

CARACTERIZACION DE ANTIGENOS PARASITARIOS

Dr. Irving G. Kagan ²

El uso de antígenos parasitarios no se ha limitado a la serología. También se han utilizado para estimular la resistencia del huésped. Cuando los antígenos funcionales hayan sido aislados y caracterizados por completo, se podrá sintetizarlos o unir un grupo inmunógeno a un portador biológico para fines de vacunación.

Desde principios de siglo han sido objeto de investigación las actividades biológicas e inmunológicas de los antígenos parasitarios, y se ha descubierto que las acciones recíprocas entre antígenos y anticuerpos son múltiples y complejas, particularmente en las helmintiasis (111). El líquido hidatídico procedente de quistes de *Echinococcus granulosus* fue utilizado como antígeno en la prueba de fijación del complemento (FC) en 1906 (39). Desde entonces, la serología de parásitos ha aumentado en variedad de pruebas normalizadas y en clases y tipos de antígenos utilizados. Muchas pruebas serológicas han carecido de especificidad, pero actualmente se dispone de pruebas específicas para algunas infecciones de parásitos (50). Persiste la necesidad de mejorar en este dominio. Casi sin excepción, los antígenos empleados han sido mezclas de muchos componentes. Se han efectuado investigaciones para aislar y caracterizar los antígenos parasitarios para el diagnóstico. Se analizarán algunos de estos estudios.

El uso de antígenos parasitarios no se ha limitado a la serología. También se han utilizado para estimular la resistencia del huésped. Inicialmente, se inyectaron mate-

riales parasitarios homogeneizados, en bruto, para estimular la inmunidad. Los primeros investigadores hicieron distinción entre los antígenos somáticos obtenidos del cuerpo del parásito y los antígenos secretores y excretos de los organismos vivos. Se considera a estos últimos como los importantes en cuanto a inmunidad. Al disponerse de mejores técnicas para el análisis antigénico, las diferencias entre estas dos clases de antígenos resultaron menos significativas. Hoy clasificamos a los inmunógenos parasitarios en antígenos "funcionales" y "no funcionales". Soulsby (112) analizó muy sagazmente esta materia. Los antígenos funcionales son los que interesan y, cuando se hayan aislado y caracterizado por completo, se podrá sintetizarlos, o unir un grupo inmunógeno sintético a un portador biológico, para fines de vacunación.

Las estimulantes reflexiones de Dineen (30, 31) y Damian (26) sobre la relación entre parásito y huésped, indican que la reacción inmunitaria del huésped puede ejercer un efecto selectivo sobre los parásitos que tienen menor disparidad antigénica con el huésped. El parásito puede entonces considerarse como un injerto tisular afortunado que no provoca una reacción de rechazo por parte del huésped. En una relación satisfactoria entre huésped y parásito, ambos deben compartirse muchos determinantes antigénicos. Si esto es cierto, entonces tienen amplia significación biológica los antígenos "encu-

¹ Trabajo presentado en la Sesión Especial celebrada durante la Sexta Reunión del Comité Asesor de la OPS sobre Investigaciones Médicas (13 de junio de 1967). El texto original en inglés aparece en *Immunological Aspects of Parasitic Infections* (Publicación Científica de la OPS 150, págs. 25-36, 1967).

² Centro Nacional de Enfermedades Transmisibles, del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, Atlanta, Georgia.

biertos" y la "imitación molecular" entre parásito y huésped. La diferenciación entre los elementos componentes huésped y parásito es importante en la obtención de antígenos para estudios serológicos e inmunológicos.

Antígenos parasitarios no específicos de reacción cruzada

Los antígenos con gran especificidad en helmintología son los polisacáridos de numerosas especies que muestran actividad de grupo sanguíneo. La actividad biológica de estos antígenos fue analizada por Oliver-González (87), quien ha aportado muchas de las observaciones en este campo. Un examen más reciente es el que llevó a cabo Damian (26). Campbell (19) analizó el polisacárido del *Ascaris suum* y halló hexosas y glucosa pero no ácido hexurónico, pentosas, cetosas ni manosas. Kagan *et al.*, tampoco pudieron hallar pentosa en extractos de polisacáridos de *A. suum*. Se ha notificado que el polisacárido de *Ascaris* contiene antígenos de grupo sanguíneo del sistema ABO (86, 113).

Oliver-González y Kent (89) presentaron pruebas de que la sustancia A₂ semejante al isoaglutinógeno, preparada de la cutícula de *A. suum*, es serológicamente afín a la colagenasa de *Clostridium*. Esos autores analizaron el material de *Ascaris* en cuanto a su acción específica y grado de actividad inhibitoria frente a las isoaglutininas A₂ en sueros humanos de los grupos sanguíneos O y B, en pruebas de hemaglutinación con antisueros frente al factor de grupo sanguíneo y células cubiertas de colagenasa, y mediante el análisis por difusión en gel. Esto es un ejemplo de sustancias antigénicas de reacción cruzada que se encuentran en organismos con lejana relación filogenética que reaccionan antigénicamente en pruebas serológicas. La colagenasa procedente del *Clostridium* y el extracto semejante a la colagenasa obtenido de la cutícula de *A. lumbricoides* causaron la muerte a perros con una reacción anafilac-

toide, y ambas sustancias produjeron una histopatología similar, como se observó en la autopsia.

La naturaleza antigénica de algunos materiales parasitarios se ha llegado a conocer por deducción y no por aislamiento directo ni caracterización. Otro ejemplo de antígeno compartido entre un helminto y un microorganismo es el que ofrece la relación existente entre *Trichinella spiralis* y *Salmonella typhi* (124, 125). Como se conoce la estructura antigénica de la especie *Salmonella*, se ensayó una prueba de aglutinación con diversas *Salmonella* y un suero antitriquinoso. Los principales antígenos de reacción cruzada comprendidos en estas pruebas fueron el antígeno somático 12 de *Salmonella* y, en menor medida, el antígeno somático 9. Mediante el antígeno somático 12 de *Salmonella* se inmunizaron satisfactoriamente ratones y ratas contra la infección experimental de larvas de *T. spiralis*. El antígeno somático 12 de *S. typhi* se ha caracterizado por poseer dos moléculas de hidrato de carbono, una que termina en glucosa y la segunda en ramnosa (71).

Heidelberg *et al.* (45) describieron otro caso de reactividad cruzada entre *Ascaris* y pneumococos (*Diplococcus pneumoniae*). Se considera que el glicógeno de *Ascaris* está relacionado estrechamente con el glicógeno de los mamíferos, compuesto de 12-13 cadenas de glucosil ligadas en α (1-6) con numerosas partes de la rama α (1-4) y con un peso molecular medio del orden de 9×10^6 . Debido al enlace 1-4, 1-6, el glicógeno de *Ascaris* tendrá reacciones cruzadas con varios antisueros de neumococos.

Sawada *et al.* (98, 99) aislaron, del *Clo-norchis sinensis*, una poliglucosa antigénicamente activa. El antígeno fue aislado después de deslipidización con éter dietílico y extracción en agua destilada. Se pasó luego el material concentrado por una columna Sephadex G-100, una columna de celulosa CM y una columna de dietilaminoetilico Sephadex A-50, y se desproteinizó por ex-

tracción en fenol al 90 por ciento. El antígeno de hidrato de carbono purificado contenía 90.6% de glucosa y quizá 1% de pentosa, más cantidades insignificantes de ácido nucleico y fósforo. En el análisis espectrográfico infrarrojo, la poliglucosa de *C. sinensis* ofreció un espectro casi idéntico al de la poliglucosa aislada de *Mycobacterium tuberculosis*.

Algunos antígenos procedentes de micobacterias presentaron reacciones cruzadas en pruebas serológicas de *Leishmania* (83). En un informe reciente (129) se indicaba que el BCG podría sustituir a *Mycobacterium butyricum*, anteriormente utilizado en pruebas serológicas de la leishmaniosis.

Desde que Yamaguchi (130) notificó en 1912 la existencia del antígeno Forssman en las larvas del *Gnathosoma spinigerum*, se ha demostrado que lo contienen otros vermes parásitos, inclusive las larvas de *T. spiralis* (78), y que se encuentra también en la tercera fase de las larvas de *Oesophagostomum dentatum* (110), *Hymenolepis diminuta* (43) y *Schistosoma mansoni* (88, 28).

Biguet *et al.* (12) demostraron la existencia de proteína C reactiva en 13 especies, por lo menos, de helmintos, inclusive nematodos, trematodos y cestodos. La proteína C reactiva está distribuida muy extensamente en el reino animal.

La existencia de antígenos de reacción cruzada en parásitos de especies distintas puede obedecer a diversas causas. La más obvia se funda en la reactividad cruzada que es de esperar si los parásitos son filogenéticamente afines. Otras causas pueden depender simplemente de la existencia fortuita de antígenos similares entre organismos no afines. Sin embargo, si los parásitos tienen huéspedes comunes y, por consiguiente, son afines desde el punto de vista ecológico, la reactividad cruzada puede fundarse, incluso, en otras bases. Recientemente se han expuesto dos hipótesis alternativas para explicar este fenómeno: Damian (26) indicó que la causa podía ser la evolución conver-

gente de antígenos encubiertos, y Schad (100) opinó que el desarrollo de inmunidad cruzada no recíproca podía ejercer un efecto significativo sobre la distribución de un parásito. Por el hecho de poseer antígenos de reacción cruzada, un parásito puede ejercer un efecto limitador sobre la distribución de otro mediante la respuesta inmunitaria del huésped. En el presente trabajo se estudian diversos ejemplos de esas relaciones parasitarias.

Los antígenos del huésped existentes en el parásito pueden constituir un campo definitivo de no especificidad. Kagan *et al.* (58) demostraron que el suero de pacientes con una serie de enfermedades del colágeno contenía anticuerpos que experimentaban reacciones cruzadas no específicas con antígenos del huésped que se encuentran en el líquido hidatídico del equinococo.

Identificación química de antígenos de helminto

La identificación química de antígenos parasitarios ha seguido un curso empírico. En la mayoría de los casos, se han utilizado las técnicas que han resultado útiles en el aislamiento de antígenos microbianos.

Diversos grupos han investigado los componentes antigénicos activos en la prueba de fijación del complemento para la esquistosomiasis. Rieber *et al.* (93) separaron de vermes adultos sus fracciones de lípidos, hidratos de carbono y proteínas. Como era de esperar, dos de las cinco fracciones de lípidos fijaron el complemento con suero sifilítico, pero fueron inactivas frente a los anticuerpos de esquistosomas. La fracción de carbohidratos no resultó reactiva. La fracción de proteínas insolubles en ácido (que puede precipitarse en sulfato amónico saturado al 30%) contenía el componente antigénico. Este antígeno era electroforéticamente homogéneo. Sleeman (104) preparó un extracto de vermes adultos de esquistosoma con desoxicolato de calcio, reactivo empleado también por Schneider *et al.*

(102), efectuando seguidamente el fraccionamiento con etanol y la precipitación con calcio. En el análisis químico de este antígeno se observó que contenía proteínas y lípidos en una proporción de 2.5:1. El antígeno purificado no contenía hidratos de carbono y después de la hidrólisis ácida resultó negativo a purinas y pirimidinas. Como se aplicó el método de Cohn para aislar la fracción III-O, Sleeman sugirió que el antígeno podía ser una betalipoproteína o una "euglobulina pobre en lípidos".

