacunas utilizadas con éxito en la actualidad se supone actúan al inducir anticuerpos neutralizantes, fijadores del complemento u opsonizantes de patógenos virales o bacterianos. Se considera incluso la capacidad de inducir la producción de anticuerpos como uno de los parámetros importantes para evaluar la efectividad de una nueva vacuna. Sin embargo, muchos de los patógenos más comunes no son vulnerables *in vivo* al ataque de los efectores humorales aislados. La protección en estos casos requiere la participación de la inmunidad mediada por células para el reclutamiento y estimulación de células que, ya sea solas o en combinación con los anticuerpos, destruyen al patógeno.

A pesar de los esfuerzos que se han realizado al respecto, todavía no existen vacunas eficaces contra la mayoría de las muchas enfermedades parasitarias humanas (2). La única excepción sería la malaria, contra la que ya se creó una vacuna sintética, cuya efectividad ha ocasionado grandes controversias (2).

De los estudios en modelos animales se desprende que los linfocitos T y las citocinas que producen desempeñan un papel importante en el desarrollo de una infección parasitaria, en términos tanto de la inmunidad protectora, como de la inmunopatología resultante. De particular relevancia es el descubrimiento de que diferentes infecciones parasitarias, en el contexto de distintas bases genéticas de los hospederos, pueden desencadenar respuestas polarizadas de las subclases de linfocitos T ayudadores (4), también llamados linfocitos T CD4<sup>+</sup> por presentar en su superficie el receptor CD4<sup>+</sup>. Día a día se aumenta el conocimiento acerca de la intrincada red de interacciones celulares mediada por citocinas (12). El conjunto de citocinas que una subclase de linfocitos T CD4<sup>+</sup> puede sintetizar y que correlaciona con sus propiedades funcionales, sirvió de base para dividirlos; los linfocitos T CD4<sup>+</sup> capaces de producir interleucina-2 (IL-2) e interferón-gamma (IFN-gamma) son llamados células TH1 y aquellos que secretan IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 se denominan células TH2 (4, 13). Las células TH1 estimulan preferencialmente la inmunidad celular, mientras que las TH2 la inmunidad humoral (Fig 1).



Esquema de interacciones de las subclases de linfocitos T CD4<sup>+</sup> TH1 y TH2. Las flechas punteadas indican un efecto estimulador y las romas un inhibitorio. Abreviaturas: APC: célula presentadora de antígeno; NK: célula citotóxica natural; LAK: linfocito activado por citocinas; Tc: linfocito T citotóxico; Mφ: macrófago; B: linfocito B; EOS: eosinófilo; IL: interleucina; IFN: interferón; PGE: prostaglandina E; TNF: factor de necrosis tumoral; NO: óxido nítrico; Ig: inmunoglobulina. (Tomado de Cox y Liew, 1992 (14))

El tipo de citocinas que se producen por los linfocitos T CD4<sup>+</sup> en respuesta a la infección parasitaria es crucial, pues de él depende en gran medida el control posterior de la infección o la promoción de la enfermedad (4). Las primeras etapas de la confrontación de las células efectoras con el parásito son de gran importancia, pues de ellas depende qué subclase de células T se verá preferencialmente activada. Se han realizado estudios diversos para entender cómo es que se da esta activación preferencial de una subclase u otra y se sabe que aunque todas las citocinas juegan un papel importante, sólo son dos las que *in vivo* pueden desviar la inmunidad hacia uno o el otro tipo; el IFN-gamma favorece la diferenciación de las células TH1, mientras que la IL-4 estimula a las TH2 (13). Es importante recalcar que la activación de una subclase de linfocitos T CD4<sup>+</sup> conduce a una autoestimulación de las células que participan, mientras que inhibe la capacidad de activación celular, de síntesis de citocinas y de respuesta a las mismas de la otra subclase (Fig 1). Esta regulación cruzada puede ser importante para determinar la supervivencia del parásito (14).

Los linfocitos T citotóxicos o CD8<sup>+</sup> parece que también desempeñan un papel efector/regulatorio en la inmunidad contra los parásitos y la inmunopatología, pero apenas recientemente se comienzan a comprender los mecanismos que subyacen a su activación y funciones. Se había pensado hasta hace poco tiempo que los linfocitos T CD8<sup>+</sup> eran simplemente citotóxicos, pero se descartaba que jugaran un papel importante en la regulación del sistema inmune.

