



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

MECANISMOS DE
INMUNOMODULACIÓN INDUCIDOS
POR PROTEÍNAS SALIVALES DE
GARRAPATAS SOBRE LA RESPUESTA
INMUNE DEL HOSPEDERO: SCOPING
REVIEW

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
INMUNOLOGÍA

MIGUEL ANDRE CERVANTES SANTA
CRUZ

LIMA – PERÚ

2026

ASESOR

MSc. JENNY KATHERINE BONIFACIO MUNDACA

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

MG. LEANDRO HUAYANAY FALCONI

PRESIDENTE

MG. MARCO ANTONIO ISAIAS CABELLO NAPURI

VOCAL

MG. WILLY MANUEL CERON TELLO

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A mi madre, padre y hermana por ser el pilar más importante en mi vida, por enseñarme a vivir con amor, alegría y valorar lo que soy.

A esa persona especial, por acompañarme en cada paso desde aquel día del lonche y siempre creer en mí y en nuestros proyectos.

A mi hijo Braco, que desde el cielo me cuida y me recuerda la importancia de valorar los pequeños logros de esta vida.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios por guiarme en esta importante etapa académica y brindarme la paz y las herramientas para afrontar las adversidades.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación Autofinanciado



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	CERVANTES SANTA CRUZ MIGUEL ANDRE

Pertenecientes al programa de la **MAESTRÍA EN INMUNOLOGÍA**, autores del trabajo titulado: **MECANISMOS DE INMUNOMODULACIÓN INDUCIDOS POR PROTEÍNAS SALIVALES DE GARRAPATAS SOBRE LA RESPUESTA INMUNE DEL HOSPEDERO: SCOPING REVIEW**, el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el grado de **MAESTRO EN INMUNOLOGÍA** bajo la modalidad de **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**.

En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	BONIFACIO MUNDACA JENNY KATHERINE	EPGVAC	ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **4%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3027661439**; fecha de entrega: **09-09-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 09 de septiembre de 2026**

Firma del asesor
N° DNI: 73991432
ORCID: 0000-0002-0798-7544

Firma del Co-asesor
N° DNI:
ORCID:

ÍNDICE

RESUMEN
ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	OBJETIVOS	5
III.	DESARROLLO DEL ESTUDIO	6
IV.	CONCLUSIONES	55
V.	RECOMENDACIONES	56
VI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

RESUMEN

Las garrapatas son artrópodos que modulan la respuesta inmune del hospedador a través de proteínas salivales que facilitan la hematofagia y transmisión de patógenos, siendo potencialmente útiles para el desarrollo de vacunas anti garrapatas y fármacos inmunomoduladores. El presente scoping review sintetiza y mapea los mecanismos moleculares y celulares inducidos por proteínas salivales de garrapatas descritos en la literatura. Se consultaron bases de datos como PubMed, Science Direct, LILACS, Scopus, Web of Science y Google Académico incluyendo investigaciones en inglés y español que evalúen proteínas salivales, blancos inmunológicos y mecanismos de inmunomodulación asociados dentro del período 2020-2026. Se incluyeron 36 artículos científicos que identificó cinco familias de proteínas salivales como Serpinas, Cistatinas, Evasinas, Lipocalinas y otros inhibidores que modulan la respuesta innata y adaptativa mediante mecanismos de inhibición de citoquinas proinflamatorias, quimiocinas, sistema del complemento, presentación antigénica y respuesta de linfocitos T con potencial para el diseño de antígenos vacunales y tratamiento de patologías inflamatorias e inmunomediadas. Se identificaron brechas de conocimiento como insuficiente caracterización de las proteínas y ausencia de estudios clínicos en humanos. En base a la evidencia sintetizada, las proteínas salivales crean un microambiente inmunológico favorable para el artrópodo y tienen potencial para el desarrollo de vacunas anti garrapatas y diseño de terapias inmunomoduladoras.

PALABRAS CLAVES

MECANISMOS, INMUNOMODULACIÓN, PROTEÍNAS, SALIVA DE GARRAPATAS

ABSTRACT

Ticks are arthropods that modulate the host's immune response through salivary proteins that facilitate hematophagy and pathogen transmission, making them potentially useful for the development of tick vaccines and immunomodulatory drugs. This scoping review synthesizes and maps the molecular and cellular mechanisms induced by tick salivary proteins described in the literature. Databases such as PubMed, ScienceDirect, LILACS, Scopus, Web of Science, and Google Scholar were consulted, including research in English and Spanish that evaluates salivary proteins, immunological targets, and associated immunomodulatory mechanisms within the period 2020–2026. Thirty-six scientific articles were included, identifying five families of salivary proteins: serpins, cystatins, evasins, lipocalins, and other inhibitors that modulate the innate and adaptive immune response through mechanisms of inhibition of proinflammatory cytokines, chemokines, the complement system, antigen presentation, and T-cell response. These proteins have potential for the design of vaccine antigens and the treatment of inflammatory and immune-mediated diseases. Knowledge gaps were identified, such as insufficient characterization of the proteins and a lack of clinical studies in humans. Based on the synthesized evidence, salivary proteins create a favorable immunological microenvironment for the arthropod and have potential for the development of tick vaccines and the design of immunomodulatory therapies.

KEYWORDS

MECHANISMS, IMMUNOMODULATION, PROTEINS, TICK SALIVA

I. INTRODUCCIÓN

Las garrapatas son ectoparásitos hematófagos conocidos mundialmente por su capacidad para transmitir agentes patógenos. Durante la hematofagia, moléculas salivales favorecen la llegada de sangre al sitio de la mordedura, inhiben la hemostasia y suprimen la respuesta inflamatoria, es decir, constituyen moléculas clave para la supervivencia del artrópodo sobre el hospedero (1).

La importancia de las moléculas salivales de las garrapatas radica en su amplia diversidad biológica. Se han identificado proteínas con propiedades adherentes, como el “*cemento*”, una proteína rica en glicina que permite el anclaje a la piel de hospedero y disminuye el contacto del sistema inmune a las piezas bucales de la garrapata (2). Otras proteínas, tiene la habilidad de reducir respuestas de hipersensibilidad mediante la unión y bloqueo de moléculas de histamina a nivel local, aliviando la percepción de prurito en la piel del hospedero (3).

Algunas proteínas modulan la hemostasia primaria y secundaria, provocando vasodilatación, evitando la agregación plaquetaria y bloqueando la activación de la trombina. Estos mecanismos antitrombóticos permiten una fuente continua de sangre durante la hematofagia y facilitan la diseminación de agentes patógenos (4). Además, las proteínas salivales pueden inhibir factores de crecimiento cruciales para la formación de tejido granulación y reparación del tejido previamente dañado por las piezas bucales de la garrapata perpetuando así el proceso de alimentación (5).

Asimismo, las proteínas salivales modulan el sistema inmune alterando la producción de citoquinas, inhibiendo el reclutamiento de leucocitos, alterando la presentación antigénica y manipulando la polarización linfoide, favoreciendo la transmisión de patógenos intracelulares como bacterias del género *Borrelia* y *Rickettsia* causantes de enfermedad en la población humana y animal (6).

Dichas proteínas pueden modular el sistema inmune innato, por ejemplo, disminuyen la adherencia y migración neutrofílica reduciendo expresión de moléculas de adhesión leucocitarias (7). Asimismo, la saliva de la garrapata *Ixodes ricinus* inhibe la proliferación de Linfocitos T como mecanismo de evasión de la respuesta inmune adaptativa del hospedero (8).

Las estrategias de control inmunológico como el desarrollo de vacunas anti garrapatas basadas en proteínas salivales moduladoras podrían ser una herramienta importante para neutralizar la infestación y prevenir la transmisión de patógenos (9) en comparación al uso de acaricidas que contribuyen a la contaminación ambiental y facilitan la aparición de resistencia farmacológica (10).

En este sentido, diversas proteínas salivales con actividad inmunosupresora han sido utilizadas para la generación de vacunas como las proteínas Salp 15 y Serpin cuya aplicación en individuos desafiados resultó en menor grado de infestación y mayor tasa de mortalidad de garrapatas (11). Asimismo, la

inmunización con subunidades de las proteínas salivales Evasin-3 y TSLPI indujo un incremento de la respuesta inmune humoral y celular en ratones (12).

Por otro lado, la diversidad funcional evidenciada por las proteínas salivales de las garrapatas ha despertado el interés por su potencial aplicación farmacológica. De este modo, se han evaluado inhibidores de complemento y moléculas inhibidoras de quimioquinas siendo la proteína Omcl, una lipocalina, la principal molécula evaluada para el tratamiento de trombosis asociada a trasplante de células hematopoyéticas (13).

En los últimos años, se han desarrollado diversos estudios sobre moléculas salivales de garrapatas con actividad inmunomoduladoras, sin embargo, los resultados obtenidos están dispersos en diferentes enfoques metodológicos, diseños experimentales, sistemas biológicos y especies de garrapatas estudiadas. Dichos estudios han generado una gran cantidad de información científica, pero de naturaleza heterogénea dificultando una comprensión clara e integral de los mecanismos de inmunomodulación. Esta dispersión limita la identificación de proteínas salivales que sirvan potencialmente para el desarrollo de vacunas anti garrapatas y terapias inmunomoduladoras.

Por esta razón, un *Scoping Review* es el método adecuado para explorar la literatura diversa y fragmentada sobre los mecanismos de inmunomodulación inducidos por proteínas salivales de garrapatas al no restringirse a un diseño específico o criterios metodológicos estrictos permitiendo así identificar

múltiples proteínas salivales con sus diferentes blancos inmunológicos implicados en diversos mecanismos de inmunomodulación descritos en la literatura además de señalar brechas de conocimiento y estructurar toda la evidencia científica disponible.

La importancia de la presente revisión radica en su contribución teórica a la inmunología de vectores mediante el mapeo y síntesis detallada de los mecanismos de inmunomodulación inducido por proteínas salivales de garrapatas estableciendo las bases para futuras líneas de investigación orientado al desarrollo de vacunas antigarrapatas que neutralicen la infestación y reduzcan el riesgo de transmisión de agentes patógenos (14) así como el diseño de terapias inmunomoduladoras basadas en el estudio de moléculas salivales que modulan o suprimen la inmunidad innata y adaptativa aplicadas al control de patologías inflamatorias e inmunomediadas (15).

Por todo lo expuesto, se plantea responder la siguiente pregunta de investigación: ¿Qué evidencia científica existe sobre los mecanismos moleculares y celulares de inmunomodulación inducidos por proteínas salivales de garrapatas sobre la respuesta inmune del hospedero, y cuáles son las brechas de conocimiento reportadas en este campo?

II. OBJETIVOS

Objetivo general y específicos

Objetivo General:

Sintetizar y mapear la evidencia científica disponible sobre los mecanismos moleculares y celulares de inmunomodulación inducidos por proteínas salivales de garrapatas sobre la respuesta inmune del hospedero, con el fin de identificar blancos inmunológicos, mecanismos descritos y brechas de conocimiento en este campo.

Objetivos específicos:

1. Identificar las proteínas salivales de garrapatas con actividad inmunomoduladoras descritas en la literatura y los blancos inmunológicos sobre los que actúan.
2. Caracterizar los mecanismos moleculares y celulares mediante los cuales las proteínas salivales de las garrapatas modulan la respuesta inmune innata y adaptativa del hospedero.
3. Examinar las aplicaciones potenciales descritas para "estas proteínas salivales" en el desarrollo de vacunas anti-garrapatas y terapias inmunomoduladores.

III. DESARROLLO DEL ESTUDIO

La presente revisión se realizó siguiendo la metodología propuesta por el Joanna Briggs Institute (JBI) y conforme a la guía PRISMA - Scr para el reporte y presentación de resultados. Se utilizó el marco conceptual PCC (Población, Concepto y Contexto) para el desarrollo de la pregunta de investigación, criterios de elegibilidad y estrategias de búsqueda recomendadas para revisiones de alcance.

- Población: Artículos de Proteínas salivales de diferentes géneros y especies de garrapatas.
- Concepto: Mecanismos de inmunomodulación de la respuesta inmune innata y adaptativa.
- Contexto: Investigaciones originales de tipo in vitro, in vivo o ex vivo publicadas en el periodo 2020 - 2026.

1. Fuentes de información

Se seleccionaron bases de datos multidisciplinarias como PubMed, Science Direct, LILACS, Scopus, Web of Science y Google Académico orientadas a la identificación de material científico sobre inmunología, interacción vector-hospedero, entomología, farmacología y biología molecular. Esta combinación de fuentes de información permitió un mayor alcance de la evidencia científica publicada en bases de datos internacionales.

2. Estrategias de búsqueda

Se utilizaron términos clave de acuerdo con los objetivos específicos planteados como “tick saliva”, “tick”, “immunomodulation”, “immunity”. Estos términos se usaron en combinación con operadores booleanos de la siguiente manera: (“tick saliva” OR “tick”) AND (“immunomodulation” OR “immunity”). Se aplicaron filtros de fecha para limitar la búsqueda de artículos entre 2020 y 2026 juntamente con filtros de idioma aplicados a artículos en inglés y español que garantizaron la actualidad e idoneidad de la información solicitada en las bases de datos. Los artículos fueron exportados de las bases de datos en formato “. pubmed” o “. ris” e importados al programa RAYYAN para el proceso de selección y análisis de los artículos científicos.

3. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión se elaboraron para garantizar que los estudios seleccionados correspondan a los objetivos planteados. De esta manera, se incluyeron artículos de investigación que evaluaban mecanismos moleculares y celulares de inmunomodulación específicamente inducidas por proteínas salivales de garrapatas escritos en inglés y español publicados entre los años 2020 y 2026. Se excluyeron investigaciones que no cumplieran con los filtros de fecha e idioma establecidos y artículos que no se enfocan en inmunomodulación, proteínas salivales o garrapatas.