De las cercarias y huevos de *S. mansoni*, Smithers y Williamson (107, 127) extrajeron un material polisacárido antigénico. Un análisis extenso indicó que el antígeno era un "polisacárido glucano de propiedades semejantes al glucógeno". Un antígeno similar fue preparado para la prueba intradérmica por Pellegrino *et al.* (92), de cercarias de *S. mansoni*. Estos investigadores dedujeron de sus estudios que algunos componentes químicos distintos de los hidratos de carbono intervenían activamente en la prueba cutánea del esquistosoma. Kagan y Goodchild (55), evaluaron el contenido de polisacáridos de una serie de antígenos que se ajustaban a un contenido similar de nitrógeno y mostraban una reactividad semejante en la piel (las zonas papulosas en 25 individuos infectados no eran significativamente diferentes). El contenido de hidratos de carbono no presentó correlación con la actividad intradérmica. Gazzinelli *et al.* (38) fraccionaron extracto de cercarias en una columna de Sephadex dietilaminoetílico A-50 y observaron que la fracción más activa en las pruebas intradérmicas no contenía polisacáridos.

De la *Fasciola hepatica* se aisló una lipoproteína mediante precipitación con sulfato de dextran; la purificación final se efectuó por ultracentrifugación diferencial en un medio salino de alta densidad. El análisis inmunológico electroforético indicó una fracción pura. El antígeno fue inmunogénico y de composición química similar a la lipopro-

teína alfa del suero humano. La lipoproteína activa constituyó el 2% del peso de los helmintos en seco; su constante de sedimentación era de 4.9S y su peso molecular de 193,000 (65-67).

Maekava y Kushibe (73, 74) aislaron y caracterizaron un antígeno procedente de un extracto calentado de *F. hepatica*, mediante precipitación por sulfato amónico y tratamiento con fenol, seguidos de extracción con acetato potásico y etanol. Se analizó más ampliamente uno de los componentes antigénicos, que resultó estar compuesto de ácido ribonucleico (95%) y pequeñas cantidades de péptidos. Este antígeno era un reactivo intradérmico muy potente en el ganado (75) y anteriormente había sido cristalizado por estos autores, (76). Babadzhanyan y Tukhmanyants (5) prepararon un antígeno serológico desprovisto de proteínas y de material polisacárido que contuviera lípidos.

Se han estudiado ampliamente los complejos proteínicos de los helmintos. Kent (59) revisó sus trabajos anteriores sobre el aislamiento de proteínas procedentes de *Moniezia expansa*, *Hymenolepis diminuta* y *Raillietina cestocillus*. En sus estudios sobre *A. suum* (60, 61) se aislaron cinco fracciones de proteína mediante la cromatografía en celulosa dietilaminoetílica. Todas las fracciones resultaron ser complejos de glicoproteína que contenían glucosa y ribosa con distintos aminoácidos. Las dos fracciones con mayor contenido de hidratos de carbono fueron las más antigénicas. En sus trabajos con larvas de *T. spiralis*, Kent (62) aisló cuatro fracciones antigénicas glicoproteínicas mediante cromatografía en columna.

Se han estudiado ampliamente los antígenos de *T. spiralis*. Witebsky *et al.* (128) prepararon un antígeno para fijación del complemento calentando un extracto de larvas en un baño de agua en ebullición. Melcher (79) preparó fracciones solubles e insolubles en ácido, de un extracto de larvas liofilizadas en proceso de deslipidización.

Labzoffsky *et al.* (70) aislaron ocho fracciones procedentes de larvas con una extracción de pirimidina. El análisis químico reveló características de glicoproteína e hidratos de carbono. Los antígenos reaccionaron en forma distinta a los anticuerpos circulantes en el suero de conejos, en fases diferentes de la infección. Sleeman y Muschel (106) fraccionaron el antígeno larvario en sus componentes solubles e insolubles en etanol. Es interesante que Witebsky utilizara su antígeno hervido en dos diluciones (1:2 y 1:20) para lograr el máximo de sensibilidad en la prueba de fijación del complemento. Esas diluciones correspondieron a las fracciones de Sleeman y Muschel en lo que se refiere a reactividad serológica. El antígeno soluble en etanol absorbió las aglutininas de *S. typhosa* existentes en el suero de enfermos de triquinosis. El análisis químico de estos antígenos (105) reveló que el antígeno soluble en etanol era una glicoproteína (75% de proteína y 15% de hidrato de carbono), con la parte carbohidratada compuesta exclusivamente de unidades de glucosa. Teniendo en cuenta los estudios de Weiner y Neely (125) sería de esperar que se hallara también alguna ramnosa. Los intentos de separación de la proteína y los hidratos de carbono dieron por resultado la desnaturalización del antígeno. El antígeno insoluble en etanol era una nucleoproteína con la parte de ácido nucleico compuesta de ácido desoxirribonucleico (60%) y proteína (14%). La proteína era la sustancia antigénica del complejo.

Tanner y Gregory (121) analizaron por inmunoelectroforesis extractos de larvas de *T. spiralis*. Tanner (119) descubrió que si bien la mayoría de antígenos de la triquina eran proteínas que podían precipitarse con un 5% de ácido tricloroacético, el antígeno principal no podía precipitarse de esa forma y contenía algunos polisacáridos. Este componente tenía un punto isoelectrico similar al de la globulina gamma y era termolábil. En estudios de susceptibilidad de enzimas

(120) quedó identificado como una mucoproteína. La enzima específica utilizada para degradar este antígeno fue la lisozima mucoproteínasa.

Los antígenos de la especie *Echinococcus* (líquido hidatídico, escólex y membranas) han sido materiales muy aceptados para los análisis antigénicos. Se seleccionó el líquido hidatídico de *E. granulosus* en los primeros trabajos de análisis de antígenos porque era un líquido biológico con fuerte antigenicidad y sus perfiles electroforéticos en papel ofrecían semejanza notable con los correspondientes al suero del huésped (42). Hasta la fecha hemos identificado 19 componentes antigénicos en líquido hidatídico ovino (24). Se han descrito por lo menos dos polisacáridos (2, 64), así como productos terminales del metabolismo de hidratos de carbono y proteínas (1).

Algunos investigadores han aislado antígenos polisacáridos de la membrana laminada y, probablemente, de la germinal. Agosin *et al.* (2) separaron por electroforesis los antígenos polisacáridos en dos componentes, y observaron una movilidad similar a la del glucógeno. El segundo contenía glucosamina y galactosa. Kilejian *et al.* (64) aislaron un mucopolisacárido. Trabajando en nuestro laboratorio, lograron revestir partículas de látex con este antígeno y advirtieron que reaccionaba con sueros procedentes de animales inmunizados, pero no con sueros procedentes de infección. Magath (77) notificó que un antígeno de equinococo reactivo en la prueba de fijación del complemento se movía como una globulina gamma mediante inmunoelectroforesis. Paulette-Venrell *et al.* (90) notificaron que su antígeno se movía en un campo inmunoelectroforético como las globulinas beta y gamma. Harari *et al.* (44) identificaron un componente inmunológicamente activo en líquido hidatídico, como una proteína globulinoide. Pautrizel y Sarrean (91) han identificado glicolípidos y glicoproteínas en antígenos de líquido hidatídico. Los antígenos de *Echi-*

nococcus fueron estudiados recientemente por Kagan y Agosin (51).

Análisis de antígenos de helminto por difusión en gel e inmunoelectroforesis

La caracterización de antígenos parásitos mediante los diversos métodos de difusión en gel ha puesto de manifiesto su complejidad y ha proporcionado una prueba útil para su purificación. Las técnicas son relativamente sencillas y no requieren equipo complicado, pero ofrecen algunas limitaciones: el número de líneas observadas en una prueba de precipitina en gel de agar representa números mínimos de componentes antigénicos que se hallan en equivalencia. Por tanto, es importante evaluar varias diluciones de antígeno o más raramente, de antisuero, para obtener el máximo desarrollo de complejos antigénicos. La introducción de antígenos parasitarios marcados con isótopos radiactivos ha extendido la utilidad de esta técnica en los estudios parasitológicos (34).

La validez de la prueba de difusión en gel suele estar limitada por el contenido de anticuerpos de los antisueros utilizados. Los antisueros preparados en conejos a base de algunos helmintos se obtuvieron en nuestro laboratorio inyectando a los conejos 2 mg de antígeno liofilizado, suspendido en 0.5 ml de solución salina con una cantidad igual de adyuvante completo de Freund. Se administraron a un conejo seis inyecciones en un período de tres semanas, o sea, un total de 12 mg de antígeno. Se creyó que se estaban inyectando grandes dosis de antígeno pero Biguet y Capron administran 20 mg de antígeno por inoculación (14). En los antígenos que evaluaron, los antisueros utilizados después de seis meses o un año de inmunización contienen muchos más anticuerpos de componentes principales y mínimos. Por esta razón, Biguet *et al.* (19) notificaron tantas reacciones cruzadas entre las especies de cestodos, helmintos y nematodos. La diferenciación de especies estrechamente

afines también resulta difícil con tales antisueros compuestos (13).

Damian demostró por lo menos cuatro antígenos comunes al *S. mansoni* adulto y al huésped ratón de laboratorio (28). Además, se demostró una hemolisina de Forssman en suero antiesquistosoma de conejo. Capron *et al.* (20) analizaron las diversas fases del ciclo vital del esquistosoma. Estos investigadores consiguieron demostrar la existencia de 21 antígenos en extractos de gusanos adultos, 11 compartidos por el adulto y el huevo, 14 con cercarias y 12 con productos de excreción y secreción. Hubo cuatro bandas comunes al parásito y al criceto huésped y cinco comunes al parásito y al caracol huésped (*Australorbis glabratus*). Mediante extractos de *S. mansoni* marcados con I^{131} , Dusanic y Lewert (34) lograron diferenciar 5 ó 6 complejos de antígeno y anticuerpo, por electroforesis con acetato de celulosa, en comparación con dos a cinco líneas demostrables en las pruebas de precipitina en gel de agar con los mismos sueros.

Capron *et al.* revisaron sus trabajos sobre análisis por difusión en gel de *S. haematobium*, *S. japonicum* y *S. mansoni*, que habían terminado en 1962, y pudieron encontrar 19 de las 12 fracciones inmunoelectroforéticas de *S. mansoni* comunes a *S. haematobium* y 10 antígenos comunes a *S. japonicum*. El análisis de un gran número de sueros procedentes de individuos infectados indicó por lo menos nueve bandas de precipitina en el suero de enfermos de esquistosomiasis *mansoni*, seis en el de pacientes de esquistosomiasis *haematobium* y siete en el de esquistosomiasis *japonicum*. En la esquistosomiasis *mansoni* experimental, esos investigadores encontraron 18 precipitinas antiadulto, 10 anticercaria y por lo menos 10 antihuevo. Damian (27) y Sadun *et al.* (94) llevaron a cabo estudios similares de inmunodifusión del antígeno de esquistosoma. Dodin *et al.* (32) observaron, mediante la técnica de Ouchterlony y la inmunoelectroforesis, de seis a ocho bandas de precipitina en los

sueros de pacientes sometidos a tratamiento. Ofrece gran interés el hecho de que al séptimo día de tratamiento pudieran observar antígeno circulante en el suero de dichos pacientes. Este antígeno pasó al sector anódico de la reacción. Kronman (68) analizó un extracto de cercarias de *S. mansoni* y pudo descomponerlo en tres componentes mediante la cromatografía en celulosa dietilaminoétilica. La cresta 1 se movió 35 mm en sentido anódico y reaccionó con antisuero humano; la cresta 2 se movió 22 mm y la cresta 3, 14 mm. Los dos últimos componentes no resultaron activos en pruebas de diagnóstico.

