

## Interferón-gamma, caquectina e interleucina-10 en suero de embarazadas con toxoplasmosis latente

Drs. Tania Romero Adrián, Wintila Rincón de Heredia, Rafael Molina Vílchez, Ana Ruiz, Evelyn González, Jesús Estévez

Cátedra de Inmunología. Escuela de Medicina. Universidad del Zulia Maracaibo, Venezuela.

### RESUMEN

*Trabajo prospectivo para investigar concentraciones de interferón-gamma, caquectina o factor de necrosis tumoral-alfa e interleucina-10 en el suero de embarazadas con toxoplasmosis latente o sin ella (n = 64) y un grupo de control formado por no gestantes con infección o sin ella (n = 64). La toxoplasmosis crónica se diagnosticó utilizando hemaglutinación indirecta e inmunoanálisis enzimático IgM e IgG. Las citocinas fueron medidas por técnica de inmunoanálisis enzimático de doble anticuerpo (ELISA). Hubo disminución del interferón-gamma en el grupo de embarazadas infectadas en segundo trimestre, significativa respecto al control sin infección y no significativa en comparación a controles infectados y segundo trimestre sin toxoplasmosis.*

*Los descensos observados en tercer trimestre (ambos subgrupos) no tuvieron significancia estadística. Hubo una sola variación significativa para caquectina: ascenso en las no infectadas de segundo trimestre, con respecto a las infectadas sin embarazo. La interleucina-10 cayó significativamente en infectadas de segundo trimestre, con respecto a los tres grupos de no infectadas. Las pocas variaciones encontradas se interpretan como signos del equilibrio inmunitario característico de la toxoplasmosis latente.*

*Palabras clave: Caquectina. Citocinas. Embarazo. Factor de necrosis tumoral-alfa. Interferón-gamma. Interleucina-10. Toxoplasmosis.*

### SUMMARY

*Prospective investigation of interferon-gamma, caquectine or tumor necrosis factor and interleukin-10 serum concentrations in pregnant women with and without latent toxoplasmosis (n = 64), and a non-pregnancy control group with or without infection (n = 64). Chronic toxoplasmosis was diagnosed with indirect hemoagglutination and IGM-IgG enzymatic immunoassays.*

*Cytokines were measured using a double antibody enzymatic immunoanalysis technique (ELISA). Interferon-gamma concentrations fell in infected second trimester pregnant women, significantly in relationship with the nonpregnant non-infected subgroup, and non significantly in comparison with non-infected control and second trimester samples. Third trimester decrease was not statistically significant. Only one significant variation of caquectine values was observed: a rise corresponding to the non-infected second trimester sample. Interleukin-10 levels significantly fell in second trimester infection, in comparison with the infected groups. Minor changes encountered in serum cytokines concentrations could be interpreted as signs of the particular immune status which characterizes chronic toxoplasmosis.*

*Key words: Caquectine. Cytokines. Pregnancy. Tumor necrosis factor-alfa. Interleukin-10. Toxoplasmosis.*

### INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis es una enfermedad cuyo agente etiológico, el *Toxoplasma gondii*, o Tg, puede parasitar todas las células nucleadas (1). Al coexistir el embarazo con la infección reciente, con las reinfecciones y las reactivaciones de las infecciones crónicas, se puede producir la afectación congénita del producto de la concepción (2,3), con secuelas que incluyen la coriorretinitis (4,5) con severo deterioro de la visión, la muerte fetal (6) y el parto

pre-término, aunque se presenta también, pero con rareza, la llamada tetrada de Sabin-Feldman (4). En Venezuela, los primeros casos de la enfermedad congénita fueron publicados por Bela Gavalier (7,8).

