

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

Martha Legorreta-Herrera¹
Pedro Sánchez-Cruz²

RESUMEN

La malaria es causada por parásitos del género *Plasmodium*; esta enfermedad infecciosa es la que produce el mayor número de muertes en el mundo, se transmite por la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles*; el ciclo de vida del *Plasmodium* es extremadamente complejo, involucra hospederos vertebrados e invertebrados.

La infección por plasmodio induce una fuerte activación policlonal y una gran producción de anticuerpos, de los cuales sólo una pequeña fracción es específica para el plasmodio; algunos de estos anticuerpos están relacionados con la inmunopatología. El papel protector de los anticuerpos se ha puesto en evidencia mediante la transferencia pasiva de suero inmune o de linfocitos B, así como en estudios de animales que carecen de células B. Los posibles mecanismos de acción de los anticuerpos son: evitar la invasión del parásito hacia las células hepáticas o eritrocíticas; la probable lisis mediada por complemento después de la unión a los eritrocitos parasitados; la opsonización para aumentar la fagocitosis de macrófagos y polimorfonucleares, así como un probable bloqueo de la transmisión, dado que podrían evitar la fertilización del parásito en el mosquito.

Palabras Clave: *Plasmodium*, anticuerpos, respuesta inmune, protección

ABSTRACT

Malaria is produced by the parasite *Plasmodium*, this infectious disease is the most widely distributed in the world and causes the highest number of deaths every year. Malaria is transmitted by the female of the *Anopheles* mosquito, her life cycle is very complex and involves invertebrate and vertebrate hosts.

The infection with *Plasmodium* induces strong polyclonal activation and high levels of antibodies from which only a small proportion is protective; in contrast, some of them are involved in immunopathology.

The protective role of the antibodies has been evidenced by the passive transfer of immune serum as well as by the transfer of lymphocytes B and for studies on animals deleted of this cell population. The possible mechanisms of action of the antibodies are: to avoid the invasion of the hepatocytes or erythrocytes; lysis mediated by complement after interaction with parasited erythrocytes and opsonization to increase macrophage fagocytosis. Finally, antibodies could also avoid the parasite fertilization into mosquitoes.

Key Words: *Plasmodium*, antibodies, immune response, protection.

ARTÍCULO SOLICITADO POR INVITACIÓN; RECIBIDO EL 25 DE OCTUBRE DE 1998.

INTRODUCCIÓN

El *Plasmodium* es un parásito que se transmite por la picadura de mosquitos anofelinos hembras al huésped vertebrado, produciendo el síndrome malarico (malaria) caracterizado por escalofrío, fiebre y sudor.

La malaria es una de las enfermedades que generan mayor número de muertes en el mundo. Se estima que una persona

muere por malaria cada 12 segundos. Las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud sugieren que más de 250 millones de personas están infectadas con plasmodio y que 2.1 billones de personas (casi la mitad de la población mundial) viven en áreas donde la malaria es común (Figura 1). Además de los enormes problemas de salud causados por la malaria, las consecuencias sociales y económicas de esta enfermedad continúan teniendo un tremendo impacto en las naciones del Tercer Mundo. Después de la Segunda Guerra Mundial, se pensó que la malaria podría erradicarse con el uso de medicamentos antimaláricos y de insecticidas¹. En muchas áreas del mundo estos intentos fueron exitosos al menos al

¹ Laboratorio de Inmunología, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. E-mail: marthal@servidor.unam.mx

² Área Inmunología, Laboratorio Multidisciplinario de Investigación, EMGS.



Figura 1. Áreas con casos reportados de malaria.

principio; sin embargo, la propagación de la infección sigue en aumento y desde los años sesenta la malaria ha resurgido en lugares como Asia, Latinoamérica y en los países de África tropical, en donde se presentan nueve de cada diez casos de muerte. Mientras que el SIDA, a partir de 1981, ha provocado 2.5 millones de muertes, la malaria ha ocasionado de 20 a 40 millones de decesos en ese mismo periodo².

