



## Interacciones hospedero-parásito

María del Pilar Chaves Agudelo, Angélica Knudson Ospina, Oscar Mauricio Valero, Estudiantes Maestría de Infecciones y Salud en el Trópico. Departamento de Salud Pública Carlos, Arturo Alvarez. Docente Ocasional. Departamento de Microbiología. Instituto de Salud en el Trópico. Residente Patología Infecciosa. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

### SUMMARY

The interaction host-parasite plays an important role in the evolution of infectious diseases. This article seeks to analyze this interaction from the point of view of the host, in relation to immune response including the concepts of T1 and T2 responses in front of the microorganism. T1 and T2 responses are clearer in infections like leprosy and its relation to the evolution of the diseases but it isn't clear yet how an individual responds to one or the other which means cure or disease. In *Herpes simplex* infections, although the role of the T1 and T2 responses is not so straight-forward so is the role of some cytokines in the primary infection, latency and reactivation. Finally, in *Cryptococcus neoformans* infections, the immune response with T1 profile is associated with the control of the infections, although the microorganism characteristics are related to the evolution of the infection.

**Key words:** host, parasite, *Herpes simplex*, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium Leprae*.

### RESUMEN

La interacción hospedero-parásito juega un papel importante en la evolución de las enfermedades infecciosas. En este artículo se analiza esta interacción desde el punto de vista del hospedero, es decir de la respuesta inmune incluyendo los conceptos de la respuesta T1 y T2 frente al microorganismo. En infecciones con lepra cada vez es más claro el papel de la respuesta T1/T2 y su relación con la evolución de la enfermedad, pero falta por esclarecer como un individuo responde con una u otra lo que se traduce en curación ó enfermedad. En las infecciones por *Herpes simplex* aunque no es tan claro el papel de la respuesta T1/T2 si lo es el de algunas citocinas tanto en la primoinfección, latencia y reactivación. Finalmente en las infecciones por *Cryptococcus neoformans*, aunque las características propias del microorganismo se relacionan con la evolución de la infección, la respuesta inmune con perfil T1 se asocia con el control de la infección.

**Palabras Claves:** Hospedero, parásito, *Herpes simplex*, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium Leprae*.

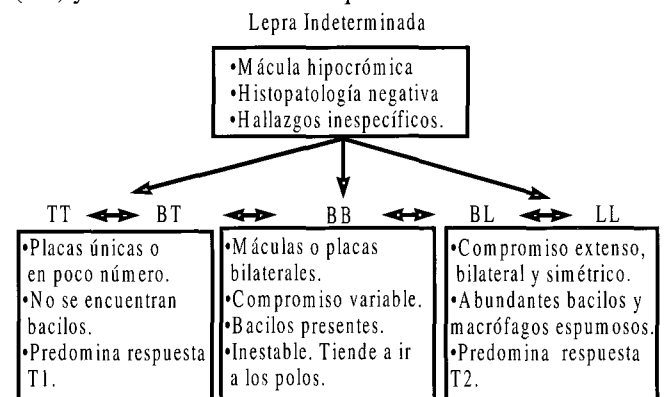
### INTRODUCCIÓN

En la interacción entre los agentes infecciosos y el hombre intervienen factores dependientes del microorganismo, del medio ambiente y del hospedero. Dentro de estos últimos han cobrado importan-

cia, los componentes inmunológico y genético, que en buena parte son determinantes en el curso que tome una infección. Este artículo describirá algunos de dichos factores y su papel en la Lepra, la criptococosis y la infección por el virus *Herpes simplex* Tipo I.

### *Mycobacterium Leprae* y el sistema inmune

El agente causal de la lepra es el *Mycobacterium leprae*, un bacilo ácido alcohol resistente, de crecimiento lento que no ha podido ser cultivado *in vitro* (1,2). La clasificación de la Lepra de acuerdo a la inmunidad fue establecida en 1966 por Ridley y Jopling (2,3). En ella se establecen 2 polos: lepra tuberculoide (TT), lepromatosa (LL) y 3 formas intermedias que son la tuberculosa indeter-



**Figura 1.** Espectro clínico de la Lepra. Lepra tuberculoide (TT). Lepra tuberculoide indeterminada(BT). Lepra dimorfa(BB). Lepra lepromatosa indeterminada(BL). Lepra lepromatosa (LL).

minada (BT), dimorfa (BB) y la Lepromatosa indeterminada (BL) (Figura 1).

