



ISSN 1676-7659

Agosto, 2008

*Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
Embrapa Caprinos e Ovinos
Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento*

Documentos 80

On line

Citocinas na Resposta a Endoparasitoses Gastrintestinais em Ruminantes

*Lilian Giotto Zaros
Luiz da Silva Vieira*

Embrapa Caprinos e Ovinos
Sobral, CE
2008

Exemplares desta publicação podem ser adquiridos na:

Embrapa Caprinos e Ovinos

Endereço: Estrada Sobral/Groaíras, Km 04

Caixa Postal: 145

CEP:62010-970

Fone: (0xx88) 3112-7400

Fax: (0xx88) 3112-7455

Home page: www.cnpc.embrapa.br

E-mail (sac): www.cnpc.embrapa.br/sac.htm

Comitê de Publicações da Unidade

Presidente: Lúcia Helena Sider

Secretário-Executivo: Diônes Oliveira Santos

Membros: Alexandre César Silva Marinho, Carlos José Mendes Vasconcelos, Tânia Maria Chaves Campelo, Verônica Maria Vasconcelos Freire, Fernando Henrique M. A. R. Albuquerque, Jorge Luís de Sales Farias, Mônica Matoso Campanha e Leandro Silva Oliveira.

Supervisão editorial: Alexandre César Silva Marinho

Revisão gramatical: Carlos José Mendes Vasconcelos

Normalização bibliográfica: Tânia Maria Chaves Campelo

Editoração eletrônica: Alexandre César Silva Marinho

1ª edição on line

Todos os direitos reservados

A reprodução não-autorizada desta publicação, no todo ou em parte, constitui violação dos direitos autorais (Lei no 9.610).

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Embrapa Caprinos e Ovinos

Zaros, Lilian Giotto.

Citocinas na resposta a endoparasitoses gastrintestinais em ruminantes
Por Lilian Giotto Zaros e Luiz da Silva Vieira. – Sobral: Embrapa Caprinos e
Ovinos, 2008.

36 p. : il. color. – (Documentos / Embrapa Caprinos e Ovinos, ISSN 1676-7659
; 80).

Sistema requerido: Adobe Acrobat Reader.

Modo de acesso: www.cnpc.embrapa.br/publicacao.htm

1. Ruminante. 2. Nematódeo gastrintestinal. I. Vieira, Luiz da Silva.
II. Embrapa Caprinos e Ovinos. III. Título. IV. Série.

CDD 636.0896965

© Embrapa 2008

Autores

Lilian Giotto Zaros

Bióloga, D. Sc. em Ciência Animal
Bolsista DCR FUNCAP/CNPq/Embrapa Caprinos e
Ovinos
E-mail: lilian@cnpc.embrapa.br

Luiz da Silva Vieira

Med. Vet., D. Sc. em Parasitologia
Embrapa Caprinos e Ovinos
Estrada Sobral/Groaíras, Km 04, Caixa Postal 145
CEP - 62010-970 - Sobral/CE
Fone: (0xx88) 3112-7400
Fax: (0xx88) 3112-7455
E-mail: lvieira@cnpc.embrapa.br

Apresentação

As infecções causadas por nematódeos gastrintestinais são um grande problema em sistemas de produção de ruminantes, principalmente nas regiões tropicais, onde acarretam grandes perdas.

Os autores apresentam os mecanismos de polarização da resposta T_H1 (Linfócitos T *Helper* tipo 1) e T_H2 (Linfócitos T *Helper* tipo 2) e, principalmente, a função das citocinas, proteínas produzidas por estas células e que desempenham essencial papel na resposta às infecções.

O documento aborda uma das estratégias alternativas de controle dessas endoparasitoses, ou seja, o estudo dos mecanismos envolvidos na resposta imune.

Maria Pinheiro Fernandes Corrêa

Chefe-Geral

Embrapa Caprinos e Ovinos

Sumário

| | |
|--|-----------|
| Introdução | 09 |
| Resposta Imune | 11 |
| Resposta Imune T_H1 e T_H2 | 11 |
| Citocinas | 14 |
| Interleucina 2 | 16 |
| Interleucina 4 | 17 |
| Interleucina 12 | 18 |
| Interleucina 13 | 20 |
| Fator de Necrose Tumoral-Alpha (FNF-alpha) | 22 |
| Interferon-Gama (IFN-gama) | 23 |
| Quimiocinas | 25 |
| Proteínas de Atração de Monócitos (MCP) 1 e 2 e Interleucina 8 | 25 |
| MCP-1 e MCP-2 | 26 |
| Interleucina 8 | 27 |
| Considerações Finais | 28 |
| Referências | 29 |

Citocinas na Resposta a Endoparasitoses Gastrointestinais em Ruminantes

Lilian Giotto Zaros

Luiz da Silva Vieira

Introdução

As infecções causadas por nematódeos gastrointestinais são um grande problema em sistemas de produção de ruminantes, principalmente nas regiões tropicais, podendo causar anemia, perda de peso, diminuição do potencial produtivo e reprodutivo, resultando em grandes perdas na produção (LIMA, 1998; BIANCHIN et al., 2007).

Os principais nematódeos parasitas do abomaso de ruminantes domésticos são *Haemonchus* spp., *Ostertagia* spp. e *Trichostrongylus axei*. No intestino delgado, destacam-se *Trichostrongylus colubriformes*, *Cooperia* spp., *Bunostomum* spp., *Strongyloides* spp. e *Nematodirus* spp., e no intestino grosso, os gêneros *Oesophagostomum* spp. e *Trichuris* spp. (RUAS; BERNE, 2007). Recentes pesquisas realizadas na Embrapa Caprinos e Ovinos, no Município de Sobral, CE, mostram que ovinos das raças Dorper, Somalis e Santa Inês, mantidos em caatinga nativa no período chuvoso, apresentam prevalência do gênero *Haemonchus* (90%), seguidos por *Trichostrongylus* (10%) (ZAROS et al., 2008). Em outro estudo, foi constatada maior prevalência de *Haemonchus* (77%) em caprinos originados do cruzamento de machos e fêmeas F1 (½ Anglo-nubiana x ½ Saanen) não aparentados e mantidos em pastagem cultivada, seguido por menor porcentagem de *Trichostrongylus* (23%) (BENVENUTI et

al., 2008). Com relação aos bovinos, foi constatada a prevalência de *Cooperia* spp., seguido por *Haemonchus* spp. e *Oesophagostomum* spp. em animais da raça Nelore do Município de Londrina, PR (BRICARELLO et al., 2008).

O controle dos endoparasitas normalmente é realizado pela administração de anti-helmínticos. Esses tratamentos podem ser ineficazes, de custo elevado e prejudiciais ao rebanho, devido à possibilidade de deixar resíduos na carne, no leite, nas fezes produzidas pelos animais, e assim colocar em risco a saúde humana e/ou contaminação do meio ambiente. Além disso, a administração desses fármacos, sem critério, contribui para rápida seleção de parasitas resistentes aos vermífugos, dificultando o controle efetivo da parasitose (ECHEVARRIA et al., 1996).

Assim, a crescente demanda por níveis reduzidos de drogas nos produtos de origem animal e no ambiente, bem como a possibilidade do desenvolvimento de resistência aos compostos anti-helmínticos, têm levado a necessidade da utilização de estratégias que promovam o uso mínimo de compostos químicos na produção animal (BARGER, 1989; BEH; MADDOX, 1996; GASBARRE, 1997; SONSTEGARD; GASBARRRE, 2001).