EL PARÁSITO

El *Plasmodium* es un protozooario del phylum *Apicomplexa*, pertenece a la clase: *Sporozoa*; subclase: *Coccidia*; orden: *Eucoccidiida*; suborden: *Haemosporina*.

Se han descrito más de 100 especies de *Plasmodium*, los cuales infectan aves, reptiles y mamíferos³; sin embargo, sólo cuatro infectan al hombre: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium falciparum*. Este último, es el que causa la enfermedad más severa con la mayor

mortalidad. Las características clínicas de la malaria causada por plasmidios humanos varían de acuerdo a las especies infectantes (Cuadro I).

En la mayoría de los casos la malaria se transmite a los humanos por la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles* infectado, sin embargo, los parásitos pueden transferirse congénitamente, a través de transfusiones sanguíneas y/o por medio de jeringas contaminadas.

CICLO DE VIDA DEL PLASMODIO

El plasmidio cumple su ciclo en dos huéspedes, uno invertebrado (fase sexual) y otro vertebrado (fase asexual), presentando varios estadios: esporozoito, merozoito, gametocito y oocineto (Figura 2). El mosquito infectado es capaz de inyectar aproximadamente 1,000 esporozoitos, los cuales viajan por el torrente sanguíneo y al llegar al hígado, invaden a los hepatocitos. En estas células, ocurre la

	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Plasmodium malariae</i>	<i>Plasmodium ovale</i>
PERÍODO DE INCUBACIÓN (DÍAS)	12-17	9-14	18-40	16-18
NÚMERO APROXIMADO DE MEROZOITOS POR ESQUIZONTE HEPÁTICO	10,000	40,000	15,000	15,000
DURACIÓN DEL CICLO ERITROCÍTICO (HORAS)	48	48	72	50
PARASITEMIA POR ml (PROMEDIO)	20,000	20,000-500,000	6000	9,000
DURACIÓN DE LA INFECCIÓN NO TRATADA (AÑOS)	1-3	1-2	3-50	1-2

Cuadro I. Características de la infección causada por plasmidios humanos.

