



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA "ALBERTO CAZORLA TALLERÍ"

Rol del factor de elongación-1 α de la post-oncosfera de *Taenia solium* en la regulación de la vía de señalización del interferón- γ en la microglía

Trabajo de Investigación para optar el grado de Bachiller en Ciencias con
Mención en Biología

Autores:

PATRICIA NICOLE VIVANCO CONDOR
ARACELI JAZMIN YUPANQUI REYES

Asesor:

Dra. NANCY CHILE ANDRADE

LIMA - PERÚ

2024

Rol del factor de elongación-1 α de la post-oncosfera de *Taenia solium* en la regulación de la vía de señalización del interferón- γ en la microglía

ORIGINALITY REPORT

9 %	8 %	4 %	1 %
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	doku.pub Internet Source	1 %
2	repositorio.xoc.uam.mx Internet Source	1 %
3	Fernando Fariñas Guerrero, Trinidad Sabaleta Moya, Emilio Mayayo Artal. "Micobacteriosis no tuberculosa de origen zoonótico relacionada con hepatotoxicidad por aflatoxinas. Estudio de un brote familiar", Revista Española de Patología, 2010 Publication	1 %
4	worldwidescience.org Internet Source	1 %
5	www.ncbi.nlm.nih.gov Internet Source	1 %
6	"Vernix caseosa como potencial tratamiento tópico para la dermatitis atópica: estudio comparativo in vitro con tratamientos	<1 %

Tabla de Contenido

Resumen.....	1
Abstract.....	2
I. Estado de Arte	3
1. Biología de <i>Taenia solium</i>	3
1.1 Ciclo biológico de <i>Taenia solium</i>	3
1.2 Post-oncosfera de <i>T. solium</i>	3
1.3 Neurocisticercosis	4
2. Vía de señalización del interferón gamma y su regulación por agentes infecciosos	4
2.1 Vía de señalización del interferón gamma	5
2.2. Regulación de la vía de señalización del IFN- γ por agentes infecciosos ...	5
3. Proteínas de excreción/secreción de parásitos que regulan la vía de señalización del IFN- γ	6
3.1. Factor de Elongación-1 α de parásitos como reguladoras de la vía de señalización del interferón gamma	6
II. Problema de investigación	8
III. Estrategia de abordaje	10
IV. Referencias bibliográficas.....	11
V. Anexos.....	14

Resumen

La neurocisticercosis es una infección del sistema nervioso central causada por el estadio larval de *Taenia solium*. La infección inicia con la ingesta de huevos del parásito que liberan una oncosfera en el intestino; la oncosfera llega al sistema nervioso central donde se instala y desarrolla hasta la forma larval (cisticerco), responsable de la sintomatología según su ubicación, número y respuesta inmunitaria del hospedero. Durante la transición de la oncosfera a cisticerco en el cerebro del hospedero, se han reportado formas intermedias denominadas post-oncosferas. En esa etapa el parásito sobrevive por un mecanismo que aún no es del todo comprendido y que podría relacionarse a un cambio de expresión de sus proteínas. Los helmintos modulan la respuesta inmunitaria del hospedero mediante la liberación de productos de excreción-secreción. Una de las proteínas identificadas en el proteoma de excreción-secreción del cisticerco de *T. solium* es el factor de elongación-1 α , también presente en las formas post-oncosferales. En otros parásitos se ha demostrado que esta proteína modula el sistema inmunitario del hospedero al inhibir la vía de señalización del interferón gamma. Por el contrario, se ha observado que la activación de esta vía en microglías suprime el crecimiento en parásitos como *Toxoplasma gondii*. Como la microglía da forma a la respuesta inmunitaria innata inicial en el sistema nervioso central, proponemos que el factor de elongación-1 α de la post-oncosfera de *T. solium* regula la señalización del interferón gamma en las microglías e inhibe la producción de óxido nítrico y factor de necrosis tumoral alfa para permitir la formación del cisticerco.