4. Proceso de selección de estudios

La búsqueda bibliográfica aportó un total de 23 066 artículos científicos. Previo al proceso de selección se eliminaron manualmente 4 165 artículos duplicados con una similitud igual o mayor al 95% utilizando el programa RAYYAN. La selección de estudios se realizó en la misma plataforma en dos etapas de la siguiente manera: Inicialmente, se revisaron títulos y resúmenes de los artículos verificando el cumplimiento de los criterios establecidos, eliminando 18 830 artículos no relacionados con el tema de investigación basados en la identificación de proteínas salivales de otros invertebrados, análisis de proteínas no salivales de garrapatas, evaluación no inmunológica de proteínas salivales, efecto inmunomodulador de tejidos o infestación por garrapatas, evasión inmunológica de patógenos transmitidos por garrapatas o artículos no recuperados. Posteriormente, se revisaron en texto completo los 70 artículos restantes de los artículos preseleccionados evaluando con mayor rigurosidad los criterios de inclusión para confirmar su idoneidad, eliminando artículos que no identifican la proteína responsable del efecto inmunomodulador, no se indica un blanco inmunológico concreto o no detalla el mecanismo molecular o celular asociado. Finalmente, un total de 36 artículos de investigación originales fueron incluidos en la presente revisión para la extracción de datos. El proceso fue documentado en un diagrama de flujo PRISMA (Figura 1).

5. Extracción de Datos

La información obtenida de los artículos incluidos fue extraída en tablas alineadas con los objetivos específicos. Se incluyeron las siguientes categorías: Autor, tipo de estudio, objetivo del estudio, especie de garrapata, sistema biológico utilizado, proteína salival, blanco inmunológico (componente celular o factor soluble), mecanismo de inmunomodulación, Inmunidad afectada y aplicación. Las tablas están divididas en Proteínas salivales inmunomoduladoras de la familia Serpinas (Tabla 1), Cistatinas (Tabla 2), Evasinas (Tabla 3), Lipocalinas (Tabla 4) y otras familias (Tabla 5).

6. Síntesis y Presentación de Datos

La síntesis de datos se realizó de manera descriptiva de acuerdo con los objetivos específicos planteados. Se categorizó la información según familia de proteína salival identificada, blancos inmunológicos más afectados, tipo de respuesta inmune alterada, principales mecanismos de inmunomodulación empleados por determinadas especies de garrapatas y potencial aplicación orientado al desarrollo de vacunas anti garrapatas o diseño de terapias farmacológicas.

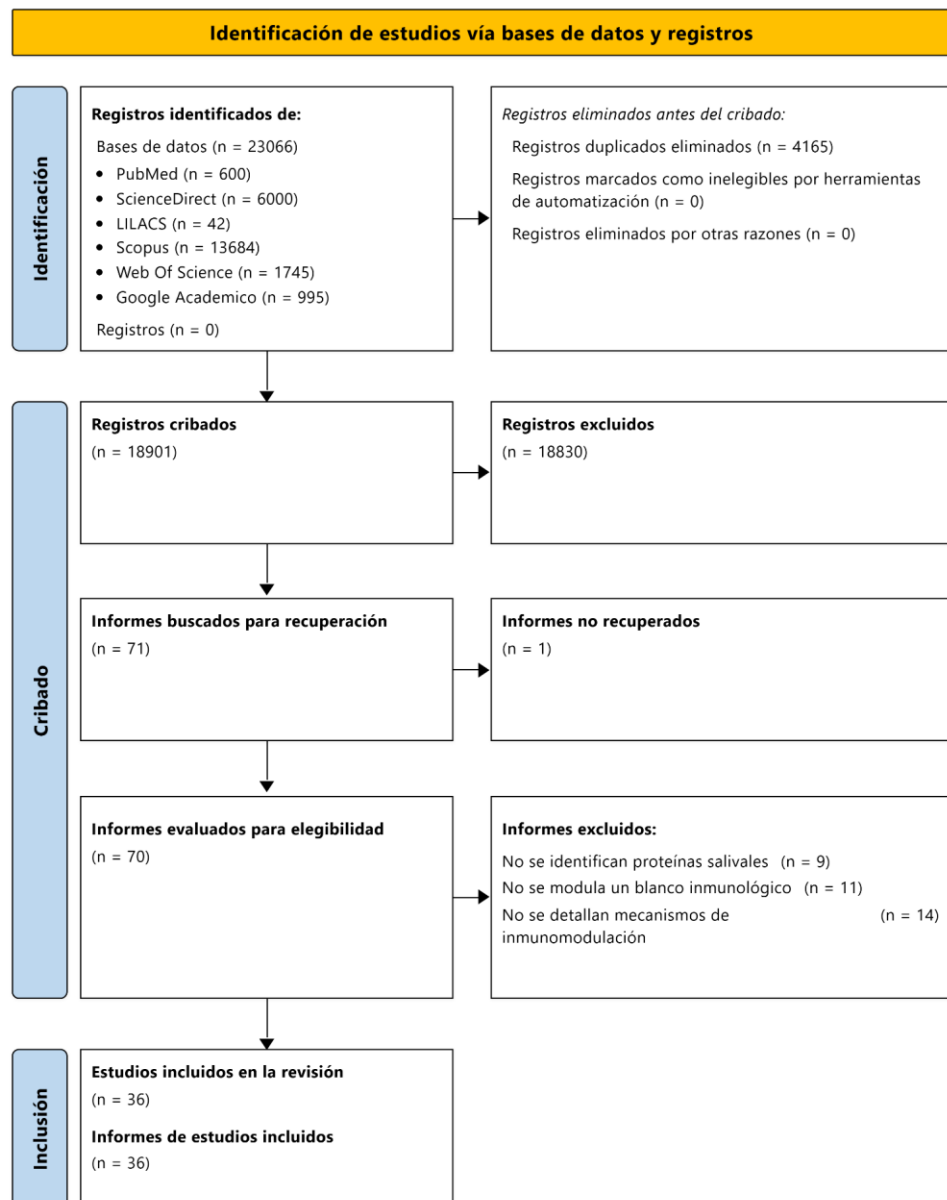


Fig 1. Diagrama de flujo PRISMA para la revisión e inclusión de artículos de investigación.

7. Resultados y discusión

Las garrapatas son artrópodos capaces de transmitir enfermedades infecciosas a la población humana y animal. Existen diversas moléculas en la saliva de la garrapata con efecto vasodilatador, analgésico, anti hemostático e inmunomodulador, siendo este último de especial interés en el área de Inmunología y Parasitología (52). Estos mecanismos de inmunomodulación de la respuesta inmune del hospedero son inducidos principalmente por proteínas de las glándulas salivales, las cuales perpetúan el proceso de hematofagia y facilitan la transmisión de patógenos (53).

La respuesta inmune del hospedero se dirige principalmente a las piezas bucales de las garrapatas, desplegando una respuesta innata a nivel cutáneo mediada por granulocitos, células mononucleares, quimioquinas y sistema del complemento, así como una respuesta adaptativa mediada principalmente por Linfocitos T (54). Las garrapatas, mediante la saliva inoculada en la piel del hospedero, interactúan con células y moléculas del sistema inmune, reduciendo la respuesta inflamatoria local y la actividad linfoide sistémica (55).

El conocimiento de dichas moléculas salivales, desde un punto de vista estructural y funcional, no sólo permite comprender la interacción vector hospedero, sino que establecen las bases inmunológicas para el desarrollo de vacunas anti garrapatas derivados de antígenos salivales y el diseño de fármacos para el tratamiento de patologías inmunomediadas (56). En el presente *scoping review*, se identificaron 5 principales familias de proteínas salivales. Se analizaron los mecanismos inmunomoduladores de dichas proteínas y se evaluó su potencial aplicación en el desarrollo de fármacos y vacunas.

7.1 Proteínas salivales Inmunomoduladoras de la familia Serpinas.

Las Serpinas son una familia de inhibidores de serin proteasas y fueron la principal familia identificada en el presente estudio (Tabla 1, proteínas salivales 16-27). Dichas proteínas salivales controlan diversas rutas enzimáticas y son las moléculas más estudiadas con actividad anti-proteasas (57). Asimismo, poseen diversas funciones, regulando exclusivamente el sistema inmune (16-27) o afectando adicionalmente la cascada de coagulación (16,19,26,27) habiéndose reportado en diferentes especies de garrapatas (58).

La estructura clave de las Serpinas reside en el Bucle de Centro Reactivo (RCL), cuya configuración de aminoácidos en la posición P1 otorga la especificidad para inhibir proteasas (59). De esta manera, estas regiones permiten el reconocimiento de enzimas proinflamatorias de la respuesta inmune innata. Por ejemplo, a nivel del Neutrófilo, identificamos la presencia de Arg342 en el RCL de la proteína salival Iripin-5 de la garrapata *Ixodes ricinus* (18) que inhibe las enzimas Proteinasa-3 y Elastasa, mientras que la proteína IxsS41 de *Ixodes scapularis* (20) inhibe la actividad de catepsina G y Quimasa mediante su aminoácido Tirosina en posición P1 del RCL.

La inhibición de Catepsina G y Quimasa fue previamente reportada por Chmelar et al. (60) en otra serpina identificada como IRS-2 de *Ixodes ricinus* reconociendo a Tyr341 como residuo clave para el reconocimiento de las proteasas. Estos hallazgos resaltan la importancia de Tirosina en el control de la especificidad sobre proteasas de tipo quimotripsina; sin embargo, Tirloni et al. (61) identificó al residuo Metionina en P1 en la serpina AAS27 de *Amblyomma americanum* responsable de

la inhibición quimasa y catepsina G. Esto sugiere que, la evolución y divergencia de distintas especies de garrapatas ha conllevado a la aparición de mutaciones proteicas en las regiones de especificidad P1 de las Serpinas, Sin embargo, a pesar del uso de diferentes aminoácidos en el RCL, las serpinas de distintas especies de garrapatas convergen funcionalmente en la inhibición de proteasas de tipo quimotripsina como estrategia de evasión de la respuesta inflamatoria enzimática mediada por Neutrófilos y Mastocitos a nivel local.

Los efectos inmunomoduladores de las Serpinas radican en la función biológica de las proteasas inhibidas y son de interés desde un punto de vista farmacológico. La inhibición de Catepsina G disminuiría la producción de citoquinas inflamatorias y migración neutrofílica al sitio de daño (62) enfocado en el tratamiento de trombosis por daño endotelial inflamatorio (63); por otro lado, la inhibición de Quimasa reduciría vías histaminérgicas y permeabilidad vascular (64) en pacientes con dermatitis atópica (65).

Sin embargo, la función de las Serpinas no está exclusivamente dirigida a proteasas, pudiendo ejercer diversos mecanismos de modulación de moléculas y células del sistema inmunológico (66) reportados en el presente estudio. Una vez la garrapata tiene contacto con el hospedero, utiliza de manera coordinada sus piezas bucales, específicamente los quelíceros y el hipostoma para perforar y fijarse a la piel (67) produciendo daño tisular que desencadena una respuesta inflamatoria aguda mediada por células y factores solubles como parte de la inmunidad innata del hospedador (68).

Los macrófagos tisulares son células encargadas del reconocimiento de PAMPs derivados de las piezas bucales o saliva de la garrapata y DAMPs del tejido dañado para fagocitar y producir citoquinas proinflamatorias o quimioquinas que faciliten la llegada de polimorfonucleares (69) a nivel de la lesión cutánea ejercida por el artrópodo. Para evitar el desprendimiento de la piel, las garrapatas secretan proteínas como Iripin-5 (18) y HlSerpín a-b (21) identificadas en nuestro estudio con efecto directo sobre la producción de citoquinas proinflamatorias y óxido nítrico, reduciendo así la permeabilidad vascular necesaria para una adecuada respuesta inflamatoria y creando un ambiente tolerogénico en el sitio de alimentación de la garrapata.

Las proteínas HlSerpín a-b de *Haemaphysalis longicornis* disminuyeron la producción de IL1, IL6 y TNF alfa en macrófagos y células dendríticas de médula ósea de murinos (21) asociada a inhibición de catepsinas G y B. Un efecto similar sobre la producción de TNF alfa y otras citoquinas inflamatorias fue reportado por Prevot et al. (70) utilizando la serpina Iris de *Ixodes ricinus*; sin embargo, a diferencia de HlSerpín a-b, la modulación de citoquinas no dependía exclusivamente de la inhibición enzimática de catepsinas, sino que incluye regiones externas al RCL denominadas exositos que interactúan de manera directa con monocitos/macrófagos. Esto sugiere que las serpinas han desarrollado mecanismos multifuncionales de inhibición inflamatoria que evitan la activación endotelial y llegada de polimorfonucleares al sitio de hematofagia bloqueando la respuesta de fase aguda mediada por TNF alfa. La modulación de citoquinas inflamatorias por HlSerpín a-b fue utilizada en modelos de artritis inducida por colágeno (21) reduciendo las lesiones a nivel articular, por lo tanto, podrían ser moléculas

prometedoras para el tratamiento de la sinovitis en pacientes con Artritis reumatoide (71).