La respuesta inmune frente al Tg puede ser humoral, medida por anticuerpos, y celular. En hospederos inmunocompetentes con la toxoplasmosis latente, o infección crónica asintomática, se desarrolla una mutua tolerancia con el parásito, estado inmune denominado premunición, en el que se producen anticuerpos IgG específicos y linfocitos T memoria, que protegen contra las reinfecciones. Pero en condiciones clínicas de ruptura del equilibrio inmunitario, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA (9,10), el cáncer y los trasplantes de órganos o tejidos, se observan reactivaciones de la infección latente, actuando el TG como un oportunista. Uno de los modelos más estudiados de infección oportunista por Tg es la encefalitis en pacientes con SIDA (10), quienes pueden sufrir también de miocarditis, neumonitis y hepatitis parasitaria (11).

Durante el embarazo se ha reportado cierto grado de inmunosupresión celular y cambios cuali y cuantitativos de los linfocitos T. Entre las 25 y las 28 semanas de edad gestacional, la cuenta linfocítica alcanza su nadir. Al finalizar el embarazo los linfocitos T CD4+ están disminuidos y los TD8+ aumentados. Las pruebas para medir el funcionamiento de los linfocitos *in vitro*, como su cultivo mixto, y el test de transformación linfoblástica, tiene una respuesta linfo-proliferativa disminuida (12). En cuanto a la secreción de citocinas, producidas durante toda la gestación por tejidos intrauterinos, se describe una desviación o predominio de las secretadas por los linfocitos CD4 + Th2, sobre las del inmuno-fenotipo CD4 +Th1 (13), entre ellas el interferón-gamma o IFN- $\gamma$  y la caquectina o factor de necrosis tumoral-alfa, que son sustancias directamente relacionadas con la función anti-Tg (14-16). Por eso se ha dicho que el embarazo normal, para proteger el aloinjerto fetal, crea un estado de déficit de la función inmunitaria celular, deteriorando la reacción contra agentes patógenos intracelulares, incluido el Tg (13,17), por cuya causa se ha descrito una mayor incidencia de complicaciones en infecciones primarias, con algunos casos severos (11).

Al revisar la bibliografía sobre los aspectos inmunológicos de la toxoplasmosis, se hace evidente que la mayoría de los estudios trata sobre el

diagnóstico serológico en individuos infectados (18-20) y la participación de citocinas en mórvidos (21-23). En humanos se han practicado determinaciones de citocinas séricas en no gestantes, durante la infección aguda y latente (21-24), pero no se ha evaluado su papel ante la infección reciente y latente por Tg en mujeres embarazadas. Con la investigación de los niveles séricos de algunas citocinas, se espera contribuir a dilucidar los mecanismos inmunoregulatorios operantes en la infección crónica asintomática por Tg y la influencia del embarazo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se investigaron 128 mujeres entre 18 y 34 años, divididas en 64 no embarazadas, 32 con y 32 sin toxoplasmosis latente, y 64 embarazadas subclasificadas en cuatro grupos de 16 cada uno: dos del segundo trimestre de gestación, con infección latente o sin ella, y dos del tercero. Los detalles sobre edad cronológica y gestacional de la muestra aparecen en el Cuadro 1.

Nótese que las embarazadas de tercer trimestre tienen edad gestacional máxima de 36 semanas. Los criterios de inclusión fueron: infección toxoplásmica latente con examen físico sin signos evidentes de enfermedad, sin contracciones uterinas sugestivas de embarazo amenazado o trabajo de parto, ni signos físicos de éste, y pruebas rutinarias de laboratorio con cifras dentro de los límites normales: hematología completa, creatinina, glicemia, orina completa, heces y test para virus de inmunodeficiencia humana. El diagnóstico de infección latente se basó en: test de hemoaglutinación indirecta positiva, con IgM negativa según técnica de inmunoanálisis enzimático (ELISA) con anticuerpo de captura antitoxoplasma, e IgG positiva.

Las citocinas: interferón- $\gamma$ , factor de necrosis tumoral- $\alpha$  e interleucina-10, se cuantificaron con técnica de inmunoanálisis enzimático (ELISA) de doble anticuerpo, previamente descrita (17), empleando equipos diagnósticos de "Quantikine Immunoassays", laboratorio "R and D systems", lotes número 9718020, 9718021, 9724110, 9724111, 9721363 y 9521364.