Esta variación en el espectro clínico en la lepra se ha relacionado con el balance inmunológico Tipo 1/tipo 2 (T1/ T2) (3). El polo tuberculoide es causado por una fuerte respuesta proinflamatoria dada principalmente por la presencia de citocinas (ILs) del perfil T1, en tanto que en el polo lepromatoso hay un predominio marcado de citocinas del perfil T2 (3,4). Estudios experimentales lograron determinar el predominio de ILs T1 (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF, TGF- $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-12 e IFN- $\gamma$ , IL-18). Por otra parte estas citocinas estaban ausentes en lesiones de pacientes con LL, en las cuales se encontraron aumentadas la IL-4 e IL-10 (T2). Desde el punto de vista clínico se puede evidenciar que en los pacientes con TT o cercanos a este polo, la lepromina (respuesta de inmunidad celular retardada) es positiva, en contraste con los pacientes cercanos al polo lepromatoso, en cuyo caso la prueba es negativa (3,5). Además de la respuesta clínica, la importancia del microambiente de ILs en el tipo y evolución de la enfermedad ha sido confirmada al inyectar IL-2 en lesiones de LL, causando la reactivación de la inmunidad mediada por células con la destrucción aumentada del bacilo (5-7).

Los estados reaccionales en la lepra también han sido asociados a cambios repentinos en el estado inmunológico del enfermo, que llevan al aumento de la muerte de los bacilos, pero a costa del daño severo a los tejidos del hospedero. Los estados reaccionales más frecuentes son el eritema nodoso leproso (ENL) y las reacciones reversas (RR). El ENL que se presenta en pacientes con lepra multibacilar, está mediada por la formación local de complejos inmunes y fijación del complemento. Esta complicación se caracteriza por presentar un patrón T2 aumentado. En el ENL la droga de elección es la talidomida, la cual busca precisamente atenuar en alguna medida la producción aumentada del TNF- $\alpha$ . Las RR por el contrario presentan un patrón T1 que se traduce en un aumento de la inmunidad celular la cual se reduce con el uso de glucocorticoides (6,8,9).

Si bien es clara la relación entre el tipo de citocinas presentes y la forma de presentación de la enfermedad, la diferencia entre la respuesta inmune adecuada que se presenta en la mayoría de infectados que nunca desarrollan la enfermedad y la que se da en los pacientes con TT es menos evidente. En ambos casos la respuesta inmune es de predominio T1, pero en la TT ésta es exagerada y termina ocasionando daño nervioso periférico notable. Se han postulado a los factores genéticos como los responsables en la interacción inicial micobacteria-macrófago para establecer estas diferencias.

La diferencia en la respuesta de los macrófagos, principal célula hospedera del *M. Leprae*, de animales susceptibles y de animales resistentes a infecciones con microorganismos intracelulares, se ha relacionado con un gen denominado *Ity/Lsh/Bcg*. El gen *Bcg* se

ubica en el cromosoma 1 murino, presenta 2 formas alélicas (*Bcg'* y *Bcg<sup>s</sup>*) que confieren protección y susceptibilidad respectivamente a la infección temprana con *M. Leprae murium*, codifica para una proteína transportadora de membrana llamada Nramp (*natural resistance-associated macrophage protein*). Esta proteína tiene una expresión restringida a células del sistema reticuloendotelial, particularmente a macrófagos y se ha postulado que su función es la de concentrar óxido nítrico (NO) y sus derivados dentro del fagolisosoma lo que llevaría a optimizar la capacidad bactericida del macrófago (6,10). Otras posibles acciones del gen *Bcg* y de la proteína Nramp han sido planteadas sobre otras funciones del sistema inmune. Algunas de ellas son: El crecimiento bacteriano en los macrófagos, la formación del granuloma, la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y su eficacia en la presentación de antígenos, la producción de radicales de oxígeno y de nitrógeno, la producción de IL-1, las actividades supresoras del macrófago y el estallido respiratorio (10).

En la lepra humana ha sido postulada la influencia de la proteína Nramp en la respuesta inicial a la micobacteria, que a su vez determinaría el estado de resistencia o susceptibilidad a la infección. La mayoría de individuos que entran en contacto con el *M. leprae* tendrían un nivel adecuado de actividad de la proteína Nramp, con la que lograrían controlar la infección y nunca desarrollarían la enfermedad. Por otra parte, unos pocos individuos que tendrían una actividad defectuosa de Nramp desarrollarían la enfermedad, que iría hacia uno de los polos o permanecería en medio de ellos dependiendo de otras variables, tales como la carga bacilar inicial, el estado inmunológico al momento de la infección y el tipo de HLA que posean. Con relación a este punto se podría decir que la proteína Nramp actúa sobre la inmunidad inespecífica frente a la micobacteria, en tanto que el haplotipo determinaría la naturaleza de la respuesta de tipo específico. En ese sentido apuntan los estudios que señalan cómo individuos que son susceptibles a lepra, si tienen el HLADR3 están más propensos a sufrir la forma TT, en tanto que si poseen el HLA DQ1 tienden a desarrollar formas de lepra más cercanas a la LL. Estos hallazgos llevan a pensar en la activación específica de clones de linfocitos T supresores o activadores de la respuesta inmune que depende de la asociación HLA II - epítipo que se encuentre en el paciente y que incluso puedan ser utilizados como herramientas diagnósticas (6,11).