Los Neutrófilos son los primeros leucocitos en llegar mediante diapedesis atraídos por citoquinas proinflamatorias para liberar enzimas líticas (72). Para evitar la llegada de polimorfonucleares, la garrapata *Ixodes ricinus* produce proteínas como Iripin-1 identificada en nuestro estudio (16) con la capacidad de disminuir la expresión CXCR2 y Mac-1 en la superficie del Neutrófilo y la expresión de VCAM-1 y CD99 en el endotelio vascular inhibiendo así el reclutamiento del neutrófilo al tejido dañado. Estos mecanismos se relacionan con la inhibición de moléculas de adhesión reportados por la proteína salival ISL de *Ixodes scapularis* sobre CD18 en la superficie del Neutrófilo (73) y el efecto de la proteína Longistatin de *Haemaphysalis longicornis* sobre VCAM-1 e ICAM-1 (74). Estos hallazgos sugieren que, aunque las proteínas salivales inhiben la producción de citocinas proinflamatorias, es posible que esta inhibición sea parcial, permitiendo así una acción sistémica que incluye la estimulación de la producción y liberación de neutrófilo a nivel de la médula ósea; por esta razón las garrapatas han desarrollado otras Serpinas capaces de inhibir la quimiotaxis neutrofílica en sangre periférica mediante la modulación de moléculas de unión endotelial evitando así la acción lítica de polimorfonucleares en el sitio de daño.

Estas proteínas salivales podrían potencialmente constituir una alternativa al tratamiento farmacológico de patologías que utilizan moléculas de adhesión como blancos específicos como el bloqueo de CCR2 y Mac-1 para disminuir el daño tisular generado por excesiva acumulación de neutrófilos en patologías inflamatorias agudas (75) y septicemias (76) así como el bloqueo de VCAM-1 para

el tratamiento de patologías multisistémicas de origen inflamatorio, inmunomediado u oncológico (77).

Los linfocitos T $\gamma\delta$ son células del sistema inmune de la piel involucradas en la defensa contra agentes patógenos y reparación tisular (78). Citoquinas como IL-17 o IL-22 producidas por esta población linfoide están relacionadas con la generación de péptidos antimicrobianos y proliferación de queratinocitos (79) y su desregulación forma parte del desarrollo de diversas patologías inflamatorias a nivel cutáneo (80).

Al parecer, la actividad de exosomas salivales de la garrapata pueden inhibir la migración de queratinocitos, alterar la cicatrización y reparación tisular facilitando así el proceso de hematofagia mediado por las proteínas CD63 y HSP70 (81). Nuestro estudio identificó la proteína Iripin-3 de *Ixodes ricinus* (17) cuyo efecto inhibidor de la producción de IL-17 e IL-22 en linfocitos T $\gamma\delta$ y de IL-23 en células dendríticas podría tener un efecto indirecto sobre la proliferación de queratinocitos al reducir la severidad de las lesiones en modelo murino de inflamación inducido por Mananos. En este sentido, es interesante señalar que a pesar de que las garrapatas producen proteínas de fijación cutánea como el “cemento”, es posible que el efecto inhibitorio sobre la capa epidérmica y cicatrización cutánea sea necesario para evitar el desprendimiento de las piezas bucales del artrópodo en la piel del hospedero. Considerando el rol de IL-17, IL-22 e IL-23 como marcadores de Psoriasis (82), Iripin-3 podría ser un potencial inhibidor del eje de interleucinas implicadas en el desarrollo de esta patología cutánea (83).

El sistema de complemento es un complejo de proteasas que se activan en cascada y participan de la inmunidad innata (Vía Alternativa y Vía de las Lectinas) y adaptativa (Vía Clásica) para combatir patógenos mediante la formación final del complejo de ataque a la membrana o MAC (84). La vía alternativa del complemento inicia con la hidrólisis espontánea de C3, cuya activación permite la liberación en C3a y C3b, siendo este último la molécula que reconoce PAMPs (85). El reconocimiento de lectinas de unión a manosa (MBL) unidas a carbohidratos del patógeno por las serin proteasas asociadas a MBL (MASP) inician la Vía de las Lectinas del complemento (86). Por otro lado, la Vía clásica inicia con la unión de inmunoglobulinas G o M al complejo C1 (87). Las tres vías convergen en la formación de las Convertasas de C3 y C5 con posterior formación del complejo de ataque a la membrana C5b-C9 con funciones líticas en la superficie de patógenos.

Las garrapatas, por su prolongado tiempo de alimentación en la piel del hospedero, deben desarrollar mecanismos para evadir esta respuesta inmune a nivel de las piezas bucales (88). Nuestro estudio identificó diversas proteínas salivales que modulan las tres vías del sistema de complemento; por ejemplo, IxsS41 de *Ixodes scapularis* (20) inhibe el Factor D de la vía alternativa, así como las proteínas MASP y componente C2 en la vía de las lectinas, por otro lado, IxsS17 de *Ixodes scapularis* (23) y HAMpin-1 de *Hyalomma anatolicum* (25) inactivan la vía clásica y de las lectinas por diferentes mecanismos. IxsS17 bloquea C1s de la vía clásica, así como la formación de C5b-C9 de la vía de las lectinas y C2 de ambas vías, mientras que HAMpin-1 inhibe la hidrólisis de C4, C3 y C5 de la vía clásica y de las lectinas. Estos hallazgos sugieren que las garrapatas inhiben diversas funciones del sistema de complemento de acuerdo al tipo de proteasas moduladas en la

cascada de activación; por ejemplo, el bloqueo de la hidrólisis necesaria para la liberación de componentes pequeños solubles como C3a o C5a disminuiría la permeabilidad vascular y respuesta inflamatoria tisular mientras que la inhibición de los componentes grandes C3b, C5b y el complejo C5b-C9 reduciría la opsonización y lisis respectivamente de estructuras del artrópodo en la interfaz cutánea.

A pesar de inhibir diferentes vías del complemento, es interesante la modulación que ejercen estas proteínas salivales sobre la vía de las Lectinas. Considerando la composición de glicanos identificados en la superficie de interacción garrapata-hospedador (89), es posible que estos artrópodos utilicen Serpinas para inhibir serin proteasas como MASP para evitar la lisis celular y el inicio de una respuesta inflamatoria. En este sentido, este efecto fue previamente reportado utilizando la proteína salival TSLPI de *Ixodes scapularis* sobre C4 y MBL de la vía de las lectinas donde el bloqueo de estas moléculas favoreció la supervivencia y diseminación de *Borrelia burgdorferi* (90, 91), es decir la evasión de esta vía favorece tanto al proceso de hematofagia como la transmisión de agentes patógenos. Por otro lado, independientemente de la vía modulada, es posible que las garrapatas utilicen Serpinas para bloquear las proteasas ingeridas durante la hematofagia (92) y evitar la lisis del intestino del artrópodo mediada por complemento.

Estas proteínas anti-complemento tienen potenciales usos por su capacidad para inhibir la actividad lítica del complemento y bloquear la transmisión de patógenos. IxsS41 (20) e IxsS17 (23) inhibieron la lisis de mediada por complemento y favorecieron la colonización tisular de *Borrelia burgdorferi*, por lo tanto, podrían servir como candidatos para el desarrollo de vacunas contra el vector *Ixodes*

scapularis de la enfermedad de Lyme (93), especialmente IxsS17 (23) que indujo anticuerpos neutralizantes en conejos infestados con garrapatas ingurgitadas, es decir son proteínas inmunogénicas que podrían funcionar como antígenos vacunales. Asimismo, HAMpin-1 de *Hyalomma anatolicum* (25) podría ser utilizado en patologías neurológicas causadas por activación de C4 (94).

La inmunidad adaptativa es una respuesta específica, reconoce una gran diversidad de moléculas y es capaz de responder de manera más rápida y eficiente ante sucesivas exposiciones al mismo antígeno. Esta respuesta puede ser de tipo humoral mediada por Linfocitos B y celular mediada por Linfocitos T (95). La aparición de resistencia a la infestación por garrapatas está relacionada a la presencia de Linfocitos T, específicamente la subpoblación de Linfocitos T colaboradores o LT CD4⁺ de memoria y las citoquinas que producen a nivel cutáneo (96).

Las garrapatas producen moléculas que pueden alterar la inmunidad adaptativa mediada por Linfocitos T. Nuestro estudio identificó las proteínas salivales RMS-3, L7LRK7 y L7LTU1 de hembras ingurgitadas de *Rhipicephalus sanguineus* (27) con capacidad para inhibir la proliferación de Linfocitos T, específicamente la subpoblación de LT CD4⁺. Estos resultados se relacionan al efecto observado de las glándulas salivales (S.G) de hembras principalmente ingurgitadas de *Ixodes ricinus*, *Amblyomma variegatum* y *Rhipicephalus appendiculatus* que inhibieron la proliferación de linfocitos humanos estimulados con Con-A y PHA, sugiriendo un efecto inmunosupresor mediado por sexo y estado de alimentación del artrópodo (97). Asimismo, Toyomane et al. (98) evidenció el efecto inmunomodulador de la serpina Ipi-1 de *Ixodes persulcatus*, la cual inhibió la proliferación de LT CD4⁺ y citoquinas inflamatorias provenientes de células mononucleares de sangre

periférica de bovinos. Estos hallazgos en conjunto sugieren la necesidad del artrópodo de inhibir una población específica de linfocitos que cumplen un rol central en la coordinación de respuestas adaptativas, retrasando así el inicio de la inmunidad de tipo celular y humoral en diferentes especies de hospederos.

Otras proteínas identificadas en el presente estudio, además del efecto antimitótico de linfocitos, disminuyen la producción de citoquinas y modulan la expresión de genes responsables del fenotipo linfoide. La proteína Iripin-3 de *Ixodes ricinus* (26) disminuye la respuesta Th1 inhibiendo la expresión del gen *T-bet* con disminución de la producción de IFN- γ y favorece la respuesta T reguladora estimulando la expresión del gen *FOXP3*. Efectos similares a la inhibición de Iripin-3 fue reportada por Xu et al. (99) donde la serpin RHS2 de *Rhipicephalus haemaphysaloides* disminuyó la población de LT CD4⁺, LT CD8⁺ y citoquinas inflamatorias como IFN- γ e IL-2 de origen murino.

De esta manera, existe una tendencia de las serpinas a reducir la respuesta adaptativa Th1 del hospedador por supresión de la proliferación celular y modulación de genes responsables de la polarización linfoide, disminuyendo así la respuesta inflamatoria de tipo celular por dos mecanismos principales. El primero se relaciona con la inhibición de IFN- γ que ocasiona una inadecuada activación de los macrófagos, efecto que conecta con la serpin previamente analizada H1Serpina-b de *Haemaphysalis longicornis* (21) que inhibe la producción de IL-1, IL-6 y TNF alfa del mismo tipo celular. El segundo está orientado a la polarización de fenotipos supresores como LT reguladores que sumado al incremento de IL-10 por Iripin-1 (16) se crea un ambiente inmunosupresor en la zona de alimentación de la garrapata.

Estos hallazgos nos permiten evidenciar que, a pesar de pertenecer a diferentes especies de garrapatas, estos artrópodos poseen mecanismo conservados de inhibición de la respuesta inflamatoria celular que permite una hematofagia prolongada y transmisión de agentes patógenos exitosa. Debido a las funciones inmunosupresoras de la inmunidad celular Th1, las proteínas RmS-3, RmS-17 (24) e Iripin-3 (26) puede ser potencialmente utilizadas para el tratamiento de patologías inflamatorias crónicas, hipersensibilidad retardada (100) y enfermedades autoinmunes como glomerulonefritis por anti-mieloperoxidasa (101) y artritis reumatoide (102). Por otro lado, RMS-3, L7LRK7 y L7LTU1 (27) podrían ser utilizadas para el desarrollo de vacunas debido al efecto sobre larvas y ninfas de *Rhipicephalus sanguineus* tras la inmunización de ratones con estas proteínas salivales.

Tabla 1. Proteínas Salivales Inmunomoduladoras de la familia Serpinas

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO DEL ESTUDIO	ESPECIE DE GARRAPATA	SISTEMA BIOLÓGICO	PROTEÍNA SALIVAL	BLANCO INMUNOLÓGICO	MECANISMO DE INMUNOMODULACIÓN	INMUNIDAD AFECTADA	APLICACIÓN
ADELA CHLASTAKOVA et al. 2023 Rep. Checa (16)	Experimental In vitro, in vivo, ex vivo	Caracterización funcional y estructural de una nueva Serpina antiinflamatoria.	<i>Ixodes ricinus</i> (Hembras adultas – S.G)	Células peritoneales, fluido peritoneal y médula ósea de modelo murino. Endotelio de vena umbilical humana.	<i>Iripin-1</i> (Familia Serpinas, 2028 pares de base, 376 aminoácidos, 42 kDa, Carga ligeramente +)	Neutrófilos y Células Endoteliales	<i>Iripin-1</i> disminuye la expresión de CXCR2 y Mac-1 en la membrana del Neutrófilo, disminuye la expresión de VCAM-1 y CD99 en endotelio. Adicionalmente, incrementa IL-10 y disminuye Calicreína, Tripsina y Plasmina.	Inmunidad Innata	Desarrollo de fármacos para el tratamiento de patologías inflamatorias y sistémicas con excesiva acumulación de neutrófilos.
MOHAMED AMINE JMEL et al. 2026 China (17)	Experimental In vitro, ex vivo, in vivo	Evaluar el potencial inmunomodulador de una Serpina de modelo de inflamación tipo Psoriasis.	<i>Ixodes ricinus</i>	Muestras de piel, bazo y linfonódulos de modelo murino inducidos con Mananos.	<i>Iripin-3</i> (Familia Serpinas)	Células Dendríticas y Linfocitos T gamma delta	<i>Iripin-3</i> en Células Dendríticas disminuye la proliferación celular y producción de TNF-alfa e IL-23. Asimismo, a nivel de Linfocitos T gamma delta disminuye la proliferación celular y producción de IL-17 e IL-22. Adicionalmente, incrementa IL-10.	Inmunidad Innata	Potencial desarrollo de Inmunoterapia en pacientes con Psoriasis.
BARBORA KASAKOVA et al. 2021 Rep. Checa (18)	Experimental In vitro	Caracterización bioquímica y estructural de una nueva Serpina.	<i>Ixodes ricinus</i> (Ninfas ingurgitadas y Hembras adultas ingurgitadas – S.G)	Línea celular de Macrófagos y Neutrófilos de médula ósea de modelo murino. Suero humano y eritrocitos de conejo.	<i>Iripin-5</i> (Familia Serpinas, 251 pares de base, 8 hélices alfa y 3 hojas beta)	Neutrófilos, Macrófagos y Vía Alternativa del Complemento	<i>Iripin-5</i> mediante su RCL (Arg342 en P1) y residuos Glu330 y Glu 345 inhibe en el Neutrófilo las enzimas Elastasa y Proteinas 3 interactuando con sus residuos Arg36 y Lys103, respectivamente. Inhibe la producción de Óxido Nítrico del Macrófago e inhibe la formación del Complejo de Ataque a la Membrana sobre eritrocitos.	Inmunidad Innata	Desarrollo de fármacos en terapias de patologías inflamatorias.