VERTIENTES

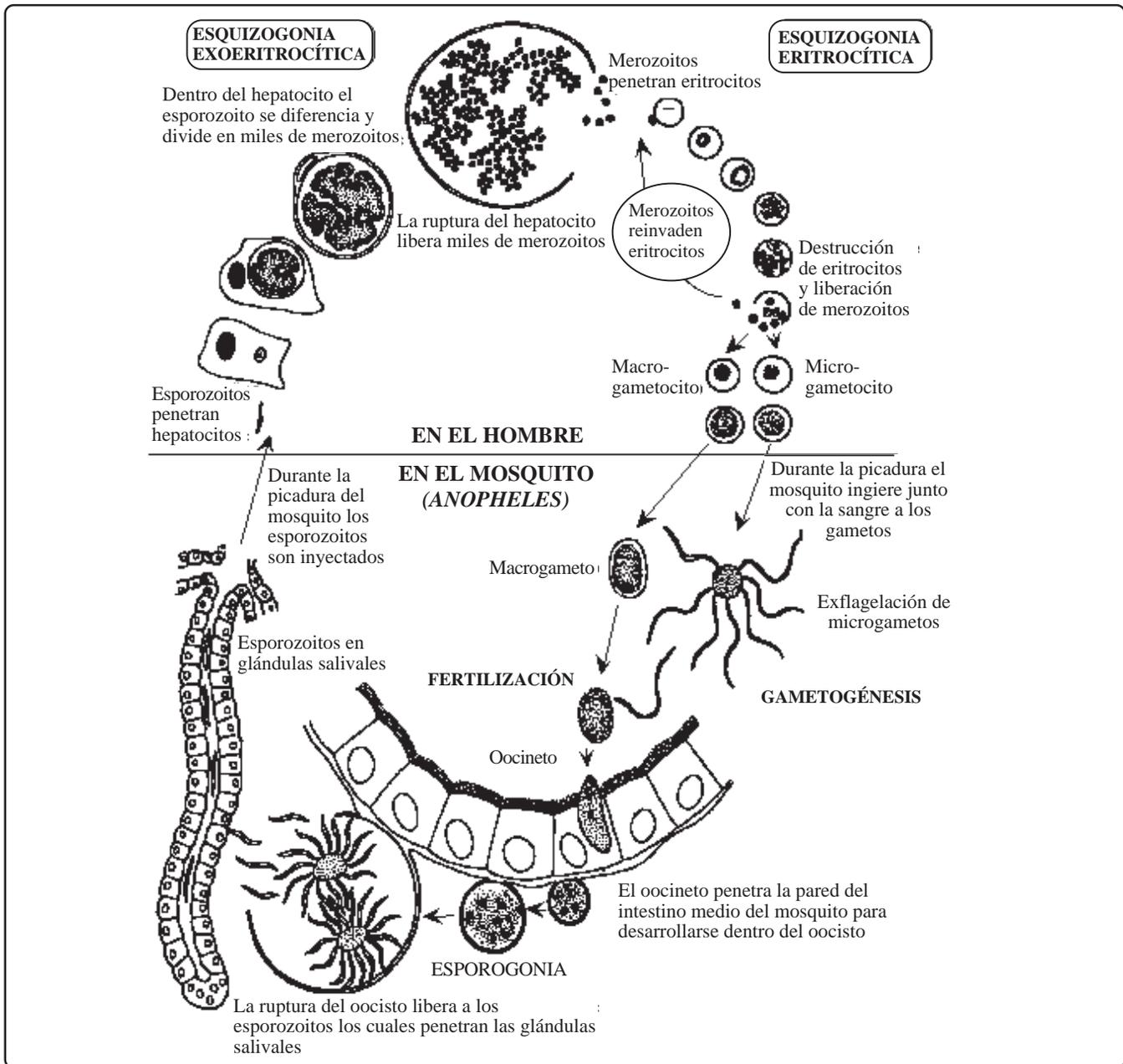


Figura 2. Ciclo de vida del plasmodio.

esquizogonia exoeritrocítica donde se presentan cambios en la morfología del esporozoito y, como consecuencia, la diferenciación y división, produciéndose miles de merozoitos exoeritrocíticos, los cuales se liberan al romperse el hepatocito y son capaces de invadir eritrocitos. Cada esporozoito que se desarrolla en un hepatocito, genera de 10,000 a 50,000 merozoitos, y cada merozoito puede producir de 10-20 de progenie en cada infección eritrocítica subsecuente. Dentro del glóbulo rojo, los merozoitos llevan a cabo una esquizogonia eritrocítica, que es un proceso de maduración donde se producen parásitos morfológicamente diferentes en estadio y división, lo cual culmina en la destrucción de los eritrocitos del huésped y la liberación de los merozoitos que son capaces de infectar

nuevos eritrocitos. Este ciclo eritrocítico ocasiona los signos y síntomas de la malaria, los cuales continúan hasta que el paciente muere o, con mayor frecuencia, cuando el huésped desarrolla una respuesta inmune capaz de matar a los parásitos. Aún se desconoce cómo en ciertos casos, en lugar de continuar a una esquizogonia eritrocítica, ciertos merozoitos se diferencian en células sexuales o gametos. Cuando la hembra del mosquito ingiere sangre durante una picadura, los gametos se liberan en el intestino del mosquito donde ocurre la reproducción sexual. La fecundación de un macrogameto por un microgameto produce una célula móvil, el oocineto, que migra hacia la pared del intestino medio del mosquito donde se desarrolla y se divide produciendo millares de esporozoitos que migran a las

glándulas salivales del mosquito, que es capaz ahora de transmitir los esporozoitos a un nuevo individuo³.

RELACIONES HUÉSPED-PARÁSITO

El plasmodio desarrolla relaciones de larga duración con sus huéspedes vertebrados y con frecuencia en ausencia de enfermedad clínica⁴. Este tipo de asociaciones tiene un gran impacto en la respuesta inmune del huésped, conduciendo a la producción de anticuerpos e inmunidad mediada por células. Sin embargo, el parásito ha desarrollado estrategias para evadir la respuesta inmune, tales como la variación antigénica y la inmunosupresión⁵. No obstante, esto no explica la supervivencia del parásito en individuos inmunocompetentes; es probable que el parásito exprese ciertos epítopes inmunogénicos capaces de regular la magnitud de la respuesta inmune protectora, lo que ayudaría al parásito a controlar su número en sangre para que la patología se pudiera minimizar, al mismo tiempo que permitiría la producción de un número adecuado de gametocitos para asegurar la transmisión a sus nuevos huéspedes.