Dentre estas alternativas, destacam-se a identificação de genes que influenciam a resistência inata ou adquirida, o estudo dos mecanismos envolvidos na resposta imune e a criação de raças mais resistentes (GASBARRE, 1997; GASBARRE et al., 2001; SONSTEGARD; GASBARRE, 2001; MATIKA et al., 2003), uma vez que a habilidade dos animais em adquirirem e expressarem imunidade contra nematódeos gastrintestinais é controlada geneticamente (BARGER, 1989; GRAY; GILL, 1993; SONSTERGARD; GASBARRE, 2001) e varia substancialmente entre diferentes raças, bem como entre indivíduos de uma mesma raça (STEAR; MURRAY, 1994).

Nesse contexto, o objetivo deste documento é descrever os principais avanços no estudo da resposta imune frente às infecções por nematódeos gastrintestinais, focando os mecanismos de polarização da resposta T_H1

(Linfócitos T *Helper* tipo 1) e T_H2 (Linfócitos T *Helper* tipo 2), principalmente na função das citocinas, proteínas produzidas por estas células e que desempenham essencial papel na resposta às infecções.

Resposta Imune

O sistema imune apresenta mecanismos capazes de proteger o hospedeiro contra um amplo espectro de patógenos infecciosos que variam desde vírus submicroscópios localizados no interior das células, até vermes que podem alcançar de poucos milímetros a diversos metros de comprimento e habitar o intestino do hospedeiro (ZAROS, 2006).

A resposta do hospedeiro a diferentes parasitas pode resultar numa rápida eliminação desprovida de grandes danos, eliminação com danos próprios, além de uma coexistência benigna e até uma ausência de resposta, que permite ao parasita provocar danos severos ou matar o hospedeiro. Para ter sucesso nesta resposta, o hospedeiro deve (1) reconhecer o parasita como estranho, (2) ativar mecanismos efetores que o eliminem ou limitem a possibilidade de indução de injúrias e (3) limitar a ativação de mecanismos efetores que possam causar danos próprios, particularmente aqueles que tenham pouca habilidade em combater ou conter o progresso do parasita (FINKELMAN et al., 2004).

Por esses motivos, mecanismos que unam uma ótima proteção ao hospedeiro com mínima injúria do próprio organismo são necessários para a resposta imune. Nesse contexto, destaca-se a polarização da resposta imune T_H1 e T_H2 (Células T *Helper* 1 e 2), que têm mostrado exercer um importante papel nos efeitos imunorregulatórios em resposta às infecções por nematódeos gastrintestinais.

Resposta Imune T_H1 e T_H2

Os linfócitos derivados do timo, mais conhecidos como células T, têm sido reconhecidos como condutores da resposta imune. Entretanto, distintos subconjuntos dessas células vêm sendo descobertos, constituindo a base

para o entendimento dos mecanismos que controlam a resistência à infecção (ELSE; FINKELMAN, 1998; LIEW, 2002).

Em meados dos anos 70, foi aceito que as células T poderiam ser divididas em dois distintos subconjuntos com base em seus marcadores de superfície: CD4+ e CD8+. Células TCD4+ pareciam ter a função de auxiliar na síntese de anticorpos e no desenvolvimento das células TCD8+, ao contrário destas que tinham a função de lisar células-alvo infectadas por patógenos. Entretanto, no final dos anos 70, foi verificado que a população de células TCD8+ (T citotóxicas) era quem regulava a ativação e o desenvolvimento das células TCD4+ (LIEW, 2002).

Posteriormente, foi mostrado que as células TCD4+ de camundongos poderiam ser subdivididas em 2 subgrupos - T_H1 e T_H2 , com base no seu padrão de produção de citocinas. Mais tarde, esse fato também foi comprovado em células T de humanos. Essas descobertas tiveram impactos imediatos não somente no entendimento da regulação e função das células T, mas também na possibilidade de explicar muitas doenças imunes, além de aplicações terapêuticas (LIEW, 2002).

A consolidação do conceito T_H1 e T_H2 levou à intensa atividade na elucidação de mecanismos de indução, desenvolvimento e regulação desses dois subconjuntos celulares.

Em 1988, Gajewski e Fitch relataram que os produtos das células T poderiam agir como fatores de crescimento autócrinos para posterior expansão dessas células, tão bem como os agentes inibidores recíprocos para o tipo celular oposto. Assim, interleucina (IL)-4 promovia a expansão clonal de células T_H2 e limitava a proliferação de células T_H1 . Contrariamente, interferon-gama (IFN-g) aumentava o crescimento de células T_H1 , mas diminuía o desenvolvimento de T_H2 . Esses estudos mostraram o mecanismo pelo qual as células T_H1 e T_H2 eficientemente regulam a atividade umas das outras (LIEW, 2002).

Entretanto, esses dados não foram suficientes para saber o que poderia iniciar o desenvolvimento de uma célula T_H1 e não de T_H2 , ou quais os

precursores celulares. Assim, em 1990, foi descoberto que IL-4 era essencial para o desenvolvimento de células T_H2 a partir de precursores específicos. Em 1993, Hsieh e Seder mostraram que IL-12 e a ativação do receptor da célula T (TCR) eram necessários para a indução das células T_H1 (ELSE; FINKELMAN, 1998; LIEW, 2002). Estes resultados estabeleceram que as células T_H1 e T_H2 tinham um precursor em comum e que as citocinas presentes no meio, no momento da apresentação do antígeno, são determinantes para o desenvolvimento das linhagens das células T_H (LIEW, 2002; ELSE et al., 1994) (Fig. 1). A ativação de células T_H1 e T_H2 é determinada pelo tipo de patógeno ou antígeno que entra em contato com as células. Acredita-se que os patógenos intracelulares, como bactérias, vírus e protozoários direcionem uma resposta por células T_H1 , enquanto

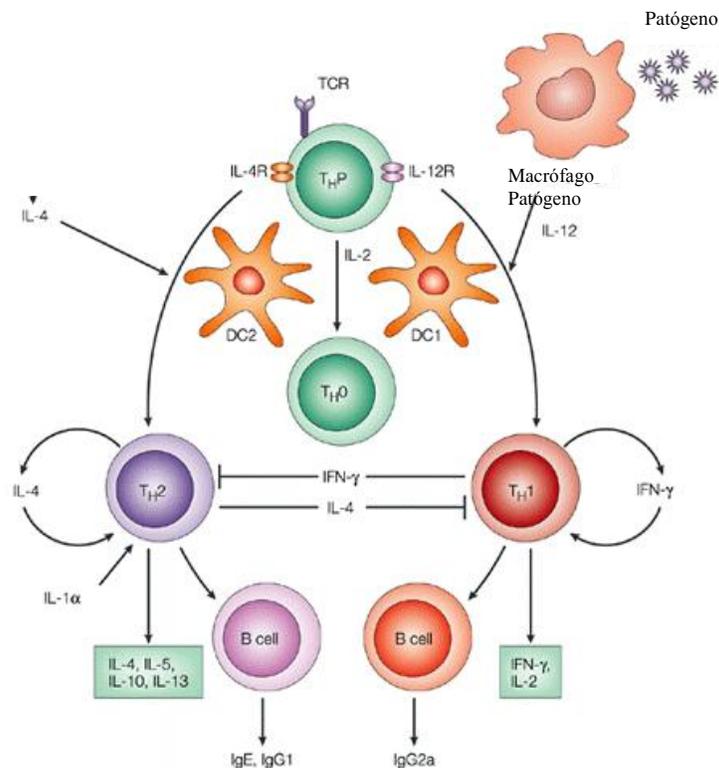


Fig. 1. Polarização da resposta imune T_H1/T_H2 .
Fonte: Adaptado de Liew (2002).

que helmintos e parasitas extracelulares são caracterizados por uma resposta T_H2 (LIEW, 2002; HUSE et al., 2006).