También ha sido demostrada la necesidad de la presentación de antígenos por la vía del HLA tipo I, para activar clones de linfocitos T (LT) CD8 citotóxicos y CD8 supresores, quienes eliminan las células infectadas ó suprimen la acción antimicobacteriana, respectivamente. Además de lo anterior ha sido establecida la presentación de antígenos micobacterianos por LT con receptor  $\gamma/\delta$  que reconocen moléculas no peptídicas como derivados del prenil pirofosfato y de LT con receptor  $\alpha/\beta$  que interactúan con moléculas CD1. Este tipo de células sólo reconoce lipoarabinomano o ácidos micólicos. La función de estas formas inusuales de presen-

tación de moléculas micobacterianas es desconocida (5,6,12).

A manera de conclusión se puede señalar que el avance en el entendimiento de los complejos mecanismos de patogénesis responsables de los diferentes cuadros clínicos asociados a la lepra permite que surjan nuevas alternativas terapéuticas aplicables a los pacientes con ésta y otras enfermedades en las que intervienen microorganismos intracelulares.

**Herpes simplex Tipo I y sistema inmune**

La infección por **Herpesvirus (HSV)** se manifiesta de forma crónica, latente y recurrente. Puede pasar oculta clínicamente, presentando una latencia pos-infección primaria que tiende a reactivarse de forma tardía (13,14).

Se conocen ocho tipos de Herpesvirus divididos en tres subfamilias, la Alfa herpesvirinae, la Beta herpesvirinae y la Gamma herpesvirinae; el virus **Herpes Simple** tipo 1 (HSV 1) y el tipo 2 (HSV 2) pertenecen a la subfamilia Alfa herpesvirinae. El prototipo de los Herpesvirus es el **HSV** del cual existe una larga lista de genomas mutantes y posee dos serotipos

antigénicos, el *Herpes Simplex* tipo 1 (HSV 1) y el *Herpes Simplex* tipo 2 (HSV 2), cuya acción antigénica se neutraliza de diferente manera y produce síntomas clínicos diferentes. Existe especificidad de especie, el HSV, el hombre es el hospedero natural, aunque también se ha encontrado en otros animales, como en roedores, los cuales son un buen modelo experimental (13,14).

**Primo infección**

Las glicoproteínas (g) de la envoltura, median la unión del virus a la célula y estimulan la respuesta inmune del hospedero. Se han identificado 11 glicoproteínas, seis de las cuales son necesarias para entrar y salir de la célula infectada. Algunas de sus propiedades biológicas son: la gB es requerida para la infectividad al igual que la gD, la cual también induce una potente actividad de anticuerpos (Ac), gC se une a la fracción C3d del complemento, la gE al parecer asociada con la gI, se une a la porción Fc de la Inmunoglobulina (Ig) G, la gG posee antígenos (Ag) específicos, permitiendo la respuesta de Acs que facilita la distinción entre el HSV 1 (gG1) y el HSV 2 (gG2) (15,16).

Para los HSV 1 y 2, el hospedero monta una respuesta inmune tanto específica como inespecífica que involucra a los macrófagos, las células asesinas naturales (NK), los neutrófilos, subpoblaciones específicas de linfocitos T (CD4 y TCD8), el sistema del complemento, Ac específicos e ILs (IL-2, IL-10, IL-6, IL-12, IFN  $\gamma$  y el TNF  $\alpha$ ) (figura 2). Las ILs actúan directa o indirectamente con-