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO DEL ESTUDIO	ESPECIE DE GARRAPATA	SISTEMA BIOLÓGICO	PROTEÍNA SALIVAL	BLANCO INMUNOLÓGICO	MECANISMO DE INMUNOMODULACIÓN	INMUNIDAD AFECTADA	APLICACIÓN
JAN KOTAL et al. 2021 Rep. Checa (19)	Experimental In vitro	Caracterizar funcional y estructuralmente <i>Iripin-8</i>	<i>Ixodes ricinus</i> (Hembras ingurgitadas – S.G)	Suero humano y eritrocitos de conejo. Pruebas de coagulación de modelo humano.	<i>Iripin-8</i> (Familia <i>Serpinas</i> , 43 kDa)	Vía Alternativa del complemento y proteasas del sistema de coagulación	<i>Iripin-8</i> inhibe la formación del Complejo de Ataque a la Membrana sobre eritrocitos. Asimismo, inhibe las proteasas Tripsina y Calicreína que altera el sistema de cininas disminuyendo los niveles de bradiquinina.	Inmunidad Innata	Desarrollo de fármacos. El silenciamiento de la proteína con ARN de interferencia provoca muerte del artrópodo.
EMELY BENCOSME-CUEVAS et al. 2023 USA (20)	Experimental In vitro, in vivo	Evaluar efecto de proteína salival sobre la respuesta inflamatoria y lisis por complemento inducida por <i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Ixodes scapularis</i> (Ninfas)	Proteasas de mamíferos. Suero humano y Pruebas de complemento de modelo humano. Modelo de inducción de Edema en miembro de murinos.	<i>IxsS41</i> (Familia <i>Serpinas</i> , 50 kDa)	Vía Alternativa y Lectinas del complemento. Quimasa y Catepsina G.	<i>IxsS41</i> inhibe la deposición de C5B-9 en ambas vías, Factor D de la Vía Alternativa y MASP y C2 de las Lectinas. Asimismo, inhibe Quimasa y Catepsina G disminuyendo así la hidrólisis de C3.	Inmunidad Innata	Potencial candidato vacunal por su contribución a la hematofagia y transmisión de patógenos.
FANQI WANG et al. 2020 China (21)	Experimental In vitro, in vivo	Evaluar el efecto inmunosupresor de HI <i>Serpinas</i>	<i>Haemaphysalis longicornis</i> (Adultos)	Proteasas de mamíferos. Células Dendríticas y Macrófagos de médula ósea de murinos. Modelo de artritis inducida por colágeno en murinos.	<i>HSerpina-a</i> (Familia <i>Serpinas</i> , 1197 pares de base, 399 aminoácidos) <i>HSerpina-b</i> (Familia <i>Serpinas</i> , 1137 pares de base, 379 aminoácidos)	Células Dendríticas y Macrófagos.	HI <i>Serpinas</i> disminuyen la producción de TNF-alfa, IL-1beta e IL-6 en Células Dendríticas y Macrófagos (dependiente de catepsinas G y B).	Inmunidad Innata	Desarrollo de fármacos para el tratamiento de patologías inflamatorias articulares basados en el péptido del RCL de las <i>Serpinas</i>

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO DEL ESTUDIO	ESPECIE DE GARRAPATA	SISTEMA BIOLÓGICO	PROTEÍNA SALIVAL	BLANCO INMUNOLÓGICO	MECANISMO DE INMUNOMODULACIÓN	INMUNIDAD AFECTADA	APLICACIÓN
TAE KWON KIM et al. 2020 USA (22)	Experimental In vitro, in vivo	<i>Evaluar efecto e inmunogenicidad de AAS41.</i>	<i>Amblyomma americanum (S.G)</i>	Proteasas de mamíferos. Mastocitos de peritoneo en modelo murino. Modelo de edema en miembro inducido por componente 40/80 en murinos.	<i>AAS41</i> (Familia <i>Serpinas</i> , 46 <i>kDa</i>)	Mastocitos	<i>AAS41</i> mediante su Leucina en la posición P1 del RCL forma un complejo con la Quimasa del Mastocito inhibiendo la enzima. Adicionalmente, inhibe MCP-1 mastocitario.	Inmunidad Innata	Desarrollo de vacunas. Anticuerpos neutralizantes bloquean la inhibición de Quimasa.
THU-THUY NGUYEN et al. 2024 USA (23)	Experimental In vitro, ex vivo, in vivo	Evaluar la proteína salival IxsS17 sobre la respuesta inmune y colonización de <i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Ixodes scapularis</i>	Proteasas de mamíferos. Pruebas que evalúan vías del complemento en modelo humano. Modelos murinos infectados con <i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>IxsS17</i> (Familia <i>Serpinas</i> , 455 <i>aminoácidos</i>)	Vía de las Lectinas y Clásica del complemento. Catepsina G humana.	<i>IxsS17</i> bloquea C1s y C2 de la Vía Clásica y bloquea C2 y formación de C5b-C9 (MAC) de la Vía de las Lectinas. Asimismo, la disminución de catepsina G disminuye C2.	Inmunidad Innata y Adaptativa	Desarrollo de vacunas basadas en el uso de antígenos salivales que previenen la transmisión de patógenos.
MARIANA L. COUTINHO et al. 2020 Brasil (24)	Experimental In vitro, in vivo, ex vivo	Evaluar el efecto de <i>Serpinas</i> sobre la respuesta inmune innata y adaptativa.	<i>Rhipicephalus microplus</i>	Muestras de piel, fluido peritoneal y bazo de modelo murino.	<i>RmS-3</i> (Familia <i>Serpinas</i>) <i>RmS-17</i> (Familia <i>Serpinas</i>)	Mastocitos y Linfocitos T	<i>RmS-3</i> a nivel del Mastocito inhibe la producción de MCP-1 (Beta Quimasa). Sobre los Linfocitos T, <i>RmS-3</i> y <i>RmS-17</i> disminuyen la proliferación celular y actividad metabólica, reduciendo la producción de IFN-gamma.	Inmunidad Innata y Adaptativa	Desarrollo de fármacos para el tratamiento de alergias, patologías inflamatorias agudas y crónicas.

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO DEL ESTUDIO	ESPECIE DE GARRAPATA	SISTEMA BIOLÓGICO	PROTEÍNA SALIVAL	BLANCO INMUNOLÓGICO	MECANISMO DE INMUNOMODULACIÓN	INMUNIDAD AFECTADA	APLICACIÓN
RAJITHA MOOD et al. 2024 India (25)	Experimental In vitro	Evaluar el efecto de <i>HAMpin-1</i> sobre proteasas del sistema de complemento.	<i>Hyalomma anatolicum</i>	Sueros de mamíferos, eritrocitos de oveja, pruebas de complemento modelo humano.	<i>HAMpin-1</i> (Familia <i>Serpinas</i> , 380 aminoácidos, 42 kDa)	Vías del Complemento Clásica y Lectinas	<i>HAMpin-1</i> bloquea C4 inhibiendo su hidrólisis. Asimismo, inhibe la degradación de C3 y C5 bloqueando la formación de Complejo de Ataque a la Membrana.	Inmunidad Innata y Adaptativa	Desarrollo de fármacos aplicados a patologías por hiperactivación del sistema de complemento.
ADELA CHLASTAKOVA et al. 2021 Rep. Checa (26)	Experimental In vitro	Caracterizar funcional y estructuralmente <i>Iripin-3</i> .	<i>Ixodes ricinus</i> (Ninfas y hembras adultas)	Macrófagos de Médula ósea y muestra de bazo de modelo murino.	<i>Iripin-3</i> (Familia <i>Serpinas</i> , 377 aminoácidos, 42 kDa)	Linfocito T CD4+ y Macrófagos	<i>Iripin-3</i> a nivel del Linfocito T CD4+ disminuye su proliferación, inhibe la expresión del gen <i>T-bet</i> , disminuye la producción de IFN-gamma y estimula la expresión del gen <i>FOXP3</i> . A nivel del Macrófago disminuye la producción de IL-6.	Inmunidad Innata y Adaptativa	Desarrollo de fármacos orientados al tratamiento de patologías inflamatorias e inmunomediada
XIAOYA ZHAO et al. 2024 China (27)	Experimental In vitro, in vivo	<i>Evaluación funcional e inmunológica de tres inhibidores de serina proteasas.</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> (Hembra, S. G)	Muestras de bazo de modelo murino. Inmunización con las tres proteínas en murinos.	<i>RMS-3</i> (Familia <i>Serpinas</i> , 43 kDa) <i>L7LRK7</i> (Familia <i>Serpinas</i> , 45 kDa) <i>L7LTU1</i> (Familia <i>Serpinas</i> , 44 kDa)	Linfocitos T	<i>RMS-3</i> , <i>L7LRK7</i> y <i>L7LTU1</i> disminuyen la proliferación y actividad metabólica sin efecto apoptótico de Linfocitos T, específicamente subpoblación de LT CD4+.	Inmunidad Adaptativa	Desarrollo de vacunas. La inmunización con las tres proteínas redujo la infestación por larvas y ninfas ingurgitadas.

7.2 Proteínas Salivales Inmunomoduladoras de la familia Cistatinas.

Las Cistatinas son un grupo de inhibidores de cisteín proteasas con actividad antiinflamatoria e inmunosupresora. Son considerados inhibidores naturales de las catepsinas y modulan especialmente el proceso de presentación antigénica (103). Nuestro estudio identificó Cistatinas inmunomoduladoras de la expresión de moléculas coestimuladoras en células presentadoras de antígeno, marcadores de activación linfoide e inhibición de catepsina L y S, entre otras funciones relacionadas con supresión de citoquinas proinflamatorias.

Estos inhibidores pueden clasificarse, de acuerdo con los motivos de secuencia y dominios de cisteína, en 4 subfamilias: Tipo 1 (Estefinas); Tipo 2 (Secretoras); Tipo 3 (Cinínógenos) y Tipo 4 (Proteínas tipo Cistatinas). Las Cistatinas de Tipo 2 fueron la subfamilia de proteínas que identificamos en la presente investigación (Tabla 2, proteínas salivales 28-32) y se caracterizan tener más de 120 aminoácidos, peso molecular aproximado entre 13-15 kDa, un único dominio estructural de cistatina y dos enlaces disulfuro (104).

La configuración de aminoácidos de las Cistatinas determina su función inhibidora. Las Tipo 2 poseen un residuo conservado de glicina en el extremo N terminal, un motivo de secuencia glutamina-valina-glicina (Q-X-V-X-G) en el Loop 1 y un dipéptido de secuencia prolina-triptófano (P-W) en el Loop 2 cerca al extremo C terminal. Estas regiones conservadas asociadas a dos enlaces disulfuro forman el sitio activo de la Cistatina encargada de la inhibición de las proteasas, representadas principalmente por catepsinas (105).

Las proteínas salivales identificadas Amblyostatin-1 de *Amblyomma sculptum* (28) reconoce mediante su motivo Q-X-V-X-G en el Loop 1 catepsinas (L y S (endopeptidasas) y C (exopeptidasa). Esta actividad frente a diversas catepsinas fue reportada por Wang et al. (106) identificando la cistatina RHcyst-2 de *Rhipicephalus haemaphysaloides* capaz de inhibir catepsina S, L, B, C y H, es decir, cistein proteasas con actividad endopeptidasa y exopeptidasa. Sin embargo, a diferencia de Amblyostatin-1, Ricistatin de *Ixodes ricinus* (31) no es capaz de inhibir catepsinas de tipo exopeptidasa debido a sustituciones y deleciones en el segmento N terminal y Loop 2 de la cistatina. Estos hallazgos sugieren que algunas cistatinas como Amblyostatin-1 y RHcyst-2 poseen una especificidad dual sobre las catepsinas involucradas tanto en la presentación antigénica (endopeptidasa) y proceso inflamatorio (exopeptidasa) mientras que otras como Ricistatin han evolucionado especializándose únicamente en catepsinas clave de la sinapsis inmunológica, retrasando así el inicio de la inmunidad adaptativa. Esta diferencia en especificidad inhibitoria podría ser utilizada en el tratamiento de tumores mediado por catepsina B (107).

Debido a las funciones inmunológicas de las catepsinas L y S relacionadas con el procesamiento antigénico y remodelación de matriz extracelular (108), la desregulación de estas cisteín proteasas desencadenan patologías inflamatorias, autoinmunes y neoplásicas (109,110). En este sentido, las Cistatinas anteriormente mencionadas podrían constituir potenciales inhibidores en el tratamiento de enfermedades crónicas (111,112).