Os mecanismos envolvidos na resposta T_H variam de acordo com a espécie de parasita e estágio de desenvolvimento. Entre os fatores que influenciam a polarização dessa resposta, destacam-se:

1- Ambiente na apresentação dos antígenos: Se no ambiente houver predomínio de IL-4, a resposta será T_H2 ; entretanto, se o predomínio for de IL-12, a resposta imune desencadeada será do tipo T_H1 ;

2- Tipo de célula apresentadora de antígeno: Antígenos apresentados por macrófagos estimulam uma resposta T_H1 , e aqueles apresentados pelas células B, estimulam a resposta T_H2 ;

Além disso, sinais através de contato entre moléculas, bem como receptores de citocinas, desencadeiam uma série de interações moleculares que culminam na ativação dos fatores de transcrição específicos a cada tipo de célula e subsequente ativação dos genes das citocinas. Esses sinais parecem desempenhar um importante papel regulatório em determinar a diferenciação T_H1 ou T_H2 , devido ao seu papel antagônico (ROMAGNANI, 2004). Entretanto, uma resposta não polarizada pode existir para minimizar danos e prevenir a progressão da doença, assim como os componentes T_H1 e T_H2 em excesso, podem resultar em patologias danosas. Se os componentes T_H1 são essenciais para a imunidade ou são produzidos para prevenir o excesso de danos provocados pela resposta T_H2 , isso não foi elucidado.

Citocinas

Citocinas são proteínas (aproximadamente 25 kiloDaltons-KDa) liberadas por várias células do organismo frente a um estímulo ativador, induzindo a resposta imune por meio da ligação a receptores específicos (JANEWAY et al., 2002). Sua forma de atuação é diversificada, podendo atuar de maneira autócrina, afetando o comportamento das células que as liberam, ou de forma parácrina, interferindo no comportamento das células adjacen-

tes. Algumas citocinas podem ainda atuar de maneira endócrina, afetando o comportamento de células distantes, embora isso dependa de sua capacidade de entrar na circulação e de seu tempo de vida.

As citocinas são agrupadas de acordo com sua estrutura (Tabela 1), constituindo as principais famílias: (1) família das hematopoiéticas, que inclui os hormônios do crescimento e muitas interleucinas com funções na

Tabela 1. Característica das famílias de citocinas.

| Família | Citocinas | Células Produtoras | Ações |
|--------------------|---------------|---|--|
| Hematopoiética | IL-2 | Células T ₀ , T _H 1, T Citotóxicas | Proliferação da célula T |
| | IL-4 | Células T e mastócitos | Ativação do T _H 2 e supressão de T _H 1 |
| TNF | TNF-alpha | Macrófagos, células NK (natural killer) e células T | Inflamação local e ativação endotelial |
| Quimiocinas | MCP-1 | Células T, monócitos e basófilos | Atração de células da resposta imune, ativação de macrófagos |
| | MCP-2 | Células T, monócitos, eosinófilos e basófilos | Atração de células da resposta imune para o local da infecção |
| | IL-8 | Monócitos e macrófagos | Mobilização, ativação e degranulação de neutrófilos |
| IFN | IFN- γ | Células T e NK | Ativação das moléculas do MHC, estímulo das células T _H 1 |
| Não determinada | IL-12 | Células B e macrófagos | Ativação da diferenciação de TCD4+ em células T _H 1 |

Fonte: Adaptado de Janeway et al. (2002).

imunidade inata e adaptativa, (2) família do fator de necrose tumoral (TNF), que atua na imunidade inata e adaptativa e inclui alguns membros ligados à membrana, (3) família das quimiocinas, (4) família do interferon (IFN) e (5) família de citocinas não determinadas.

Dentre as citocinas relacionadas à resposta imune destacam-se:

Interleucina 2

Interleucina (IL)-2 é uma citocina secretada pelas células T_H0 , T_H1 e T citotóxicas, e caracterizada como uma citocina T_H1 . São responsáveis pela resposta imune celular, cuja produção determina se uma célula T irá se proliferar, tornando-se uma célula efetora armada ou não. Sem a produção de IL-2, há a inibição da proliferação e diferenciação das células T ao encontrarem um antígeno. Entretanto, uma vez ativadas, podem sintetizar todas as moléculas efectoras necessárias às suas funções especializadas, como células T citotóxicas ou células T auxiliares (T_H) (JANEWAY et al., 2002).

IL-2 está presente em elevados níveis em infecções causadas por parasitas intracelulares, conferindo proteção ao hospedeiro, como no caso de *Theileria parva* (HONDA et al., 1998). Entretanto, em infecções por endoparasitas gastrintestinais, há variação no padrão de expressão dessa citocina.

Em estudos realizados com bovinos infectados com *Ostertagia ostertagi*, não foi detectada alteração nos níveis de expressão de IL-2 nos nódulos linfáticos e na mucosa do abomaso desses animais, quando comparados aos animais controle (CLAEREBOUET et al., 2005); Zaros (2006) estudando bovinos resistentes e susceptíveis a *Hemonchus placei*, verificou não haver diferença na expressão de IL-2 entre os grupos, tanto nos nódulos linfáticos quanto na mucosa do abomaso. Entretanto, Bricarello et al. (2008) verificou aumento da expressão de IL-2 em bovinos susceptíveis a *Cooperia punctata*, indicando relação com a sensibilidade à infecção por endoparasitas.

Desse modo, IL-2 vem sendo relacionada a susceptibilidade às infecções por nematódeos gastrintestinais, promovendo uma resposta imune tardia, além de contribuir para a manutenção do parasita no hospedeiro.

Interleucina 4

Interleucina (IL)-4 é uma citocina pertencente à família das hematopietinas, produzidas pelas células T e mastócitos. Atua ativando as células B, reprimindo a resposta tipo T_H1 , além de estimular o crescimento e diferenciação de eosinófilos (JANEWAY et al., 2002; WALDVOGEL et al., 2004). É típica da inflamação mediada por células tipo T_H2 , associada à alergia e estados parasitários, principalmente em infecções por nematódeos gastrintestinais, cuja secreção encontra-se elevada.

A mais clara evidência da importância das citocinas T_H2 , especialmente da IL-4 na resistência às infecções, veio de modelos animais infectados com *Heligmosomoides polygyrus* e *Trichuris muris*, mostrando a função de IL-4 na expulsão dos parasitas. Nestes modelos, o bloqueio de IL-4 levou à cronicidade da infecção, aumentando o tempo de retenção do parasita, acompanhado pelo aumento da resposta T_H1 . Se camundongos infectados por *H. polygyrus* são tratados com IL-4, ocorre uma diminuição da fecundidade e do número de parasitas observados. Esses efeitos antiparasitários são acompanhados por mudanças na fisiologia gastrintestinal, incluindo aumento da secreção fluida e contração da musculatura lisa (ELSE; FINKELMAN, 1998).

IL-4 também pode agir como uma molécula efetora, e não só direcionar e amplificar a resposta das células T_H através das células T_H2 . Entre as funções efetoras, destacam-se a ativação das células B, o aumento da expressão de moléculas do MHC (*Major Histocompatibility Complex*-Complexo Maior de Histocompatibilidade) do tipo II e o controle e ativação de IgE, eosinófilos e mastócitos. Pode ainda exercer efeitos diretos sobre os tecidos não linfóides, tais como, células epiteliais da mucosa, células caliciformes e células da musculatura lisa (ELSE; FINKELMAN, 1998).

Todavia, uma forte resposta T_H2 pode ter um impacto negativo no sistema imune do animal devido à inibição da resposta T_H1 . Entretanto, se houver uma infecção simultânea de um parasita intracelular desencadeando uma resposta T_H1 , IL-4 não terá a capacidade de afetar a montagem de tal

resposta, se sua expressão estiver restrita ao local da infecção. Além disso, IL-4 por possuir variantes originadas por *splicing* alternativo, podem competir com o receptor da IL-4, e desse modo, inibir seus efeitos nos linfócitos T, células B e monócitos (WALDVOGEL et al., 2004).