Ahora se postula que existen dos diferentes subclases de células CD8<sup>+</sup>, con distintos patrones de secreción de citocinas y que éstas regulan la actividad de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y los linfocitos B (15). La división de las células CD8<sup>+</sup> también se basa en los diferentes patrones de secreción de citocinas de las dos subclases; las células de tipo 1 secretan IFN-gamma y las de tipo 2 IL-4, IL-5, IL-10 e IFN-gamma. A pesar de la similitud en los patrones de secreción de citocinas con las subclases TH1 y TH2 de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, no se ha establecido formalmente una correlación entre ambos tipos celulares. La relación que se ha encontrado hasta ahora es más indirecta; se lleva a cabo mediante la regulación de la producción de IgE

por parte de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> (15). Hay células CD8<sup>+</sup> supresoras específicas para la producción de IgE, pero su agotamiento causa efectos más complejos que simplemente reducir la ocurrencia de este isotipo. Se supone que las células CD8<sup>+</sup> inhiben sobre todo a los linfocitos T CD4<sup>+</sup> TH2, pero también en menor grado a los TH1 (15). Aunque todavía no se conocen bien las interacciones que determinan el desenlace de una infección, sí se supone que las células CD8<sup>+</sup> ejercen una influencia importante en las etapas tempranas de la confrontación hospedero/parásito y en el curso de la infección. Además, se tienen datos que indican que las células CD8<sup>+</sup> reducen notablemente el crecimiento intracelular de patógenos como *Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes* y *Mycobacterium tuberculosis* mediante mecanismos citotóxicos clásicos.

Como se perfila en los incisos anteriores, la clasificación tradicional de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> como células efectoras y los linfocitos T CD8<sup>+</sup> como reguladoras parece no ser cierta, pues ambos subtipos celulares pueden simultáneamente expresar ambas actividades. Incluso, en algunos casos, estas actividades están mediadas por las mismas citocinas.

En el caso particular de la inmunidad contra los parásitos, el hecho de comprender más a fondo la compleja red de regulación de los distintos subtipos celulares ha ayudado a explicar algunos de los fenómenos más comúnmente encontrados en las infecciones. La regulación cruzada de las células TH1 y TH2 proporciona una explicación teórica de la relación recíproca bien documentada entre la producción de anticuerpos y la hipersensibilidad retardada (DTH).

El ejemplo mejor estudiado al respecto es la infección experimental murina por *Leishmania major* (4). La infección cutánea de la mayoría de las cepas crea una lesión localizada, que espontáneamente se cura y confiere resistencia a la reinfección. Sin embargo, en algunas cepas, de las que BALB/c es el prototipo, la infección progresa hacia una enfermedad visceral diseminada generalmente fatal. El estudio celular detallado de estas diferencias ha conducido al planteamiento de que en general, la resistencia correlaciona con una fuerte respuesta de células TH1, mientras que la susceptibilidad con una de las TH2. Los linfocitos T CD4<sup>+</sup> de animales BALB/c

susceptibles contienen niveles significativos de RNA mensajero (mRNA) de IL-4, mientras que muy poco mRNA de IFN-gamma. Por otro lado, las células de animales C57/BL6 y BALB/c tratados con anticuerpos anti-CD4<sup>+</sup>, que eliminan temporalmente este tipo celular, contienen altos niveles de mRNA de IFN-gamma, y nada del mRNA de IL-4. El estado inmune de los animales en el momento de la infección primaria, que involucra la distinta capacidad de respuesta y activación de todos los subtipos celulares es determinante para el curso de la enfermedad. Se concluye que una enfermedad que progresa a la curación está acompañada de una fuerte respuesta de DTH y pocos anticuerpos (respuesta de tipo celular o TH1), mientras que el curso de la enfermedad en los animales susceptibles está relacionado con altos niveles de anticuerpos, sobre todo IgE, y baja reactividad de DTH (respuesta humoral o TH2). Actualmente se investiga cómo es que los parásitos modulan la respuesta inmune a este nivel tan complejo. No se sabe aún qué características del antígeno, o de la manera en que las células presentadoras de antígenos (APC) lo procesan y después presentan a las células efectoras, o qué interacciones entre los distintos subtipos celulares determinen el curso final de una respuesta inmune, pero el estudio de la manera en que los parásitos sesgan la respuesta hacia uno o el otro tipo ha ayudado a ir aclarando el panorama.