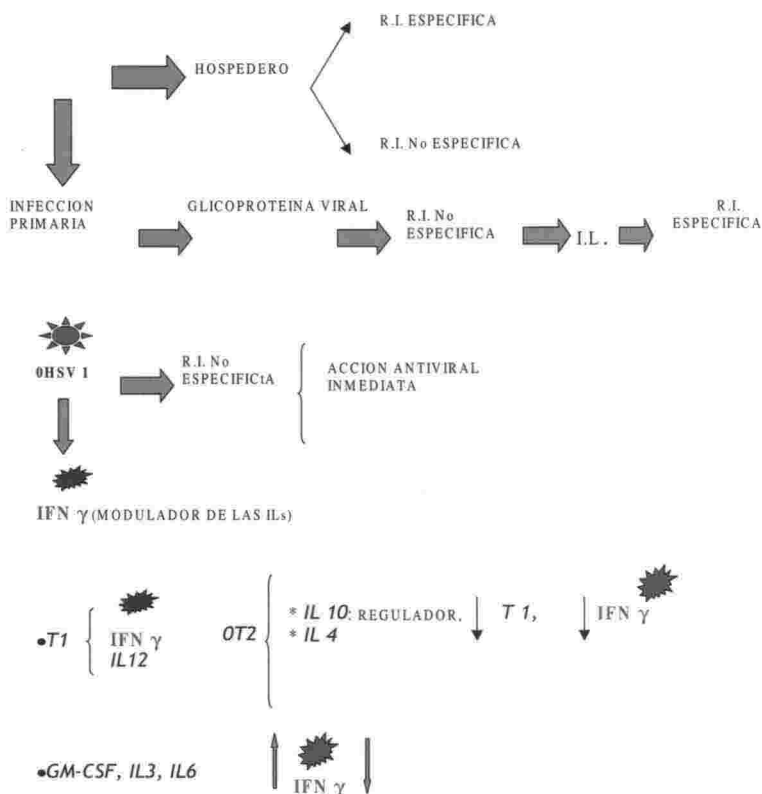


Figura No 2. Herpes virus simplex y respuesta inmune.

trolando la replicación viral y modulando la respuesta de algunas células como los macrófagos. La activación o inactivación experimental de los macrófagos puede disminuir o aumentar la mortalidad (15,17,18)

En la infección primaria no intervienen los Acs y está mediada por la glicoproteínas virales, que estimulan la respuesta no específica, desencadenando la producción de ILs producidas por los macrófagos, las células T y otras células, las cuales pueden actuar directamente o estimular la respuesta específica posterior (19,20). Al parecer un incremento en los Ac contra HSV 1 tiene un efecto protector contra una posible infección por HSV 2 (15). En el ratón la hipersensibilidad retardada se identifica hacia el 4 a 6 día posterior a la primo infección, seguida de linfocitos T citotóxicos y de la aparición de Ig M y G. La respuesta en el humano tiende a ser mas retardada y se desarrolla hacia el día siete a diez (15).

Los Acs específicos y la citotoxicidad mediada por células se correlacionan con la mejoría clínica evidente, principalmente en la infección prenatal. En la respuesta humoral en humanos, se describe una aparición transitoria de Ig M seguida de Ig G y A, las cuales tienden a persistir por largo tiempo. Los Acs neutralizantes aparecen dos a seis semanas posterior a la infección y tienden a persistir durante toda la vida. Al parecer la recurrencia está relacionada con

la inmunidad específica mediada por células y la producción de ILs (15).

El IFN I ( $\alpha\beta$  y  $\gamma$ ) juega un especial papel en la respuesta inespecífica, proporcionando una acción antiviral inmediata, principalmente en la infección del SNC (IFN I  $\alpha$ ), además de ser un importante modulador de las IL. El uso de IFN I en ratones infectados con HSV 1 muestra un efecto protector contra la encefalitis (21,22,23,24). El hospedero inmunocompetente, presenta una rápida expresión de IFN I, principalmente del tipo  $\alpha$ , seguido de una importante expresión de IL-12, lo cual está en favor de una respuesta tipo T1 contra la infección viral. En modelos bovinos, (herpes virus bovino tipo 1), se ha descrito tanto el componente T1 como el T2 (20).

La IL-10 humana, sintetizada por los macrófagos, los monocitos, las células CD4, los queratinocitos y las células B activas, juega un importante papel en la regulación de las células T ayudadoras, al disminuir la respuesta T1. La IL-10, también produce una reducción en la cantidad y frecuencia de liberación de IFN, lo cual no ocurre con la IL-4 quien no afecta la respuesta del IFN al HSV 1. Algunos investigadores concluyen que la IL-10 puede ser usada como regulador endógeno o exógeno en la producción de IFN en respuesta a la infección por HSV 1. La producción de la IL-10 por los macrófagos puede ser inhibida por ella misma bajo una acción autocrina. Se ha informado que el GM-CSF y la IL-3 son capaces de estimular la producción de IFN  $\alpha$  en los monocitos y células productoras de IFN en respuesta a la infección por HSV 1 (25). Al parecer la IL-6 también puede elevar los niveles de IFN I ( $\alpha$  y  $\beta$ ) (26).

### **Estado de latencia**

Se define como una disminución en los niveles virales y una reducción en la transcripción de las proteínas virales. El HSV 1 evade la respuesta inmune a través de la reducción de la expresión de Ag del CMH clase II durante la infección aguda y la interferencia de la expresión del gen de las moléculas de CMH clase I durante el estado de latencia. (17,21). En modelos experimentales, el estado de la respuesta inmune (específica e inespecífica) y el tiempo de la infección juegan un importante papel en la diseminación del HSV 1 al ganglio trigeminal, en el establecimiento de la latencia y en la infección del SNC (27,28).