Linfócitos TCD4⁺ são ditos desempenhar um importante papel em mediar a resistência a *Haemonchus contortus*, via produção e secreção de IL-4 (PEÑA et al., 2006); e o aumento significativo da resposta linfocitária aos antígenos parasitários tem sido relatado em animais com resistência genética às parasitoses, via polarização T_H2.

Gill et al. (2000) detectaram elevados níveis de IL-4 nos nódulos linfáticos abomasais de ovinos resistentes a *H. contortus*; Zaros (2006) avaliou bovinos Nelore resistentes e susceptíveis a *H. placei* e verificou aumento da expressão dessa citocina nos nódulos linfáticos e na mucosa do abomaso dos animais resistentes; Bricarello et al. (2008), também avaliaram os níveis de expressão de IL-4 no intestino delgado de bovinos Nelore resistentes e susceptíveis a *C. punctata*, e verificaram haver forte indução da expressão de IL-4 (6.04 vezes) nos animais resistentes; Entretanto, Meeusen et al. (2005) estudaram a infecção primária de ovinos por *H. contortus* e verificaram não haver forte indução da resposta T_H2, caracterizada por elevados níveis de IL-4. Essas diferenças podem ser devido ao fato de IL-4 ser superexpressa em fases específicas da infecção, principalmente nas primeiras fases, como ilustra o estudo desenvolvido por Craig et al. (2007), que verificou elevados níveis de IL-4 em ovinos previamente imunizados contra *T. circumcincta*, enquanto que, em animais *naive* (livres de infecção desde o nascimento) submetidos à primeira infecção, não houve alteração nos níveis dessa citocina.

Interleucina 12

Interleucina (IL)-12 é uma citocina heterodimérica (subunidades p35 e p40) produzida pelas células apresentadoras de antígenos (macrófagos e células B) e exerce efeitos imunoregulatórios nas células T e NK. IL-12 ativa a diferenciação de células TCD4⁺ em T_H1 por estimular a produção de IFN-g

pelas células NK e T_H , inibindo a resposta T_H2 por suprimir a produção de IL-4. Ao contrário, em infecções por patógenos intracelulares, tem um importante papel na ativação da imunidade protetora do hospedeiro (KHAN et al., 2001; JANEWAY et al., 2002).

Em infecções por nematódeos gastrintestinais, a presença de IL-12 está relacionada à susceptibilidade do hospedeiro, a não expulsão dos parasitas e ao conseqüente desenvolvimento da cronicidade da infecção. Este fato foi comprovado por Grecis (2001), que administrou IL-12 às cobaias resistentes a *T. muris*, e verificou o desenvolvimento da fase crônica da infecção.

Estudos realizados em camundongos infectados por *Trichinella spiralis* mostraram que a administração de IL-12 diminuiu a contração da musculatura intestinal e hiperplasia das células caliciformes, prolongando, assim, o tempo de sobrevivência do parasita. Estes estudos também verificaram a contagem dos parasitas no hospedeiro: nos animais infectados e não tratados com IL-12, os parasitas foram expelidos até o 14º dia após a infecção; já nos que foram submetidos à administração de IL-12, mais de 80% dos parasitas permaneceram no intestino até o 14º dia. Além disso, foram verificados os níveis de expressão de outras citocinas nos nódulos linfáticos mesentéricos, constatando-se a diminuição de IL-4 e IL-13 e aumento de IFN-g nos animais submetidos ao tratamento com IL-12 (KHAN et al., 2001).

Os efeitos de IL-12 *in vivo* e *in vitro* são mediados por sua capacidade indutora de IFN-g. Todavia, alguns estudos têm sugerido que IL-12 pode ter funções que são, em parte, independentes de IFN-g. Helmy e Grecis (2003) observaram que, na ausência de IFN-g, IL-12, tem efeito direto sobre a composição celular, citocinas T_H2 , quimiocinas e seus receptores. Camundongos submetidos à infecção artificial por *T. spiralis* e tratados com IL-12, foram completamente incapazes de expelir os parasitas até 14 dias após a infecção. Além disso, o tratamento com IL-12 inibiu o recrutamento de mastócitos da mucosa, tão bem como a maturação e/ou ativação durante estágios tardios da infecção. Também foi constatada a diminuição do número de eosinófilos intestinais e células caliciformes.

Em relação às outras citocinas, a administração de IL-12 reduziu a secreção de IL-4, IL-13 e IL-10; quando o tratamento com IL-12 foi suspenso, a secreção de todas as citocinas foi aumentada. Em contrapartida, a administração de IL-12 aumentou os níveis de IFN-g. Quando camundongos com *knockout* (bloqueio) no gene do IFN-g foram tratados com IL-12, houve uma diminuição de IL-4 e IL-10, e aumento de IL-13 nos nódulos linfáticos mesentéricos. Estes resultados demonstram que IL-12 pode inibir a produção de algumas citocinas T_H2 , tais como IL-4 e IL-10 e estimular a produção de outras, tais como, IL-13, ambos na ausência de IFN-g. Essa atividade é denominada de atividade independente de IFN-g (MOUNTEFORD; PEARLMAN, 1998).

Em ruminantes, Bricarello et al. (2008) verificaram aumento na expressão de IL-12 (6,7 vezes) no intestino delgado de bovinos Nelore susceptíveis a *C. punctata*. Por outro lado, Zaros (2006) não observou diferenças na expressão dessa citocina entre bovinos resistentes e susceptíveis a *H. placei*, tanto na mucosa, quanto nos nódulos linfáticos abomasais.

Interleucina 13

Interleucina (IL)-13 também tem importante papel na imunidade T_H2 , com função de auxiliar no desenvolvimento das células B, polarizar a resposta para T_H2 e inibir a produção de citocinas inflamatórias por macrófagos e células T_H1 (JANEWAY et al., 2002).

IL-13 compartilha muitas funções com IL-4, dentre elas, proteção de lipopolissacarídeos em camundongos, aumento da expressão de marcadores de superfície de MHC de classe II em monócitos e macrófagos, entretanto, sem desempenhar o papel de fator de crescimento de células T, embora influencie o seu desenvolvimento (WYNN, 2003).

Apresenta um papel dominante na resistência às infecções por nematódeos gastrintestinais em diferentes espécies. Estudos realizados em camundongos com *knockout* para o gene da IL-4 e antagonista para o seu receptor, mostraram que tais animais expeliram normalmente os

parasitas, sendo que IL-13 é o candidato mais provável em desempenhar essa função independente de IL-4, podendo mediar a resistência à infecção na ausência dessa citocina. Talvez a administração do anti-receptor de IL-4 não leve ao completo bloqueio do receptor de IL-13 em camundongos imunocompetentes. Complexos de IL-13 administrados a camundongos deficientes de CD4 + os tornam capazes de expulsar *Nippostrongylus brasiliensis* (ELSE; FINKELMAN, 1998).

IL-13 é também importante na resistência a *T. spiralis*, aumentando a permeabilidade intestinal e conseqüente resposta a mediadores, tais como, prostaglandina, que promove a secreção fluida; pode aumentar a contração da musculatura intestinal lisa e também a quantidade e qualidade do muco, eficiente na expulsão dos parasitas. Atua estimulando o aumento da produção de eosinófilos, mastócitos e IgE (FINKELMAN et al., 2004). Animais com *knockout* para o gene da IL-13 são susceptíveis a esse parasita, ao contrário dos animais normais, demonstrando a importância dessa citocina no desenvolvimento da imunidade protetora (ELSE; FINKELMAN, 1998).