Existen algunos eventos de la relación huésped-parásito cuyo estudio es importante para generar el conocimiento que permita intervenir para evitar la invasión de los eritrocitos por los merozoitos y el secuestro de ciertas especies de plasmodio en la circulación periférica. Se ha centrado mucho esfuerzo en la identificación de receptores y ligandos en la superficie del merozoito, en cuya interacción inicia el ciclo eritrocítico de la infección por plasmodio. Los anticuerpos podrían bloquear dichos receptores y ligandos, evitando la infección del parásito al glóbulo rojo. El estudio de este tipo de fenómenos permitirá determinar la naturaleza de la inmunidad protectora, así como también identificar las respuestas inmunes que tienen valor diagnóstico y epidemiológico⁶.

LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL

La producción de anticuerpos es un componente importante de la respuesta inmune a plasmodio⁷⁻⁸. La infección por el plasmodio induce un aumento en la síntesis de anticuerpos, particularmente de IgM e IgG en relación a la de IgA⁹. Los antígenos derivados del parásito activan policlonalmente a los linfocitos T, los cuales producen factores que promueven la diferenciación de las células B en células plasmáticas productoras de anticuerpos. Sólo una pequeña porción del total de los anticuerpos que se producen (6-11%) es específica para antígenos del plasmodio, mientras que la inmensa mayoría de los anticuerpos no reaccionan con el parásito¹⁰.

Es probable que la síntesis policlonal de anticuerpos sea parcialmente responsable de la presencia de autoanticuerpos en humanos y animales infectados con plasmodio¹¹, aunque se han sugerido otras posibles causas para explicar la generación de anticuerpos autorreactivos incluyendo: a) modificación de antígenos propios por acción enzimática del parásito, o por unión de antígenos solubles a las células; b) reactividad cruzada entre antígenos del plasmodio y antígenos del huésped y; c) inducción de la actividad supresora. También se han detectado

anticuerpos dirigidos contra eritrocitos normales¹², linfocitos, macrófagos¹³, globulinas séricas¹², corazón, tiroides, factores nucleares y una gran variedad de proteínas intracelulares¹⁴. Otro detalle importante es que los anticuerpos anti-eritrocito pudieran estar involucrados en la anemia asociada a malaria, dado que el grado de anemia no corresponde a la ocasionada por la ruptura de eritrocitos parasitados¹⁵. El papel que tienen estos anticuerpos no está claro, aunque se les ha asociado con la inmunopatología.

ANTICUERPOS ESPECÍFICOS

Durante el curso de la infección por el plasmodio, se desarrollan anticuerpos específicos al parásito con la misma cinética con la que se generan los anticuerpos inespecíficos. Los anticuerpos específicos se incrementan rápidamente y se pueden detectar a los pocos días después de que los parásitos aparecen en sangre utilizando ciertas técnicas de laboratorio (inmunofluorescencia indirecta o ELISA). El aumento en el título se debe a la síntesis de IgG, IgM e IgA, mientras que IgD e IgE permanecen prácticamente sin cambio⁹. En los humanos la concentración de anticuerpos disminuye rápidamente después de la recuperación de la infección; también se ha observado la disminución de los títulos de anticuerpos en individuos inmunes que se trasladan a áreas donde no hay malaria.

La inmunidad al plasmodio al parecer es específica de especie y de estadio, no obstante, una enorme proporción de anticuerpos producida por el huésped reconoce antígenos compartidos por diferentes especies y estadios del parásito. Esto correlaciona con la gran cantidad de anticuerpos no específicos que probablemente están dirigidos contra metabolitos, productos de degradación o constituyentes del parásito, los cuales no representan blancos para la inmunidad humoral¹⁶.