Las concentraciones de citocinas, medias + error estándar, expresadas en pg/ml, se compararon mediante el test de ANOVA en una dirección, con "post-test" de TUKEY, tomando el 95% como índice de confiabilidad estadística ( $p < 0,05$ ).

**RESULTADOS**

Los resultados se expresan en el Cuadro 2. Las mujeres no embarazadas aparecen a la izquierda del lector en los grupos G1 (negativas para toxoplasmosis latente, o S/T) y G2 (positivas o C/T). Las de segundo trimestre del embarazo, al centro, contienen el G3 (S/T) y el G4 (C/T); y las de tercer trimestre, G5 (S/T) y G6 (C/T), están al extremo derecho.

Es evidente una disminución de la concentración de IFN- $\gamma$  en G4 con significación estadística respecto a G1. No hubo cambios válidos entre los grupos y el control, o entre ellos, a pesar de que, hubo descenso no significativo en G5 y G6 comparados con G1, G2 y G3.

Hubo una sola variación significativa en TNF- $\alpha$ : el ascenso de G3 sobre G2 ( $p < 0,05$ ). La IL-10 tuvo descenso significativo en G4 con respecto a G1 ( $p < 0,01$ ), G3 ( $p < 0,001$ ) y G5 ( $p < 0,05$ ).

Cuadro 1  
Características de los grupos estudiados

Características	Mujeres sin embarazo		Embarazo Normal			
	G1 (S/T)* n = 32	G2 (C/T)** n = 32	Segundo trimestre		Tercer trimestre	
			G3 (S/T) n = 16	G4 (C/T) n = 16	G5 (S/T) n = 16	G6 (C/T) n = 16
Edad cronológica (años)						
X $\pm$ E.E.	25,8 $\pm$ 0,7	25,8 $\pm$ 0,7	25,3 $\pm$ 1,1	25,3 $\pm$ 1,1	26,6 $\pm$ 0,9	26,6 $\pm$ 0,9
Rango	18 - 34	18 - 34	18 - 34	18 - 34	21 - 32	21 - 32
Edad gestacional (semanas)						
X $\pm$ E.E.			20,0 $\pm$ 0,8	20,0 $\pm$ 0,8	30,5 $\pm$ 1,1	30,5 $\pm$ 1,1
Rango			14 - 26	14 - 26	27 - 36	27 - 36

\* Sin toxoplasmosis

\*\* Con toxoplasmosis latente.

Cuadro 2  
Concentraciones séricas de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  E IL-10 en los grupos estudiados

Citocina (pg/ml)	Mujeres sin embarazo		Embarazo normal			
	G1 (S/T)	G2(C/T)	2º trimestre G3(S/T)	G4 (C/T)	3º trimestre G5 (S/T)	G6 (C/T)
INF- $\gamma$	23,3 $\pm$ 2,0*	19,7 $\pm$ 1,9	20,1 $\pm$ 2,2	14,2 $\pm$ 2,0 <sup>a</sup>	15,0 $\pm$ 0,9	14,7 $\pm$ 1,9
TFN- $\alpha$	16,8 $\pm$ 1,7	14 $\pm$ 1,2 <sup>b</sup>	23,9 $\pm$ 2,3	21,6 $\pm$ 2,7	14,9 $\pm$ 1,8	17,0 $\pm$ 4,4
IL-10	33,4 $\pm$ 2,2	26,4 $\pm$ 2,1	38,0 $\pm$ 4,2	18,6 $\pm$ 2,7 <sup>c</sup>	34,3 $\pm$ 4,9	25,3 $\pm$ 3,2

\* Media  $\pm$  Error estándar de los individuos estudiados.

a Diferente significativamente del G1 ( $p < 0,05$ ).

b Diferente significativamente del G3 ( $p < 0,05$ ).

c Diferente significativamente del G1 ( $p < 0,01$ ), G3 ( $p < 0,001$ ) y G5 ( $p < 0,05$ ).