Camundongos naturalmente resistentes e infectados por *H. polygyrus* apresentaram elevação dos níveis de IL-13, dentre outras citocinas T_H2 (IL-4, IL-5, IL9 e IL-10). IL-13 atua na expulsão dos parasitas, por alterar as funções das células epiteliais. Essas mudanças incluem aumento da secreção fluida e diminuição de sua absorção, que poderia desalojar os vermes da mucosa ou interferir na sua alimentação na mucosa do intestino (SHEA-DONOHUE et al., 2001).

Em bovinos Nelore resistentes a *C. punctata* e *H. contortus* houve aumento da expressão de IL-13, tanto no intestino delgado como nos nódulos linfáticos e mucosa do abomaso (BRICARELLO et al., 2008; ZAROS, 2006). Por outro lado, Li et al. (2007) não encontraram diferenças na expressão dessa citocina entre bovinos resistentes e susceptíveis da raça Angus, quando infectados por *O. ostertagi* e *Cooperia oncophora*.

Em ovinos, Pernthaner et al. (2005) estudaram os níveis de expressão de IL-13 em infecções por *Trichostrongylus colubriformis* e verificaram a

polarização da resposta T_H2 via indução de IL-13 nos animais resistentes. Em contraste, Terefe et al. (2007) comparou os níveis de expressão gênica de citocinas entre Barbados Black Belly (considerados animais resistentes) e ovinos da linhagem INRA 401 (considerados susceptíveis) a *H. contortus* e não observaram aumento de citocinas T_H2 , incluindo IL-13, na mucosa do abomaso. Entretanto, quando analisaram os nódulos linfáticos, os níveis de RNAm foram mais pronunciados nos animais resistentes que nos susceptíveis.

Estudos têm mostrado que a resposta imune protetiva contra nematódeos gastrintestinais requer a produção de citocinas T_H2 , especialmente de IL-4 e IL-13, cuja principal função é expulsar os parasitas (ZHAO et al., 2003). Essas interleucinas podem mediar a proteção contra alguns estágios dos nematódeos gastrintestinais, modificando a fisiologia gastrintestinal.

Fator de Necrose Tumoral-Alpha (TNF-Alpha)

Fator de necrose tumoral-alpha (TNF-alpha) é uma importante citocina inflamatória, que desempenha papel na resposta imune, além de atuar na proliferação e diferenciação celular, bem como na patogênese de muitas doenças humanas e animais. Também apresenta funções relacionadas à modulação da produção e ativação funcional de diversas outras citocinas (GUPTA et al., 2004).

É considerada uma citocina essencial nas infecções gastrintestinais, pois exerce muitos efeitos protetores na mucosa, estimulando a proliferação das células da mucosa, com ação citotóxica aos helmintos (RIFKIN et al., 2000). TNF-a pode ainda induzir a migração de mastócitos para o local da infecção. Essa propriedade implica que esta citocina, juntamente com IL-4 e IL-8, pode ser parte de um conjunto de quimiocinas que regulam a resposta migratória dos mastócitos nas inflamações mediadas por células T_H1 e T_H2 (OLSSON et al., 2004). TNF-alpha é produzido por células T_H1 e algumas células T_H2 , podendo atuar na resposta imune celular e humoral (JANEWAY et al., 2002).

Estudos realizados em camundongos infectados por *T. muris* e submetidos à neutralização da ação de TNF- α ou deficiência de seu receptor, mostraram que essa citocina é crítica na regulação da proteção do hospedeiro a infecções por helmintos.

Em camundongos naturalmente resistentes, o bloqueio de TNF- α preveniu a expulsão dos parasitas até 21 dias após a infecção, sem entretanto, alterar a magnitude da resposta T_H2 , mantendo os níveis de IL-4, IL-5 e IL-13, com exceção de IL-9; nos animais com *knockout* para o receptor do TNF- α , a infecção tornou-se crônica com a geração de uma resposta T_H1 . Além disso, a expulsão dos parasitas em camundongos com *knockout* para o gene da IL-4, conseqüentemente dependentes de IL-13, também foi prejudicada pelo bloqueio do TNF- α (ARTIS et al., 1999). Nesse mesmo estudo foi observado que as fêmeas de camundongos produziam mais citocinas e expeliam os parasitas mais rápido que os machos que, por sua vez, produziam menores níveis de citocinas e não conseguiam expelir os parasitas. Ao administrarem TNF- α aos machos, estes animais expeliram os parasitas por volta de 35 dias, sem haver alteração nos níveis de produção de citocinas, podendo o TNF- α muito mais potencializar os efeitos das citocinas T_H2 do que aumentar sua produção.

Em bovinos naturalmente infectados por *H. placei*, foi constatado aumento da expressão de TNF- α no abomaso dos animais resistentes (ZAROS, 2006); Já em bovinos submetidos à infecção por *C. punctata*, não houve alteração dos níveis dessa citocina entre animais resistentes e susceptíveis (BRICARELLO et al., 2008).

Além das funções acima citadas, é também possível que TNF- α seja responsável por mediar efeitos patológicos causados por infecções gastrintestinais por meio da produção de óxido nítrico sintase induzível (iNOS). Essa substância pode melhorar os sintomas da enteropatia, conferindo proteção ao hospedeiro (GARSIDE et al., 2000).

Interferon-Gama (IFN-gama)

Interferon-gama (IFN-gama) é uma importante citocina que desempenha

papel na regulação da resposta imune nas infecções parasitárias. É secretada pelas células T e NK, resultando na ativação de macrófagos e regulação da resposta imune mediada por células, potencializando a resposta T_H1 e inibindo a T_H2 em infecções por nematódeos gastrintestinais (COLTMAN et al., 2001). Já em estados parasitários por vírus e bactérias, IFN-g tem extrema importância em mediar a resistência do hospedeiro (LIU et al., 2004).

Estudos realizados em camundongos resistentes a *N. brasiliensis* verificaram que esses parasitas são expulsos em 12 dias. Quando tratados com IL-12, que estimula a produção de IFN-gama, há o aumento do tempo de expulsão dos parasitas, além do aumento da produção de ovos (FINKELMAN et al., 2004).

Já bovinos susceptíveis a *C. punctata* apresentaram elevados níveis de IFN-gama no intestino delgado (BRICARELLO et al., 2008). O mesmo padrão de expressão foi observado nos nódulos linfáticos abomasais desses animais, quando os mesmos foram submetidos à infecção por *H. placei* (ZAROS, 2006). Claerebout et al. (2005) também verificaram aumento dessa citocina nos nódulos linfáticos abomasais de ovinos infectados por *H. contortus*. Essa super expressão de IFN-gama contribuiu para a inibição da polarização da resposta imune via T_H2 nos animais susceptíveis, levando à manutenção da população parasitária tanto no intestino delgado, como no abomaso. Entretanto, Nakamura et al. (2002) administraram IFN-gama em bovinos infectados com *Strongyloides pappulosos* e obtiveram diminuição na contagem de OPG e aumento da expulsão dos helmintos.

Recentes estudos têm relacionado IFN-g com resistência a infecções. Foi identificado um QTL (*Quantitative Trait Loci – Loci para características quantitativas*) associado à diminuição de OPG e ao aumento de IgA próximo ao gene IFN-gama de ovinos infectados por *Teladorsagia circumcincta*. É possível que esse QTL seja causado por polimorfismos genéticos, resultando na expressão diferencial do IFN-gama e subsequente modulação da resposta T_H1/T_H2 (COLTMAN et al., 2001). Assim, qualquer tipo de

polimorfismo que leve à expressão diferencial ou à ligação do receptor de IFN-gama, poderia ter efeito na resistência a parasitas extracelulares.