Caetano da Silva y Guimarães Ferri (17) observaron de una a cuatro bandas de precipitina en el suero del 78% de los pacientes de esquistosomiasis hepatosplénica, en comparación con una banda en sólo el 38% de los pacientes de esquistosomiasis hepatointestinal. En un segundo trabajo (18), estos autores publican datos acerca de una técnica inmunoelectroforética inversa. El suero fue fraccionado en un campo eléctrico y tratado con antígeno de *S. mansoni*. Se observaron bandas de precipitina en las posiciones IgM e IgG.

Kent (63) analizó extractos de adultos y cercarias por lo que respecta a proteínas, hidratos de carbono y lípidos. Consiguió demostrar que una parte considerable del antígeno liofilizado es hidrosoluble. Mediante la inmunoelectroforesis se descubrieron 10 sistemas proteínicos en adultos y ocho en cercarias. Se demostró la existencia de un antígeno que experimentaba reacción cruzada con la *T. spiralis*. Biguet *et al.* (10) lograron demostrar la existencia de ocho proteínas, cinco glucoproteínas y una lipoproteína en extractos de ejemplares adultos de *S. mansoni*. Stahl *et al.* (116) pudieron demostrar la existencia de anticuerpos contra complejos de antígeno y anticuerpo en huevo.

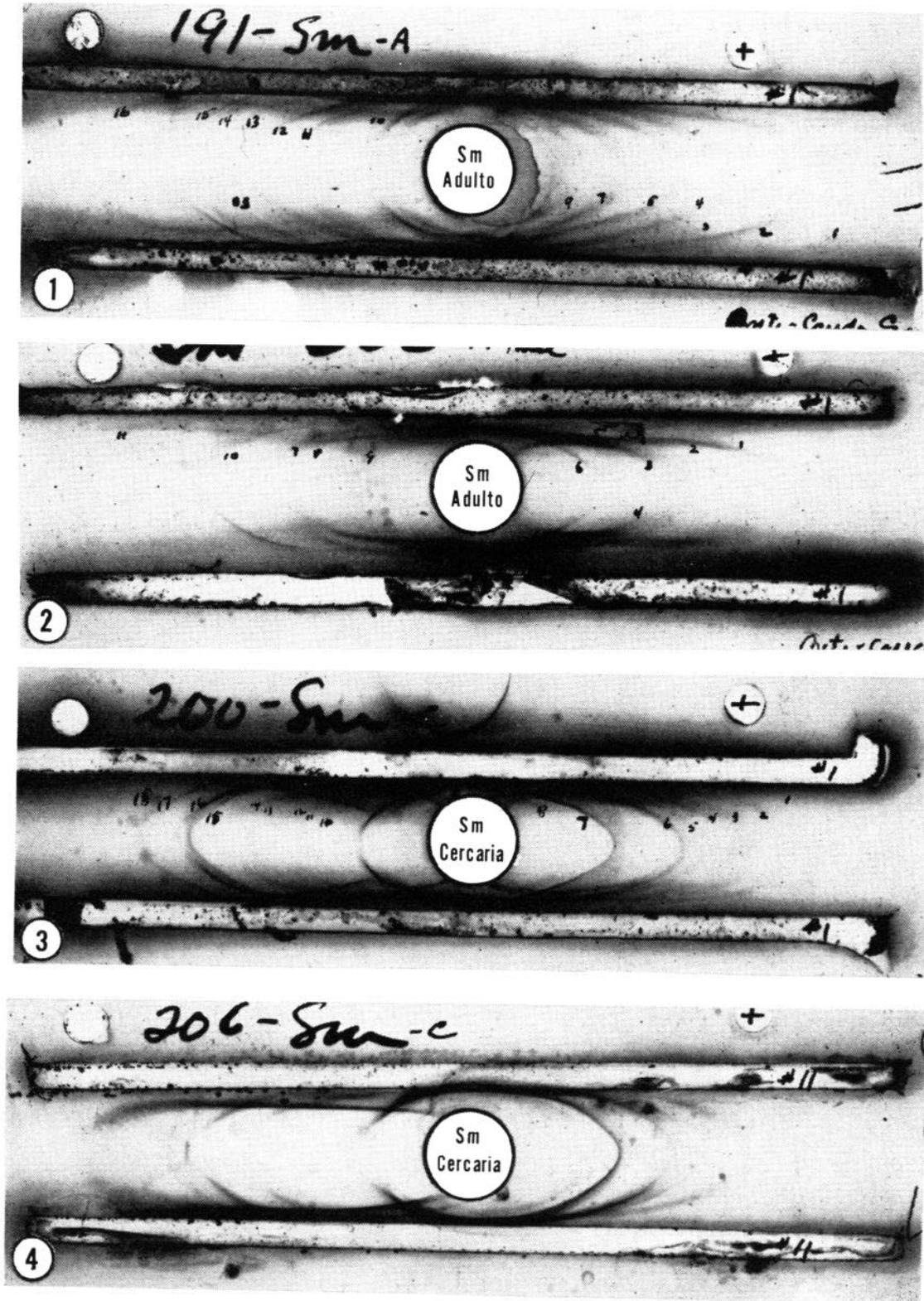
En un trabajo (53) se pudo demostrar, mediante análisis en gel de agar, la

existencia de 7 antígenos específicos de gusano adulto, 3 de cercaria y 5 de huevo. En total, mediante el análisis de difusión en gel de Ouchterlony, se demostró la existencia de 25 bandas antigénicas diferentes. Se llevaron a cabo análisis de antígenos preparados por diversos métodos tales como la deslipidización con éter anhidro (antígeno de Chaffee), éter de petróleo (antígeno de Melcher) y extracto crudo. En estos extractos, se compartieron cinco de los siete antígenos de adulto. Estudios inmunoelectroforéticos de antisueros preparados en conejos, indicaron la complejidad de nuestros extractos de esquistosoma. Por electroforesis se obtuvo un extracto de *S. mansoni* adulto, que contenía 0.87 mg N/ml, con un suero preparado a base del antígeno crudo (figura 1).³ Con el mismo suero se obtuvo un extracto de gusanos adultos preparado según la técnica de Melcher (79) (figura 2). Se identificaron por lo menos 16 componentes en el extracto crudo y 11 componentes en el extracto de Melcher. Un extracto de cercaria deslipidizado (preparado por extracción con éter anhidro) tratado con el mismo antisuero reveló por lo menos 18 componentes (figura 3). El mismo antígeno, tratado con un suero adulto anti-Chaffee, mostró una configuración ligeramente diferente (figura 4). Los estudios de absorción indicaron que todas las bandas, con la posible excepción de una, son compartidas por las cercarias y el adulto.

Un análisis inmunoelectroforético de antígeno de *F. hepatica*, realizado por Biguet *et al.*, señaló la existencia de 7 fracciones proteínicas, 2 glicoproteínas y 6 lipoproteínas. De las 15 fracciones observadas con antisuero de conejo, 5 fueron específicas. Szafarski *et al.* (117) intentaron caracterizar una mucoproteína antigénica preparada con ácido sulfosalicílico, utilizando papaína y rivanol, sin alcanzar éxito alguno. Capron *et al.* identificaron la proteína C reactiva en

³ En cada figura, los números correspondientes a una línea de precipitación se basan en el orden de aparición y no en la relación antigénica.

Análisis inmunolectroforético de antígenos de adulto y cercaria de *Schistosoma mansoni*. Figura 1: El antígeno es un extracto crudo de gusanos adultos de *S. mansoni* obtenido con un antisuero homólogo preparado en conejos. Figura 2: Extracto deslipidizado (Chaffee) de *S. mansoni* adulto, obtenido con un antisuero a base de extracto crudo de gusano. Figura 3: Extracto deslipidizado (Chaffee) obtenido con antisuero crudo de gusano adulto. Figura 4: Extracto deslipidizado de cercaria (Chaffee) obtenido con un antisuero homólogo de conejo.



extractos de *F. hepatica*, así como en algunos otros parásitos helmínticos (12).

Tanner y Gregory (121) demostraron, en sus estudios de difusión en gel sobre extractos de larvas de *T. spiralis*, que de las 11 bandas por ellos identificadas, los distintos

conejos desarrollaron anticuerpos únicamente con algunas. Asimismo, compararon el extracto crudo de larvas y un antígeno larvario de tipo Melcher. En la mayoría de los casos, observaron que las diferencias existentes entre un extracto crudo de solución