Palabras Claves:

Efecto de factor de elongación-1 α , *Taenia solium*, vía de señalización del interferón gamma, neurocisticercosis, post-oncosfera.

Abstract

Neurocysticercosis is an infection of the central nervous system caused by the larval stage of *Taenia solium*. The infection begins with the ingestion of parasite eggs that release an oncosphere in the intestine; The oncosphere reaches the central nervous system where it settles and develops to the larval form (cysticercus), responsible for the symptoms according to its location, number and immune response of the host. During the transition from oncosphere to cysticercus in the host brain, intermediate forms called post-oncospheres have been reported. At this stage the parasite survives by a mechanism that is not yet fully understood and that could be related to a change in the expression of its proteins. Helminths modulate the host's immune response by releasing excretion-secretion products. One of the proteins identified in the excretion-secretion proteome of the *T. solium* cysticercus is elongation factor-1 α , also present in post-oncosphere forms. In other parasites it has been shown that this protein modulates the host's immune system by inhibiting the gamma interferon signaling pathway. On the contrary, it has been observed that activation of this pathway in microglia suppresses growth in parasites such as *Toxoplasma gondii*. As microglia shape the initial innate immune response in the central nervous system, we propose that *T. solium* post-oncosphere elongation factor-1 α regulates interferon-gamma signaling in microglia and inhibits nitric oxide production. and tumor necrosis factor alpha to allow the formation of the cysticercus.

Key words:

Effect of elongation factor-1 α , *Taenia solium*, gamma interferon signaling pathway, neurocysticercosis, post-oncosphere.

I. Estado del arte

1. Biología de *Taenia solium*

Taenia solium es un parásito helminto que afecta al humano y al cerdo. Este parásito tiene un ciclo de vida complejo que incluye al humano como hospedero definitivo en donde se desarrolla la forma adulta del parásito que tiene como consecuencia el desarrollo de la enfermedad teniasis en la cual el parásito permanece en el intestino. Así mismo, tiene al cerdo como hospedero intermediario en donde se desarrollan las formas larvales del parásito denominados cisticercos causándole cisticercosis porcina. El ser humano también puede actuar como hospedero intermediario accidental desarrollando cisticercosis humana [1][2].

1.1 Ciclo biológico de *Taenia solium*

El ciclo biológico de la *T. solium* inicia cuando la tenia adulta localizada en el intestino del hospedero definitivo produce huevos que contienen un embrión hexacanto denominado como oncosfera, que son liberados junto a las heces del hospedero humano. Las heces contienen huevos que son habitualmente ingeridos por los cerdos que habitan en ambientes con condiciones sanitarias deficientes. En el cerdo, los huevos ingeridos eclosionan y liberan las oncosferas a nivel intestinal, estas se adhieren y atraviesan el epitelio intestinal hacia el sistema circulatorio donde se distribuyen por el torrente sanguíneo y se establecen en los tejidos o músculos donde se transforman en cisticercos. El ciclo continúa cuando una persona ingiere la carne de cerdo con cisticercos, en donde el escólex del cisticerco se adhiere a la mucosa intestinal a través de sus ventosas y su doble corona de ganchos, y comienza a producir proglótides, formando un estróbilo para convertirse en una tenia adulta [1][2]. El ser humano puede actuar como hospedero intermediario cuando ingiere accidentalmente los huevos de *T. solium*, por lo que al igual que en el cerdo los huevos eclosionan liberando a la oncosfera que se adhiere y penetra el epitelio intestinal ingresando al torrente sanguíneo para alcanzar los tejidos, entre ellos el sistema nervioso central en donde se desarrolla hasta cisticerco, causando neurocisticercosis [3].