EVIDENCIA DE LA ACTIVIDAD PROTECTORA DE LOS ANTICUERPOS ESPECÍFICOS

El papel protector de los anticuerpos específicos se ha demostrado de diversas formas experimentales que incluyen: a) la inmunización pasiva a receptores no inmunes con suero hiperinmune o anticuerpos monoclonales; b) la transferencia adoptiva de inmunidad con linfocitos B y; c) la susceptibilidad aumentada de los ratones deficientes de linfocitos B.

A) INMUNIZACIÓN PASIVA CON ANTICUERPOS POLICLONALES Y MONOCLONALES

La protección contra la infección por el plasmodio con transferencia de suero inmune, se ha estudiado en varios modelos animales (en monos rhesus infectados con *Plasmodium knowlesi*¹⁷, en ratas y ratones infectados con *Plasmodium berghei*¹⁸, *Plasmodium yoelii*¹⁹ o *Plasmodium chabaudi*²⁰). La protección generada depende de la dosis del suero hiperinmune transferido, el número de parásitos inyectados y el tiempo de administración del suero. Con relación al tiempo de la infección con el parásito, los anticuerpos antiplasmodio son capaces de retardar o prevenir la parasitemia, reducir el pico de ésta y aumentar la sobrevivencia de los receptores no inmunes. La inmunización pasiva que se realizó a 12 niños de Gambia con malaria aguda, utilizando anticuerpos purificados de adultos

inmunes, produjo la reducción de la parasitemia a niveles tan bajos que curaron su enfermedad.

La inmunidad mediada por anticuerpos para estadios sexuales del plasmodio se demostró transfiriendo suero de individuos infectados con *Plasmodium vivax* de animales inmunizados con gametocitos de la misma especie y administrados a los mosquitos. Por otro lado, se demostró el papel protector de los anticuerpos contra los esporozoitos, puesto que la transferencia de suero inmune aumenta la eliminación de los esporozoitos en receptores normales, sin embargo, es difícil lograr una protección completa.

Se han utilizado anticuerpos monoclonales dirigidos contra estadios eritrocíticos de *Plasmodium yoelii*²¹ y *P. chabaudi adam*²² para transferir protección pasiva *in vivo*. Por otro lado, los anticuerpos monoclonales dirigidos contra gametos y cigotos de *P. gallinaceum*²³ *P. falciparum*²⁴ y *P. yoelii* son capaces de suprimir la infectividad de los parásitos, provocando un bloqueo de la transmisión. Los antígenos blancos de estos anticuerpos monoclonales proporcionan una protección pasiva contra los diversos estadios de vida del parásito.

B) TRANSFERENCIA ADOPTIVA DE INMUNIDAD CON LINFOCITOS B

Para investigar la contribución de los linfocitos T y B a la respuesta inmune contra el plasmodio, varios investigadores han transferido células de bazo inmune a receptores no inmunes; en la mayoría de esos estudios se han analizado las infecciones por *Plasmodium chabaudi* y *P. yoelii*. En cada caso, las poblaciones celulares inmunes no fraccionadas confieren resistencia cuando se transfieren en animales normales²⁵⁻²⁸. También se han realizado transferencias con poblaciones celulares fraccionadas, para determinar el fenotipo de las células que protegen; los resultados indican que tanto las células T como las B transfieren protección²⁸⁻²⁹. Los linfocitos B se diferencian a las células plasmáticas que producen anticuerpos contribuyendo a la inmunidad contra el plasmodio y su actividad protectora se puede aumentar en presencia de células T cooperadoras.

C) INMUNIDAD A MALARIA EN ANIMALES CARENTES DE LINFOCITOS B

Los pollos bursectomizados (carentes de linfocitos B) desarrollaron infecciones más severas que los animales intactos cuando se infectaron con *Plasmodium gallinaceum*³⁰. De forma análoga, los ratones deficientes de linfocitos B debido al tratamiento con anticuerpos anti- μ , murieron cuando se infectaron con la cepa de *P. chabaudi* que normalmente no ocasiona la muerte en los ratones^{31,32}. Aun cuando estos hallazgos establecen que la respuesta humoral, desarrolla un papel importante en la resistencia a la malaria, se desconocen los mecanismos involucrados.