La respuesta del hospedero ante la infección por HSV 1 y 2 tiene diferencias en cuanto a la presentación en el adulto y el recién nacido (RN). La severidad de la infección en el RN puede estar asociada con la inmadurez de sus mecanismos de defensa, la vía de transmisión del agente viral (viremia vs contaminación por lesiones maternas durante el parto), el tiempo de la infección adquirida, la virulencia del agente, entre otros. Los factores de protección en el RN están definidos por las características de la respuesta inmune del RN y el paso de Acs transplacentarios, aunque éstos no son totalmente protectores. El RN infectado produce Ig M específica

en las primeras tres semanas posterior a la infección, la cual aumenta rápidamente en los primeros dos a tres meses y es detectable a lo largo del primer año de la infección. Se ha visto que los niños infectados tiene una respuesta retardada de los linfocitos en la producción de IFN  $\gamma$  durante el primer mes de vida, lo cual demuestra que en el RN la inmunidad mediada por células y la producción de IL es lenta. La citotoxicidad celular mediada por Acs es un importante componente en la respuesta inmune del hospedero, sin embargo, la población de linfocitos en el RN es menor que en el adulto. El tipo y la cantidad de Acs, así como la madurez de los monocitos y macrófagos en los niños es diferente con respecto al adulto (15).

### **Respuesta inmune al *Cryptococcus neoformans***

El *Criptococo neoformans* es un hongo de distribución mundial y al parecer es ubicuo en la naturaleza (29). Tiene una marcada propensión a infectar personas inmunosuprimidas. Se adquiere por inhalación, causando la infección pulmonar que es el evento patológico inicial. El hongo tiene una predilección especial por las meninges y la meningitis puede ocurrir como una manifestación aislada, o como parte de una infección diseminada. La enfermedad con frecuencia se desarrolla gradualmente, con cefalea, irritabilidad, alteraciones del comportamiento y la memoria. Puede haber fiebre y los signos de irritación meníngea son mínimos o están ausentes. El papiledema y la parálisis del nervio facial son relativamente comunes. La mayoría de las veces hay alteraciones en el líquido cefalorraquídeo. Típicamente hay elevación en la presión de apertura, pleocitosis linfocítica, proteína elevada y disminución en la concentración de glucosa (29).

La respuesta inmune mediada por células T en el pulmón, es de tipo T1, que requiere células T CD4+, CD8+, proteína 1 quimiotáctica de monocitos y MIP1a, para el reclutamiento de leucocitos y "limpiar" el pulmón de *Cryptococcus sp.* Después de la diseminación desde el pulmón, la defensa del hospedero en el sistema nervioso central (SNC), también requiere células T CD4+, IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$  y el reclutamiento de células mononucleares. Los anticuerpos anti CD4 impiden la defensa del hospedero, como se demuestra en los ratones con defectos en las células T CD4+ son susceptibles a la infección (30, 31).

El receptor de quemoquinas CCR-5, no se requiere para el reclutamiento de leucocitos durante la respuesta T1, pero puede jugar un papel importante en el reconocimiento innato de productos microbiales secretados. La deficiencia de CCR-5 previene el reclutamiento de las células mononucleares, solo dentro del cerebro, pero no en el pulmón. En contraste la deficiencia de células T inhibe el reclutamiento de leucocitos, tanto en pulmón como en cerebro, durante la infección por *C. neoformans*. (32). El desarrollo de una inmunidad de células T contra *C. neoformans* es un prerrequisito para la iniciación de una respuesta inflamatoria pulmonar y la limpieza del pulmón de levaduras y el control de la diseminación. El

**Tabla 1. Intenteracción hospedero - *Cryptococcus neoformans*.**

FACTORES FAVORECEDORES PARA EL HONGO	DEFENSA DEL HOSPEDERO
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Termotolerancia</li> <li>◆ Polisacaridos capsulares</li>   <li>◆ Cápsula de Glucoroxilomanan</li> <li>◆ Laccasa y producción de melanina</li> <li>◆ Moléculas de Adherencia</li> <li>◆ Secreción de Productos ( melanina y manitol)</li> <li>◆ Super Oxido dismutasa</li> <li>◆ Proteasas</li>   <li>Fosfolipasas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Respuesta inmune mediada por células T</li>   <li>◆ CD4+, CD8+, Proteína 1 quimiotáctica de monocitos y MIP1 <math>\alpha</math></li>   <li>◆ TNF-<math>\alpha</math>, INF-<math>\gamma</math> Respuesta tipo T1</li> </ul>

reclutamiento de células dentro de los pulmones durante la respuesta inflamatoria incluye los neutrófilos, los eosinófilos, los monocito/macrófagos y los linfocitos (CD4+, CD8+, linfocitos B y NK); tanto el macrófago activado, como los neutrófilos y los linfocitos son capaces de destruir e inhibir el crecimiento de este hongo (31,32).