1.2. Post-oncosfera de *T. solium*

El ciclo de vida de *T. solium* incluye diferentes estadios de desarrollo, siendo primero un huevo que contiene un embrión multicelular con seis ganchos denominado oncosfera; la oncosfera se transforma en una larva quística llena de líquido con un escólex invaginado denominado como cisticerco; y finalmente el cisticerco desarrolla hasta la tenia adulta [1][2]. Durante la transformación de oncosfera a cisticerco, existen formas intermedias de desarrollo denominadas post-oncosferas [4][5]. Estas formas postoncosferales han sido estudiadas en

el cerdo y en cultivos *in vitro*. En el cerdo, durante los primeros días de infección, las formas intermedias se encuentran en órganos internos o en músculo, y tienen formas ovales, sin ganchos y llegan a medir hasta 58 micras de longitud. Entre los 6 a 12 días después de la infección, las post-oncosferas incrementan su tamaño hasta 443 micras de longitud, y tienen forma quística con líquido en el interior y una región con una gran cantidad de células que podría ser el origen del escólex. Tras 20 días postinfección las post-oncosferas se transforman a cisticercos con un escólex simple, con forma de un brote vacío que está usualmente dirigido hacia el interior de la cavidad vesicular, mientras que para el día 50 el escólex se observa casi completo con 4 ventosas [4].

1.3 Neurocisticercosis

El cisticerco de *T. solium* puede afectar el parénquima cerebral causando neurocisticercosis parenquimatosa, considerada como la causa más importante de epilepsia adquirida. La neurocisticercosis es usualmente asintomática, sin embargo cuando el parásito es detectado por el sistema inmune causa inflamación desarrollando síntomas como convulsiones y dolor de cabeza crónico. El cisticerco también puede desarrollarse fuera del parénquima cerebral causando neurocisticercosis extraparenquimatosa, con síntomas como la hidrocefalia [1]. En la neurocisticercosis se da una respuesta humoral asociada al componente C5 del complemento y la participación de anticuerpos; también se da una respuesta celular que depende de la localización y la etapa del cisticerco. En el parénquima cerebral, el cisticerco viable regula de forma activa la respuesta inmunitaria del hospedero durante meses o años previos a la aparición de síntomas; con el tiempo se produce la degeneración de los cisticercos por un proceso que aún es desconocido, se cree que puede darse de forma natural o por causa del tratamiento antihelmíntico dando inicio a una respuesta inflamatoria. Durante esta respuesta se produce un aumento en la producción de citocinas como interleucina 1 beta (IL-1 β), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interferón gamma (IFN- γ), además de desencadenar la activación de células endoteliales y proliferación de astrocitos alterando la integridad de la barrera hematoencefálica. Las células endoteliales facilitan la infiltración y migración de leucocitos hacia el espacio subaracnoideo y hacia el parénquima cerebral, de este modo, las células inmunes entran en contacto con los cisticercos y sus productos excretorios/secretorios [2].

2. Vía de señalización del interferón gamma y su regulación por agentes infecciosos

2.1 Vía de señalización del interferón gamma

IFN- γ es una citocina de interferón tipo II producida principalmente por linfocitos. La vía de señalización inicia con la unión del IFN- γ a su receptor IFN- γ R, la unión fosforila las cinasas Janus (JAK1 y JAK2) que al ser activadas fosforilan al factor de transcripción citosólico inactivo STAT1 (proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción), las cuales forman homodímeros y se transloca al núcleo donde se unen a las secuencias activadas por el gamma en la región promotora de los genes asociados a IFN- γ [6]. Los macrófagos pueden ser activados por IFN- γ para el control de infecciones por patógenos intracelulares [7] mientras que en el sistema nervioso central las microglías cumplen este rol al ser los macrófagos residentes. La activación de microglías mediada por IFN- γ induce la producción del TNF- α , óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), además del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, CD68 e interleucina 6 (IL-6) [8]. La función efectora antimicrobiana de la vía del IFN- γ aumenta la eficiencia del sistema inmunitario, pero su hiperactividad causa daño tisular excesivo, necrosis e inflamación; por lo que, existen mecanismos de regulación negativa en la transducción de señales de la vía del IFN- γ por proteínas tirosina fosfatasa [8], entre ellas se tiene a la proteína SHP-1 que tiene un rol antiinflamatorio, esta proteína es expresada por microglías y astrocitos y previene la fosforilación excesiva y prolongada de STAT1 [9].