LOS POSIBLES MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTICUERPOS

Se han propuesto diversos mecanismos de acción de los anticuerpos. El desarrollo de esporozoitos puede evitarse con

anticuerpos monoclonales dirigidos a la proteína CS que reaccionan con la superficie del parásito, lo que evita su unión y penetración en las células de hígado. Una vez dentro del hepatocito, los plasmodios no se afectan por la presencia de anticuerpos dirigidos a la proteína CS. Al parecer los anticuerpos protectores probablemente funcionan previniendo la unión de los esporozoitos a las células hepáticas³³.

También se ha descrito que los anticuerpos bloquean la invasión de los merozoitos a los eritrocitos, ya que se unen a antígenos de superficie que causan aglutinación de los merozoitos. Al igual que lo que se observa en los esporozoitos, una vez dentro de la célula huésped, el merozoito puede desarrollarse normalmente en presencia de anticuerpos. No obstante, se ha descrito que los anticuerpos contra esquizontes maduros inhiben la liberación de los merozoitos³⁴.

La lisis mediada por complemento es probable que ocurra después de la unión de anticuerpos a los antígenos del parásito que se expresan sobre la superficie de eritrocitos infectados o de merozoitos libres. Sin embargo, no hay evidencia de que el fenómeno contribuya a la inmunidad en malaria. En experimentos *in vivo* no se ha observado alteración en el crecimiento del parásito cuando se elimina a C3 con veneno de cobra³⁵, o por defectos genéticos en componentes del complemento³⁶. Los anticuerpos también pueden ejercer su papel protector a través de la opsonización de merozoitos libres y eritrocitos parasitados, lo que da como resultado el aumento de la fagocitosis por macrófagos y leucocitos polimorfonucleares³⁷⁻³⁸. Sin embargo, no está claro cómo la fagocitosis contribuye a la resistencia, puesto que la recuperación de la infección con *P. berghei* en ratas y con *P. chabaudi* en ratones no se acompaña de un aumento en la fagocitosis³⁹.

La citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC) podría ser importante en la interacción de células mononucleares y granulocitos con eritrocitos infectados por medio de su receptor Fc. En experimentos *in vitro* se ha observado actividad ADCC contra eritrocitos infectados sensibilizados con anticuerpos contra glóbulos rojos de ratón. No obstante, la ocurrencia actual y la contribución de ADCC *in vivo* todavía no se ha determinado.

Se ha implicado a los anticuerpos dirigidos contra estadios sexuales del plasmodio en el bloqueo de la transmisión. Al parecer, los anticuerpos que llevan la sangre que ingiere el mosquito, son capaces de bloquear la fertilización del parásito y promueven la lisis mediada por complemento de los cigotos fertilizados.

Finalmente, los anticuerpos pueden actuar para reducir la patología, previniendo la citoadherencia de los eritrocitos infectados en el endotelio de vénulas capilares; es un fenómeno asociado a la malaria cerebral. La identificación de los antígenos del parásito que están involucrados en la citoadherencia, así como las moléculas del huésped a las que se unen, son algunos de los objetivos de estudio para el desarrollo de una vacuna contra malaria cerebral.