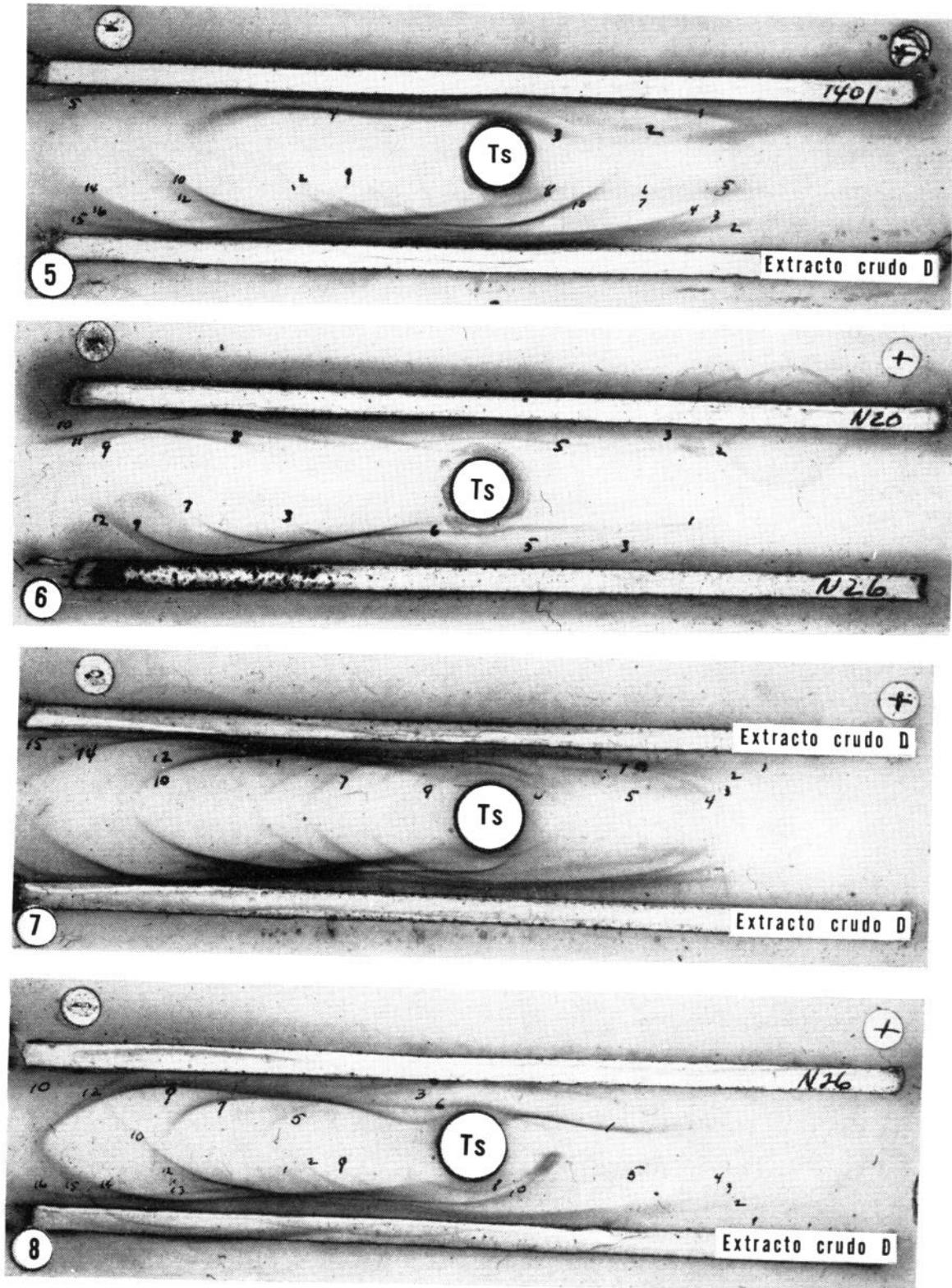
salina estabilizada y antígenos preparados por extracción alcalina y ácida, después de la deslipidización (tipo Melcher), eran de carácter cuantitativo y no cualitativo. Dymowska *et al.* (35) desintegraron larvas de *T. spiralis* en un bloque de almidón y analizaron 26 fracciones proteínicas. De 9 a 14 de estas fracciones resultaron ser serológicamente activas. Contenían fosfatasa ácida y hialuronidasa. La estructura antigénica de la *T. spiralis* fue analizada detenidamente por Biguet *et al.* (14). Con antisueros obtenidos por inmunización en conejos, se identificaron 19 componentes antigénicos y, con antisueros procedentes de conejos infectados, 10 bandas. Asimismo, se estudió el aspecto de los anticuerpos en el suero durante el curso de la infección. Se llegó a la cifra total de 19 componentes antigénicos después de cinco semanas de inmunización en conejos. Lupasco *et al.* (72), Moore (80) y Dusanic (33) efectuaron recientemente estudios sobre la especificidad de los antígenos de *T. spiralis*.

En nuestros propios estudios inmuno-electroforéticos realizados con un antígeno larvario de *T. spiralis*, preparado mediante la técnica de Melcher (79), con un contenido de 2.34 mg N/ml, identificamos 12 bandas en suero procedente de conejos infectados, 5 bandas en suero humano de diagnóstico, 11 bandas con un antisuero preparado a base de un antígeno metabólico y 16 bandas en el antisuero de un conejo inmunizado. La reacción de este antígeno, producida por electroforesis con un suero humano de diagnóstico (1401) y un antisuero de conejo inmunizado (extracto crudo D), indica la complejidad de los anticuerpos de este suero y una falta de identidad en las bandas, lo cual fue observado porque no se unieron después de tres días de incubación (figura 5). En la figura 6, se indica el desarrollo antigénico de este antígeno con el suero de dos conejos infectados. Advértase la diferencia en los rasgos formados en el sector catódico de la reacción. La figura 7

muestra el antígeno obtenido de un antisuero preparado a base de antígeno larvario crudo; después de tres días de incubación, los componentes antigénicos comunes se unieron y adhirieron. En la figura 8, un suero de conejo infectado (N26) y un antisuero de conejo (extracto crudo D) se utilizaron para producir la reacción destinada a descubrir los componentes comunes en esas manchas formadas por difusión; únicamente se compartían dos o tres bandas de antígeno y anticuerpo. En la figura 9, un suero humano de diagnóstico (1401) y un suero de conejo infectado (N26) sirvieron para formar el trazo antigénico; sólo las bandas cuatro y siete son comunes. En la figura 10, puede observarse una similitud de contornos entre el suero de conejo infectado antes mencionado (N20) y un suero de conejo inmunizado (LXS) preparado a base de secreciones metabólicas de larvas (antígeno LXS). En la figura 11, se compara el antisuero LXS con el antisuero crudo de larvas, con muy pocos indicios de que exista una participación antigénica de los componentes. En la figura 12, el antisuero LXS se compara con un suero humano de diagnóstico y, al parecer, uno de los componentes se comparte. Según indica este tipo de análisis, es muy grande la complejidad antigénica de un extracto deslipidizado de larvas de *T. spiralis*. En la totalidad de las reacciones, sólo unos pocos componentes se comparten claramente; los restantes pueden ser diferentes.

Kagan (48), Kagan *et al.* (56), Soulsby (109), y Huntley y Moreland (46) notificaron el análisis de tejidos y extractos de *Ascaris* mediante gel de agar. Tormo y Chordi (123) prepararon extractos de polisacáridos y proteínas de *A. suum* para su análisis inmuno-electroforético. Mediante sus antisueros fueron observados, en total, 20 componentes antigénicos. De este grupo, sólo 7 componentes antigénicos fueron hallados en sueros de animales infectados y en infecciones naturales del ser humano.

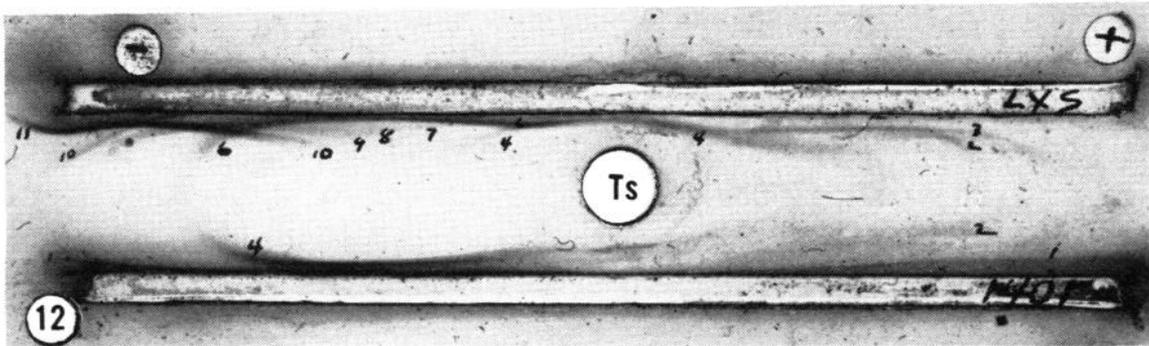
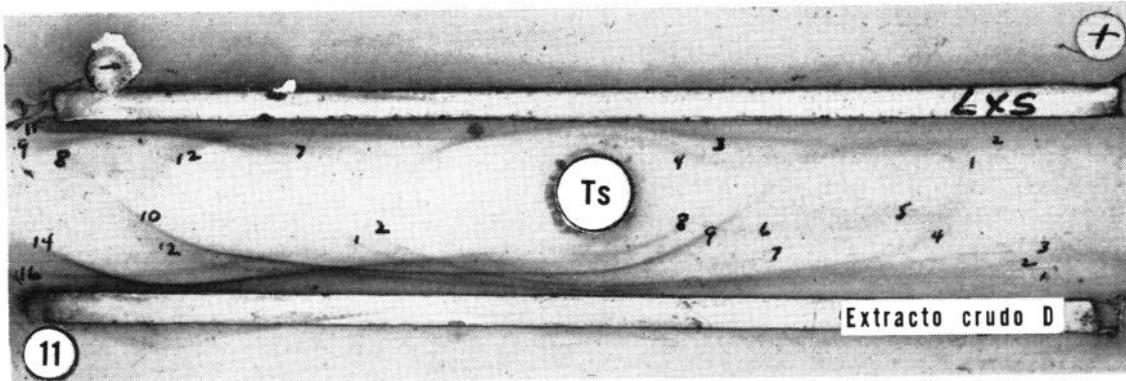
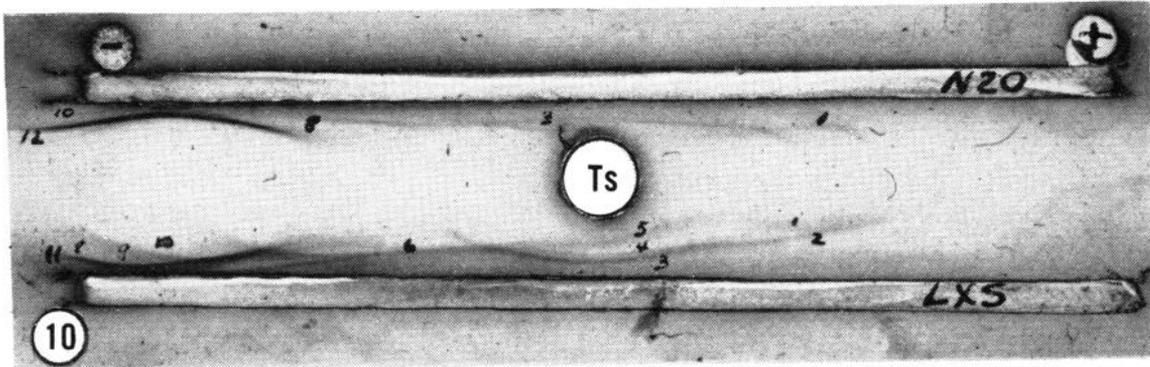
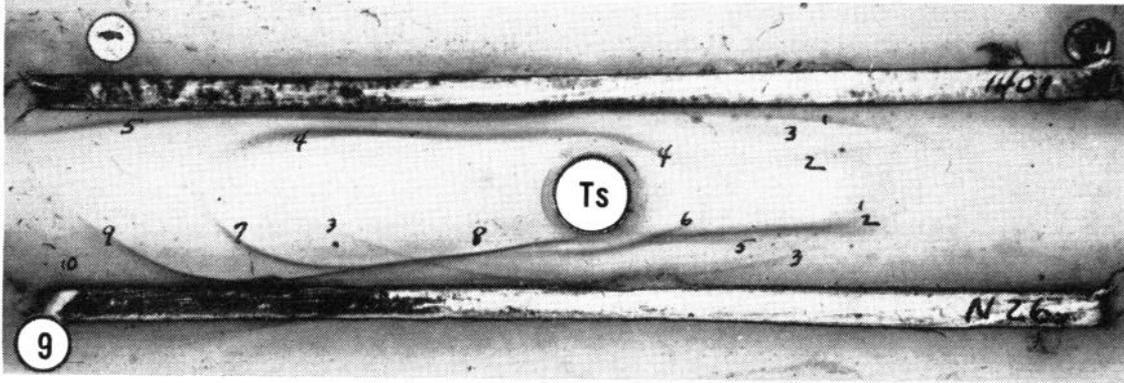
Análisis inmunolectroforético de un extracto Melcher de larvas de *Trichinella spiralis*. Figura 5: Antígeno de larva tratado con un suero humano de diagnóstico (1401), en la parte superior, y antisuero de conejo preparado a base de extracto salino de larvas. Figura 6: Antígeno de larva tratado con los sueros de dos conejos, con infecciones experimentales con *T. spiralis*. Figura 7: Antígeno larvario tratado con un antisuero, frente a un extracto salino de larvas de *T. spiralis*. Figura 8: Antígeno larvario tratado con un suero de conejo infectado (N26), en la parte superior, y un suero inmunizado (extracto crudo D), en la parte inferior.