IFN- γ genera respuestas proinflamatorias y microbicidas, cumpliendo un rol importante en la defensa contra patógenos como virus [10], bacterias [11] y protozoos. Por ejemplo, uno de los mecanismos de defensa de IFN- γ contra protozoos como *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania major*, *Plasmodium spp.* y *Toxoplasma gondii* es mediante la activación de macrófagos con producción de óxido nítrico [12]. A nivel del sistema nervioso central, la vía de señalización de IFN- γ en microglías promueve la autofagia para la eliminación de parásitos intracelulares como *Toxoplasma gondii*, así como el reclutamiento de linfocitos T al cerebro [13].

2.2. Regulación de la vía de señalización del IFN- γ por agentes infecciosos

La vía de señalización de IFN- γ es clave para la defensa temprana del huésped, es por ello, que diversos patógenos regulan esta vía para su beneficio, actuando sobre las proteínas que participan en esta vía como STAT1; por ejemplo, el virus simio 5 interactúa con STAT1 produciendo su ubiquitinación y degradación [14], así mismo *Mycobacterium tuberculosis* induce la expresión de microARN del huésped que se une al coactivador transcripcional p300 para interrumpir la asociación de este coactivador con los homodímeros de STAT1, evitando así la transcripción de genes asociados a IFN- γ [15], otro patógeno que regula esta vía es *Francisella novicida* que suprime y desfosforila

STAT1 inhibiendo la señalización mediada por IFN- γ [16]. Por otro lado, los protozoos intracelulares también pueden regular la vía de señalización del IFN- γ activando las proteínas tirosina fosfatasas o impidiendo el reclutamiento de coactivadores; por ejemplo, *Leishmania* activa las proteínas tirosina fosfatasas que regulan negativamente la vía de señalización del IFN- γ , inhibiendo la producción de TNF- α y óxido nítrico por el macrófago [17] mientras que *Toxoplasma gondii* impide el reclutamiento del coactivador transcripcional CBP/p300 inhibiendo la transcripción de los genes asociados a IFN- γ [18]. En helmintos, se han reportado estudios en *T. crassiceps* que modulan la vía del IFN- γ al bloquear la fosforilación de STAT1 [19].

3. Proteínas de excreción/secreción de parásitos que regulan la vía de señalización del IFN- γ

Los parásitos tienen la capacidad de modular el sistema inmune del huésped y uno de los mecanismos de regulación más probable es mediante la interacción de sus productos de excreción/secreción (E/S) con las células y moléculas del sistema inmune del hospedero. Entre los productos E/S están las proteínas, siendo su principal blanco las vías de señalización relacionadas con la respuesta inmune [20]. Por ejemplo, *Toxoplasma gondii* secreta la proteína TgIST que adopta una conformación helicoidal al unirse a STAT1, impidiendo de esta manera el reclutamiento del coactivador transcripcional CBP/p300 [18]. Así mismo, *Leishmania* secreta proteínas dentro de vesículas que ingresan al citosol del macrófago del hospedero en donde activan las proteínas tirosina fosfatasas que desfosforila los componentes JAK y STAT1 de la vía de señalización del IFN- γ inhibiendo la función microbicida del macrófago [17]. Los productos E/S de *T. crassiceps* también regulan la vía del IFN- γ al bloquear la fosforilación de STAT1 [19].

3.1. Factor de Elongación-1 α de parásitos como reguladoras de la vía de señalización del interferón gamma

El factor de elongación 1 alfa (EF-1 α) es una proteína de unión a GTP, conservada y crucial en los procesos biológicos de los organismos eucarióticos. Esta proteína se une al aminoacil-tRNA y media su transporte al sitio A del ribosoma, cumpliendo una función importante durante la fase de elongación de la traducción. Esta proteína ha sido identificada en los productos E/S de diversos protozoos como *Trypanosoma brucei*, *Trichomona vaginalis*, *Cryptosporidium hominis*, *Giardia intestinalis*, *Leishmania*, *Toxoplasma gondii* y *Plasmodium berghei*, sin embargo, la función de esta proteína ha sido caracterizada en pocos de estos protozoos. Por ejemplo el EF-1 α de *Plasmodium berghei* es secretado dentro de vesículas que interfieren en vías de señalización ocasionando respuestas inmunitarias no funcionales [29]. En *Leishmania*, esta proteína es secretada dentro de