REFERENCIAS

1. Bruce-Chwatt LJ. History of malaria from prehistory to eradication. In: Wernsdorfer WH, McGregor I, editors, *Malaria: principles and practice of malariology*. New York: Churchill Livingstone, 1988; vol. I: 1-60.
2. Martínez-Palomo A. Un siglo de investigación en paludismo. En: *A cien años del descubrimiento de Ross*. México, D.F.: El Colegio Nacional, 1998: 1-4.
3. Garnham PCC. Malaria parasites on man: life-cycles and morphology (excluding ultrastructure). In: Wernsdorfer WH, McGregor I, editors, *Malaria: principles and practice of malariology*. New York: Churchill Livingstone, 1988; vol. I: 61-96.
4. McGregor IA, Wilson RJM. Specific immunity: acquired in man. In: Wernsdorfer WH, McGregor I, editors, *Malaria: principles and practice of malariology*. New York: Churchill Livingstone, 1988; vol. I: 422-474.
5. Terry RJ. Evasion of host immunity in malaria infections. In: Wernsdorfer WH, McGregor I, editors, *Malaria: principles and practice of malariology*. New York: Churchill Livingstone, 1988; vol. I: 639-646.
6. Good MF, Kaslow DC, Miller LH. Pathways and strategies for developing a malaria blood-stage vaccine. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 57-87.
7. Dímperio MR, Álvarez JM, Furtado GC, Kipnis TL, Coutinho A, Minóprío P. Ig-isotype patterns of primary and secondary B cell responses to *Plasmodium chabaudi chabaudi* correlate with IFN γ and IL-4 cytokine production and with CD45RB expression by CD4+ spleen cells. *Scand J Immunol* 1995; 43: 263-270.
8. Taylor-Robinson AW, Phillips S. B cells are required for the switch from Th1 to Th2 regulated immune responses to *Plasmodium chabaudi chabaudi* infection. *Infect Immun* 1994; 62(6): 2490-2498.
9. Tobie JE, Abele DC, Wolff SM, Contacos PG, Evans CB. Serum immunoglobulin levels in human malaria and their relationship to antibody production. *J Immunol* 1966; 97: 498-505.
10. von der Weid T, Kitamura D, Rajewsky K, Langhorne J. A dual role for B cells in *Plasmodium chabaudi chabaudi* (AS) infection. *Res Immunol* 1995; 145(6): 412-419.
11. Kataaha PK, Facer CA, Mortazavi-Milani SM, Stierle H, Holborow EJ. Stimulation of autoantibody production in normal blood lymphocytes by malaria cultures supernatants. *Parasite Immunol* 1984; 6: 481-692.
12. Lustig HJ, Nussenzweig V, Nussenzweig RS. Erythrocyte membrane-associated immunoglobulins during malaria infection of mice. *J Immunol* 1977; 119: 210-216.
13. Gilbreath MJ, Pavanand K, MacDermott RP, Wells RA, Ussery MA. Characterization of cold reactive lymphocytotoxic antibodies in malaria. *Clin Exp Immunol* 1983; 51: 232-238.
14. Bonfa E, Llovet R, Scheinberg M, De Souza JM, Elkon KB. Comparison between autoantibodies in malaria and leprosy with lupus. *Clin Exp Immunol* 1987; 70: 529-537.
15. Facer, CA, Bray RS, Brown, J. Direct Coombs antiglobulin reactions in Gambian children with *Plasmodium falciparum* malaria. I. Incidence and class specificity. *Clin Exp Immunol* 1979; 35: 119-127.
16. Smith NC, Favila-Castillo L, Monroy-Ostria A, Hirunpetcharat C, Good MF. The spleen, IgG antibody subsets and immunity to *Plasmodium berghei* in rats. *Immunol Cell Biol* 1997; 75: 318-323.
17. Coggeshall LT, Kumm HW. Demonstration of passive immunity in experimental monkey malaria. *J Exp Med* 1937; 66: 177-190.
18. Philips RS, Jones VE. Immunity to *Plasmodium berghei* in rats: maximum levels of protective antibody activity are associated with eradication of the infection. *Parasitology* 1972; 64: 117-127.
19. Freeman RR, Parish CR. *Plasmodium yoelii*: antibody and the maintenance of immunity in BALB/c mice. *Exp Parasitol* 1981; 52: 18-24.
20. Legorreta-Herrera M. Mecanismos humorales y celulares de protección contra *Plasmodium chabaudi* en ratones (BALB/cXC57Bl/6)F1. Tesis Doctoral. Colegio de Graduados, ENCB, IPN. 1992.
21. Freeman RR, Treidosiewicz AJ, Cross GAM. Protective monoclonal antibodies recognising stage-specific merozoite antigens of a rodent malaria parasite. *Nature* 1980; 284: 336-368.
22. Lew AM, Langford CJ, Anders RF. A protective monoclonal antibody recognizes a linear epitope in the precursor to the major merozoite antigens of *Plasmodium chabaudi adami*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3768-3772.
23. Harte PG, Rogers N, Targett GAT. Vaccination with purified microgamete antigens prevents transmission of rodent malaria. *Nature* 1985; 316: 258-259.
24. Rener J, Graves PM, Carter E, Williams JL, Bukot TR. Target antigens of transmission-blocking immunity on gametes of *Plasmodium falciparum*. *J Exp Med* 1983; 158: 976-981.
25. McDonald V, Phillips RS. *Plasmodium chabaudi* in mice. Adoptive transfer of immunity with enriched populations of spleen T and B lymphocytes. *Immunology* 1978; 34: 821-830.
26. Brown NK, Jarra W, Hills LA. T cells and protective immunity to *Plasmodium berghei* in rats. *Infect Immun* 1976; 14: 858-871.
27. Taylor-Robinson AW, Phillips S. Reconstitution of B-cell-depleted mice with B cells restores Th2-type immune responses during *Plasmodium chabaudi chabaudi* infection. *Infect Immun* 1996; 64(1): 366-370.
28. Legorreta-Herrera M, Fiallos-León C, Cedillo-Barrón L, Martínez-Gómez F, Foster-Cuevas M, Favila-Castillo L. Anti Thy-1 treated and irradiated spleen cells from (BALB/cXC57Bl/6)F1 mice infected with *Plasmodium chabaudi* can transfer protection into irradiated host. *Parasite Immunol* 1993; 15: 143-151.
29. Meding SJ, Langhorne J. CD4+ T cells and B cells are necessary for the transfer of protective immunity to *Plasmodium chabaudi chabaudi*. *Eur J Immunol* 1991; 21: 1433-1438.