Otros estudios sobre el análisis de líquido hidatídico de *E. granulosus* y los extractos de quistes de *E. multilocularis* han sido comentados en varias publicaciones (49, 53). Se pudo observar que, de 19

componentes del líquido hidatídico, sólo 9 eran de origen parasitario. Se logró aislar globulina gamma y antígeno de albúmina que presentaron líneas de identidad con la globulina gamma del suero y la seroalbúmina

Análisis inmunolectroforético de un extracto Melcher de larvas de *Trichinella spiralis*. **Figura 9:** Antígeno larvario tratado con un suero humano de diagnóstico (1401), en la parte superior, y una infección experimental en conejo (N26), en la parte inferior. **Figura 10:** Antígeno larvario tratado con un suero de infección experimental de conejo (N20), en la parte superior, y un antisuero preparado en conejos, frente a un antígeno de secreciones y excreciones metabólicas (LXS). **Figura 11:** Antígeno larvario tratado con el antisuero de secreciones y excreciones metabólicas (LXS), y un antisuero crudo de larvas (extracto crudo D), en la parte inferior. **Figura 12:** Antígeno larvario tratado con el antisuero LXS, en la parte superior, y un suero humano de diagnóstico (1401), en la parte inferior.



del huésped (54). Con la técnica del análisis en gel de agar en ángulo recto, se midieron los coeficientes de difusión de nuestros antígenos de diagnóstico (4). Cuando se deja

que los antígenos y anticuerpos en equivalencia se difundan por canalillos abiertos en ángulo recto en una placa de agar, se forma una línea estrecha de precipitado. La tan-

gente del ángulo formado por esta línea con el canalillo del antígeno es igual a la raíz cuadrada de la razón de los coeficientes de difusión de antígeno y anticuerpo. Cuando se utiliza anticuerpo humano o de conejo, puede calcularse el coeficiente de difusión del antígeno de prueba. En 7 componentes de líquido hidatídico ensayados con un antisero de conejo, se obtuvieron valores comprendidos entre 3.2 y 7.2×10^{-7} cm^2/seg . De 4 componentes parasitarios obtenidos en un análisis de sueros humanos, 3 tuvieron coeficientes de difusión de 1.6 , 1.7 y 2.0×10^{-7} cm^2/seg . Respecto a estos antígenos de diagnóstico, los datos relativos al coeficiente de difusión señalan que los pesos moleculares se aproximan a un millón (3).

En estudios recientes acerca de la separación cromatográfica de antígenos de diagnóstico se puso de relieve la importancia del ensayo de difusión en gel. Si bien la cromatografía en columna de líquido hidatídico de *E. granulosus* y *E. multilocularis* (18, 82) pareció separar los componentes del huésped de los del parásito, el análisis en gel de agar indicó que no se produjo la separación completa de los dos grupos, porque mediante las técnicas de selección molecular no pueden separarse muchos de los antígenos $\alpha 1$ y $\alpha 2$, parecidos a la globulina, que tienen su origen en el huésped y emigran con antígenos parasitarios similares.

Antígenos de los protozoos

Se han aislado del *Trypanosoma cruzi* polisacáridos antigénicamente reactivos (41). Fife y Kent (36) separaron los componentes de proteína y polisacáridos del *T. cruzi* y evaluaron su sensibilidad y especificidad en la prueba de fijación del complemento. Los antígenos fraccionados resultaron más específicos que el extracto crudo, pero menos sensibles. El componente proteínico fue el antígeno mejor y de empleo más económico. Von Brand (15) analizó los datos relativos a la composición química

del *T. cruzi*. Se han estudiado los exoantígenos o antígenos secretores producidos por *T. cruzi* y se ha descrito una glicoproteína (122).

Williamson y Brown (126) y Brown y Williamson (16) estudiaron la composición química de un tripanosoma africano.

Los organismos *Leishmania* deben compartir un antígeno común con las micobacterias, porque estas últimas han sido utilizadas por algunos investigadores en América del Sur como antígeno de diagnóstico en la prueba de fijación del complemento para la leishmaniosis. Sin embargo, no se pudo aislar ni caracterizar este antígeno en estudios de difusión en gel (52).

Algunas especies de protozoos han sido estudiadas por análisis inmunoelectroforético y en gel de agar. Krupp (69) evaluó recientemente 11 antígenos amibianos por medio de la inmunoelectroforesis, y se observaron semejanzas entre algunas cepas de *Entamoeba histolytica* de alta y baja patogenicidad. Goldman y Siddique (40) analizaron dos subcepas de *E. histolytica* e indicaron cierta disparidad antigénica.

Los estudios de Schneider y Hertig (101) en 16 cepas de *Leishmania* indicaron que en Panamá existían dos grupos inmunológicos de leishmaniosis humana, con amplia distribución geográfica. García (37) señaló que la *L. tropica* tenía tres componentes termolábiles y uno termoestable.

Nussenzweig *et al.* (85) separaron una serie de cepas de *T. cruzi* en tres grupos antigénicos, por medio de pruebas de aglutinación y precipitina en agar. En los grupos A y B se obtuvieron reacciones de sustancias específicas tanto de tipo como de grupo. En un análisis ulterior (84) se estudiaron 23 cepas y se demostró que si bien la mayoría de las cepas humanas son del tipo A, algunas eran del tipo B.

En los análisis antigénicos de plasmodios efectuados mediante inmunoelectroforesis y gel de agar por Spira y Zuckerman (114) se observaron 7 componentes en extractos de

P. vinckei. Zuckerman (133) comparó *P. vinckei* y *P. berghei*, y encontró varios componentes antigénicos comunes. Utilizando geles de poliacrilamida, Sodeman y Meuwissen (108) encontraron por lo menos 21 bandas en extractos de *P. berghei*. También han sido descritos de 3 a 12 antígenos participantes en extractos de plasmodios (7, 8, 29, 103, 25). Chavin (23) encontró de 10 a 15 bandas en extractos de *P. berghei* en gel de poliacrilamida, de 4 a 7 líneas por inmunoelectroforesis y de 8 a 10 líneas por doble difusión en tubos. Un aspecto interesante del trabajo de Chavin fue la presencia de todas las bandas de inmunoelectroforesis en el sector anódico del campo eléctrico. La proteína de hemoglobina de ratón comprendía una parte importante del extracto. Los componentes parasitarios tenían movilidad electroforética dentro de los límites comprendidos entre beta y albúmina y no pudieron separarse de los componentes del huésped. Dificultades semejantes se observaron en fraccionamientos de líquido hidatídico, al separar los componentes del huésped y el parásito mediante cromatografía con intercambio de iones (81, 82). Spira y Zuckerman (115) han extendido el análisis de las especies de plasmodios por electroforesis de disco, en lo que respecta a 7 especies de plasmodios. Se observaron diferencias entre todas las especies, y es evidente su complejidad química por el gran número de componentes obtenidos en las preparaciones de aquellas.

Resumen y conclusiones

El presente trabajo dista de ser completo, y en él se han omitido muchas publicaciones excelentes acerca del análisis de los componentes parasitarios en la inmunología y serología de la paragonimiasis (132, 47, 96, 97, 131) la filariasis (118, 95) y otras infecciones parasitarias de importancia médica y veterinaria (6). Los estudios relativos al fraccionamiento y caracterización de materiales parasitarios se encuentran en

una fase evolutiva crítica. Es importante caracterizar la complejidad antigénica de los materiales inmunogénicos y de diagnóstico empleados. No obstante, las investigaciones deben concentrarse en la caracterización de los componentes inmunológicos específicos. Para conseguir este propósito, se necesitan procedimientos bioquímicos más firmes, personal científico de laboratorio capacitado para trabajar con las enzimas y los componentes químicos que intervienen en las reacciones inmunológicas y, finalmente, personal que pueda aplicar las complejas técnicas químicas de los amboceptores, tales como la electroforesis de amboceptores en columna, la cromatografía con gas y otros medios derivados de las investigaciones inmunológicas en campos afines.

Los materiales parasitarios constituyen fuentes excelentes para los estudios inmunológicos tanto fundamentales como aplicados. El parásito ha logrado resolver el problema de la reacción de "rechazo del injerto" que presenta el huésped. El problema de lo propio y lo extraño en inmunología podría estudiarse tan provechosamente con un sistema huésped-parásito como con el sistema de rechazo de los injertos.

Finalmente, se necesitan antígenos específicos para vacunas parasitarias y pruebas de diagnóstico. Algunos huéspedes adquieren fuerte inmunidad funcional contra sus parásitos. Los débiles intentos de estimular esta inmunidad mediante la vacunación, han distado mucho de alcanzar el éxito en la mayoría de las infecciones parasitarias. En cuanto las sustancias inmunogénicas hayan sido caracterizadas y sintetizadas, podrá haber vacunas prácticas contra las infecciones parasitarias. La inmunodiagnosia parasitaria mejorará considerablemente cuando el laboratorio pueda preparar reactivos para diagnóstico específico y de gran actividad. Los huéspedes infectados adquieren un gran número de anticuerpos. El análisis de estos anticuerpos y la formación de antígenos específicos para descubrirlos constituyen los problemas que plantea el futuro. □