exosomas favoreciendo un entorno antiinflamatorio, los exosomas de *Leishmania* ingresan al macrófago por endocitosis liberando la proteína EF-1 α , la cual, activa a la proteína tirosina fosfatasa SHP-1, que desfosforila componentes fundamentales de la vía de señalización del IFN- γ . La regulación de esta vía impide la activación del macrófago, por ende, la producción de óxido nítrico e inducción de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α [17].

El EF-1 α también ha sido identificado en los productos E/S de helmintos como *Clonorchis sinensis*, *Brugia malayi*, *Haemonchus contortus*, *Echinococcus granulosus* y *Taenia spp.* En helmintos la función de esta proteína aún no ha sido caracterizada en la mayoría de estas especies. En especies de *Taenia* se ha reportado la presencia de EF-1 α en los productos E/S de *T. solium*, *T. saginata* y *T. asiatica*. Entre los productos E/S del parásito también se encuentran vesículas cuya capacidad es la transferencia no selectiva de proteínas mediante su fusión con las células objetivo, en *T. asiatica*, el EF-1 α está en las vesículas secretadas por el parásito [23]. En *T. solium*, esta proteína ha sido identificada en los productos E/S del cisticerco [24] y la post-oncosfera [5]; sin embargo, aún no se ha caracterizado la función que cumple esta proteína con la interacción con el hospedero, y sobre todo su participación como regulador de la vía de señalización del IFN- γ .

II. Problema de investigación

La neurocisticercosis es una enfermedad parasitaria del sistema nervioso central ocasionada por los cisticercos de *T. solium*. Esta parasitosis es común en zonas rurales de países de Latinoamérica, África subsahariana, sudeste de Asia, subcontinente indio, y partes de China, representando la principal causa de epilepsia. Aproximadamente el 30% de casos de epilepsia está asociada a la neurocisticercosis a nivel mundial. El humano adquiere esta infección al ingerir accidentalmente huevos de *T. solium*, que eclosionan liberando a la oncosfera, la cual, atraviesa el epitelio intestinal para dirigirse al torrente sanguíneo y finalmente al cerebro, donde continuará su desarrollo hasta llegar a cisticerco [1]. Previo al desarrollo del cisticerco existen formas intermedias de desarrollo denominados post-oncosferas [4], estos estadios se establecen y logran completar su desarrollo a cisticerco en el hospedero, sin embargo, aún no se conoce el mecanismo que utiliza el parásito en esta etapa para promover su supervivencia en el hospedero. Uno de los mecanismos utilizados por helmintos es la modulación de la respuesta inmune del hospedero con la participación de las proteínas E/S del parásito que son transportados dentro de vesículas extracelulares [25]. El EF-1 α es una proteína identificada en las vesículas extracelulares de parásitos y se ha demostrado su participación en la regulación del sistema inmune del huésped [17]. Esta proteína también ha sido identificada en la post-oncosfera de *Taenia solium* [5], pero aún no se ha caracterizado la función de esta proteína en la interacción con el hospedero.

Estudios en protozoos, han demostrado que el EF-1 α es transportado dentro de vesículas extracelulares hacia el citosol del macrófago para regular la vía de señalización del IFN- γ induciendo la activación de SHP1 para desfosforilar STAT1, esta interrupción en la transducción de señales impide la producción de óxido nítrico y TNF- α cambiando el fenotipo en los macrófagos a tipo 2 creando un entorno que favorece la supervivencia de parásito [17]. La vía de señalización de IFN- γ es una vía regulada principalmente por patógenos intracelulares [14, 15, 16, 17, 18], pero se ha demostrado que helmintos como *T. crassiceps* también pueden regular esta vía en macrófagos mediante sus productos E/S que activan a la proteína tirosina fosfatasa SHP1 que luego desfosforila a STAT1 [19]. *T. crassiceps* es un cestodo de caninos y roedores, que ha sido ampliamente usado como modelo para el estudio de la interacción hospedero-parásito en cisticercosis, sugiriendo que este mecanismo de regulación podría darse también en *Taenia solium* causante de la cisticercosis.