Los Acs son importantes en el control de la diseminación y de la infección cerebral, en especial el isotipo IgG1 en ratón; ellos estimulan la actividad de los macrófagos, leucocitos y células NK. La respuesta de Acs a la infección es mediada por los isotipos M y G3 que son de bajo poder protectoro (33, 34).

Las citocinas tipo 1 tales como el TNF $\alpha$ , INF $\gamma$  e IL-12, quemoquinas, la IL-18, IL-15 y el GM-CSF son importantes en el desarrollo de una respuesta protectora y de la "limpieza" de hongo del pulmón. In vitro, durante la estimulación antígeno específica y no específica, la proliferación de células T inducida por IL-2 juega un papel esencial en la respuesta en la mixta de linfocitos y en la maduración de células T citotóxicas. La administración de anticuerpos neutralizantes contra TNF (antes del inicio de la infección), atenúa el proceso de inmunidad T dependiente (34,35).

La IL-18 y la IL-12 potencian la actividad fungicida en células de exudado peritoneal, contra *C. neoformans*, induciendo la producción de IFN $\gamma$ , producido por las células NK de una manera sinérgica. Son por lo tanto coadyuvantes en la terapia con otros agentes antifúngicos en el tratamiento de la diseminación severa de pacientes con SIDA (36).

El *C. neoformans*, parece proveer una importante señal para la secreción de IL-15. La IL-15 trabaja en forma conjunta con la IL-2

para una óptima proliferación y actividad anticriptocócica in vitro; tiene actividad microbicida mediada por leucocitos y restablece la actividad anticriptocócica cuando ha sido inhibida la IL-12 (36,37). Las citocinas tipo T2 parecen inhibir la respuesta protectora contra *C. neoformans*.

Un trabajo que evalúa el papel de la IL-4 en la resistencia del hospedero a la infección por *C. neoformans* mostró que el tratamiento con los Acs monoclonales contra IL-4 aumentó la supervivencia en forma significativa de los ratones infectados y redujo la cantidad de hongo en los pulmones y el cerebro, este hallazgo se asoció a un incremento en la producción de IFN $\gamma$  en el pulmón (38). Por otra parte, El óxido nítrico, factor esencial en la defensa por medio de macrófagos, al inhibir de la producción por aminoguanidina en animales infectados aumenta la carga de hongo en los diferentes órganos (39).

Adicionalmente, el principal mecanismo de escape del *C. neoformans* a las defensas del hospedero, es la cápsula, al disminuir la acción de mecanismos como la activación de la vía alterna del complemento y disminución de la fagocitosis (tabla 1) mientras que el hospedero se defiende con una respuesta mediada por CD4. y CD8 (40-47).