VERTIENTES

30. Roberts DW, Rank RG, Weidanz WP, Finerty JF. Prevention of recrudescence malaria in nude mice by thymic grafting or by treatment with hyperimmune serum. *Infect Immun* 1977; 16: 821-826.
31. von der Weid T, Langhorne J. Altered response of CD4+ T cell subsets to *Plasmodium chabaudi chabaudi* in B cell-deficient mice. *Inter Immunol* 1993; 5(10): 1343-1348.
32. von der Weid T, Honarvar N, Langhorne J. Gene-targeted mice lacking B cells are unable to eliminate a blood stage malaria infection. *J Immunol* 1996; 156: 2510-2516.
33. Guevara JA, Holder AA, McBride JS, Blackman MJ. Antibodies that inhibit malaria merozoite surface protein-1 processing and erythrocyte invasion are blocked by naturally acquired human antibodies. *J Exp Med* 1997; 186(10): 1689-1699.
34. Marussing M, Rénia L, Motard A, Miltgen F, Pétour P, Chauhan V, Corradin G, Mazier D. Linear and multiple antigen peptides containing defined T and B epitopes of the *Plasmodium yoelii* circumsporozoite protein: antibody-mediated protection and boosting by sporozoite infection. *Inter Immunol* 1997; 9(12): 1817-1824.
35. Atkinson JP, Glew RH, Neva FAA, Frank MM. Serum complement and immunity in experimental simian malaria. II. Preferential activation of early components and failure of depletion of late components to inhibit protective immunity. *J Infect Dis* 1975; 131: 26-33.
36. Williams AIO, Rosen FS, Hoff R. Role of complement components in the susceptibility to *Plasmodium berghei* infection among inbred strains of mice. *Ann Trop Med Parasitol* 1975; 131: 26-33.
37. Taylor-Robinson AW. Regulation of immunity to malaria: valuable lessons learned from murine models. *Parasitol Today* 1995; 11(9): 3334-342.
38. Celada A, Cruchaud A, Perrin LH. Phagocytosis of *Plasmodium falciparum* parasitized erythrocytes by human polymorphonuclear leucocytes. *J Parasitol* 1983; 69: 49-53.
39. Playfair JHL. Immunity to malaria. *Br Med Bull* 1982; 38: 153-159.