Por otro lado, *T. solium* afecta principalmente el sistema nervioso central en humanos, en donde la microglía cumple un papel importante en la defensa contra parásitos [27]. Las microglías participan en la inmunidad innata ante una infección por parásitos mediante la liberación de citocinas y/o quimiocinas proinflamatorias y moléculas efectoras [8]. La regulación de la vía de señalización del IFN- γ en la microglía por parásitos podría permitir un ambiente favorable para la supervivencia del parásito al suprimir la inflamación y la inmunidad del huésped. Por todo lo expuesto en este trabajo de investigación se propone la siguiente hipótesis: la proteína EF-1 α de la post-oncosfera de *Taenia solium* regula la señalización del IFN- γ en las microglías inhibiendo la producción de óxido nítrico y TNF- α .

III. Estrategia de abordaje

Para la afirmación o negación de la hipótesis, se propone realizar dos ensayos *in vitro*, el primero es para evaluar si los productos E/S de la post-oncosfera de *T. solium* regulan la vía de señalización del IFN- γ en la microglía y el segundo ensayo consiste en exponer al cultivo microglial a vesículas extracelulares (VEs) que contienen la proteína EF-1 α de la post-oncosfera de *T. solium* para determinar si la modulación de la vía de señalización del IFN- γ se da por el EF-1 α a través de la activación de SHP1.

Para el primer ensayo, se plantea usar la línea celular microglial humana C20 [28] y el producto E/S de la post-oncosfera de *T. solium* [4]. En este ensayo las microglías serán estimuladas previamente con IFN- γ para la activación de la vía de señalización del IFN- γ . Luego, serán incubadas con el producto E/S para posteriormente medir la producción de TNF- α (por ELISA) [29] y óxido nítrico (por el método de Griess) [19] en el sobrenadante del cultivo; también se cuantificará la proteína STAT1 fosforilado en un lisado celular mediante Western blot y densitometría [19]. Habrá 2 grupos de cultivo microglial C20, un grupo expuesto primero a IFN- γ y luego a los productos E/S de la post-oncosfera, y el otro grupo control expuesto solo a IFN- γ (ver esquema en el Anexo 1).

Para el segundo ensayo se plantea usar VEs cargadas con la proteína EF-1 α (VEs EF-1 α) y VEs deficientes en la proteína EF-1 α . Para la obtención de estas VEs se plantea usar la metodología de Demarta-Gatsi & et al [26]. Las microglías serán estimuladas con IFN- γ para la activación continua de la vía de señalización del IFN- γ . Se formarán 4 grupos de cultivo microglial C20 que serán expuestos a: VEs EF-1 α , VEs EF-1 α más ortovanadato, VEs deficientes en EF-1 α , y solo IFN- γ . El grupo con ortovanadato es necesario para observar si la vía inhibida por EF-1 α mediante la activación de SHP1 es reactivada al inhibir SHP1 [19]. Luego, se obtendrá el sobrenadante para evaluar la producción de óxido nítrico y TNF- α mediante los métodos de Griess [19] y ELISA [29], respectivamente. Para el análisis de la fosforilación de STAT1, se analizarán los niveles de la proteína fosforilada STAT1 por Western blot y densitometría como se describió anteriormente (ver esquema en el Anexo 1). Finalmente, se realizará comparaciones de grupos múltiples, los datos se analizarán mediante ANOVA unidireccional y para comparar entre dos grupos se usará la prueba *t* de Student [19].