La presentación antigénica es un evento clave de la inmunidad adaptativa donde péptidos previamente procesados de patógenos, por ejemplo, derivados de las

piezas bucales o saliva de la garrapata, se expresan en una molécula de MHC con el objetivo de activar linfocitos T específicos contra dichos antígenos (113). La expresión del MHC-péptido en la membrana de células presentadoras (APC) requiere una serie de procesos enzimáticos como la degradación de la cadena invariante mediada por catepsina S (114). Una vez formado el complejo MHC-péptido antigénico-TCR, ciertas moléculas coestimuladoras como CD40 y CD80/86 son expresadas en la membrana de las APC las cuales se unen a ligandos en el Linfocito T para lograr su activación (115,116). Esta activación linfoide permite la expresión de moléculas como CD25 y CD69 (117). Finalmente, las APC producen citoquinas que modulan la polarización de Linfocitos T en una determinada subpoblación con distintas funciones efectoras (118).

Las garrapatas secretan proteínas salivales que modulan distintas etapas de la sinapsis inmunológica adaptativa. Amblyostatin-1 de *Amblyomma sculptum* (28) disminuyó la expresión de CD40 y CD80/CD86 en células dendríticas murinos (DC), mientras que Ip-sL2 de *Ixodes persulcatus* (29) inhibió la expresión de CD80/86 en DC y en Linfocitos T disminuyó la expresión de CD25 y CD69. La inhibición de CD80/CD86 en células dendríticas fue previamente evidenciada por Sun et al. (119) mediante el uso de la cistatina DsCistatin de *Dermacentor silvarum* la cual también redujo la producción de IL-1, IL-6 y TNF alfa en macrófagos medulares aliviando los signos clínicos en modelos murinos de artritis. De manera similar, Amblyostatin-1 (28) redujo la inflamación en modelos inducidos por carragenina disminuyendo la migración neutrofílica por incremento de IL-10.

La actividad sobre macrófagos y células dendríticas evidenciada en estas investigaciones sugieren que las cistatinas de garrapatas han desarrollado una

importante actividad inhibitoria sobre células que conectan la inmunidad innata y adaptativa disminuyendo la respuesta inflamatoria en el sitio de alimentación y el reconocimiento antígenos específicos del artrópodo. De esta manera, la desregulación de moléculas coestimuladoras por estas proteínas salivales podría ser útil en el tratamiento de trasplante de injertos e inflamación por sepsis bacterianas mediante la inhibición de CD40 (120) y CD80/86 (121).

Otras proteínas como Ip-sL1 e Ip-sL2 de *Ixodes persulcatus* (30) no sólo regulan moléculas coestimuladoras en DC, sino también inhiben la expresión del MHC-II en células dendríticas murinos y modulan citoquinas, disminuyendo la producción de IFN- γ e IL-12 y aumentando la producción de IL-4 e IL-5 en células dendríticas de murinos BALB/c favoreciendo una polarización de tipo Th2. Este efecto fue previamente evidenciado por Zavašnik-Bergant et al. (122) utilizando la cistatina OmC2 de *Ornithodoros moubata*, pero en línea celular MUTZ-3 de origen humano, acumulándose a nivel lisosomal, inhibiendo catepsina S, disminuyendo la degradación de la cadena invariante y reduciendo la expresión de MHC-II en membrana de manera directa. Considerando que Ip-sL1 e Ip-sL2 (30) también evidenciaron inhibición de catepsinas L y S, es posible que la inhibición de estas proteasas se asocie con alteración de la maduración celular y de manera indirecta reduzca la expresión de MHC-II. Independientemente del mecanismo efectuado, la alteración de moléculas de superficie en células presentadoras de antígenos ocasiona menor activación de Linfocitos CD4⁺ que sumada a una supresión de citocinas de tipo Th1, crea un ambiente supresor de la respuesta inmune celular clave para completar el ciclo biológico de la garrapata y facilitar la transmisión de patógenos.

Debido al rol que cumplen los Linfocitos Th9 y Th17 en la inmunidad de la piel relacionado a la defensa contra patógenos extracelulares, quimiotaxis de granulocitos y activación de queratinocitos (123,124), diversas Cistatinas se dirigen contra esta población celular y sus citoquinas producidas. El efecto en estas subpoblaciones de Linfocitos T helper fue observado previamente utilizando la proteína Sialostatin L de *Ixodes scapularis* para aliviar signos clínicos del asma en ratones inducido por Th9 y Mastocitos productores de IL-9 (125, 126).

Nuestra investigación identificó proteínas salivales como Ricistatin de *Ixodes ricinus* (31) que inhibe la producción de IL-9 de Linfocitos Th9 además y citoquinas proinflamatorias en macrófagos, mientras que SL, SL2 e Iristatin (32) inhiben la producción de IL-17 e IL-22 en Linfocitos Th17 y otras citoquinas inflamatorias en macrófagos, células dendríticas y Linfocitos T $\gamma\delta$, es decir, citocinas importantes en la inmunidad de la barrera cutánea. Estos hallazgos sugieren que las cistatinas de garrapatas pueden dirigir su efecto inhibitorio sobre el eje IL-17/IL-22 disminuyendo así la inflamación y reparación tisular a nivel cutáneo y favoreciendo la adhesión de las piezas bucales en la piel del hospedero. Esta capacidad para inhibir la producción de IL-9 e IL-17 podría ser aprovechada en el desarrollo de fármacos en el tratamiento de patologías inflamatorias cutáneas como dermatitis atópica y psoriasis donde dichas interleucinas linfoides participan en la patogénesis de la enfermedad (127,128).

Las Cistatinas evaluadas en el presente estudio (28-32) tienen funciones reguladoras importantes en el procesamiento de péptidos, presentación de antígenos y activación-polarización linfoide, es decir, modulan la sinapsis inmunológica que conecta la inmunidad innata y adaptativa (129). El conocimiento del mecanismo de

inmunomodulación de estas proteínas salivares constituye un papel fundamental en el desarrollo de alternativas farmacológicas en el tratamiento de desórdenes inmunomediados (130). Asimismo, el análisis de las secuencias de los motivos estructurales las cistatinas tipo 2 responsables de su acción inhibitoria, permitirá reconocer qué proteínas son conservadas en las diversas especies de garrapatas y evaluar su inmunogenicidad para el sistema inmune del hospedador con el objetivo de identificar potenciales candidatos vacunales que reduzcan la infestación del artrópodo y la transmisión de agentes patógenos (131).

Tabla 2. Proteínas Salivales Inmunomoduladoras de la familia Cistatinas

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO DEL ESTUDIO	ESPECIE DE GARRAPATA	SISTEMA BIOLÓGICO	PROTEÍNA SALIVAL	BLANCO INMUNOLÓGICO	MECANISMO DE INMUNOMODULACIÓN	INMUNIDAD AFECTADA	APLICACIÓN
WILSON SANTOS MOLARI et al. 2025 Brasil (28)	Experimental In Silico, in vitro, in vivo	Caracterizar la Cistatina más importante en <i>A. sculptum</i>	<i>Amblyomma sculptum</i> (Hembras ingurgitadas)	Secuencias de bases de datos, proteínas recombinantes. Células dendríticas de médula ósea de modelo murino. Modelo de edema inducido por carragenina murino.	Amblyostatin-1 (Familia Cistatina Tipo 2, 131 aminoácidos, 12 kDa)	Células Dendríticas (DC) y Neutrófilos	<i>Amblyostatin-1</i> disminuye en DC la expresión de moléculas coestimuladoras de membrana CD40, CD80/CD86 e inhibe Catepsinas L, S (endopeptidasas) y C (exopeptidasas) mediante su motivo Q-V-V-A-G, aumenta la producción de IL-10. Menor migración neutrofílica.	Inmunidad Innata y Adaptativa	Diseño de terapias farmacológicas en patologías inflamatorias e Inmunomediados que involucren proteasas.
YAMATO SAJIKI et al. 2022 Japón (29)	Experimental In vitro	Evaluar el efecto de <i>Sialostatin L2</i> sobre la respuesta inmunitaria sobre <i>Borrelia miyamotoi</i> .	<i>Ixodes persulcatus</i>	Muestras de bazo de modelo murino.	Ip-sL2 (Familia Cistatina Tipo 2, 14 kDa)	Células Dendríticas y Linfocitos T CD3+	<i>Ip-sL2</i> sobre las Células Dendríticas disminuye la producción de citoquinas IP-10, IL-6, TNF-alfa y expresión de marcadores CD80/CD86. A nivel de Linfocitos T CD3+, disminuye los marcadores de activación CD25 y CD69.	Inmunidad Innata y Adaptativa	Diseño de terapias farmacológicas de procesos inflamatorios e Inmuno- mediados.
YAMATO SAJIKI et al. 2020 Japón (30)	Experimental In vitro	Caracterizar inmunológicamente las sialostatinas.	<i>Ixodes persulcatus</i> (Hembras ingurgitadas – S. G)	Kit de proteasas modelo humano. Células Dendríticas de médula ósea de modelo murino	Ip-sL1 Ip-sL2 (Ambas Familia Cistatinas Tipo 2, 14 kDa, 133 aminoácidos)	Células Dendrítica	<i>Ip-sL1</i> e <i>Ip-sL2</i> inhiben la producción de IP-10, TNF-alfa e IL-6, disminuyen la expresión de CD80/CD86 y MHC-II, incrementa la expresión de genes de IL-4 e IL-5 y disminuye IFN-gamma e IL-12. Asimismo, inhiben las Catepsina L y S mediante su motivo Q-T-V-A-G en Loop 1.	Inmunidad Innata y Adaptativa	Diseño de terapias farmacológicas de procesos inflamatorios.

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO DEL ESTUDIO	ESPECIE DE GARRAPATA	SISTEMA BIOLÓGICO	PROTEÍNA SALIVAL	BLANCO INMUNOLÓGICO	MECANISMO DE INMUNOMODULACIÓN	INMUNIDAD AFECTADA	APLICACIÓN
LARISSA A. MARTINS et al. 2023 Rep. Checa (31)	Experimental In vitro, ex vivo	Evaluar el efecto inmunomodulador de <i>Ricistatin</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Proteasas Humanas. Macrófagos de Médula ósea y línea celular murino, Neutrófilos y Linfocitos esplénicos de modelo murino.	<i>Ricistatin</i> (Familia <i>Cistatina Tipo 2</i> , 12.8 kDa, 116 aminoácidos)	Macrófagos Linfocitos T CD4+ Linfocitos Th9	<i>Ricistatin</i> a nivel del macrófago inhibe la producción de IL-1beta, IL-6, TNF-alfa y Óxido Nítrico. Asimismo, disminuye la proliferación de LT CD4+ y la producción de IL-2 e IL-9 en Linfocitos Th9. Asimismo, inhibe la actividad enzimática de Catepsinas endopeptidasas L, K, S y V mediante su motivo Q-T-V-A-G en Loop 1 y Tyr98, Leu 101, Glu102 del Loop 2.	Inmunidad Innata y Adaptativa	Desarrollo de fármacos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, alérgicas e inmunomediada
HUIMEI WU et al. 2024 China (32)	Experimental In vivo, in vitro, ex vivo	Evaluar el potencial terapéutico de los inhibidores de cisteína proteasas en modelo de psoriasis.	<i>Ixodes Scapularis</i> (SL y SL2) <i>Ixodes ricinus</i> (<i>Iristatin</i>)	Muestras de piel, bazo y linfonódulos de Modelo murino de inflamación cutánea tipo psoriasis.	<i>Sialostatin L</i> (SL, familia <i>Cistatinas tipo 2</i>) <i>Sialostatin L2</i> (SL2, familia <i>Cistatinas tipo 2</i>) <i>Iristatin</i> (Iris, familia <i>Cistatinas tipo 2</i>)	Células Dendríticas (CD), Macrófagos (Mo), Linfocitos T gamma delta (LTgd) y Linfocitos Th17	<i>SL</i> disminuye LTgd, Th17, Mo y CD con menor producción de IL-22, IL-23, IL-17 y TNF-alfa. <i>SL2</i> disminuye Th17, Mo y CD con menor producción de IL-17 y IL-22, <i>Iristatin</i> disminuye LTgd y Mo con menor producción de IL-6, IL-17 e IL-22.	Inmunidad Innata y Adaptativa	Desarrollo de fármacos para el tratamiento de Psoriasis y patologías cutáneas inflamatorias o degenerativas.

7.3 Proteínas Salivales Inmunomoduladoras de la familia Evasinas.

Las Evasinas son una familia de proteínas salivales de garrapatas que bloquean quimiocinas e inhiben el reclutamiento de leucocitos. Las quimiocinas se dividen en subfamilias dependiendo del espacio y la presencia de un aminoácido entre 2 residuos de cisteína, siendo las principales las CC y CXC quimiocinas (132). Asimismo, las Evasinas se clasifican en Clase A inhibidoras de CC quimiocinas y Clase B inhibidoras de CXC quimiocinas (133). Las Evasinas identificadas en nuestro estudio pertenecen a ambas clases (Tabla 3, proteínas salivales 33-39).

Las garrapatas, al introducir sus piezas bucales en la piel del hospedero, producen una respuesta inflamatoria caracterizada por la presencia de leucocitos a nivel cutáneo (134). Las quimiocinas se unen a sus receptores en leucocitos y favorecen la migración celular al tejido dañado (135). Por esta razón, la producción de Evasinas es de vital importancia para evitar la inflamación y acción lítica leucocitaria en el sitio de alimentación que permita continuar con el proceso de hematofagia y asegurar su supervivencia en la piel del hospedador.

La mayoría de las Evasinas identificadas pertenecen a la clase A, es decir inhiben CC quimioquinas e inactivan sus receptores exhibiendo formas específicas de unión. Algunas proteínas salivales como EVA-ACA1001 (34) y EVA-AAM1001 (39) provenientes de garrapatas del género *Amblyomma*, utilizan su bolsillo hidrofóbico para unirse al motivo CC+1 formando un complejo que inactiva las quimioquinas. Otras como Evasin-4 (33), Evasin-P672 (36) y Evasin-ACA01 (37) utilizan residuos de aminoácidos específicos para disrumpir los dímeros u oligómeros de quimiocinas, inactivando sus receptores.