REFERENCIAS

- (1) Agosin, M. "Bioquímica de *Echinococcus granulosus*." *Biológica* (Santiago, Chile) 27:3-32, 1959.
- (2) Agosin, M., T. von Brand, G. F. Rivers y P. McMahon. "Studies on the Metabolism of *Echinococcus granulosus*. I. General Chemical Composition and Respiratory Reactions." *Exp Parasit* 6:37-51, 1957.
- (3) Allison, A. C. y J. H. Humphrey. "Estimation of the Size of Antigens by Gel Diffusion Method." *Nature* (Lond.) 183: 1590-1592, 1959.
- (4) Allison, A. C. y J. H. Humphrey. "A Theoretical and Experimental Analysis of Double Diffusion Precipitin Reactions in Gels, and Its Application to Characterization of Antigen." *Immunol* 3:95-106, 1960.
- (5) Babadzhanov, S. N. y A. A. Tukhmanyants. "Preparation and Testing of *Fasciola hepatica* Antigen." *Uzbek Biol Zh* 5: 27-33, 1958.
- (6) Baisden, L. A. y F. G. Tromba. "DEAE-Cellulose Chromatography of Kidney Worm Antigens." *J Parasit* 49:375-379, 1963.
- (7) Banki, G. y A. Bucci. "Research on An Antigenic Structure of *Plasmodium berghei*." *Parassitologia* 6:251-257, 1964.
- (8) Banki, G. y A. Bucci. "Antigenic Structure of *Plasmodium cynomolgi* and Its Relationships with the Antigenic Structure of *Plasmodium berghei*." *Parassitologia* 6:269-274, 1964.
- (9) Biguet, J., A. Capron, P. Tran Van Ky y R. D'Haussy. "Immuno-chimie—étude immunoélectrophorétique comparée des antigènes de divers helminthes." *Acad Sci* 254:3600-3602, 1962.
- (10) Biguet, J., A. Capron y P. Tran Van Ky. "Les antigènes de *Schistosoma mansoni*. I. Étude électrophorétique et immunoélectrophorétique. Caractérisation des antigènes spécifiques." *Ann Inst Pasteur* (Paris) 103:763-777, 1962.
- (11) Biguet, J., A. Capron y P. Tran Van Ky. "Les antigènes de *Fasciola hepatica*. Étude électrophorétique et immunoélectrophorétique. Identification des fractions et comparaison avec les antigènes correspondants a sept autres helminthes." *Ann Parasit* 39:221-231, 1962.
- (12) Biguet, J., A. Capron, P. Tran Van Ky y F. Rosé. "Présence de substances de Type C dans les antigènes vermineux et de protéine anti-C au cours des helminthiases humaines ou expérimentales. I. Étude immunologique préliminaire et répercussions pratiques." *Rev d'Immunol* (Paris) 29:233-240, 1965.
- (13) Biguet, J., F. Rosé, A. Capron y P. Tran Van Ky. "Contribution de l'analyse immunoélectrophorétique a la connaissance des antigènes vermineux. Incidences pratiques sur leur standardisation, leur purification et le diagnostic des helminthiases par immuno-électrophorèse." *Rev d'Immunol* (Paris) 29:5-29, 1965.
- (14) Biguet, J., P. Tran Van Ky, Y. Moschetto y D. Gnamey-Koffy. "Contribution a l'étude de la structure antigenique des larves de *Trichinella spiralis* et des précipitines expérimentales du lapin." *Wiad Parazyt* 11:299-315, 1965.
- (15) Brand, T. von. "Old and New Observations on the Chemical Composition of *Trypanosoma cruzi*." *Rev Inst Med Trop São Paulo* 4(2):53-60, 1962.
- (16) Brown, K. N. y J. Williamson. "The Chemical Composition of Trypanosomes. IV. Location of Antigens in Subcellular Fractions of *Trypanosoma rhodesiense*." *Exp Parasit* 15:69-86, 1964.
- (17) Caetano da Silva, L. y R. Guimarães Ferri. "Immunodiffusion Studies in Human *Schistosomiasis mansoni*. I. Hepato-intestinal and Hepatosplenic Forms." *Rev Inst Med Trop São Paulo* 7(1):1-6, 1965.
- (18) Caetano da Silva, L. y R. Guimarães Ferri. "Immunodiffusion Studies in Human *Schistosomiasis mansoni*. II. Localization of Antibodies by Immunoelectrophoresis." *Rev Inst Med Trop São Paulo* 7(1):7-10, 1965.
- (19) Campbell, D. H. "An Antigenic Polysaccharide Fraction of *Ascaris lumbricoides* (from hog)." *J Inf Dis* 59:266-280, 1936.
- (20) Capron, A., J. Biguet, F. Rosé y A. Vernes. "Les antigènes de *Schistosoma mansoni*. II. Étude immunoélectrophorétique comparée de divers stades larvaires et des adultes de deux sexes. Aspects immunologiques des relations hôte-parasite de la cercaire et de l'adulte de *S. mansoni*." *Ann Inst Pasteur* (Paris) 109:798-810, 1965.
- (21) Capron, A., G. Rosé, G. Luffau, J. Biguet y F. Rosé. "Apport de la distomatose expérimentale a la connaissance de la distomatose humaine a *Fasciola hepatica*." Aspects immunologiques." *Rev d'Immunol* (Paris) 29:25-42, 1965.
- (22) Capron, A., A. Vernes, J. Biguet, F. Rosé, A. Clay y L. Adenis. "Les précipitines sériques dans les Bilharzioses humaines et expérimentales à *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium* et *S. japonicum*." *Ann de Parasit* (Paris). 41:123-187, 1966.
- (23) Chavin, S. I. "Studies on the Antigenic Constituents of *Plasmodium berghei*. I.

- Immunologic Analysis of the Parasite Constituents. II. Fractionation of the Parasite Constituents." *Milit Med* 131: 1124-1136, 1966.
- (24) Chordi, A. y I. G. Kagan. "Identification and Characterization of Antigen Components of Sheep Hydatid Fluid by Immunoelectrophoresis." *J. Parasit* 51:63-71, 1965.
- (25) Corradetti, A., F. Verolini, A. Iardi y A. Bucci. "Immunoelectrophoretic Analysis of Water-soluble Antigens Extracted from Parasitic Bodies of *Plasmodium berghei* Separated from the Blood." *Bull WHO* 35:802-805, 1966.
- (26) Damian, R. T. "Molecular Mimicry: Antigen Sharing by Parasite and Host and Its Consequences." *Amer Naturalist* 98: 129-149, 1964.
- (27) Damian, R. T. "An Immunodiffusion Analysis of Some Antigens of *Schistosoma mansoni* Adults". *Exp Parasit* 18:255-265, 1966.
- (28) Damian, R. T. "Common Antigens between Adult *Schistosoma mansoni* and the Laboratory Mouse." *J Parasit* 53: 60-64, 1967.
- (29) Diggs, C. L. "Immunodiffusion Studies of *Plasmodium berghei*: Interactions of An Extract of the Erythrocyte Forms with Rabbit Antisera." *Exp Parasit* 19:237-248, 1966.
- (30) Dineen, J. K. "Immunological Aspects of Parasitism." *Nature* (Lond.) 197:268-269, 1963.
- (31) Dineen, J. K. "Antigenic Relationship between Host and Parasite." *Nature* (Lond.) 197:471-472, 1963.
- (32) Dodin, A., Ratovondrahety, J. P. Moreau y J. Richaud. "Étude immunologique de bilharziens traités par le CIBA 32644-Ba." *Ann Inst Pasteur* 109:35-44, 1965.
- (33) Dusanic, D. G. "Serologic and Enzymatic Investigations of *Trichinella spiralis*. I. Precipitin Reactions and Lactic Dehydrogenase." *Exp Parasit* 19:310-319, 1966.
- (34) Dusanic, D. G. y R. M. Lewert. "Electrophoretic Studies of the Antigen-antibody Complexes of *Trichinella spiralis* and *Schistosoma mansoni*." *J Inf Dis* 116: 270-284, 1966.
- (35) Dymowska, Z., A. Zakrzewska y Aleksandrowicz. "Antigens of *Trichinella spiralis*. I. Methods of Preparation of Antigenic Fractions." *Acta Parasitologica* 13:183-190, 1965.
- (36) Fife, E. H. y J. F. Kent. "Protein and Carbohydrate Complement Fixing Antigens of *Trypanosoma cruzi*." *Amer J Trop Med Hyg* 9:512-517, 1960.
- (37) García, B. S. "Antigenic Components of *Leishmania tropica*." *J Philipp Med Assn* 41:647-652, 1965.
- (38) Gazzinelli, G., F. J. Ramalho-Pinto, J. Pellegrino y J. M. P. Memoria. "The Intradermal Test in the Diagnosis of *Schistosomiasis mansoni*. IX. Skin Response to a Purified Fraction Isolated from Cercarial Extracts." *J Parasit* 51: 753-756, 1965.
- (39) Ghedini, G. "Ricerche sul siero di sangue di individuo affecto da cisti de echinococco e sul liquido in essa contenuto." *Gazz Osped Milano* 27:1616-1617, 1906.
- (40) Goldman, M. y W. A. Siddiqui. "Antigenic Comparison of Two Substrains of *Entamoeba histolytica* by Gel Diffusion and Immunoelectrophoresis." *Exp Parasit* 17:326-331, 1965.
- (41) Gonçalves, J. M. y T. Yamaha. "Immune Polysaccharide of *Trypanosoma cruzi*." *Congr Inter Doença Chagas, Rio de Janeiro* 159-160, 1959.
- (42) Goodchild, C. G. y I. G. Kagan. "Comparison of Proteins in Hydatid Fluid and Serum by Means of Electrophoresis." *J Parasit* 47:175-180, 1961.
- (43) Hacig, A., P. Solomon y R. Weinbach. "Recherches serologiques sur l'hymenolepidose l'étude d'un antigène d' *Hymenolepis diminuta* dans les réactions antigène-anticorps *in vivo* et *in vitro*." *Arch Roum Path Exp Microbiol* 18:611-625, 1959.
- (44) Hariri, M. N., C. W. Schwabe y M. Koussa. "Host-parasite Relationships in Echinococcosis. XI. The Antigen of the Indirect Hemagglutination Test for Hydatid Disease." *Amer J Trop Med Hyg* 14:592-604, 1965.
- (45) Heidelberger, M., A. C. Aisenberg y W. Z. Hassid. "Glycogen, An Immunologically Specific Polysaccharide." *J Exp Med* 99: 343-353, 1954.
- (46) Huntley, C. C. y A. Moreland. "Gel Diffusion Studies with *Toxocara* and *Ascaris* Extracts." *Amer J Trop Med Hyg* 12:204-208, 1963.
- (47) Ishii, Y. y S. Morisawa. "Intradermal Test for Paragonimiasis. Specificity of Skin Test with Purified Peptides." *Fukuoka Acta Medica* 52:594-602, 1961.
- (48) Kagan, I. G. "Serum Agar Double Diffusion Studies with *Ascaris* Antigens." *J Infect Dis* 101:11-19, 1957.
- (49) Kagan, I. G. "Seminar on Immunity to Parasitic Helminths. VI. Hydatid Disease." *Exp Parasit* 13:57-71, 1963.
- (50) Kagan, I. G. "Evaluation of Routine Serologic Testing for Parasitic Disease." *Amer J Public Health* 55:1820-1829, 1965.
- (51) Kagan, I. G. y M. Agosin. "Echinococcus Antigens." *Bull WHO* 39(1): 13-24, 1968.
- (52) Kagan, I. G. y H. Bijan. "Immunologic