## CONCLUSION

Los estudios de las interacciones hospedero/parásito han generado gran cantidad de datos interesantes en diversas áreas de la investigación biomédica. El enfoque multidisciplinario que se ha empleado en este campo ha ido formando un interesante cuerpo de datos que presentan una visión más integral de los organismos como un todo en donde las partes están íntimamente ligadas entre sí. Falta mucho, desde luego, para entender las minucias de las interacciones de los sistemas corporales tanto dentro del hospedero, como de éste con el parásito, pero se ha llegado a generalizaciones importantes. Es necesario de cualquier modo recordar que las generalizaciones no deben ser tomadas como dogmas, pues esto entorpece el avance del conocimiento en cualquier campo. Por ejemplo, los estudios realizados con *Taenia crassiceps* han arrojado resultados que contradicen algunas de las generalizaciones comúnmente aceptadas. Esto no significa que las generalizaciones estén totalmente erradas, como tampoco que los trabajos con este céstodo lo estén, sino que es un recordatorio de que la naturaleza se caracteriza tanto por su repetición de esquemas básicos, como por su constante introducción de novedad particular en los mismos. Buscando puntos de unión de los mecanismos aparentemente diferentes es como se logrará armar un cuadro global del funcionamiento de los procesos complejos.

## REFERENCIAS

1. Wood K J (1992). Tolerance to alloantigens. En *The molecular biology of immunosuppression*, Editor: Thomson, A.W. John Wiley and Sons Ltd, pp 81-104.
2. Rubio Godoy M (1994). Inmunoparasitología. *Bol Educ Bioq (México)*, (1994) 13: 111-120.
3. Wakelin D (1990). Genetic control of predisposition to helminth infection. En *Immune recognition and evasion: Molecular aspects of host-parasite interactions*. Editores: Van der Ploeg, L.H., Cantor C.R. y Vogel, H.J. Academic Press, Inc., pp. 61-73.
4. Sher A y Coffman R L (1992). Regulation of immunity to parasites by T cells and T cell-derived cytokines. *Ann Rev Immunol* 10:385-409.
5. Scitutto E, Díaz ML, Valdez F, Montoya RM, Govezensky, T, Lomelí C y Larralde C (1991). Murine *Taenia crassiceps* cysticercosis: H-2 complex and sex influence on susceptibility. *Parasitol Res* 77: 243-246.
6. Grossman C J (1984). Regulation of the immune system by sex steroids. *Endocr Rev* 5 (3): 435-503.
7. Ahmed SA, Penhale W J y Talal N (1985). Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action. *Am J Pathol* 121(3): 531-551.
8. Schuur A H W M y Verheul H A M (1990). Effects of gender and sex steroids on the immune response. *J Steroid Biochem* 35(2): 157-172.
9. Huerta L, Terrazas L I, Scitutto E y Larralde C (1992). Immunological mediation of gonadal effects on experimental murine cysticercosis caused by *Taenia crassiceps* metacestodes. *J Parasitol* 78(3): 471-476.
10. Rubio Godoy M (1994). Inmunosupresión parasitaria: Perfil y trascendencia de la inmunosupresión de ratones parasitados por *Taenia crassiceps*. Tesis de licenciatura. Unidad Académica de los Ciclos Profesional y de Pos-

grado, Colegio de Ciencias y Humanidades de la Universidad Nacional Autónoma de México, México, DF.

11. Rubiliani-Durozoi M, Rubiliani C y Payen G G (1980). Déroulement des gamétogèneses chez les Crabs *Carcinus maenas* (L.) et *C. mediterraneus* Czerniavsky parasités par la Sacculine. *Int J Invert Rep* 2:107-120.

12. Burke F, Naylor MS, Davies B y Balkwill F (1993). The cytokine wall chart. *Immunol Today* 14 (4): 165-170.

13. Coffman R L, Varkila K, Scott P y Chatelain R (1991). Role of cytokines in the differentiation of CD4+ T-cell subsets *in vivo*. *Immunol Rev* 123: 189-207.