## DISCUSIÓN

En el embarazo normal se describe una disminución progresiva de los niveles de IFN- $\gamma$  (25), beneficiosa para la evolución del producto, pero contribuyente a una mayor susceptibilidad frente a la agresión de patógenos intracelulares, como el Tg. El aumento de la expresión de esta citocina TH1 provoca alteraciones fetales por activación de células NK, inhibición del factor de crecimiento de granulocitos y macrófagos y daño del trofoblasto (13,26).

Ante la presencia del parásito intracelular, el IFN- $\gamma$  induce la síntesis de la indolamina-2,3-dioxigenasa por fibroblastos y macrófagos, enzima que degrada el triptófano, aminoácido esencial para su proliferación (27-29), por mecanismos dependientes e independientes del oxígeno. Se ha demostrado que el IFN- $\gamma$  tiene la capacidad de inhibir la proliferación de Tg por activación de células endoteliales de venas umbilicales humanas, a través de la producción de especies reactivas de nitrógeno y de oxígeno, y por privación del triptófano (30). Esta propiedad pudiera ser de la mayor importancia, puesto que, al localizarse los mecanismos de defensa antiparasitaria en el cordón umbilical, forman una barrera contra la enfermedad congénita. El INF- $\gamma$  induce una gran variedad de cambios en la fisiología celular del hospedero, posiblemente por alteraciones en la organización del citoesqueleto, como las observadas en los filamentos citoplasmáticos, lo que altera la vacuola "parasitophorus", organela esencial para la protección del Tg (30). Es tal la importancia del IFN- $\gamma$  en la respuesta inmunitaria contra el parásito, que estudios realizados en múridos, demuestran que la neutralización de la citocina lleva a la muerte de los animales infectados por una cepa habitualmente no virulenta (15,31), reactivando la infección crónica por ruptura de los quistes. El papel de INF- $\gamma$  es crítico en la prevención del desarrollo experimental de la encefalitis por Tg, proceso en el que también se involucran LA IL-4 (32) y la IL-12 (16). La administración de IL-2 también parece proteger a los ratones embarazados contra la infección (33).

El patrón de descenso progresivo de las concentraciones séricas de INF- $\gamma$  con el avance del embarazo, descrito anteriormente (25), se observó en el presente trabajo, aunque sin significación estadística con respecto al grupo testigo sin embarazo. Los valores variaron con respecto a la publicación previa (25), lo que es difícil de explicar,

utilizando los mismos equipos, procedentes de los mismos fabricantes; pero esto se ha observado también con otras citocinas como el TNF- $\alpha$ . La disminución del IFN- $\gamma$  en suero, evidente para el grupo G4, embarazadas infectadas del segundo trimestre, también es difícil de explicar; pudiera haber una distribución especial de la citocina, reducida en la sangre, pero aumentada localmente en los tejidos afectados, que poseen células dianas como macrófagos, a través de las cuales ejerce su protección. Este cambio ocurrió en segundo trimestre, mas no en el tercero. Lo último quizás se deba a que durante el tercer trimestre, aunque bajen los valores del INF- $\gamma$ , deben mantenerse dentro de ciertos extremos, necesarios para proteger contra la reactivación y posible infección transplacentaria, para la cual hay una susceptibilidad que se incrementa progresivamente con la edad gestacional (11).