- and Biologic Studies with *Leishmania species*." (Inédito).
- (53) Kagan, I. G. y L. Norman. "Analysis of Helminth Antigens (*Echinococcus granulosis* and *Schistosoma mansoni*)." *Ann N. Y. Acad Sci* 113:130-153, 1963.
- (54) Kagan, I. G. y L. Norman. "The Isolation and Characterization of Two Host Antigens in Hydatid Fluid of *Echinococcus granulosis*." *Amer J Trop Med Hyg* 12:346-347, 1963.
- (55) Kagan, I. G. y C. G. Goodchild. "Polysaccharide Content of Schistosome Skin Test Antigens with Comparisons of Reactivity of Nitrogenous and Carbohydrate Components." *Amer J Trop Med Hyg* 12:179-183, 1963.
- (56) Kagan, I. G., E. L. Jeska y C. J. Gentzkow. "Serum Agar Double Diffusion Studies with *Ascaris* Antigens. II. Assay of Whole Worms and Tissue Antigen Complexes." *J Immunol* 80:400-406, 1958.
- (57) Kagan, I. G., L. Norman y D. S. Allain. "Studies on the Serology of *Ascaris* Antigens (Abst.)." *Fedn Proc* 18:576, 1959.
- (58) Kagan, I. G., L. Norman, D. S. Allain y C. G. Goodchild. "Studies on Echinococcus: Nonspecific Serologic Reactions of Hydatid Fluid Antigen with Serum of Patients Ill with Diseases Other than Echinococcosis." *J Immunol* 84:635-640, 1960.
- (59) Kent, N. H. "Biochemical Aspects of Specificity in Cestodes." *Proc. First International Symposium on Parasitic Specificity, Neuchatel, Switzerland* 293-307, 1958.
- (60) Kent, N. H. "Isolation of Specific Antigens from *Ascaris lumbricoides* (var. *suum*)." *Exp Parasit* 10:313-323, 1960.
- (61) Kent, N. H. "Seminar on Immunity to Parasitic Helminths. V. Antigens." *Exp Parasit* 13:45-56, 1963.
- (62) Kent, N. H. "III. Fractionation Isolation and Definition of Antigens from Parasitic Helminths." *Amer J Hyg Monographic Series*. 22:30-46, 1963.
- (63) Kent, N. H. "Comparative Immunology of Larval and Adult Forms of *Schistosoma mansoni*." *Ann N. Y. Acad Sci* 113:100-113, 1963.
- (64) Kilejian, A., K. Sauer y C. W. Schwabe. "Host-parasite Relationships in Echinococcosis. VIII. Infrared Spectra and Chemical Composition of the Hydatid Cyst." *Exp Parasit* 12:377-392, 1962.
- (65) Korach, S. "Isolation and Properties of a Soluble Lipoprotein from *Fasciola hepatica*." *Biochim et Biophys Acta* 125:335-351, 1966.
- (66) Korach, S. y J. Bénex. "A Lipoprotein Antigen in *Fasciola hepatica*. I. Isolation, Physical and Chemical Data." *Exp Parasit* 19:193-198, 1966.
- (67) Korach, S. y J. Bénex. "A Lipoprotein Antigen in *Fasciola hepatica*. II. Immunological and Immunochemical Properties." *Exp Parasit* 19:199-205, 1966.
- (68) Kronman, B. S. "Immunochemistry of *Schistosoma mansoni cercariae*." *J Immunol* 95:13-18, 1965.
- (69) Krupp, I. M. "Immunoelectrophoretic Analysis of Several Strains of *Entamoeba histolytica*." *Amer J Trop Med Hyg* 15:849-854, 1966.
- (70) Labzoffsky, N. A., E. Kuitunen, L. P. Morrisey y J. J. Hamvas. "Studies on the Antigenic Structure of *Trichinella spiralis* Larvae." *Canad J Microbiol* 5:396-403, 1959.
- (71) Lüderitz, O., A. M. Staub y O. Westphal. "Immunochemistry of I and R Antigens of Salmonella and Related Enterobacteriaceae." *Bact Rev* 30:192-255, 1966.
- (72) Lupasco, G., A. Hacig, P. Solomon y L. Ianco. "Recherches sur la constitution et la spécificité des antigènes de *Trichinella spiralis*." *Arch Roum Path Exp Microbiol* 23:877-882, 1964.
- (73) Maekawa, K. y M. Kushibe. "Sur la composition chimique de l'antigène pour la dermo-réaction allergique vis-à-vis de *Fasciola hepatica*." *C. R. Soc Biol (Paris)* 4:832-834, 1956.
- (74) Maekawa, K. y M. Kushibe. "Studies on Allergen of *Fasciola hepatica*. Part III. Separation of allergenic substances (C 5 and P 4)." *Agr Biol Chem* 25:542-549, 1961.
- (75) Maekawa, K. y M. Kushibe. "Studies on Allergen of *Fasciola hepatica*. Part IV. Composition of Allergen P 4." *Agr Biol Chem* 25:550-552, 1961.
- (76) Maekawa, K., K. Kitazawa y M. Kushibe. "Purification et cristallisation de l'antigène pour la dermo-réaction allergique vis-à-vis de *Fasciola hepatica*." *C. R. Soc Biol (Paris)* 148:763-765, 1954.
- (77) Magath, T. B. "The Antigen of Echinococcus." *Amer J Clin Path* 31:1-81, 1959.
- (78) Mauss, E. A. "Occurrence of Forssman Heterogenetic Antigen in the Nematode *Trichinella spiralis*." *J Immunol* 42:71-77, 1941.
- (79) Melcher, L. R. "An Antigenic Analysis of *Trichinella spiralis*." *J Inf Dis* 73:31-39, 1943.
- (80) Moore, L. L. A. "Studies in Mice on the Immunogenicity of Cuticular Antigens from Larvae of *Trichinella spiralis*." *J Elisha Mitchell Scientific Society* 81:137-143, 1965.

- (81) Norman, L. y I. G. Kagan. "Preparation and Evaluation of Antigens for Use in the Serologic Diagnosis of Human hydatid Disease. I. Identification and Partial Purification of the Reactive Elements in *Echinococcus granulosus* Antigen Prepared from Sheep Hydatid fluid." *J Immunol* 96:814-821, 1966.
- (82) Norman, L., I. G. Kagan y D. S. Allain. "Preparation and Evaluation of Antigens for Use in the Serologic Diagnosis of Human Hydatid Disease. II. Isolation and Characterization from Extracts of Cysts of *Echinococcus multilocularis* of Serologically Reactive Elements Found in Hydatid Fluid of *Echinococcus granulosus*." *J Immunol* 96:822-828, 1966.
- (83) Nussenzweig, V. "Serodiagnosis of Human and Canine Visceral Leishmaniasis." *Proc 6th Int Cong Trop Med Mal* 3:779-790, 1958.
- (84) Nussenzweig, V. y F. C. Goble. "Further Studies on the Antigenic Constitution of Strains of *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi*." *Exp Parasit* 18:224-230, 1966.
- (85) Nussenzweig, V., L. M. Deane y J. Kloetzel. "Differences in Antigenic Constitution of Strains of *Trypanosoma cruzi*." *Exp Parasit* 14:221-232, 1963.
- (86) Oliver-González, J. "Functional Antigens in Helminths." *J Inf Dis* 78:232-237, 1946.
- (87) Oliver-González, J. "Immunological Properties of Polysaccharides from Animal Parasites." *Ann Rev Microbiol* 8:353-361, 1954.
- (88) Oliver-González, J. y M. V. Torregrosa. "A Substance in Animal Parasites Related to the Human Isoagglutinogens." *J Inf Dis* 74:173-177, 1944.
- (89) Oliver-González, J. y N. H. Kent. "Serological Relationships between Collagenase and the A₂-isoagglutinin-like Substance of Animal Parasites." *Proc Soc Exp Biol Med* 106:710-714, 1961.
- (90) Paulete-Venrell, J., W. T. Caticha, Saaglia de Paulete y N. Mattera. "Bioquímica de las diversas fracciones del líquido hidático." *Arch Int Hyd* 21:190-198, 1964.
- (91) Pautrizel, R. y C. Sarrean. "Fractionnement de l'antigène hydatique et intradermoréaction de Casoni." *C. R. Soc Biol (Paris)* 141:1061-1062, 1947.
- (92) Pellegrino, J., E. Paulini, J. M. P. Memoria y D. G. Macedo. "A reação intradérmica na esquistossomose com uma fração polissacarídea isolada de cercárias de *Schistosoma mansoni*." *Rev Brasil Malar* 8:527-534, 1956.
- (93) Rieber, S., R. I. Anderson y M. G. Radke. "Serologic Diagnosis of *Schistosoma mansoni* Infections. III. Isolation and Purification of Antigen from Adult *S. mansoni* for the Complement Fixation Test." *Amer J Trop Med Hyg* 10:351-355, 1961.
- (94) Sadun, E. H., M. J. Schoenbechler y M. Bentz. "Multiple Antibody Response in *Schistosoma mansoni* Infections: Antigenic Constituents in Eggs, Cercariae, and Adults (Excretions and Secretions) Determined by Flocculation Reactions, Cross Absorption and Double Diffusion Studies." *Amer J Trop Med Hyg* 14:977-995, 1965.
- (95) Sawada, T. y K. Takei. "Immunological Studies on Filariasis. III. Isolation and Purification of Antigen for Intradermal Skin Test." *Japan J Exp Med* 35:125-132, 1965.
- (96) Sawada, T., K. Takei y K. Yoneyama. "Studies on the Immunodiagnosis of Paragonimiasis. II. Intradermal Tests with Fractionated Antigens." *J Inf Dis* 114:315-320, 1964.
- (97) Sawada, T., K. Takei y K. Yoneyama. "Studies on the Immunodiagnosis of Paragonimiasis. I. The Precipitin Reaction with Crude and Fractionated Antigens." *J Inf Dis* 114:311-314, 1964.
- (98) Sawada, T., K. Takei, J. E. Williams y J. W. Moose. "Isolation and Purification of Antigen from Adult *Chlonorchis sinensis* for Complement Fixation and Precipitin Tests." *Exp Parasit* 17:340-349, 1965.
- (99) Sawada, T., Y. Nagata, K. Takei y S. Sato. "Studies on the Substance Responsible for the Skin Tests on Clonorchiasis." *Japan J Exp Med* 34(6):315-322, 1964.
- (100) Schad, G. A. "Immunity, Competition, and Natural Regulation of Helminth Populations." *Am Nat* 100:359-364, 1966.
- (101) Schneider, C. R. y M. Hertig. "Immunodiffusion Reactions of Panamanian *Leishmania*." *Exp Parasit* 18:25-34, 1966.
- (102) Schneider, M. D., M. G. Radke y M. T. Coleman. "Immunologically Reactive Substance from *Schistosoma mansoni*." *Exp Parasit* 5:391-397, 1956.
- (103) Sherman, I. W. "Antigens of *Plasmodium lophurae*." *J Protozool* 11:409-417, 1964.
- (104) Sleeman, H. K. "Isolation and Study of a Specific Complement fixing Antigen from Adult *Schistosoma mansoni*." *Amer J Trop Med Hyg* 9:11-17, 1960.
- (105) Sleeman, H. K. "Studies on Complement Fixing Antigens Isolated from *Trichinella spiralis* Larvae. II. Chemical Analysis." *Amer J Trop Med Hyg* 10:834-838, 1961.
- (106) Sleeman, H. K. y L. H. Muschel. "Studies on Complement Fixing Antigens Isolated