14. Cox F E G y Liew F Y (1992). T-cell subsets and cytokines in parasitic infections. *Immunol Today* 13(11):445-448.

15. Kemeny D M, Noble A, Holmes B J y Díaz-Sánchez D (1994). Immune regulation: a new role for the CD8+ T cell. *Immunol Today* 15(3): 107-110.

REFERENCIAS

6. Grossman C J (1984). Regulation of the immune system by sex steroids. *Frontier Rev* 7 (3): 433-503.

7. Alimonda A, Tschopp W y Tschopp W (1985). Sex hormones, immune response, and autoimmune disease. *Mechanisms of sex hormone action. Ann NY Acad Sci* 453: 231-251.

8. Schinus A H W III y Verheul H A M (1990). Effects of gender and sex steroids on the immune response. *J Steroid Biochem* 38(2): 157-172.

9. Huetel J, Tetzner J, Schinus A H y Lantelle C (1993). Immunological mediation of gonadal effects on experimental murine cysticercosis caused by *Parvulus evanescens* metacercariae. *J Parasitol* 78(3): 471-476.

10. Rubio Godoy M (1994). Inmunosupresión parasitaria: Fertil y trascendencia de la inmunosupresión de ratones parasitados por *Taenia crassiceps*. Tesis de licenciatura. Universidad Académica de los Ciclos Profesional y de Pos-

1. Wood K J (1992). Tolerance to allografts. In: *The molecular biology of immunoregulation*. Editor: Thomson A W. John Wiley and Sons Ltd, pp 81-104.

2. Rubio Godoy M (1994). *Immunopatología del Edo Bio (México)* 1994: 111-120.

3. Wasilko D (1987). Genetic control of predisposition to helminth infection. In: *Immune recognition and evasion: Molecular aspects of host-parasite interactions*. Editors: Van der Plighe L H, Cantor E y Vogel H. Academic Press, Inc, pp 61-73.

4. Sier A y Coffman R L (1992). Regulation of immunity to parasites by T cells and T cell-derived cytokines. *Ann Rev Immunol* 10:385-408.

5. Santos Díaz M L, Valdez F, Montero R M, Góvarensky T, Lantelle C y Lantelle C (1991). Murine *Taenia crassiceps* cysticercosis: H-2 complex and sex influence on susceptibility. *Parasitol Res* 77: 243-246.

## XXII TALLER DE ACTUALIZACION BIOQUIMICA

Se les informa a todos los profesores de bioquímica y ciencias afines de las universidades del país, que la "3a Semana de Educación Bioquímica", se realizará del 13 al 18 de agosto de 1995, en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí en la ciudad de San Luis Potosí, S L P. El IV Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A C y el XXII Taller de Actualización Bioquímica, se desarrollarán en forma seriada. Es importante su participación.

Para mayores informes sobre el Taller favor de dirigirse a los miembros del Comité Organizador:

Sara Morales o Federico Martínez, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM. FAX: 616-24-19 y al Apdo Postal 70-159, CP 04510 y en San Luis Potosí con Beatriz J Velasquez o Bertha M Ramírez Andrade, al FAX: 91-48-17-69-76

### DEL BUEN DECIR (5)

1. **ACTIVAR, INACTIVAR.** En la actualidad se utiliza "encendido" y "apagado" para indicar que un gen ha sido accionado en un sentido o en otro por un mecanismo de regulación. Su equivalente en inglés es "switched-on" y "switched-off". Debe decirse que la función del gen ha sido activada (o inactivada) por un regulador X.

2. **CORAZON, CENTRO, NUCLEO.** El vocablo inglés "core" proviene del latín *cor*, corazón. Se utiliza para significar la parte central o importante de algo, como el núcleo de una proteína.

3. **ELABORADO, COMPLICADO, ESPECIALIZADO.** En lugar de estos vocablos se está utilizando "sofisticado" que significa adulterado, falsificado con sofismas (del latín *sophisma*, y éste del griego *σοφισμα*).

4. **FRASCO.** La palabra "vial" proviene del inglés medieval y no significa otra cosa que frasco pequeño para contener líquidos. En castellano, vial se refiere a vía (de comunicación).

5. **RIGUROSO(A), ESTRICTO(A).** Las condiciones de tratamiento de los ácidos nucleicos se consideran en algunos casos como rigurosas o estrictas ("strin-gent", del latín *stringens*), o laxas, según el caso.