Los resultados del presente trabajo en cuanto a concentraciones de TNF- $\alpha$  no arrojaron diferencias válidas entre infectadas y no infectadas en ninguno de los tres grupos. El leve ascenso de G3 sobre G4 en segundo trimestre, y de G6 sobre G5 en el tercero no fueron significativos. Sólo lo fue la diferencia entre G2 y G3, lo que apunta a un ascenso en segundo trimestre propio del embarazo, ya que ha sido observado en material no publicado. Que esta citocina se mantenga sin variaciones es muy importante: de aumentarse podría contribuir a patología obstétrica (34-36); de disminuir, se alterarían los mecanismos de defensa anti-Tg. Está comprobado el efecto anti-Tg del TNF- $\alpha$  sobre algunos tipos celulares (37-39), y su capacidad, junto con la IL-1, de activar las células endoteliales de la vena umbilical para disminuir la replicación del parásito (40), acción ya citada del IFN- $\gamma$  (30). El tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-TNF- $\alpha$  induce una alta tasa de mortalidad en ratones infectados, en fase aguda o crónica, con cepa "avirulenta" de Tg; y la terapia con TNF- $\alpha$  recombinante prolonga la supervivencia animal durante la infección aguda (41). El resultado de algunos experimentos con múridos demuestra que la neutralización del TNF- $\alpha$  inhibe la función microbicida de los macrófagos (42). Su liberación puede ser de importancia en el mantenimiento de la resistencia contra la infección; sin embargo, por sí solo no es suficiente activador de los macrófagos para la destrucción o control de la multiplicación de los trofozoitos (16). Al respecto, es interesante citar que, contrario a lo observado en ratones, la actividad anti-Tg del TNF- $\alpha$  en cultivo de microglia humana, ha sido poco incrementada

por el IFN- $\gamma$  (38).

Se ha opinado que el TNF- $\alpha$  opera como una señal importante para la actividad anti-Tg del macrófago sensibilizado por el IFN- $\gamma$  (42).

Los resultados de IL-10, molécula indispensable para mantener el equilibrio de la red de citocinas, al inhibir a las pro-inflamatorias (43,44), llaman la atención, ya que hubo un descenso en las concentraciones del grupo de gestantes infectadas de segundo trimestre, G4, significativamente diferentes de los tres grupos de no infectadas, G1, G3 y G5, y con diferencia no significativa de G2 y G6. No existen muchas posibilidades de hacer comparaciones sobre el tema con otros autores, ya que, hasta donde conocemos, no hay estudios sobre IL-10 en embarazo humano y toxoplasmosis latente. Sin embargo, es de notar que, al describirse un modelo de respuesta inmune al Tg durante la infección crónica humana (23), se cita a Gazzinelli y col., quienes han demostrado que la IL-10 inhibe la activación de los macrófagos de ratón mediada por el IFN- $\gamma$  contra el Tg (45). Se ha comunicado un aumento de la concentración de IL-10 en los sobrenadantes de cultivos de esplenocitos murinos de 48 horas, procedentes de animales infectados, estimulados con concanavalina-A (46). Esto podría explicarse porque, en fase aguda, habría necesidad de una respuesta positiva de IL-10 para regular la inmunidad a Tg. Haque y col. (47) han sugerido que en cultivos *in vitro* de sistemas murinos, los antígenos del parásito estimulan la liberación de factores solubles, como la IL-10, inhibidores de la producción de células T estimulados por mitógenos. El comportamiento contrario de la IL-10, observado en la presente investigación de la fase crónica, favorece la activación de macrófagos y la producción de las citocinas Th1, indispensables en la defensa anti-Tg: IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-2, pero debe limitarse, puesto que un descenso exagerado de IL-10 atentaría contra la evolución del embarazo (13). Tal limitación se facilita por la capacidad que tiene la IL-10 de inhibir su propio ácido ribonucleico mensajero (48).

Mantener la homeostasis del embarazo, evitando a la vez la reactivación de la parasitosis, en la mujer infectada crónicamente con Tg, depende de un estrecho equilibrio entre múltiples factores inhibidores del reconocimiento del feto como aloinjerto, entre ellos las citocinas producidas por los linfocitos CD4+Th2, como la IL-10 y la activación de las proinflamatorias, secretadas por células de inmunofenotipo Th1- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-2.