La actividad anti-quimiocina de tipo A identificada en nuestro estudio fue previamente reportada por *Frauenschuh. et al* (136) identificando una proteína salival de *Rhipicephalus sanguineus* llamada Evasin-1, con capacidad para inhibir CCL3, CCL4 y CCL18 mediante bloqueo directo con la quimiocina e inactivando su receptor celular expresado en leucocitos. Por otro lado, Hayward et al. (137) demostraron que este tipo de evasinas se encuentran ampliamente distribuidas en distintos géneros y especies de garrapatas con capacidad para inhibir diversas quimiocinas. Estos hallazgos evidencian una clara adaptación evolutiva de las Evasinas clase A de tipo estructural constituyendo un grupo altamente diversificado de inhibidores y funcional capaces de bloquear sitios activos o alterar de la dimerización de CC quimiocinas. Asimismo, las quimiocinas inhibidas por las Evasinas de clase A de nuestra investigación se unen a receptores en neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos (138), resaltando así la importancia de inhibir el reclutamiento de leucocitos que participan activamente en la respuesta inmune contra las garrapatas a nivel cutáneo (139).

Nuestra investigación evaluó una única evasina de la Clase B identificada como EVASIN-3 (35) con capacidad para unirse a CXCL1. Esta proteína, mediante residuos de aminoácidos en regiones específicas forma un complejo que disrumpe el dímero de la quimiocina e inactiva el receptor CXCR2, disminuyendo la quimiotaxis de neutrófilos y monocito a nivel vascular. En este sentido, Copin et al. (140) evaluaron el efecto de Evasin-3, logrando inhibir el reclutamiento de neutrófilos y la inflamación en endotelio vascular mediado por CXCL1 en placas arterioescleróticas; sin embargo, no redujo el infarto ni la inflamación a nivel cerebral en modelos murinos. La importancia de la inhibición específica de las

quimiocinas de tipo CXC se relacionan con el papel que cumplen en el reclutamiento de neutrófilos, considerados como leucocitos de primera línea de defensa en la inmunidad frente a patógenos (141,142). Estos hallazgos en conjunto sugieren que las Evasinas de clase B poseen un rol más específico y especializado, enfocado en inhibir el reclutamiento neutrofílico y siendo útiles en el tratamiento de lesiones inflamatorias; sin embargo, esta inhibición selectiva las hace menos idóneas para el tratamiento potencial de enfermedades inflamatorias complejas en comparación a las Evasinas clase A.

Las quimiocinas no sólo promueven el tráfico leucocitario, sino también participan en procesos enzimáticos que regulan mitosis, apoptosis, angiogénesis, cicatrización tisular, activación y movilización de células no inmunes (143,144). Debido a estas funciones, la desregulación o sobreactivación de este tipo de citocinas desencadenan diversas patologías inflamatorias, neuropáticas, inmunomediadas, autoinmunes y oncológicas (145,146,147,148), donde las Evasinas identificadas en nuestro estudio (33-39) podrían formar parte del esquema terapéutico.

En este sentido, Evasinas de Clase A como EVA-ACA1001 (34) por su actividad anti CCL3, podrían ser utilizadas en el tratamiento de patologías inflamatorias agudas y crónicas, tal y como *Russo. et al* (149) demostró utilizando el efecto anti CCL3/MIP-1 α de Evasin-1 para disminuir la inflamación y fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones. Además, el efecto de Evasin-4 (33) fue evaluado en modelos de patologías cardiovasculares, en la cual *Braunersreuther. et al* (150) observó que la inhibición de CCL5 por esta evasina aliviaba el daño miocárdico post isquemia y aumentaba la supervivencia en ratones.

Las Evasinas de la Clase B, como EVASIN-3 (35) también tienen potencial en el desarrollo de fármacos y fue eficientemente utilizada por *Montecucco. et al* (151), empleando esta evasina en modelo murino de pancreatitis aguda, reduciendo la inflamación, daño tisular e infiltración de neutrófilos mediante el bloqueo de CXCL1 y CXCL2. Asimismo, EVASIN-3 podría ser utilizado, mediante el bloqueo de CXCL1 en endotelio vascular, en el tratamiento de la arteriosclerosis y el diagnóstico de esta patología monitorizando la unión del complejo evasina-quimiocina con glicosaminoglicanos a nivel endotelial con marcadores fluorescentes (35).

Finalmente, las Evasinas representan un grupo de proteínas salivales modelo para el diseño de moléculas que neutralizan un amplio abanico de quimiocinas (acción multitarget). Mediante herramientas biotecnológicas e inmuno informáticas, se podrá reprogramar la especificidad de la proteína (152) para su aplicación y uso preclínico en modelos de patologías inflamatorias complejas (153).

Tabla 3. Proteínas Salivales Inmunomoduladoras de la familia Evasinas

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO DEL ESTUDIO	ESPECIE DE GARRAPATA	SISTEMA BIOLÓGICO	PROTEÍNA SALIVAL	BLANCO INMUNOLÓGICO	MECANISMO DE INMUNOMODULACIÓN	INMUNIDAD AFECTADA	APLICACIÓN
STEPAN S. DENISOV et al. 2020 Países Bajos (33)	Experimental In vitro	<i>Caracterizar estructuralmente la actividad de anti CCL5 de Evasin-4.</i>	--	Línea celular de Leucemia Monocítica Aguda Humana (THP-1)	<i>Evasin-4</i> (Familia Evasina Clase A, 11.4 kDa)	CCL5 Quimioquina	<i>Evasin-4</i> mediante el residuo Tyr19 del péptido Glu14-Asn31 de la región N terminal disrumpe los oligómeros de CCL5 y bloquea los monómeros liberados formando un complejo que inactiva su función.	Inmunidad Innata	Desarrollo de drogas para el tratamiento de patologías inflamatorias y cardiovasculares..
SHANKAR RAJ DEVKOTA et al. 2024 Australia (34)	Experimental In vitro	Caracterizar estructuralmente la unión de Evasinas con quimioquinas	<i>Amblyomma cajennense</i>	Ensayos de inhibición con quimioquinas humanas. Línea celular Flp-In CHO expresando CCR2 y CCR5.	<i>EVA-ACA1001</i> (Familia Evasina Clase A3, 11.9 kDa)	CCL3, CCL4, CCL7, CCL8. Se unió con 21 CC Quimioquinas	<i>EVA-ACA1001</i> mediante su bolsillo hidrofóbico se une al residuo inmediato después del motivo CC ("CC+1") formando un complejo que inhibe la activación del receptor de quimioquinas.	Inmunidad Innata	Desarrollo de fármacos para el tratamiento de patologías inflamatorias y neoplásicas.
STEPAN S. DENISOV et al. 2020 Países Bajos (35)	Experimental In vitro, in vivo	<i>Evaluar el efecto de Evasin-3 sobre quimioquinas "CXC" en alteraciones endoteliales.</i>	--	Células endoteliales de vena umbilicales activadas, monocitos y neutrófilos modelo humano. Arterias carótidas de modelo murino.	<i>EVASIN-3</i> (Familia Evasina Clase B)	CXCL1 Quimioquina	<i>Evasin-3</i> se une mediante sus residuos en regiones F17-S21 y F38-G55 a CXCL1 formando un complejo que disrumpe su dimerización e inactiva el receptor CXCR2.	Inmunidad Innata	Desarrollo de fármacos para la Arteriosclerosis y diagnóstico por imágenes fluorescentes de patologías cardiovasculares

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO DEL ESTUDIO	ESPECIE DE GARRAPATA	SISTEMA BIOLÓGICO	PROTEÍNA SALIVAL	BLANCO INMUNOLÓGICO	MECANISMO DE INMUNOMODULACIÓN	INMUNIDAD AFECTADA	APLICACIÓN
BENOIT DARLOT et al. 2020 Reino Unido (36)	Experimental In vitro, in vivo	<i>Evaluar la interfase de unión de la Evasina con CCL8 para el diseño de péptidos mejorados.</i>	} --	Línea celular de Leucemia Monocítica Aguda Humana (THP-1). Modelo murino de inflamación.	<i>Evasin P672</i> (Familia Evasina Clase A)	CCL8 Quimioquina	<i>Evasin P672</i> por medio de su región Glu22-Phe32 interactúa con la región Arg18-Ser27 de CCL8 formando un complejo de unión que disrumpe el homodímero de la quimioquina inactivando los receptores CCR1, CCR2 y CCR5 en células THP-1	Inmunidad Innata	Desarrollo de péptidos antiinflamatorios
CHARLOTTE FRANCK et al. 2020 Australia (37)	Experimental In vitro	Evaluar el efecto de sulfatación de la Evasina en su afinidad con quimioquinas.	<i>Amblyomma cajennense</i>	<i>Proteína Evasin y quimioquinas recombinantes. Línea celular de riñón embrionario humano.</i>	<i>Evasin ACA01</i> (Familia Evasina, Clase A)	CCL2, CCL7, CCL8, CCL11 y CCL26 Quimioquinas	<i>Evasin ACA-01</i> mediante sus residuos sulfatados Tyr10 y Tyr12 se unen a regiones básicas de las CC quimiocinas inactivando los receptores CCR2 y CCR3.	Inmunidad Innata	Desarrollo de péptidos para el tratamiento de patologías inflamatorias o desregulación de quimioquinas.
RAM PRASAD BHUSAL et al. 2022 Australia (38)	Experimental In vitro	Analizar estructural y funcionalmente la <i>Evasina P974</i> .	--	Genes de Evasina y quimioquinas clonadas en vector y producidos como proteínas recombinantes en <i>E. coli</i> .	<i>EVA-P974</i> (Familia Evasinas, clase A1)	CCL7 y CCL17 Quimioquinas	<i>EVA-P974</i> mediante su primera hoja Beta, extremo N terminal y extremo C terminal se unen al motivo "CC", bucle N y extremo N respectivamente, de CCL7 y CCL17 e inactiva los receptores de CC.	Inmunidad Innata y Adaptativa	Desarrollo de fármacos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO DEL ESTUDIO	ESPECIE DE GARRAPATA	SISTEMA BIOLÓGICO	PROTEÍNA SALIVAL	BLANCO INMUNOLÓGICO	MECANISMO DE INMUNOMODULACIÓN	INMUNIDAD AFECTADA	APLICACIÓN
SHANKAR RAJ DEVTOKA et al. 2023 Australia (39)	Experimental In vitro	Evaluar los efectos inhibitorios de la <i>Evasina A3</i> .	<i>Amblyomma spp</i>	Secuencias de Evasina y quimioquinas clonadas en vector y producidos como recombinantes en <i>E. coli</i> .	<i>EVA-AAM1001</i> (Familia <i>Evasinas A3</i> , cinco puentes disulfuro)	CC quimioquinas (CCL7, CCL11, CCL16, CCL17)	<i>EVA-AAM1001</i> se une principalmente mediante su bolsillo hidrofóbico asociado al quinto puente disulfuro al motivo "CC+1" de las quimioquinas. El complejo inactiva los receptores de quimioquinas e inhibe la fosforilación de la vía <i>ERK</i> .	Inmunidad Innata y Adaptativa	Desarrollo de fármacos para el tratamiento de patologías inflamatorias sistémicas, tormenta de citoquinas.

7.4 Proteínas Salivales Inmunomoduladoras de la familia Lipocalinas.

Las Lipocalinas son una familia de proteínas conformadas por una estructura conservada tipo barril beta formada por 8 láminas antiparalelas que contiene internamente un bolsillo hidrofóbico y bucles encargados de la especificidad a los ligandos. Su función clásica es el transporte de moléculas, sin embargo, posee propiedades moduladoras del sistema inmune (154). En garrapatas, las lipocalinas se encargan de neutralizar mediadores inflamatorios y proteínas del complemento (155) que corresponden a las funciones inmunomoduladoras de las lipocalinas identificadas en el presente estudio (Tabla 4, proteínas salivales 40-43).

La función principal de las lipocalinas (40,41) corresponde a la modulación negativa de Basófilos y Mastocitos. Estos granulocitos cumplen un rol clave en la defensa contra ectoparásitos debido a la importancia de las moléculas liberadas por sus gránulos (156,157,158). De esta manera, se ha observado una correlación negativa entre el número de mastocitos dérmicos y el grado de infestación por *Rhipicephalus microplus* en bovinos (159) así como la presencia de basófilos en la piel de ratones y el grado de ingurgitación de *Haemaphysalis longicornis* (160).

En realidad, la resistencia a las garrapatas, que ocurre principalmente en cuyes, reside en la histamina del basófilo y en menor medida de mastocitos cutáneos. Esta molécula induce prurito histaminérgico, proliferación de queratinocitos e hiperplasia epitelial que facilitan el desprendimiento de las piezas bucales de la garrapata (161). Por esta razón, las proteínas HqHBP (40) y Votucalis de *Rhipicephalus appendiculatus* (41) evaluadas en el presente estudio, tienen como blanco inmunológico a la histamina. Estas proteínas poseen la estructura clásica de

las proteínas de unión a histamina (HBPs) de garrapatas con un sitio de alta afinidad y otro de baja afinidad (162).

HqHBP de *Haemaphysalis qinghaiensis* (40), mediante su región de alta afinidad, bloqueó la histamina de una línea celular de basófilos murino. Este tipo de unión fue evaluada por Sangamnatdej, et al (163) utilizando una lipocalina de *Dermacentor reticulatus*, demostrando que además de unirse a histamina, la región de baja afinidad se unía a serotonina, resaltando la unión a mediadores importantes en las especies que parasita la garrapata. Además, HqHBP disminuyó el número de mastocitos, la permeabilidad vascular y secreción de mucus en ratones con edema inducido por xileno, así como la síntesis de citoquinas IL-6 y TNF alfa, indicando un potencial uso en el tratamiento de hipersensibilidad de tipo y patologías inflamatorias (164).