**Nota.** Aparecerá siempre en primer lugar el uso correcto de una palabra en mayúsculas y el uso incorrecto actual entrecomillado. La correspondencia puede ser dirigida a: COMISION DE DEFENSA DEL LENGUAJE BIOQUIMICO, APDO POSTAL 70-600, 04510 México, D F, o comunicarse directamente con los miembros de la comisión (W Hansberg, H Hernández y A Huberman).

### UN LOGRO MAS...

Una de las metas que se plantearon desde los primeros números por los entonces editores del Boletín de Educación Bioquímica, fue la de contar con la aceptación de aquellos que a nuestro juicio era el público adecuado, asimismo con una publicación que tuviera las cualidades que deseábamos poner en manos de nuestros lectores, de ser responsables de que el BEB tuviera carta de naturalización y no fuese algo efímero, que además se contara con el registro de la Comisión Calificadora de Publicaciones Periódicas y Revistas Ilustradas, dependiente de la Secretaría de Gobernación que con ello fuera aceptada como una revista de difusión científica.

Poco a poco estas propuestas se han ido cumpliendo, tenemos lectores que aprecian el nuevo número del BEB y por opiniones de unos de ellos, algunos de los artículos que han aparecido en el BEB son de interés para su desarrollo académico. Después de los azares y pesares se ha podido alcanzar la regularización total de los números atrasados; desde hace varios años contamos con el número del ISSN y ahora queremos participarles que otra de nuestras metas se está cumpliendo: a partir del presente número y con apoyo en los logros antes mencionados, el BEB, ante las gestiones realizadas en el Centro de Información Científica y Humanística de la Universidad Nacional Autónoma de México, queda incluida en la Base de Datos PERIODICA (Indice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias) que se encuentra a disposición de los usuarios de habla hispana en forma impresa y en forma electrónica, tanto en línea como en discos compactos.

*Yolanda Saldaña Balmori*  
*Presidenta de la Asociación*  
*Mexicana de Profesores de Bioquímica.*

## ASOCIACION MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUIMICA, AC

### IV CONGRESO

Por este conducto se invita a todos los profesores de bioquímica y ciencias afines a presentar el producto de su trabajo académico en el área docente, en el **IV CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, AC**, que se realizará los días 13, 14 y 15 de agosto de 1995, en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, durante la

#### TERCERA SEMANA DE EDUCACION BIOQUIMICA.

El tema central del congreso es **LA EXPERIENCIA DOCENTE**, dividido en las siguientes áreas:

1. Diseño curricular: planes y programas de estudio
2. Proceso enseñanza-aprendizaje
3. Técnicas de enseñanza
4. Comparación de la enseñanza en diferentes carreras
5. Prácticas de laboratorio
6. Técnicas de evaluación
7. Perspectivas
8. Enseñanza extracurricular
9. Otros

La presentación del resumen se deberá hacer dentro del recuadro que se anexa, sin rebasar los márgenes, utilizando máquina eléctrica o computadora con letra tipo Courier 12. El título deberá ir a mayúsculas en el rectángulo superior; en el siguiente deberá ir el o los nombres de los autores, institución, ciudad y país a mayúsculas y minúsculas y en el rectángulo inferior el resumen. Le pedimos cuidar su presentación y ortografía, pues de lo contrario no se podrá incluir en las memorias que se elaborarán en ocasión del congreso. El original de su trabajo no deberá tener borrones ni tachaduras y se enviará, sin doblar, junto con tres copias. No se aceptan envíos por fax.

Su correspondencia deberá dirigirse a:

Ricardo Santiago Díaz, Secretario-Tesorero, Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, AC, Apartado Postal 70-281, Coyoacán, 04510, México, D F.

o a: Yolanda Saldaña Balmori, Presidenta, Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, AC, Apartado Postal 70-281, Coyoacán, 04510. México, D F o al Departamento de Bioquímica Facultad de Medicina, UNAM, con teléfono: 623-21-68

La fecha límite para la entrega de los resúmenes será el **15 de junio** del presente.

Las cuotas de inscripción al congreso son de N\$250.00, para los socios e incluye la renovación de su membresía por el año de 1995, su participación en el congreso y la suscripción al Boletín de Educación Bioquímica 1995, y para los no socios es de N\$300.00 e incluye su participación en el congreso y la suscripción al Boletín de Educación Bioquímica 1995. Su pago deberá realizarse con un depósito a la **cuenta No 1153813-9 de Bancomer** y enviarnos al fax número (525) 616-2419 una copia del comprobante o junto con su resumen.