Desse modo, a variação no perfil de expressão de IFN-gama frente a diferentes infecções por helmintos pode ser explicada pelo fato da resposta T_H1 / T_H2 não ser conservada em bovinos e ovinos (CANALS et al., 1997) e quando se acredita que uma resposta T_H2 é muito forte, ela pode causar danos ao hospedeiro, de forma que o aumento na concentração de IFN-gama atuaria equilibrando as reações adversas ao hospedeiro (WALDVOGEL et al., 2004).

Quimiocinas

Proteínas de atração de monócitos (MCP) 1 e 2 e Interleucina 8

Quimiocinas são proteínas pertencentes à classe de citocinas que apresentam propriedades quimiotáticas, ou seja, promovem o tráfego diferenciado de leucócitos e os induzem a participarem da resposta imune (JANEWAY et al., 2002). A principal função das quimiocinas é atrair leucócitos, monócitos, neutrófilos e outras células efetoras do sangue para os locais da infecção e atuarem como guias para as células envolvidas na imunidade inata e para os linfócitos da imunidade adaptativa; podem ainda participar do desenvolvimento de linfócitos, migração e angiogênese (JANEWAY et al., 2002).

Outra propriedade dessas proteínas é a seletividade, isto é, cada tipo de quimiocina atrai um determinado tipo de célula, e é essa propriedade que as distingue de outras previamente identificadas, tais como o fator do complemento C5a e leucotrieno B4 (LTB4), que são amplamente ativos em uma variedade de leucócitos. Além disso, com a descoberta, em 1996, que o vírus do HIV-1 usa certos tipos de receptores de quimiocinas, como co-receptores para infectar células, a pesquisa com quimiocinas revelou que, além de estarem envolvidas na migração celular, tem papel na defesa antimicrobiana (GANGUR et al., 2002).

MCP-1 e MCP-2

A expressão de moléculas quimioatrativas que podem iniciar uma resposta imune, por atração de células, e que atuam na expulsão do parasita estão sendo amplamente estudadas. Os primeiros estudos foram realizados por Wenpe et al. (1994), que caracterizaram o gene de MCP-1 de bovinos, e constataram ser formado por 3 exons. Intros e exons são similares em comprimento e ambos são achados em posições idênticas da região codificadora dos RNAs de MCP-1 e MCP-2.

Dada a importância do papel da MCP-1 na migração de leucócitos e sua função homeostática, os genes MCP-1 e MCP-2 de ovinos também foram isolados e caracterizados. Além disso, também foram estudados os níveis de expressão de MCP-1 e MCP-2 no abomaso de ovelhas adultas infectadas artificialmente por *H. contortus*, sendo observados altos níveis de ambas quimiocinas após o desafio. Esse fato sugere que, o aumento nos níveis de expressão de MCP-1 e MCP-2 estará envolvido na resposta imune à infecção por helmintos e no recrutamento de leucócitos para o trato gastrointestinal, além de serem importantes mediadores da inflamação e defesa do hospedeiro. Todavia, esses autores não puderam afirmar se o aumento dos níveis de RNAm foi devido ao acúmulo de leucócitos que expressam esses genes, ao aumento dos níveis de RNAm das células individuais ou à combinação de ambos fenômenos (DUNPHY et al., 2001).

O papel de MCP-1 no desenvolvimento da resistência à infecção pelo nematódeo gastrointestinal *T. muris*, também foi estudado, sendo verificado que, na ausência dessa quimiocina, não ocorre a expulsão do parasita. Camundongos deficientes em MCP-1 tiveram menor taxa de expulsão das larvas, quando comparados aos indivíduos resistentes, que apresentaram larvas por 12-24 dias, eliminando-as por volta de 35 dias após a infecção. Indivíduos deficientes em MCP-1 abrigavam parasitas adultos e férteis, indicando uma completa susceptibilidade à infecção. Foi também detectado que os nódulos linfáticos dos indivíduos deficientes em MCP-1 tornaram-se locais de diminuição da resposta T_H2 e intensa proliferação da resposta T_H1 , altamente benéfica à retenção do parasita no organismo hospedeiro (DESCHOOLMEESTER et al., 2003). Em modelos de infecção por *N.*

brasiliensis foi constatado o aumento da expressão de MCP-1 no epitélio do jejuno de camundongos infectados (ROSBOTTOM et al., 2002).

Em bovinos susceptíveis à *C. punctata*, foi detectado aumento na expressão de MCP-1 no intestino delgado (Bricarello et al., 2008). Em contraste, quando esses animais foram infectados por *H. placei*, nenhuma diferença nos níveis de expressão entre animais resistentes e susceptíveis foram detectadas (ZAROS, 2006). Não foi detectada nenhuma alteração na expressão de MCP-2 entre os grupos estudados.

Interleucina 8

Interleucina (IL)-8 também é uma citocina pertencente à classe das quimiocinas e secretada por macrófagos. Está envolvida na resposta inflamatória local, auxiliando o recrutamento de neutrófilos, basófilos e células T para o local da infecção (JANEWAY et al., 2002). Pode atrair e ativar células efectoras nos tecidos peri-parasitados, limitando a proliferação e disseminação dos parasitas. Entretanto, quando secretada desordenadamente, IL-8 pode atuar induzindo inflamação local excessiva, levando à destruição do tecido hospedeiro (SOBOSLAY et al., 2006).

Essa citocina apresenta um duplo papel no recrutamento das células da resposta imune: (1) atuam no rolamento dos leucócitos nas células endoteliais presentes no local da inflamação que, conseqüentemente, muda a conformação das moléculas de adesão chamadas integrinas. Esse fato permite que os leucócitos atravessem a parede dos vasos, infiltrando-se nas células endoteliais; (2) dirigem a migração dos leucócitos por um gradiente de quimiocina, que aumenta a concentração na direção do local da infecção.

Poucos são os estudos realizados sobre os níveis de expressão dessa citocina em infecções por nematódeos gastrintestinais: Bricarello et al. (2008) não encontraram diferenças na expressão de IL-8 entre bovinos resistentes e susceptíveis submetidos à infecção por *C. punctata*. Do mesmo modo, Zaros (2006) também não verificou alterações no perfil de expressão de IL-8 entre bovinos resistentes e susceptíveis a *H. placei*.

Considerações Finais

Até o presente, o entendimento e conhecimento sobre as interações imunológicas que ocorrem entre os nematódeos gastrintestinais e seus hospedeiros são derivados de modelos laboratoriais, embora mecanismos efetores precisos que levam à remoção do parasita estejam em processo de definição. Assim, nenhum consenso sobre a polarização da resposta imune foi estabelecido e ainda não há um perfil capaz de diferenciar animais resistentes e susceptíveis para cada parasita.

Estudos têm sido realizados utilizando-se modelos experimentais infectados com *Haemonchus* spp., *Cooperia* spp. e *Ostertagia* spp. em hospedeiros economicamente importante como bovinos e ovinos. Entretanto, não há relatos do papel das citocinas na resposta imune de caprinos frente às infecções por nematódeos gastrintestinais. Estes devem ser conduzidos a fim de comprovar o padrão de expressão apresentados por bovinos e ovinos.

Uma vez confirmado este padrão, institui-se um perfil de quais citocinas atuam na resposta imune, as quais podem tornarem-se genes candidatos associados à característica de resistência, tornando-se aplicáveis, por exemplo, como marcadores genéticos utilizados na seleção assistida por marcadores.