- from *Trichinella spiralis*. I. Isolation, Purification and Evaluation As Diagnostic Agents." *Am J Trop Med Hyg* 10:821-833, 1961.
- (107) Smithers, S. R. y J. Williamson. "Antigenic Polysaccharide Material in Cercariae and Eggs of *Schistosoma mansoni*." *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 55:308-309, 1961.
- (108) Sodeman, W. A. y J. H. E. T. Meuwissen. "Disk Electrophoresis of *Plasmodium berghei*." *J Parasit* 52:23-25, 1966.
- (109) Soulsby, E. J. L. "Antigenic Analysis of *Ascaris* Tissues by the Double Diffusion Precipitin Test." *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 51:9-10, 1957.
- (110) Soulsby, E. J. L. "Studies on the Heterophile Antibodies Associated with Helminth Infections. III. Heterophile Antibody in *Oesophagostomum dentatum*." *J Comp Path Therap* 68:380-387, 1958.
- (111) Soulsby, E. J. L. "Antigen-antibody Reactions in Helminth Infections." *Advanc Immunol* 2:265-308, 1962.
- (112) Soulsby, E. J. L. "The Nature and Origin of the Functional Antigens in Helminth Infections." *Ann N.Y. Acad Sci* 113:492-509, 1963.
- (113) Soulsby, E. J. L. y R. R. A. Coombs. "Studies on Blood Group Substances Associated with *Ascaris lumbricoides*." *Parasit* 49:505-510, 1959.
- (114) Spira, D. y A. Zuckerman. "Antigenic Structure of *Plasmodium vinckei*." *Science* 137:536-537, 1962.
- (115) Spira, D. y A. Zuckerman. "Recent Advances in the Antigenic Analysis of Plasmodia." *Milit Med* 131:1117-1123, 1966.
- (116) Stahl, W., J. Oliver-González y A. Rivera de Sala. "Antibody Response to Immunization with *Schistosoma mansoni* Egg Antigen-antibody Complex." *Exp Parasit* 13:204-210, 1963.
- (117) Szaflarski, J., Z. Durziak, Z. Kapp y J. Szurman. "Beitrag zur antigenstruktur von *Fasciola hepatica*." *Int. Vet. Congr. (17th)*, Hanover 1:787-789, 1963.
- (118) Tada, I. y K. Kawashima. "Studies on the Skin Reaction in Human Filariasis with a Purified Antigen from *Dirofilaria immitis*." *Japan J Parasit* 13:427-434, 1964.
- (119) Tanner, C. E. "Immunochemical Study of the Antigens of *Trichinella spiralis* Larvae. II. Some Physicochemical Properties of These Antigens." *Exp Parasit* 14:337-345, 1963a.
- (120) Tanner, C. E. "Immunochemical Study of the Antigens of *Trichinella spiralis* Larvae. III. Enzymatic Degradation of the Major Precipitating Antigen." *Exp Parasit* 14:346-357, 1963b.
- (121) Tanner, C. E. y J. Gregory. "Immunochemical Study of the Antigens of *Trichinella spiralis*. I. Identification and Enumeration of Antigens." *Canad J Microbiol* 7:473-481, 1961.
- (122) Tarrant, C. J., E. H. Fife y R. I. Anderson. "Serological Characteristics and General Chemical Nature of the *in vitro* Exoantigens of *T. cruzi*." *J Parasit* 51:277-285, 1965.
- (123) Tormo, J. y A. Chordi. "Immuno-electrophoretic Analysis of *Ascaris suum* Antigens." *Nature (Lond.)* 205:983-985, 1965.
- (124) Weiner, L. M. y S. Price. "A Study of Antigenic Relationships between *Trichinella spiralis* and *Salmonella typhi*." *J Immunol* 77:111-114, 1956.
- (125) Weiner L. M. y J. Neely. "The nature of the Antigenic Relationship between *Trichinella spiralis* and *Salmonella typhi*." *J Immunol* 92:908-911, 1964.
- (126) Williamson, J. y K. N. Brown. "The Chemical Composition of Trypanosomes. III. Antigenic Constituents of Brucei Trypanosomes." *Exp Parasit* 15:44-68, 1964.
- (127) Williamson, J., S. R. Smithers y B. Cover. "Analysis of the Glycogen-like Antigens of *Schistosoma mansoni* Eggs." *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 59:368-369, 1965.
- (128) Witebsky, E., P. Wells y A. Heide. "Sero-diagnosis of Trichinosis by Means of Complement Fixation." *N.Y. State J Med* 42:431-435, 1942.
- (129) Witremundo, Torrealba, J. y J. Chaves-Torrealba. "Empleo de antígeno de B.C.G. en la reacción de fijación del complemento para el diagnóstico de la leishmaniasis visceral." *Rev Inst Med Trop São Paulo* 6:252-253, 1964.
- (130) Yamaguchi, T. [Immunological Studies on Human Gnathostomiasis. IV. On the Antigenicity] (in Japanese, English summary). *J Kurume Med Assoc* 15:223-228, 1952.
- (131) Yogore, M. G., R. M. Lewert y E. D. Madraso. "Immunodiffusion Studies on Paragonimiasis." *Amer J Trop Med Hyg* 14:586-591, 1965.
- (132) Yokogawa, M. y T. Oshima. "Intradermal Test for Paragonimiasis. VI. Analysis of the Antigenicity of the V.B.S. Antigen with Ammonium Sulfate and Cold Methanol Fractionation." *Jap J Parasit* 8:44-49, 1959.
- (133) Zuckerman, A. "The Antigenic Analysis of Plasmodia." *Amer J Trop Med Hyg* 13 (Supl.):209-214, 1964.

Characterization of Parasite Antigens (Summary)

This review is far from complete, and many excellent publications on the analysis of parasitic components in the immunology and serology of paragonimiasis (132, 47, 96, 97, 131) and filariasis (118, 95) and other parasites of veterinary (6) and medical importance have been omitted. Studies on the fractionation and characterization of parasitic materials are at a crucial stage of development. It is important to characterize the antigenic complexity of our diagnostic and immunogenic materials. Research must be focused, however, on characterization of the specific immunological components. To accomplish this end we need a stronger biochemical approach and scientists capable of working with the enzymes and chemical components that interact in immunological reactions, personnel who can use the complex preparative chemical techniques such as electrophoresis, gas chromatography, and other tools emerging from immunological research in related fields.

Parasitic materials are excellent sources for

both applied and basic immunologic studies. The successful parasite has solved the host's "graft rejection response." The self-not-self problem in immunology might be as fruitfully studied with a host-parasite system as with the graft rejection system.

Finally we need specific antigens for parasitic vaccines and diagnostic tests. Some hosts develop strong functional immunity against their parasites. Our feeble attempts to stimulate this immunity by vaccination have been far from successful in most parasitic infections. Once the immunogenic substances have been characterized and synthesized, practical vaccines for parasitic infections will be available. Parasitic immunodiagnosis will be greatly enhanced when the laboratory can prepare specific and active diagnostic reagents. The infected hosts develop a large number of antibodies. Analysis of these antibodies and the development of specific antigens for their detection are the challenges of the future.

Caracterização de Antígenos Parasitos (Resumo)

O autor adverte que este trabalho está longe de ser completo e que foi omitido grande número de publicações excelentes sobre a análise dos componentes parasitários na imunologia e serologia da paragonimíase (132, 47, 96, 97, 131), da filaríase (118, 95) e de outras infecções parasitárias de importância médica e veterinária (6). Os estudos relativos ao fracionamento e à caracterização de materiais parasitários acham-se em fase de evolução crítica. É importante caracterizar a complexidade antigênica dos materiais imunogênicos e de diagnósticos empregados. As pesquisas devem-se concentrar, porém, na caracterização dos componentes imunológicos específicos, o que requer procedimentos bioquímicos mais firmes, pessoal de laboratório capaz de trabalhar com enzimas e nos componentes químicos que intervêm nas reações imunológicas e pessoal conhecedor das técnicas químicas complexas dos amboceptores, como a eletroforese de amboceptores em coluna, a cromatografia com gás e outros meios concebidos em pesquisas imunológicas de campos correlatos.

Os materiais parasitários representam campos excelentes para os estudos imunológicos básicos ou aplicados. O parasito conseguiu resolver o problema da repulsão do enxerto que encontra no hospedeiro. Em imunologia, o fenômeno poderia ser estudado com o mesmo proveito tanto no sistema hospedeiro-parasito quanto no mecanismo da repulsão do enxerto.

Faltam, finalmente, antígenos específicos para vacinas parasitárias e provas de diagnóstico. Alguns hospedeiros adquirem forte imunidade funcional contra seus parasitos. As débéis tentativas de estimular essa imunidade mediante a vacinação têm dado resultado medíocre na maioria das infecções parasitárias. A imunodiagnose parasitária melhorará consideravelmente quando o laboratório puder preparar reativos para diagnóstico específico e de grande atividade. Nos hospedeiros infetados desenvolve-se grande número de anticorpos. A análise destes e a formação de antígenos específicos para os descobrir são problemas que nos esperam no futuro.

Caractérisation des antigènes parasites (Résumé)

La présente étude est loin d'être complète; il n'y a pas été fait mention des nombreuses publications excellentes concernant l'analyse

des éléments parasitaires dans l'immunologie et la sérologie du paragonimiasis (132, 47, 96, 97, 131) de la filariose (118, 95) et d'autres infec-

tions parasitaires revêtant une importance médicale et vétérinaire (6). Les études relatives au fractionnement et à la caractérisation de matériaux parasitaires se trouvent dans une phase évolutive critique. Il est important de caractériser la complexité antigénique des matériaux immunogéniques et de diagnostic employés. Toutefois, les investigations doivent surtout porter sur la caractérisation des composantes immunologiques spécifiques. Pour atteindre cet objectif, il faut des méthodes biochimiques plus rigoureuses, un personnel scientifique de laboratoire ayant la compétence nécessaire pour travailler avec les enzymes et les composantes chimiques qui interviennent dans les réactions immunologiques et, enfin, un personnel qui puisse appliquer les techniques chimiques complexes des ambocepteurs, telles que l'électrophorèse d'ambocepteurs en colonne, la chromatographie avec du gaz et autres moyens résultant des investigations immunologiques dans des domaines connexes.

Les matériaux parasitaires constituent des sources excellentes pour les études immunologiques tant fondamentales qu'appliquées. Le

parasite est arrivé à résoudre le problème de la réaction du "rejet de la greffe" que présente l'hôte. Le problème de ce qui est propre et de ce qui est étranger en immunologie pourrait être étudié aussi utilement avec un système hôte-parasite qu'avec le système de rejet des greffes.

Enfin, on a besoin d'antigènes spécifiques pour les vaccins parasitaires et les épreuves de diagnostic. Certains hôtes acquièrent une forte immunité fonctionnelle contre leurs parasites. Les essais timides entrepris pour stimuler cette immunité au moyen de la vaccination ont été loin d'avoir été couronnés de succès en ce qui concerne la plupart des infections parasitaires. Aussitôt que les substances immunogènes auront été caractérisées et synthétisées, il sera possible d'avoir des vaccins pratiques contre les infections parasitaires. L'immuno-diagnostic parasitaire s'améliorera considérablement lorsque le laboratoire pourra préparer des réactifs pour le diagnostic spécifique et d'une grande activité. Les hôtes infectés acquièrent un grand nombre d'anticorps. L'analyse de ces anticorps et la formation d'antigènes spécifiques en vue de les déceler constituent les problèmes que pose l'avenir.

CURSO INTERNACIONAL DE PLANIFICACIÓN DE LA SALUD

Del 28 de julio al 15 de noviembre de 1969 se impartirá, en Santiago de Chile, el octavo curso sobre planificación de la salud en el desarrollo, patrocinado por la OSP conjuntamente con el Instituto Latinoamericano de Planificación Económica y Social.

El curso está preferentemente destinado a funcionarios ejecutivos o docentes, de instituciones relacionadas con la prestación de servicios de salud, cuyas actividades se desempeñen vinculadas a los niveles de decisión programática o presupuestal.

Durante las dieciséis semanas del curso se tratará de cumplir los siguientes objetivos: a) familiarizar a los participantes con los conceptos, métodos y contenido de la programación económica y social; b) impartir enseñanza intensiva sobre los principios y métodos de la planificación de la salud, y c) propiciar el intercambio de experiencias y propósitos.

Los participantes aceptados gozarán de una beca, consistente en pasajes de ida y regreso desde su lugar de residencia hasta Santiago de Chile y un estipendio mensual suficiente para sufragar sus gastos de sostenimiento en la sede del curso.