Si su pago lo realiza después del 15 de junio, el costo es de N\$350.00 para los socios y de N\$400.00 para los no socios.

Para la mejor organización del congreso, le pedimos que cuando envíe su resumen, nos proporcione los siguientes datos:



**IV Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, AC**  
**Agosto 13, 14 y 15 de 1995**  
**Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí**

**A. Datos personales:**

Nombre \_\_\_\_\_

Domicilio \_\_\_\_\_

Ciudad \_\_\_\_\_ Estado \_\_\_\_\_ País \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_ Fax \_\_\_\_\_

Institución en que labora: \_\_\_\_\_

B. Compromiso docente: ( ) Profesor titular, ( ) Profesor adjunto, ( ) Instructor de prácticas,  
 ( ) Otro ¿Cuál? \_\_\_\_\_

C. ¿Es miembro de la Asociación? Sí ( ), No ( ).

D. ¿Es suscriptor del BEB? Sí ( ), No ( ).

E. Area de su trabajo: ( ) 1, ( ) 2, ( ) 3, ( ) 4, ( ) 5, ( ) 6, ( ) 7, ( ) 8 o ( ) 9.

F. Forma en que desee hacer su presentación: ( ) Oral, ( ) Cartel, ( ) Indistinto.

Firma \_\_\_\_\_

**A LOS LECTORES DEL BOLETIN  
 DE EDUCACION BIOQUIMICA**

**✉ DE NUESTROS LECTORES ✉**

**DONATIVO ANUAL 1995**

El BEB entra en su décimo cuarto año de publicación y debido a las condiciones económicas imperantes en México, nos permitimos solicitarles de la manera más atenta, el envío de un donativo extracuotas de N\$ 100.00 (Cien nuevos pesos) o bien \$ 20.00 US dólares, que hará posible continuar con la elaboración y distribución del volumen XIV de nuestro Boletín.

El donativo, puede hacerse mediante un depósito bancario a la cuenta número **1153813-9 de Bancomer**, o de un giro bancario a nombre de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A C.

En espera de su comprensión y colaboración aprovechamos para enviarles un cordial saludo.

Atentamente  
 El Comité Editorial

Mucho agradeceré se dé a conocer la siguiente fe de erratas que aparece en el trabajo publicado en el BEB Vol. 11 números 1, 2, 3 y 4.

DICE	DEBE DECIR	PAGINA
1. celebradas	celebrados	22
2. mesénquina	mesénquima	23
3. ésta	éste	23
4. condicionados	aconicionados	23
5. ,es	:Es	23

Agradezco de antemano la consideración a la presente.

Atentamente

*Oscar Ramírez Toledano*  
 Departamento de Bioquímica  
 Centro de Investigación y de  
 Estudios Avanzados del IPN

## INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DEL

### BOLETIN DE EDUCACION BIOQUIMICA

El BEB es una revista dedicada a la divulgación de temas interesantes y relevantes en el campo de la Bioquímica y de áreas afines. Está dirigido a profesores y estudiantes, por lo que se sugiere que la presentación de los trabajos se ajuste a sus lectores y sea clara y explícita. Serán bienvenidas las contribuciones en forma de artículos de revisión y otras comunicaciones. Se solicita a los autores se ajusten a los siguientes lineamientos para facilitar la labor editorial:

#### I. ARTICULOS DE REVISION

- 1) El artículo deberá enviarse en un disco flexible de 5 1/4 pulgadas de 365 KB de capacidad, escrito en el procesador de textos "Word 5" o "Write", sin ningún formato y con una extensión máxima de 18,000 caracteres. Este deberá ir acompañado de dos impresiones del artículo en el que se marcarán en color las palabras o líneas que deban ir en *cursivas* o **negritas**, así como todas las anotaciones necesarias. En el caso de no tener acceso a este procesador, el manuscrito podrá enviarse mecanografiado, con una extensión que no exceda de 12 cuartillas escritas a doble espacio (27 renglones por cuartilla y 70 golpes por renglón).
- 2) Se deberá incluir un resumen en idioma español y un abstract en inglés, de más o menos diez renglones, que irán seguidos por conjuntos de tres a seis palabras clave.
- 3) Se sugiere un máximo de quince referencias, tanto específicas como de lecturas recomendadas, numeradas en el texto de forma progresiva conforme vayan apareciendo. Cada una debe contener: nombres de los autores, año de publicación entre paréntesis, título del artículo, nombre de la revista, número del volumen en *cursivas* y antecedido por dos puntos el número de la primera y última páginas, de acuerdo con lo que se muestra en el siguiente ejemplo:

Miller, C O (1982) Cytokinin Modification of Mitochondrial Function. *Plant Physiol* 69: 1274-1277.