Referências

- ARTIS, D.; HUMPHREYS, N.E., BANCROFT, A. J., ROTHWELL, N.J., POTTEN, C.S., GRENCIS, R.K. Tumor necrosis factor α is a critical component of interleukin 13-mediated protective T helper cell type 2 response during helminth infection. **Journal of Experimental Medicine**, v. 190, n. 4, p. 953-962, 1999.
- BARGER, I. A. Genetic resistance of hosts and its influence on epidemiology. **Veterinary Parasitology**, v. 32, p. 21-35, 1989.
- BEH, K. L.; MADDOX, J. F. Prospects for development of genetic markers for resistance to gastrointestinal parasite infection in sheep. **International Journal for Parasitology**, v. 26, p. 879-897, 1996.
- BENVENUTI, C. L.; NEVES, M. R. M. das; ZAROS, L. G.; NAVARRO, A. M. do C.; MEDEIROS, H. R. de; SIDER, L. H.; VIEIRA, L. da S. Desempenho de caprinos mestiços submetidos à infecção natural por nematódeos gastrintestinais. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA VETERINÁRIA, 25.; SEMINÁRIO DE PARASITOLOGIA VETERINÁRIA DOS PAÍSES DO MERCOSUL, 2., 2008, Curitiba. **Programa e resumos**. Curitiba: UFPR: Universidade Estadual de Londrina, 2008. Resumo P-081.
- BIANCHIN, I.; CATTO, J. B.; KICHEL, A. N.; TORRES, R. A. A.; HONER, M. R.; The effect of the control of endo-and ectoparasites on weight gains in cross breed cattle (*Bos taurus taurus* X *Bos taurus indicus*) in the central region of Brazil. **Animal Healthy Production**, v. 39, p. 287-296, 2007.
- BRICARELLO, P. A.; ZAROS, L. G.; COUTINHO, L. L.; ROCHA, R. A.; SILVA, M. B.; KOOYMAN, F. N. J.; DE VRIES, E.; YATSUDA, A. P.; AMARANTE, A. F. T. Immunological responses and cytokine gene expression analysis to *Cooperia punctata* infections in resistant and susceptible Nelore cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 155, n. 1/2, p. 95-103, 2008.

CANALS, A.; ZARLENGA, D. S.; ALMERIA, S.; GASBARRE, L. C. Cytokine profile induced by a primary infection with *Ostertagia ostertagi* in cattle. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 58, n. 1, p. 63-75, Aug. 1997.

CLAEREBOUT, E.; VERCAUTEREN, I.; GELDHOF, P.; OLBRECHTS, A.; ZARLENGA, D. S.; GODDEERIS, B. M.; VERCRUYSSSE, J. Cytokine response in immunized and non-immunized calves after *Ostertagia ostertagi* infection. **Parasite Immunology**, v. 27, p. 325-331, 2005.

COLTMAN, D. W.; WILSON, J. G.; PILKINGTON, J. G.; STEAR, M. J.; PEMBERTON, J. M. A microsatellite in the gamma interferon gene is associated with resistance to gastrointestinal nematodes in a naturally-parasitized population of Soay sheep. **Parasitology**, v. 122, p. 571-582, 2001.

CRAIG, M. N.; MILLER, H. R. P.; SMITH, W. D.; KNIGHT, P. A. Cytokine expression in naive and previously infected lambs after challenge with *Teladorsagia circumcincta*. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 120, n. ½, p. 47-54, 2007.

DESCHOOLMEESTER, M. L.; LITTLE, M. C.; ROLLINS, B. J.; ELSE, K. J. Absence of CC chemokine ligand 2 results in an altered Th1/Th2 cytokine balance and failure to expel *Trichuris muris* infection. **Journal of Immunology**, v. 170, p. 4693-4700, 2003.

DUNPHY, J.; HORVATH, A.; BARCHAM, G.; BALIC, A.; BISCHOF, R.; MEEUSEN, E. Isolation, characterization and expression of mRNAs encoding the ovine CC chemokines, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1á e 2. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 82, p. 153-164, 2001.

ECHEVARRIA, F. A. M.; BORBA, M. F. S.; PINHEIRO, A. C.; WALLER, P. J.; HANSEN, J. W. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: Brasil. **Veterinary Parasitology**, v. 62, p. 199-206, 1996.

ELSE, K. J.; FINKELMAN, F. D.; MALISZEWSKI, C. R.; GRENCIS, R. K. Cytokine-mediated regulation of chronic intestinal helminth infection. **Journal of Experimental Medicine**, v. 179, p. 347-351, 1994.

ELSE, K. J.; FINKELMAN, F. D. Intestinal nematode parasites, cytokines and effector mechanisms. **International Journal for Parasitology**, v. 28, p. 1145-1158, 1998.

FINKELMAN, F. D.; SHEA-DONOHUE, T.; MORRIS, S. C.; GILDEA, L.; STRAIT, R.; MADDEN, K. B.; SCHOPF, L.; URBAN JUNIOR, J. F.. Interleukin-4-and interleukin-13-mediated host protection against intestinal nematode parasites. **Immunological Reviews**, v. 201, p. 139-155, 2004

GANGUR, V.; BIRMINGHAM, N. P.; THANESVORAKUL, S. Chemokines in health and disease. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 86, p. 127-166, 2002.

GARSIDE, P.; KENNEDY, M. W.; WAKELIN, D.; LAWRENCE, C. E. Immunopathology of intestinal helminth infection. **Parasite Immunology**, v. 22, p. 605-612, 2000.

GASBARRE, L. C. Effects of gastrointestinal nematode infection on the ruminant immune system. **Veterinary Parasitology**, v. 72, p. 327-343, 1997.

GASBARRE, L.C.; LEIGHTON, E. A.; SONSTEGARD, T. Role of the bovine system and genome in resistance to gastrointestinal nematodes. **Veterinary Parasitology**, v. 98, p. 51-64, 2001.

GILL, H. S.; ALTMANN, K.; CROSS, M. L.; HUSBAND, A. J. Induction of T helper 1 and T helper 2-type immune responses during *Haemonchus contortus* infection in sheep. **Immunology**, v. 99, p. 458-463, 2000.

GRAY, G. D.; GILL, H. S. Host genes, parasites and parasitic infections. **International Journal for Parasitology**, v. 23, p. 485-494, 1993.

GRENCIS, R. K. Cytokine regulation of resistance and susceptibility to intestinal nematode infection: from host to parasite. **Veterinary Parasitology**, v. 100, p. 45-50, 2001.

GUPTA, P. K.; BIND, R. B.; WALUNJ, S. S.; SAINI, M. High nucleotide and amino acid sequence similarities in tumor necrosis factor- α amongst Indian buffalo (*Bubalis bubalis*), Indian cattle (*Bos indicus*) and other ruminants. **European Journal of Immunogenetics**, v. 31, p. 89-193, 2004.

HELMBY, H.; GRENCIS, R. K. IFN- γ -independent effects of IL-12 during intestinal nematode infection. **Journal of Immunology**, v. 171, p. 3691-3696, 2003.

HONDA, Y.; WAITHAKA., M.; TARACHA, E. L.; DUCHATEAU, L.; MUSOKE, A. J.; MCKEEVER, D. J. Delivery of the *Theileria parva* p67 antigen to cattle using recombinant vaccinia virus: IL-2 enhances protection. **Vaccine**, v. 16, n. 13, p. 1276-1282, 1998.

HUSE, M.; LILLEMEIER, M. F.; KUHNS, M. S.; CHEN, D. S.; DAVIS, M. M. T cells use two directionally distinct pathways for cytokine secretion. **Nature Immunology**, v. 7, p. 247- 255, 2006.

JANEWAY, C. A.; TRAVERS, P.; WALPORT, M.; SHLOMCHIK, M. **Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença**. 5 ed. Porto Alegre: Artemed, 2002. 767 p.

KHAN, W. I.; BLENNERHASSET, P. A.; DENG, Y.; GAULDIE, J.; VALLANCE, B. A.; COLLINS, S. M. IL-12 gene transfer alters gut physiology and host immunity in nematode-infected mice. **American Journal of Physiology Gastrointestinal Liver Physiology**, v. 288, p. 143-150, 2001.