En conclusión, se describen tres diferentes interacciones hospedero-microorganismo en las cuales se involucra vías comunes de la respuesta inmune pero con resultados heterogéneos desde el punto de vista de protección, control y manifestaciones clínicas. El conocimiento en detalle de estas interacciones y sus implicaciones permitirá hacer una mejor aproximación a la fisiopatología y por ende orientar hacia nuevas herramientas terapéuticas como lo es la inmunomodulación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Miller RA.** Leprosy (Hansen's Disease). En: Fauci, Braunwald, Isselbacher et al. (Eds); Harrison's *Principles of Internal Medicine*; 14TH Edition. Mc Graw Hill; New York; 1998: 1014-8.
2. **Zuluaga A.** *Lepra*. En: Restrepo, Robledo, Bedoya et al (Eds). Enfermedades Infecciosas; Quinta edición. *Corporación para Investigaciones Biológicas*; Medellín, 1996: 469-72.
3. **Rodríguez G, Orozco L C.** *Lepra*. Bogotá: Instituto Nacional de Salud. 1996.
4. **Alvarez C A, Cortés J A, Peñaranda E, Gómez J E.** El equilibrio T1/T2. Posibilidades de inmunomodulación para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. *Acta Med Colombiana* 1999; 24: 209-19.
5. **Bloom BR, Modlin RL, Salgame P.** Stigma Variations: Observations on suppressors T cells and Leprosy. *Ann Rev Immunol* 1992;10: 453-88.
6. **Choudhuri K.** The immunology of Leprosy; Unraveling an Enigma. *Int J Lepr* 1995; 63: 430-47.
7. **García VR, Uyemura K, Sieling PA, Ochoa MT, Morita CT, Okamura H, et al.** IL-18 Promotes Type 1 Cytokine Production from NK Cells and T Cells in Human Intracellular Infection. *J Immunol* 1999; 162: 6114-21.
8. **Lockwood DNJ.** Steroids in Leprosy Type I (Reversal) Reactions: Mechanisms of Action and Effectiveness. *Lep Rev* 2000; 71(suppl):111- 14.
9. **Little D, Khanolkar-Young S, Coulthart A, Sunnetha S, Lockwood DN.** Immunohistochemical Analysis of cellular infiltrate and gamma interferon, interleukin 12, and inducible nitric oxide synthase expression in leprosy type I (reversal) reactions before and during prednisolone treatment. *Infect Immun* 200; 69: 3413-17.
10. **Ivanyi J.** Molecular Biology of Natural Resistance associated Macrophage Protein. *Parasitol Today* 1994; 10: 416-7.
11. **Dockrell HM, Brahmabhatt S, Robertson BD, Britton S, Fruth U, Gebre N, et al.** Diagnostic assays for leprosy based on T- cell epitopes. *Lep Rev* 2000; 71(suppl): 55- 8
12. **Colston M J.** The cellular and molecular basis of immunity against mycobacterial diseases. *J Appl Bacteriol* 1996;81(suppl): 33-9.
13. <http://www.uct.ac.za/microbiology/cann/335/Herpesviruses.html>
14. **Rawls W E.** Herpes Simplex Virus in Fields BN, Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Third edition. Philadelphia: Lippincott -Raven Publishers; 1996: 2297-330.
15. **Grabowska AM, Jennings R, Laing P, Darsley M.** Immunisation with Phage Displaying Peptides Representing Single Epitopes of the Glycoprotein G Can Give Rise to Partial Protective Immunity to HSV-2. *Virology* 2000; 269: 47-53.
16. **Westra DF, Verjans GM, Osterhaus AD, van Kooij A, Welling GW, Scheffer AJ, et al.** Natural infection with herpes simplex virus type 1 (HSV1) induced humoral and T cell responses to the HSV-1 glycoprotein H:L complex. *J Gen Virol* 2000; 81: 2011-5.
17. **Asanuma H, Sharp M, Maecker HT, Maino VC, Arvin AM.** Frequencies of memory T cells specific for varicella-zoster virus, herpes simplex virus and cytomegalovirus by intracellular detection of cytokine expression. *J Infect Dis* 2000;181: 859-66.
18. **Ahmad A, Sharif-Askari E, Fawaz L, Menezes J.** Innate immune response of the human host to exposure with herpes simplex virus type 1: in vitro control of the virus infection by enhanced natural killer activity via interleukin-15 induction. *J Virol* 2000;74:7196-203.
19. **Babiuk LA, Van Drunen Littel-van den Hurk S, Tikoo SK.** Immunology of bovine herpesvirus 1 infection. *Vet Microbiol* 1996;53:31-42.
20. **Carr DJJ, Veress LA, Noisakran S, Campbell IL.** Astrocyte-Targeted Expression of IFN- $\alpha$ 1 Protects Mice from Acute Ocular Herpes Simplex Virus Type 1 Infection. *J Immunol* 1998;161:4859-65.
21. **Andersen H, Dempsey D, Chervenak R, Jennings SR.** Expression of intracellular IFN-gamma in HSV-1 specific CD8+ T cells identifies distinct responding subpopulations during the primary response to infection. *J Immunol* 2000;165: 2101-7.
22. **Lekstrom-Himes JA, LeBlanc RA, Pesnicak L, Godleski M, Straus SE.** Gamma interferon impedes the establishment of herpes simplex virus type 1 latent infection but has no impact on its maintenance or reactivation in mice. *J Virol* 2000; 74: 6680-3.
23. **Linnavuori K, Hovi T.** Restricted Replication of Herpes Simplex Virus in Human Monocyte Cultures: Role of interferon. *Virology* 1983;130:1-9.
24. **Payvandi F, Amrute S, Fitzgerald-Bocarsly P.** Exogenous and Endogenous IL 10 Regulate IFN  $\alpha$  Production by Peripheral Blood Mononuclear Cells in Response to Viral Stimulation. *J Immunol* 1998;160: 5862-8.
25. **Carr DJ, Campbell IL.** Transgenic expression of interleukin-6 in the central nervous system confers protection against acute herpes simplex virus type-1 infection. *J Neurovirology* 1999; 5: 449-57.
26. **Halford WP, Veress LA, Gebhardt BM, Carr DJJ.** Innate and Acquired Immunity to Herpes Simplex Virus Type 1. *Virology* 1997;236:328-37.
27. **Gale MJr, Katze MG.** Molecular Mechanisms of interferon resistance mediate by viral-directed inhibition of PKR, the interferon-induced protein kinase. *Pharmacol Ther* 1998 78:29-46.
28. **Ellison AR, Yang L, Voytek C, Margolis TP.** Establishment of latent herpes simplex virus type 1 infection in resistant, sensitive and immunodeficient mouse strains. *Virology* 2000; 268: 17-28.
29. **Farrar E.** Infectious diseases , DR $\alpha$  production in CD Rom 1995.
30. **Huffnagle GB, Strieter RM, Standiford TJ, Mc Donald RA, Burdick MD, Kunkel SL, et al.** The role of monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in the recruitment of monocytes and CD4 T cells during a Pulmonary *Cryptococcus neoformans* infection. *J Immunol* 1995;155:4790.
31. **Hill JO, Aguirre KM.** CD4+ T Cell-dependent acquired state of immunity