## REFERENCIAS

1. Wong SY, Remington L. Biology of *Toxoplasma gondii*. *AIDS* 1993;7:299-316.
2. Ganivet ME, Robert F, Firtion G, Delouvrier E, Hennequin C, Maurin JR, et al. Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy. *J Clin Microbiol* 1997;35:1276-1277.
3. Raymond J. Presence of gamma interferon in human acute and congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1990;28:1434-1437.
4. Hómez Chacín J, Soto R, Tarazona de Soto S, Méndez Romero H, Mármol P. *Parasitología*. 8ª edición. Maracaibo: Ediluz; 1995.
5. Desmots G, Couvreur J, Thulliez P. Toxoplasmosis congenital: Cinq cas de transmission a l'enfant d'une infection maternelle anterieure a la grossesse. *Presse Méd* 1990;19:1445-1449.
6. Fortier B, Alssi E, Ajana F, Diesusart P, Denis P, De Lasalle EM, et al. Spontaneous abortion and reinfection by *Toxoplasma gondii*. *Lancet* 1991;388:444.
7. Gavalier B. Toxoplasmosis humana en Venezuela. Presentación de los tres primeros casos congénitos. *Arch Venez Patol Tropical Parasitol Méd* 1950;2:265-296.
8. Gavalier B. Algunas consideraciones sobre el primer caso de toxoplasmosis humana comprobado en Venezuela. *Bol Maternidad Concepción Palacios* 1951;2:43-47.
9. Canessa A, Delbono V, Miletich F, Pistoia V. Serum cytokines in toxoplasmosis. Increased levels of interferon-gamma in immunocompetent patients with lymphadenopathy but not in AIDS patients with encephalitis. *J Infect Dis* 1992;165:1168-1170.
10. Luft B, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992;15:211-219.
11. Savoia MC. Bacterial, fungal, and parasitic diseases during pregnancy. En: Burrow GN, Ferris TF, editores. *Medical complications during pregnancy*. 4ª edición. Filadelfia: WB Saunder Co.; 1995.p.345-380.
12. Landers D, Bronson R, Pavia C, Stites D. Inmunología de la reproducción. En: Stites D, Terr A, editores. *Inmunología básica y clínica*. 7ª edición. México: Edit. El Manual Moderno; 1993.p.221-239.
13. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mossman TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: Is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Inmunol Today* 1993;14(7):353-356.
14. Nathan CF, Murray HW, Wiebe MF, Rubin BY. Identification of interferon-gamma as the lymphokine that

- activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. *J Exp Med* 1983;158:670-688.
15. Suzuki Y, Orellana MA, Schreiber ED, Remington JS. Interferon-gamma: The major mediator of resistance against *Toxoplasma gondii*. *Science* 1988; 240:516-518.
  16. Gazinelli RT, Bala S, Stevens R, Baseler M, Wahl L, Kovacs J, Sher A. HIV infection suppresses type 1 lymphokine and IL-12 responses to *Toxoplasma gondii* but fails to inhibit the synthesis of other parasite induce monokines. *J Immunol* 1995;155:1565-1574.
  17. Romero Adrián T, Ruiz A, Molina Vílchez R, González E, Taborda JL, Estévez J. Concentraciones séricas de interleucina-2 en el embarazo normal. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1999;59(1):3-6.
  18. Padrón de Medina E, Russian J, Marianai O. Titulación de anticuerpos anti-toxoplasma en 160 recién nacidos y sus respectivas madres. *Arch Méd Guayana* 1985;3:11-20.
  19. Soto Urribarrí R, Tarazona de Soto S. Relación entre aborto y serología positiva para toxoplasma. *Kasmera* 1985;13:67-75.
  20. Soto Urribarrí R, Tarazona de Soto S. Toxoplasmosis y embarazo. *Kasmera* 1993;21:1-3.
  21. Saavedra R, Héron P. Human T-cell clones against *Toxoplasma gondii*: Production of interferon- $\gamma$ , interleukin-2, and strain cross-reactivity. *Parasitol Res* 1991;77:379-385.
  22. Prigione I, Fachetti P, Ghiotto F, Tasso P, Pistoia V. *Toxoplasma gondii*-specific CD4+ T cell clones from healthy, latently infected humans display a Th0 profile of cytokine secretion. *Eur J Immunol* 1995;25:1298-1305.
  23. Pistoia V, Fachetti P, Ghiotto F, Cesbron-Delauw MF, Prigione I. Characterization of human T cell clones specific for *Toxoplasma gondii*. *Curr Op Microbiol Immunol* 1996;219:165-167.
  24. Raymond J, Poissonnier H, Thulliez PH, Forestier F, Daffos F, Lebon P. Presence of gamma-interferon in human acute and congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1990;28:1434-1437.
  25. Ruiz A, Romero Adrián T, Molina Vílchez R, González E, Taborda JL, Estévez J. Concentraciones séricas de interferón- $\gamma$  en embarazadas normales. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1999;59:173-175.
  26. Robertson SA, Mayrhofer G, Seamark RF. Uterine epithelial cells synthesize granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and interleukin-6 in pregnant and non-pregnant mice. *Biol Reprod* 1992;46:1069-1079.
  27. Pfefferkorn ER. Interferon gamma blocks the growth of *T. gondii* in humana fibroblasts by inducing the host cells to degrade tryptophan. *Proc Natl Acad Sci USA* 1948;81:908-912.
  28. Pfefferkorn ER. Inhibition of growth of *Toxoplasma gondii* in cultured fibroblasts by human recombinant gamma interferon. *Infect Immunol* 1984;44:211-216.
  29. Taylor MW, Feng M. Relationship between interferon- $\gamma$ , indoleamine-2,3-dioxygenase and triptophan catabolism. *FASEB* 1991;5:2516-2522.
  30. Woodman JP, Dimier IH, Bout DT. Human endothelial cells activated by INF- $\gamma$  to inhibit *Toxoplasma gondii* replication. *J Immunol* 1991;147:2019-2023.
  31. Suzuki Y, Conley FK, Remington JS. Importance of endogenous IFN- $\gamma$  for prevention of toxoplasmic encephalitis in mice. *J Immunol* 1989;143:2045-2050.
  32. Susuki Y, Yang Q, Yang S, Nguyen N, Lim S, Liesenfeld O, et al. IL-4 is protective against development of toxoplasmic encephalitis. *J Immunol* 1996;157:2564-2569.
  33. Shirahata T, Muroya N, Ohta C, Goto H, Nakane A. Enhancement by recombinant human interleukin-2 of host resistance to *Toxoplasma gondii* infection in pregnant mice. *Microbiol Immunol* 1993;36:583-590.
  34. Stark JM. Pre-eclampsia and cytokine induced oxidate stress. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:105-109.
  35. Williams MA, Farrand A, Mittendorf R, Sorensen TK, Zingheim RW, O'Reilly GC, et al. Maternal second trimester tumor necrosis factor alpha-soluble receptor p55(sTNFp55) and subsequent risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol* 1999;149:323-329.
  36. Molina Vílchez R, Romero Adrián T, Ruiz A. Citocinas en la fisiopatología de la preeclampsia. *Gac Méd Caracas* 1999;107:505-516.
  37. Abbas A, Lichtman A, Pober J. *Inmunología celular y molecular*. 2ª edición. Madrid: McGraw-Hill; 1995.
  38. Chao CCS, Gilbert G, Hu S, Peterson P. Human microglial cell defense against *T gondii*. *J Immunol* 1994;152:1246-1252.
  39. Daubener W, Remcheid O, Nockeman S, Pilz K, Segrouchni S, Mackenzie C, Hadding U. Antiparasitic effector mechanism in human brain tumor cells: Role of interferon-gamma and tumor necrosis factor alpha. *Eur J Immunol* 1996;26:487-492.
  40. Dimier IH, Bout DT. Cooperation of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha in the activation of human umbilical vein endothelial cell to inhibit *Toxoplasma gondii* replication. *Immunology* 1993;79:336-338.
  41. Johnson LL. A protective role for endogenous tumor necrosis factor in *T. gondii* infection. *Infect Immunity*