LI, R. W.; SONSTEGARD, T.; TASSEL, C. P. van; GASBARRE, L. C. Local inflammation as a possible mechanism of resistance to gastrointestinal nematodes in Angus heifers. **Veterinary Parasitology**, v. 145, p. 100-107, 2007.

LIEW, F.Y. Th1 and Th2 cells: a historical perspective. **Nature Reviews**, v. 2, p. 55-59, 2002.

LIMA, W. S. Seasonal infection pattern of gastrointestinal nematodes of beef cattle in Minas Gerais State- Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 74, p. 203-214, 1998.

LIU, W.; SPERO, D. M. Cysteina protease cathepsin S as a key step in antigen-presentation. **Drugs New Perspective**, v. 17 n. 6, p. 357-363, 2004.

MATIKA, O.; NYONI, S.; VAN WYK, J. B.; ERASMUS, G. J.; BAKER, R. L. Resistance to sabi and Dorper ewes to gastrointestinal nematodes infections in Africa semi-arid environment. **Small Ruminant Research**, v. 47, p. 95-102, 2003.

MEEUSEN, E. N. T.; BALIC, A.; BOWLES, V. Cells, cytokines and other molecules associated with rejection of gastrointestinal nematode parasites. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 108, p. 121-125, 2005.

MOUNTEFORD, A. P.; PAERLMAN, E. IL-12 and the host response to parasitic helminths; the paradoxal effects on protective immunity and immunopathology. **Parasite Immunology**, 20, 509-517, 1998.

NAKAMURA, Y.; STOUJY, T.; ONODERA, T.; KAWASHIMA, K.; INUMARU, S.; YOKOMYZO, Y. Effects of recombinant bovine interferon γ on *Strongyloides papillosus* infection in calves. **Journal of Helminthology**, v. 76, p. 59-64, 2002.

OLSSON, N.; TAUB, D. D.; NILSSON, G. Regulation of mast cell migration by TH1 and TH2 cytokines: Identification of tumor necrosis factor α and IL-4 as mast cell chemotaxins. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 59, p. 267-272, 2004.

PEÑA, M. T.; MILLER, J. E.; HOROHOV, D. W. Effect of CD4 + T lymphocyte depletion on resistance of Gulf Coast Native lambs to *Haemonchus contortus* infection. **Veterinary Parasitology**, v. 138, p. 240-246, 2006.

PERNTHANER, A.; COLE, S.; MORRISON, L.; HEIN, W. R. Increased of Interleukin-5 (IL-5), IL-13, and tumor necrosis factor alpha genes in intestinal lymph cells of sheep selected for enhanced resistance to nematodes during infection with *Trichostrongylus colubriformis*. **Infection and Immunity**, v. 73, p. 2175-2183, 2005.

RIFFKIN, M.C.; SEOW, H. F.; WOOD, P. R.; BROWN, L. E.; JACKSON, D. C. *Trichostrongylus colubriformis* extract up-regulate TNF- α receptor expression and enhances TNF- α sensitivity of L929 cells. **Immunology and Cell Biology**, v. 78, p. 575-579, 2000.

ROMAGNANI, S. Immunologic influences on allergy and the T_H1/T_H2 balance. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 113, n. 3, p. 395-400, 2004.

ROSBOTTOM, A.; KNIGHT, P. A.; McLACHLAN, G.; THORNTON, E. M.; WRIGHT, S. W.; MILLER, H. R. P.; SCUDAMORE, C. L. Chemokine and cytokine expression in murine intestinal epithelium following *Nippostrongylus brasiliensis* infection. **Parasite Immunology**, v. 24, n. 2, p. 67-75, Feb. 2002.

RUAS, J. L.; BERNE, M. E. A. Parasitoses por nematódeos gastrintestinais em bovinos e ovinos. In: RIET-CORREA, F. R.; SCHILD, A. L.; LEMOS, R. A. A.; BORGES, J. R. J. **Doenças de ruminantes e eqüídeos**. 3. ed. Santa Maria: Pallotti, 2007. p. 584-604.

SHEA-DONOHUE, T.; SULLIVAN, K.; FINKELMAN, F. D.; MADDEN, K. B.; MORRIS, S. C.; GOLDHILL, J.; PINEIRO-CARRERO, V.; URBAN JUNIOR, J. F.; The role of IL-4 in *Heligossomoides polygyrus*-induced alterations in murine intestinal epithelial cell function. **The Journal of Immunology**, v. 167, p. 2234-2239, 2001.

SOBOSLAY, P. T.; HAMM, D. M.; PFÄFFLIN, F.; FENDT, J.; BANLA, M.; SCHULZ-KEY, H. Cytokine and chemokine responses in patients co-infected with *Entamoeba histolytica/dispar*, *Necator americanus* and *Mansonella perstans* and changes after anti-parasite treatment. **Microbes and Infection**, v. 8, p. 238-247, 2006.

SONSTEGARD, T. S.; GASBARRE, L. C. Genomic tools to improve parasite resistance. **Veterinary Parasitology**, v. 101, p. 387-403, 2001.

STEAR, M.J.; MURRAY, M. Genetic resistance to parasite disease: particularly of resistance in ruminants to gastrointestinal nematodes. **Veterinary Parasitology**, v. 54, p. 61-76, 1994.

TEREFE, G.; LACROUX, C.; ANDREOLETTI, O.; GRISEZ, C.; PREVOT, F.; BERGEAUD, J. P.; PENICAUD, J.; ROUILLON, V.; GRUNER, L.; BRUNEL, J. C.; FRANCOIS, D.; BOUIX, J.; DORCHIES, P.; JACQUIET, P. Immune response to *Haemonchus contortus* infection in susceptible (INRA 401) and resistant (Barbados Black Belly) breeds of lambs. **Parasite Immunology**, v. 29, p. 415-424, 2007.

WALDVOGEL, A. S.; LEPAGE, M. F.; ZAKHER, A.; REICHEL, M. P.; EICHER, R.; HEUSSLER, V. T. Expression of interleukin 4, interleukin 4 splice variants and interferon gamma mRNA in claves experimentally infected with *Fasciola hepatica*. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 97, p. 53-63, 2004.

WENPE, F.; KLEINE, K.; SCHEIT, K. H. Characterization of bovine monocyte chemoattractant protein-1 gene. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 202, n. 3, p. 1272-1279, 1994.

WYNN, T. A. IL-13 effector functions. **Annual Review Immunology**, v. 21, p. 425-456, 2003.

ZAROS, L. G. **Descoberta e estudo de genes envolvidos na resposta a endoparasitas gastrintestinais em bovinos**. 2006. 122 f. Tese (Doutorado em Ciência Animal e Pastagens) - Universidade de São Paulo, Piracicaba.

ZAROS, L. G.; NEVES, M. R. M. das; BENVENUTI, C. L.; NAVARRO, A. M. do C. MEDEIROS, H. R. de; VIEIRA, L. da S. Desempenho de ovinos Santa Inês, Somalis e Dorper em caatinga nativa naturalmente infectados por nematódeos gastrintestinais. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA VETERINÁRIA, 25.; SEMINÁRIO DE PARASITOLOGIA VETERINÁRIA DOS PAÍSES DO MERCOSUL, 2., 2008, Curitiba. **Programa e resumos**. Curitiba: UFPR: Universidade Estadual de Londrina, 2008. Resumo P-080.

ZHAO, A.; McDERMOTT, J.; URBAN JUNIOR, J. F.; GAUSE, W.; MADDEN, K. B.; YEUNG, K. A. MORRIS, S. C.; FINKELMAN, F. D.; SHEA-DONOHUE, T. Dependence of IL-4, IL-13 and nematode induced alterations in murine small intestine smooth muscle contractility. **The Journal of Immunology**, v. 171, p. 948-954, 2003.