Asimismo, Votucalis de *Rhipicephalus appendiculatus* (41) inhibe la Histamina por su región de alta afinidad e inactiva los receptores H1, H2 y H4 disminuyendo el prurito histaminérgico y dolor neuropático en murinos. Este efecto se explica por la función y distribución de los receptores de histamina, considerando que los receptores H1, H2 y H4 se encuentran en células inmunes y nerviosas (165,166), por lo tanto, esta proteína salival es candidata para el tratamiento de cuadros pruriginosos crónicos y neuropatías refractarias (167,168).

El efecto de HqHBP (40) y Votucalis (41) fue reportado por Neelakanta et al. (169) donde la proteína salival tipo lipocalina de *Ornithodoros turicata* bloqueaba la Histamina mediante su bolsillo de unión ubicado dentro de la estructura clásica del barril beta. Considerando el tipo de alimentación rápida de las garrapatas blandas

de la familia *Argasidae*, es probable que el bloqueo inmediato de la permeabilidad vascular y la respuesta inflamatoria cutánea sea necesario para completar la hematofagia en la piel del hospedador. Sin embargo, Dai et al. (170) identificó una proteína salival tHRF de *Ixodes scapularis* que, de manera contraria a los mecanismos conocidos de las lipocalinas, favorece la liberación de Histamina mediante su unión con los basófilos. Estos hallazgos contradictorios respecto a la modulación de Histamina reflejan una adaptación de las garrapatas durante la hematofagia; es decir, neutralizan esta molécula para evitar la respuesta inflamatoria en la fase temprana de la alimentación y favorecen su liberación durante la fase tardía promoviendo así la ingurgitación del artrópodo previo a la oviposición.

Por otro lado, CirpA-1 de *Rhipicephalus pulchellus* (42) inhibe la Vía Alternativa del complemento mediante su unión con properdina. Properdina es un regulador positivo de esta vía y estabiliza la convertasa de C3 (C3bBb), permitiendo la cascada de activación que culmina con la formación de C5b-C9 (171). Otras proteínas como Salp20 de *Ixodes scapularis* (172) y proteínas de *Ixodes ricinus* también pueden bloquear properdin, evitando la activación de C3 (173), sin embargo, CirpA-1, mediante sus regiones TSR5 y TSR6, no sólo previene la activación de C3 mediante el bloqueo de properdina, sino también desplaza la properdina unida a la convertasa de C3, evitando la activación posterior de C3 y C5. De esta manera la garrapata evita el reconocimiento de PAMPs y mecanismos de opsonización y lisis celular mediados por complemento.

Otras lipocalinas salivales reportadas en la literatura también exhiben actividad anticomplemento. OmCI de *Ornithodoros moubata* (174) puede inhibir

Leucotrieno B4 y unirse directamente a C5, evitando la activación por su respectiva convertasa. En ese mismo estudio, OmCI redujo el daño pulmonar por inmunocomplejos, razón por la cual, *Shangguan. et al* (175) modificó la molécula conjugandolo con ácidos grasos para mejorar sus propiedades farmacocinéticas incrementando su tiempo de vida media sin alterar la actividad anti-complemento.

El género *Ornithodoros* posee otra lipocalina salival identificada en nuestro estudio, la proteína Otlip de *O. turicata* (43) que estimula la apoptosis de macrófagos y queratinocitos mediada por IGFBP3, que estimula la expresión de genes como BAX, caspasa-9, caspasa-3 e inhibe genes antiapoptóticos *bcl-2*. El efecto lítico de Otlip sobre los queratinocitos se relaciona con el bloqueo de histamina por HqHBP (40) y Votucalis (41) los cuales indirectamente disminuyen la activación y proliferación epidérmica mediada por histamina; además, es probable que la inhibición del complemento disminuya la degranulación del basófilo a nivel cutáneo (176). De esta manera, las garrapatas, mediante la secreción de Lipocalinas, bloquean mediadores inflamatorios y evitan el desprendimiento de sus piezas bucales de la piel del hospedero.

La actividad anti complemento de las lipocalinas sugiere la posibilidad de utilizar CirpA-1 (42) como parte del esquema terapéutico de patologías mediadas por properdina como el daño hepático por isquemia (177) o hemólisis intravascular y extravascular por complemento (178). Por otro lado, el desarrollo de ARN de interferencia inhibe la apoptosis celular causada por Otlip, evidenciando una alternativa molecular para el control de esta especie de garrapatas.

Tabla 4. Proteínas Salivales Inmunomoduladoras de la familia Lipocalinas

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO DEL ESTUDIO	ESPECIE DE GARRAPATA	SISTEMA BIOLÓGICO	PROTEÍNA SALIVAL	BLANCO INMUNOLÓGICO	MECANISMO DE INMUNOMODULACIÓN	INMUNIDAD AFECTADA	APLICACIÓN
MENGDI BAI et al. 2025 China (40)	Experimental In vitro, in vivo, in silico	Evaluar el efecto de <i>HqHBP</i> en el modelo de edema inducido por Xileno.	<i>Haemaphysalis qinghaiensis</i>	Secuencias analizadas, Línea celular de Leucemia Basofílica murina y modelo de edema inducido por xileno en murino.	<i>HqHBP</i> (Familia <i>Lipocalina</i> , 24.4 kDa, 217 aminoácidos)	Histamina	<i>HqHBP</i> a nivel de mastocitos, reduce la secreción de Histamina. Asimismo, bloquea esta molécula por medio de su región de afinidad formada por 8 hebras beta disminuyendo la expresión de citoquinas proinflamatorias IL6, TNF-alfa e IFN-gamma.	Inmunidad Innata y Adaptativa	Desarrollo de fármacos para prevenir y tratar reacciones de hipersensibilidad tipo I y patologías inflamatorias.
IBRAHIM ALRASHDI et al. 2022 Reino Unido (41)	Experimental In vivo, in vitro	Evaluar el efecto de <i>Votucalis</i> sobre el prurito histaminérgico y dolor neuropático.	<i>Rhipicephalus appendiculatus</i>	Murinos expuestos a componente 40/80, cloroquina, lesión nerviosa y antagonistas de receptores de histamina.	<i>Votucalis</i> (Familia <i>Lipocalina</i>)	Histamina	<i>Votucalis</i> se une a Histamina mediante su región ácida de alta afinidad cerca al extremo abierto del barril beta. La unión bloquea histamina y provoca inactivación de receptores periféricos H1 y H2, además del H4 central.	Inmunidad Innata y Adaptativa.	Desarrollo de fármacos para el tratamiento de procesos alérgicos y neuropáticos.
KATHARINA BRAUNGER et al. 2022 Reino Unido (42)	Experimental In vitro	Caracterizar funcional y estructuralmente <i>CirpA</i> .	<i>Rhipicephalus pulchellus</i> (Hembras ingurgitadas – S.G)	Muestras de Suero Humano en ensayos serológicos del complemento.	<i>CirpA-1</i> (Familia <i>Lipocalina</i>)	Vía Alternativa del Complemento	<i>CirpA-1</i> interactúa con Properdina en sus regiones TSR5 y TSR6 evitando la unión con la Convertasa de C3 (C3b). Además, <i>CirpA-1</i> puede desplazar a Properdina previamente unida a la Convertasa de C3.	Inmunidad Innata	Desarrollo de fármacos específicos o inmunoterapia dirigida a Properdina.

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO DEL ESTUDIO	ESPECIE DE GARRAPATA	SISTEMA BIOLÓGICO	PROTEÍNA SALIVAL	BLANCO INMUNOLÓGICO	MECANISMO DE INMUNOMODULACIÓN	INMUNIDAD AFECTADA	APLICACIÓN
KRITTIKA NANDY et al. 2026 USA (43)	Experimental In vitro	<i>Evaluar apoptosis y expresión de citoquinas en macrófagos y queratinocitos inducida por lipocalina de garrapata.</i>	<i>Ornithodoros turicata</i> (Ninfas -S. G)	Línea celular de Macrófagos modelo murino y línea celular de queratinocitos modelo humano.	Otlip (<i>Lipocalina</i> , proteína de unión a IGF)	Macrófagos y Queratinocitos	<i>Otlip</i> a nivel del Macrófago y Queratinocito estimula la producción de IGFBP3 y su receptor la cual activa genes como <i>BAX</i> , caspasa-9 y caspasa 3 provocando apoptosis celular e inhibe la expresión del gen antiapoptótico <i>bcl-2</i> .	Inmunidad Innata	Desarrollo de fármacos. Silenciamiento con ARN de interferencia inhibió apoptosis por <i>Otlip</i> .

7.5 Proteínas Salivales Inmunomoduladoras de otras familias de Inhibidores.

Otras familias identificadas en nuestro estudio (Tabla 5, proteínas salivales 44-51) evidenciaron actividad dirigida a las tres vías del sistema de complemento, proteasas y células del sistema inmune innato y adaptativo a través de distintos mecanismos de modulación.

Ixoquimostatin de *Ixodes scapularis* (44) pertenece a la familia de inhibidores tipo tripsina y posee un sitio reactivo con Tirosina en la posición P1 que sirve de anclaje a la enzima quimasa del mastocito, reduciendo la actividad proinflamatoria y remodelación de matriz extracelular mediada por esta enzima (179) e inhibe catepsina G del neutrófilo, disminuyendo su activación y función lítica (180). IrThy de la familia tipo Thyropin de *Ixodes ricinus* (51) también inhibe catepsinas, pero tipo V, K y L, inactivando sus hendiduras catalíticas mediante los dominios Tg1 de IrThy. Considerando el rol de estas catepsinas en la presentación de antígenos (181), es posible que las proteínas salivales mencionadas regulen el proceso inflamatorio y retrasen el inicio de la inmunidad adaptativa.

Otras proteínas modulan proteínas de origen linfoide y su acción sobre fagocitos. IsC1ql3 de la familia con Dominio C1q de *Ixodes scapularis* (50) bloquea el receptor del dominio globular C1q en Linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ inhibiendo la producción de IFN- γ en murinos infectados con *Borrelia burgdorferi*. Asimismo, IpSap de *Ixodes persulcatus* (45) bloquea el receptor de Linfotoxina beta (LT β R) inhibiendo su dimerización a nivel del macrófago, disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias por inactivación de NF-kB en murino infectados con *Borrelia garinii*. La inhibición sobre la inmunidad adaptativa y consecuente

respuesta inflamatoria fue evaluada por Blisnick et al. de *Ixodes ricinus* (182) cuya investigación reveló el efecto supresor de la proteína salival IrSPI sobre la proliferación de Linfocitos T CD4⁺ y la producción de IFN- γ ; sin embargo, también inhibió la producción de citocinas IL-1, IL6 y TNF alfa de esplenocitos murinos. Esto sugiere que, las garrapatas del género *Ixodes* utilizan mecanismos complementarios de proliferación celular y producción proteica para modular la respuesta de tipo Th1, las cuales pueden afectar la producción de citocinas inflamatorias clásicas de macrófagos activados por IFN- γ como el caso de IpSap e IrSPI y facilitar la transmisión de bacterias patógenas como el caso de IsC1ql3. Ambos hallazgos sugieren una marcada predilección de las garrapatas por inhibir la respuesta adaptativa de tipo celular (183) y la actividad de sus principales citoquinas frente a procesos infecciosos (184,185) de manera similar a las Serpinas y Cistatinas previamente evaluadas en el presente estudio.

La actividad anti-complemento de otras proteínas fue evidenciado por diversos mecanismos. CirpT1 de *Rhipicephalus pulchellus* (48) se une al dominio MG4 de C5 bloqueando su unión con el componente C3b de la convertasa de C5 e inactivando la formación del complejo de ataque a la membrana. De manera similar, la actividad anti-complemento fue evidenciado por Barrat-Due et al. (186) que utilizaron la proteína salival OmCI para inactivar C5 e inhibir la formación del complejo de MAC, así como reducir alteraciones endoteliales trombogénicas en modelos de sepsis porcina en combinación con inhibidores de CD14. Estos hallazgos evidencian que las garrapatas han desarrollado una estrategia común para inhibir la actividad inflamatoria de C5a y la actividad lítica de C5b como moléculas

eje del sistema de complemento y las proteínas salivales mencionadas pueden formar parte del esquema de tratamiento de enfermedades inflamatorias sistémicas.

Por otro lado, Salp14 de *Ixodes scapularis* (46), de la Familia Tipo Kunitz, disocia el complejo MBL-MASP e inhibe la conversión de C4 a C2 disminuyendo la posterior activación de C3 y C5 de la vía de las Lectinas. Asimismo, Calreticulin de *Ixodes scapularis* (49) bloquea la formación del complejo de ataque a la membrana C5b-C9 de la vía de las Lectinas del complemento favoreciendo la colonización de *Borrelia burgdorferi* cultivadas in vitro. La especificidad por proteasas de la vía de las Lectinas fue reportada por Schuijt et al. (93) utilizando la proteína salival originalmente conocida como P38, la cual evidenció capacidad inhibitoria sobre MBL y facilitó la transmisión de *B burgdorferi*. De acuerdo con estos hallazgos, podemos señalar que las proteínas salivales de garrapatas pueden actuar en fases iniciales (MBL), intermedias (C4) y tardías (C5-C9) de la vía de las Lectinas facilitando la transmisión de agentes patógenos. Sin embargo, Calreticulin a pesar de unirse a MBL y C1q, no ejerció un efecto inhibitorio en dichas componentes, evidenciando que es posible que las proteínas salivales posean distintos grados de especialización funcional, inhibiendo proteasas de manera directa o cooperando con otras moléculas salivales para efectuar su actividad inmunomoduladora.