IV. Referencias

1. Garcia HH, Gonzalez AE, Gilman RH. Taenia solium cysticercosis and its impact in neurological disease. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2020;33(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00085-19>
2. Prodjinotho UF, Lema J, Lacorcía M, Schmidt V, Vejzagic N, Sikasunge C, et al. Host immune responses during Taenia solium Neurocysticercosis infection and treatment. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2020;14(4):e0008005. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0008005>
3. Chile N, Clark T, Arana Y, Ortega YR, Palma S, Mejía A, et al. In Vitro Study of Taenia solium Postoncospherical Form. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2016;10(2):e0004396. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004396>
4. Chile N. Caracterización de las proteínas de los estadios postoncosferales de Taenia solium reconocidas por anticuerpos de pacientes con neurocisticercosis. Université de Limoges ; Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2022. <https://theses.hal.science/tel-03842881>
5. Del Brutto OH. Human Neurocysticercosis: an overview. Pathogens. 2022 Octubre 20;11(10):1212. DOI: 10.3390/pathogens11101212 . PMID: 36297269; PMCID: PMC9607454.
6. Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2021 [citado el 25 de mayo de 2023];6(1):402. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00791-1>
7. Kak G, Raza M, Tiwari BK. Interferon-gamma (IFN- γ): Exploring its implications in infectious diseases. Biomol Concepts [Internet]. 2018 [citado el 6 de mayo de 2023];9(1):64–79. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/bmc-2018-0007/pdf>
8. Kann O, Almouhanna F, Chausse B. Interferon γ : a master cytokine in microglia-mediated neural network dysfunction and neurodegeneration. Trends Neurosci [Internet]. 2022;45(12):913–27. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166223622002089>
9. Kim J-H, Choi D-J, Jeong H-K, Kim J, Kim DW, Choi SY, et al. DJ-1 facilitates the interaction between STAT1 and its phosphatase, SHP-1, in brain microglia and astrocytes: A novel anti-inflammatory function of DJ-1. Neurobiol Dis [Internet]. 2013;60:1–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2013.08.007>
10. Kang S, Brown HM, Hwang S. Direct antiviral mechanisms of interferon-gamma. Immune Netw [Internet]. 2018 [citado el 6 de mayo de 2023];18(5):e33. Disponible en: <https://synapse.koreamed.org/articles/1108121>

11. Rafeld HL, Kolanus W, van Driel IR, Hartland EL. Interferon-induced GTPases orchestrate host cell-autonomous defence against bacterial pathogens. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 2021;49(3):1287–97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1042/BST20200900>
12. Deng S, Graham ML, Chen X-M. The complexity of interferon signaling in host defense against protozoan parasite infection. *Pathogens* [Internet]. 2023;12(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens12020319>
13. Cowan MN, Sethi I, Harris TH. Microglia in CNS infections: insights from *Toxoplasma gondii* and other pathogens. *Trends Parasitol* [Internet]. 2022;38(3):217–29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2021.12.004>
14. Didcock L, Young DF, Goodbourn S, Randall RE. The V protein of simian virus 5 inhibits interferon signalling by targeting STAT1 for proteasome-mediated degradation. *J Virol* [Internet]. 1999;73(12):9928–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.73.12.9928-9933.1999>
15. Bin Ni, Murugesan V. S. Rajaram, William P. Lafuse, Michelle B. Landes, Larry S. Schlesinger; *Mycobacterium tuberculosis* Decreases Human Macrophage IFN- γ Responsiveness through miR-132 and miR-26a. *J Immunol* 1 November 2014; 193 (9): 4537–4547. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400124>
16. Nallaparaju KC, Yu J-J, Rodriguez SA, Zogaj X, Manam S, Guentzel MN, et al. Evasion of IFN- γ signaling by *Francisella novicida* is dependent upon *Francisella* outer membrane protein C. *PLoS One* [Internet]. 2011;6(3):e18201. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0018201>
17. Silverman JM, Reiner NE. *Leishmania* exosomes deliver preemptive strikes to create an environment permissive for early infection. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2011;1:26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2011.00026>
18. Huang Z, Liu H, Nix J, Xu R, Knoverek CR, Bowman GR, et al. The intrinsically disordered protein TgIST from *Toxoplasma gondii* inhibits STAT1 signaling by blocking cofactor recruitment. *Nat Commun* [Internet]. 2022 [citado el 19 de mayo de 2023];13(1):4047. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-31720-7>
19. Becerra-Díaz M, Terrazas LI. *Taenia crassiceps* infection and its excreted/secreted products inhibit STAT1 activation in response to IFN- γ . *Int J Parasitol* [Internet]. 2014;44(9):613–23. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2014.03.012>
20. Ramírez-Flores, C. J., Cruz-Mirón, R., Mondragón-Castelán, M. E., González-Pozos, S., Ríos-Castro, E., & Mondragón-Flores, R. Proteomic and structural characterization of self-assembled vesicles from excretion/secretion products of *Toxoplasma gondii*. 2019. *Journal of Proteomics*, 103490. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2019.103490>
21. Wang S, Zhang Z, Wang Y, Gadahi JA, Xu L, Yan R, et al. *Toxoplasma gondii* elongation