- that protects the brain against *Cryptococcus neoformans*. *J Immun* 1994;152:2344-50.
32. **Huffnagle Gb, McNeil LK, McDonald RA, Murphy JW, Toews GB, Maeda N, et al.** Cutting edge : role of C-C chemokine receptor 5 in organ-specific and innate immunity to *Cryptococcus neoformans*. *J Immun* 1999; 163: 4642- 6.
  33. **Nussbaum G Yuan R, Casadevall A, Scharff MD.** Immunoglobulin G3 blocking antibodies to the fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*. *J Exp Med* 1996;183:1905-9.
  34. **Yuan R, Casadevall A, Spira G, Scharff MD.** Isotype switching from IgG3 to IgG1 converts a nonprotective murine antibody to *Cryptococcus neoformans* into a protective antibody. *J Immun* 1995; 154:1810-6.
  35. **Huffnagle G, Toews GB, Burdick MD, Boyd MB, McAllister KS, McDonald RA, et al.** Afferent phase production of TNF- $\alpha$  is required for the development of protective T cell immunity to *Cryptococcus neoformans*. *J Immun* 1996; 157: 4529- 36.
  36. **Goldman DL, Casadevall A, Cho Y, Lee SC.** *Cryptococcus neoformans* meningitis en the rat. *Lab Invest* 1996; 75: 759-70.
  37. **Zhang T, Kawakami K, Hossain M, Okamura H, Kurimoto M, Saito A.** Interleukin-12 (IL-12) and IL-18 synergistically the fungicidal activity of murine peritoneal exudate cell against *Cryptococcus neoformans* through production of Gamma Interferon by natural killer cells. *Infec Immun* 1997;65:3594-9.
  38. **Huffnagle GB, Boyd MB, Street EN, Lipscomb MF.** IL-5 is required for eosinophil recruitment, crystal deposition, and mononuclear cell recruitment during a pulmonary *Cryptococcus neoformans* infection in genetically susceptible mice (C57BL/6). *J Immun* 1998;160: 2393-400.
  39. **Kawakami K, Hossain M, Zhang T, Koguchi Y, Xie Q, Kurimoto M, et al.** Interleukin-4 Weakens host resistance to pulmonary and disseminated cryptococcal infection caused by combined treatment with interferon- $\gamma$ -inducing cytokines. *Cell Immun* 1999;197:55-61.
  40. **Kurorama CS, Sugizaqui MF, Peracoli MTS.** Virulence factors in fungi of systemic mycoses. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1998;40(3):125-35.
  41. **Vecchiarelli A, Retini C, Pietrella D, Monari C, Tascini C, Beccari T, et al.** Downregulation by cryptococcal polysaccharide of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1b secretion from human monocytes. *Infect Immun* 1995;29:1919-23.
  42. **Lypovsky M, Gekker G, Hu S, Ehrlich LC, Hoepelman AIM, Peterson PK.** Cryptococcal glucuronoxylomannan induces IL-8 production by human microglia but inhibits neutrophil migration toward IL-8. *J Infect Dis* 1998;177:260-3.
  43. **Syme R, Bruno TF, Kozel TF, Mody C.** The capsule of *Cryptococcus neoformans* reduces T- lymphocyte proliferation by reducing phagocytosis, wich can be restored with U-anticapsular antibody. *Infect Immun* 1999; 67: 4620-7.
  44. **Liu. L, Tewari RP, Williamson PR.** Laccase protects *Cryptococcus neoformans* from antifungal activity of alveolar macrophages. *Infect Immun* 1999; 67: 6034 - 9.
  45. **Wang Y, Casadevall A.** Susceptibility of melanized and nonmelanized *Cryptococcus neoformans* to nitrogen - and oxygen- derived oxidants. *Infect Immun* 1994; 62: 3004 -7.
  46. **Wang Y, Aisen P, Casadevall A.** *Cryptococcus neoformans* melanin and virulence : anism of action. *Infect Immun* 1995; 63: 3131- 6.
  47. **Jimenez-Lucho V, Ginsburg V, Krivan H.** *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, and fungi bind specifically to the glycosphingolipid lactosylceramide (Gal $\beta$ 1-4 Glc $\beta$ 1-1Cer), a possible adhesion receptor for yeasts. *Infect Immun* 1990; 58: 2085 - 90.