Los libros deberán citarse de la siguiente forma:

Larckins, B A, Pearlmutter, N L y Hukman, W J (1979) The mechanism of zein synthesis and deposition in protein bodies of maize endosperm. En *The Plant Seed. Development, Preservation and Germination*, Editores: Rubenstein, I; Phillips, R L; Green, C E y Gengenbach, B G. Academic Press. New York. pp 49-55

- 4) Se aceptarán como máximo seis figuras o tablas, las cuales deberán estar dibujadas sobre papel albanene con tinta china o presentarse como fotografías en blanco y negro sobre papel brillante, cuya localización deberá

estar señalada en el texto. La limitación en el número de figuras, de tablas y de referencias, obliga a los autores a que se seleccionen aquellas que sean realmente importantes e informativas. Las figuras se deberán numerar con arábigos y las tablas con romanos. Las leyendas y los pies de figuras se deberán adicionar en una hoja aparte. Se deberá considerar que las figuras y las tablas se reducirán de tamaño, aproximadamente a la mitad o a un cuarto de las dimensiones de una hoja carta, las letras y números más pequeños no deben ser menores a los dos milímetros.

- 5) Se deberá evitar hasta donde sea posible los pies de página. Las abreviaturas poco comunes que se utilicen en el texto deberán enlistarse en la primera página.

#### II. OTRAS COMUNICACIONES

- 1) El tema de las otras comunicaciones puede ser muy variado; desde resúmenes de artículos interesantes, relevantes o significativos, información de tipo general, avisos de reuniones académicas y cursos, bolsa de trabajo, etc.
- 2) El contenido deberá ser desarrollado en forma resumida y de una manera explícita.
- 3) El trabajo deberá enviarse igual que como se especifica en el inciso I-1.
- 4) Se aceptarán un máximo de dos referencias incluidas entre paréntesis en el texto. En casos de que se juzgue necesario se podrá incluir una figura o una tabla.

**Los manuscritos serán leídos por dos revisores, uno de ellos familiarizado con el tema y el otro ajeno al mismo. Las correcciones y sugerencias así como las pruebas de página se comunicarán al primer autor.**

**Los discos y las dos copias de los manuscritos se deberán enviar al Boletín de Educación Bioquímica, Apdo Postal 70-281, México 04510, D F, o bien a través del corresponsal del BEB en su localidad.**

BEB 95 Vol 14 Núm 1 Marzo de 1995

## CONTENIDO

### EDITORIAL

SOBRE LA FORMACION DE LOS MEDICOS DEL  
PRESENTE Y DEL FUTURO

Jaime Mas Oliva ..... 3

### ARTICULOS

MECANISMOS DE EVASION DE LA RESPUESTA  
INMUNE POR PARASITOS

Jorge Morales Montor ..... 5

VITAMINAS ANTIOXIDANTES: BIOQUIMICA,  
NUTRICION Y PARTICIPACION EN LA  
PREVENCION DE CIERTAS PATOLOGIAS

César G Fraga y Patricia I Oteiza ..... 12

SUSCEPTIBILIDAD A LA INFECCION  
PARASITARIA

Miguel Rubio Godoy ..... 18

### OTRAS COMUNICACIONES

XXII TALLER DE ACTUALIZACION BIOQUIMICA .. 25

DEL BUEN DECIR (5) ..... 25

UN LOGRO MAS... ..... 25

ASOCIACION MEXICANA DE PROFESORES DE  
BIOQUIMICA, AC. IV CONGRESO ..... 26

A LOS LECTORES DEL BOLETIN DE  
EDUCACION BIOQUIMICA. DONATIVO ANUAL  
1995 ..... 27

DE NUESTROS LECTORES ..... 27

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES  
DEL BOLETIN DE EDUCACION BIOQUIMICA..... 31