- factor 1-alpha (TgEF-1 α) is a novel vaccine candidate antigen against toxoplasmosis. *Front Microbiol* [Internet]. 2017;8:168. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2017.00168>
22. Ehsan M, Gadahi JA, Lu M, Yan R, Xu L, Song X, et al. Recombinant elongation factor 1 alpha of *Haemonchus contortus* affects the functions of goat PBMCs. *Parasite Immunol* [Internet]. 2020 [citado el 19 de mayo de 2023];42(5):e12703. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/pim.12703>
 23. Liang P, Mao L, Zhang S, Guo X, Liu G, Wang L, et al. Identification and molecular characterization of exosome-like vesicles derived from the *Taenia asiatica* adult worm. *Acta Trop* [Internet]. 2019;198(105036):105036. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X18308283>
 24. Victor, B., Kanobana, K., Gabriël, S., Polman, K., Deckers, N., Dorny, P., Palmblad, M. Proteomic analysis of *Taenia solium* metacestode excretion-secretion proteins. *PROTEOMICS*, 12(11). 2012, 1860–1869. doi:10.1002/pmic.201100496
 25. Sánchez-López CM, Trelis M, Bernal D, Marcilla A. Overview of the interaction of helminth extracellular vesicles with the host and their potential functions and biological applications. *Mol Immunol* [Internet]. 2021;134:228–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2021.03.020>
 26. Demarta-Gatsi C, Rivkin A, Di Bartolo V, Peronet R, Ding S, Commere P-H, et al. Histamine releasing factor and elongation factor 1 alpha secreted via malaria parasites extracellular vesicles promote immune evasion by inhibiting specific T cell responses. *Cell Microbiol* [Internet]. 2019;21(7):e13021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/cmi.13021>
 27. Verastegui MR, Mejia A, Clark T, Gavidia CM, Mamani J, Ccopa F, Angulo N, Chile N, Carmen R, Medina R, García HH, Rodriguez S, Ortega Y, Gilman RH. Novel Rat Model for Neurocysticercosis Using *Taenia solium*. *Soy J Pathol*. 2015 Agosto;185(8):2259-68. doi: [10.1016/j.ajpath.2015.04.015](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.04.015). PMID: 26216286; PMCID: PMC4530126.
 28. Milenkovic VM, Slim D, Bader S, Koch V, Heini ES, Alvarez-Carbonell D, et al. CRISPR-Cas9 Mediated TSPO Gene Knockout alters Respiration and Cellular Metabolism in Human Primary Microglia Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Jul 9;20(13):3359.
 29. Zhao J, Lurie DI. Loss of SHP-1 phosphatase alters cytokine expression in the mouse hindbrain following cochlear ablation. *Cytokine*. 2004 Oct 7;28(1):1–9 .

V. Anexos

Anexo 1: Esquema experimental de ensayos postulados en la Estrategia de Abordaje