- 1992;60:1979-1982.
42. Sibley LD, Adams Y, Fukutomi Y, Krahenbuhl JL. Tumor necrosis factor-alpha triggers antioxoplasmal activity of IFN- $\gamma$  primed macrophages. *J Immunol* 1992;147:2340-2343.
  43. Romero Adrián T, Ruiz A, Molina Vílchez R, González E, Tabora JL, Estévez J. Concentraciones séricas de interleucina-10 en embarazadas normales. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1999;59:177-179.
  44. Romero Adrián T, Ruiz A, Molina Vílchez R, Heredia W, Atencio R. Interleucina-10 sérica en preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2000;60:165-167.
  45. Gazzinelli RT, Oswald IP, James SL, Sher A. IL-10 inhibits parasite killing and nitrogen oxide production by INF- $\gamma$ -activated macrophages. *J Immunol* 1992;148:1792-1796.
  46. Haque S, Khan I, Haque A, Kasper L. Impairment of the cellular immune response in acute murine toxoplasmosis: Regulation of interleukin 2 production and macrophage-mediated inhibitory effects. *Infect Immunity* 1994;62:2908-2916.
  47. Haque S, Haque A, Kasper L. A *Toxoplasma gondii*-derived factor stimulates immune downregulation: An in vitro model. *Infect Immunol* 1995;63:3442-3447.
  48. Borish L. Update on cells and cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 1999;101:293-297.
- 

## La Gaceta Médica de Caracas hace 100 años

“En nuestro país el estudio de las ciencias biológicas no ha avanzado tanto cuanto era de esperarse, distraída la actividad social primero en la conquista de la independencia nacional, y luego en la solución del difícil problema de nuestra estabilidad política, con demasiada frecuencia perturbada por el carácter violento de los partidos beligerantes.

Empero, es de justicia consignar la obra del fundador de los estudios biológicos en Venezuela, del sabio doctor José María Vargas, como el mayor esfuerzo hecho entre nosotros para implantar el progreso intelectual, en un país que principiaba a ensayar la vida independiente.

Vargas nos trajo de Europa un gran caudal de conocimientos nuevos, que unidos a su superior inteligencia y a su inmenso amor a la ciencia y a su patria, sirvieron de fundamento para crear una obra que ha perdurado.

Vargas fue, no sólo el fundador de los estudios médicos, sino nuestro primer naturalista y nuestro primer químico. Estableció gabinetes y laboratorios; formó colecciones y museos; escribió los primeros trabajos biológicos; fundó una escuela de ciencia verdadera y elevó la Universidad de Caracas a la categoría de instituto docente de primer orden.

Los sucesores de Vargas hicieron muy poco, casi nada, en el sentido de continuar la obra del maestro perfeccionándola de acuerdo con el incesante

progreso científico. Uno que otro de sus discípulos cultivaron las ciencias naturales y físico-químicas, pero fueron esfuerzos aislados que en nada podían influir en el desarrollo general de la ciencia y el perfeccionamiento de la enseñanza. Apenas, en la esfera de las ciencias médicas, continuaron en actividad las cátedras fundadas por Vargas y su programa de estudios. La enseñanza adoleció siempre de cierto espíritu de conservatismo, que impedía el acceso a las aulas de los grandes progresos científicos que conmovían a diario al mundo intelectual. Prevalecían: en Fisiología, la metafísica de Leibnitz ó el idealismo de Kant; en Fisiología, el vitalismo de la Escuela de Montpellier; en Ciencias Naturales, las doctrinas de Cuvier; la Química se había detenido en Lavoisier; la Anatomía en Bichat; la Patología en Williams; la Terapéutica en Trousseau... Ni una palabra del transformismo de Lamarck; la teoría celular había pasado desapercibida; la hipótesis de los equivalentes se tenía en mayor estima que la teoría de la atomicidad; la selección natural y la doctrina de Claudio Bernard, no tenían aceptación en los programas universitarios; la doctrina bacteriológica y la antisepsia quirúrgica se veían con desdén!... Todo eso pugnaba con la tradición, que a todo trance querían conservar incólume nuestros maestros” Razetti L. *El Siglo de la Biología. Gac Méd Caracas* 1901;8:1-4).