Las proteínas salivales AsKunitz (Familia Tipo Kunitz), As8.9kDa y AsBasicTail de *Amblyomma sculptum* inhiben directamente la hidrólisis de C3 y C5 de la vía alternativa y clásica e indirectamente mediante la inhibición de la Trombina y Factor Xa (47). Es interesante la relación entre el sistema inmunitario y la hemostasia. Se sabe que proteasas de la cascada de coagulación pueden activar las

vías del complemento generando formas activas de C5 y C3 importantes para desarrollo de una adecuada respuesta inflamatoria (187). La inhibición dual de estos sistemas ha sido observada en proteínas salivales tipo Kunitz (188) facilitando la disposición de sangre a nivel cutáneo (189) y previene la lisis de las piezas bucales de la garrapata mediada por complemento (190).

Existe un campo favorable para la aplicación de estas proteínas salivales. Por ejemplo, IpSAP (45) y Calreticulin (49) fueron proteínas inmunogénicas en conejos y sumadas a IsC1q13 (50), podrían ser candidatos vacunales que disminuyan la transmisión de agentes patógenos causantes de la enfermedad de Lyme. Asimismo, IrThy (51) podría ser utilizado en el tratamiento del aneurisma aórtico abdominal por su capacidad para inhibir catepsinas (191). Por último, el bloqueo específico de C5 por CirpT1 (48) sería ideal en patologías tratadas con Eculizumab (192).

Tabla 5. Proteínas Salivales Inmunomoduladoras de otras familias de inhibidores

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO DEL ESTUDIO	ESPECIE DE GARRAPATA	SISTEMA BIOLÓGICO	PROTEÍNA SALIVAL	BLANCO INMUNOLÓGICO	MECANISMO DE INMUNOMODULACIÓN	INMUNIDAD AFECTADA	APLICACIÓN
LARISSA ALMEIDA MARTINS et al. 2025 USA (44)	Experimental In vitro, in vivo	Caracterizar <i>Ixoquimostatin</i> .	<i>Ixodes scapularis</i> (Larvas, Ninfas y Hembras adultas-S. G)	Proteasas Quimasa y Catepsina G Humana. Células Endoteliales vasculares humanas. Modelo murino de permeabilidad vascular inducido por componente 40/80.	<i>Ixoquimostatin</i> (Familia Tipo inhibidor de Tripsina, 9.6 kDa, 91 aminoácidos)	Mastocitos y Neutrófilos	<i>Ixoquimostatin</i> mediante su Tirosina en la posición P1 del sitio reactivo inhibitorio bloquea Quimasa del Mastocito. Además, inhibe Catepsina G del Neutrófilo.	Inmunidad Innata	Desarrollo de vacunas. Se identificó un epítipo cerca de la interfase con Quimasa que inhibe Ixoquimostatin
LIN JIN et al. 2022 CHINA (45)	Experimental In vitro, in vivo, ex vivo	Evaluar el efecto de la saliva de la garrapata sobre la transmisión de espiroquetas de la enfermedad de Lyme.	<i>Ixodes persulcatus</i> (S.G)	Línea celular leucemia monocítica aguda humana. Muestras de piel, suero y órganos linfoides de Modelos murinos infectados con <i>Borrelia garinii</i>	<i>IpSAP</i> (140 aminoácidos, 15 kDa)	Macrófagos y células endoteliales	<i>IpSAP</i> bloquea el LT Beta R inhibiendo su dimerización e inactivando el NF-kB, que, a nivel del Macrófago, disminuye la producción de citoquinas inflamatorias, mientras que en células endoteliales disminuye VCAM e ICAM1.	Inmunidad Innata	Desarrollo de vacunas. Inmunización de murinos disminuye transmisión de patógenos.
STEPAN S. DENISOV et al. 2021 Países Bajos (46)	Experimental In vitro	Evaluar efecto anticoagulante y anti complementó de la proteína salival <i>Salp14</i> .	<i>Ixodes scapularis</i>	Muestras de Suero Humano usados en pruebas de ensayos para evaluar vías del complemento.	<i>Salp14</i> (Familia Inhibidores tipo Kunitz)	Vía de las Lectinas del Complemento	<i>Salp14</i> por medio de sus regiones ricas en Lisina, promueve la disociación de MBL-MASP e inhibe la conversión de C4 a C2 disminuyendo así la activación de C3 y C5.	Inmunidad Innata	Desarrollo de fármacos orientados al tratamiento de patologías inflamatorias.

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO DEL ESTUDIO	ESPECIE DE GARRAPATA	SISTEMA BIOLÓGICO	PROTEÍNA SALIVAL	BLANCO INMUNOLÓGICO	MECANISMO DE INMUNOMODULACIÓN	INMUNIDAD AFECTADA	APLICACIÓN
GABRIEL CERQUEIRA ALVES COSTA et al. 2021 Brasil (47)	Experimental In vitro, in vivo	Caracterizar funcionalmente proteínas salivales y evaluarlas como potenciales antígenos vacunales.	<i>Amblyomma sculptum</i> (Larvas, Ninfas y Hembras ingurgitadas)	Ensayos de vías del complemento con eritrocitos de oveja y suero humano. Inmunización en modelos murinos.	<i>AsKunitz</i> (Familia Inhibidores tipo Kunitz, 8.7 kDa) <i>As8.9kDA</i> (Familia 8.9kDa, 9.8 kDa) <i>AsBasicTail</i> (Familia BasicTail, 16.7 kDa)	Vías del Complemento Clásica y Alternativa	Las tres proteínas salivales bloquean la hidrólisis de C3 y C5 disminuyendo la formación del complejo de ataque a la membrana. Asimismo, inhiben FXa y trombina favoreciendo una menor hidrólisis de C3 y C5.	Inmunidad Innata y Adaptativa	Desarrollo de vacunas. La inmunización aumenta la mortalidad del artrópodo. Antisero bloquea la inhibición del complemento.
MARTIN P. REICHHART et al. 2020 Reino Unido (48)	Experimental In vitro	Detallar la estructura y función del inhibidor del sistema de complemento	<i>Rhipicephalus pulchellus</i> (S. G)	Muestra de suero humano y ensayos de vías del complemento.	<i>CirpT1</i> (Familia Inhibidores de Complemento CirpT)	C5 del complemento	<i>CirpT1</i> se une al dominio MG4 de C5 bloqueando su unión a C3b de la convertasa de C5 disminuyendo así la hidrólisis de C5 y la formación del Complejo de Ataque a la Membrana.	Inmunidad Innata y Adaptativa	Desarrollo de fármacos en reemplazo de inhibidores biológicos (Eculizumab).
MOIZ ASHRAF ANSARI et al. 2024 USA (49)	Experimental In vitro	Evaluar interacción de Calreticulin con proteasas y su efecto en <i>Borrelia burgdorferi</i> .	<i>Ixodes scapularis</i>	Muestras de Proteasas de Plasma Humano. Ensayos de vías del complemento.	<i>Calreticulin</i> (Familia Calreticulina, 47.61kDa)	Vía de las Lectinas del Complemento	<i>Calreticulin</i> bloquea la formación del Complejo de Ataque a la Membrana por inhibición de C3, C5 y C9.	Inmunidad Innata	Desarrollo de vacunas. Proteína inmunogénica estimuló IgG específicas en conejos.

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO DEL ESTUDIO	ESPECIE DE GARRAPATA	SISTEMA BIOLÓGICO	PROTEÍNA SALIVAL	BLANCO INMUNOLÓGICO	MECANISMO DE INMUNOMODULACIÓN	INMUNIDAD AFECTADA	APLICACIÓN
XIAOTIAN TANG et al. 2022 USA (50)	Experimental In vitro, in vivo	Evaluar el rol inmunomodulador de IsC1QI3 en la fase inicial de transmisión de <i>Borrelia burgdorferi</i> .	<i>Ixodes scapularis</i> (<i>Ninfas, S. G</i>)	Muestras de bazo de modelo murino estimulados con LPS o espiroquetas y muestras del sitio de mordedura de garrapata en modelo murino.	<i>IsC1qI3</i> (Familia <i>Dominio C1q, 17 kDa, 181 aminoácidos</i>)	Linfocitos T CD4+ y CD8+	<i>I</i> <i>sC1qI3</i> bloquea el receptor del dominio globular C1q (gC1q) en Linfocitos T CD4+ y CD8+ inactivando la expresión genes y producción de IFN-gamma.	Inmunidad Adaptativa	Desarrollo de vacunas que eviten la transmisión de <i>B. burgdorferi</i> .
ZUZANA MATOUSKOVA et al 2024 Rep. Checa (51)	Experimental In vitro	Caracterizar estructural y funcionalmente la nueva proteína salival tipo Thyropin	<i>Ixodes ricinus</i> (<i>Hembras No ingurgitadas, S. G</i>)	Catepsinas humanas recombinantes en <i>Pichia pastoris</i> . Ensayos de actividad proteolítica e inhibición enzimática.	<i>IrThy</i> (Familia tipo <i>Thyropin, 166 aminoácidos</i>)	Catepsinas V, K y L	<i>IrThy</i> mediante los loops L1-L3 de los dominios Tg1 se unen a la región S1/S2 y dominio R de la hendidura catalítica de las catepsinas inhibiendo su acción endopeptidasa.	Inmunidad Adaptativa	Desarrollo de fármacos para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inmunomediadas.

Los hallazgos del presente scoping review evidencian que, a pesar de la diversidad estructural de las proteínas salivales identificadas, los mecanismos de inmunomodulación inducidos por garrapatas convergen en tres estrategias biológicas. La primera consiste en suprimir la respuesta innata mediante la inhibición de citoquinas proinflamatorias, quimiocinas, moléculas de adhesión y proteínas del sistema del complemento. La segunda se orienta a limitar el reclutamiento y activación de células efectoras como neutrófilos, macrófagos, mastocitos y células dendríticas en el sitio de alimentación. Finalmente, la tercera estrategia se dirige a modular la respuesta adaptativa mediante la inhibición de la presentación antigénica, la reducción de moléculas coestimuladoras y la alteración de la proliferación y polarización de linfocitos T. En conjunto, estos mecanismos generan un microambiente inmunológico favorable para la hematofagia prolongada y la transmisión de agentes patógenos. Asimismo, se identificaron importantes brechas de conocimiento en este campo. La mayoría de los estudios se realizaron en especies del género *Ixodes* y en modelos experimentales in vitro o murinos, existiendo escasa evidencia en hospedadores naturales y ausencia de estudios clínicos en humanos. De igual manera, numerosas proteínas salivales han sido caracterizadas funcionalmente, pero aún se desconoce con precisión su estructura tridimensional, sus interacciones moleculares completas y su papel durante infecciones naturales por patógenos transmitidos por garrapatas. Finalmente, aunque diversas proteínas mostraron potencial como candidatos vacunales o agentes inmunomoduladores, la evidencia disponible se encuentra en etapas preclínicas, por lo que son necesarios estudios de validación funcional, seguridad y eficacia para desarrollar aplicaciones biomédicas concretas.

IV. CONCLUSIONES

Se identificaron proteínas salivales de garrapatas con actividad inmunomoduladora pertenecientes a las familias Serpinas, Cistatinas, Evasinas, Lipocalinas y otras familias de inhibidores. Los blancos inmunológicos celulares son neutrófilos, macrófagos, $LT\gamma\delta$, mastocitos, basófilos, células dendríticas, $LT\ CD4^+$, $LTh\ 9$, $LTh\ 17$ y $LT\ CD8^+$, además de moléculas como histamina, quimasa, catepsinas, quimiocinas y proteasas de las tres vías del complemento.

Los principales mecanismos de inmunomodulación de la inmunidad innata detallan una menor producción de citoquinas proinflamatorias en fagocitos, inhibición de quimiocinas y sus receptores, inhibición de histamina e inactivación de proteasas de las vías alternativa y lectinas del complemento. La modulación del sistema inmune adaptativo se dirigió a reducir la expresión de moléculas coestimuladoras y MHC-II en células presentadoras de antígenos, inhibición de la proliferación y activación de linfocitos $T\ CD4^+$ y $CD8^+$, menor producción de citoquinas $Th1$, $Th9$ y $Th17$ e inactivación de la vía clásica del complemento.

La mayoría de las proteínas salivales evaluadas poseen potencial para el diseño de fármacos inmunomoduladores, principalmente las evasinas que han sido probadas experimentalmente en el tratamiento de patologías inflamatorias e inmunomediadas. Otras proteínas salivales, especialmente aquellas que favorecen la diseminación de agentes patógenos pueden ser candidatos para el desarrollo de vacunas como parte de la estrategia de control de las enfermedades transmitidas por garrapatas.

V. RECOMENDACIONES

Es importante destacar que proteínas salivales de las Serpinas, Cistatinas y otras familias de inhibidores evaluadas en el presente estudio, mostraron efectos inmunomoduladores que favorecieron la infección por bacterias del género *Borrelia*. En este sentido, sería interesante evaluar los mecanismos de modulación de los agentes patógenos sobre la producción y función de las proteínas salivales de las garrapatas que permitan su transmisión y replicación en las células del hospedero.

La mayoría de las proteínas salivales identificadas provienen de garrapatas del género *Ixodes*, considerado el vector de la enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*; sin embargo, en el Perú la especie con mayor distribución es la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*, responsable de la transmisión de *Ehrlichia canis*. Por esta razón, consideramos necesario identificar y evaluar las propiedades inmunomoduladoras de las proteínas salivales de esta especie de garrapata a fin de entender los mecanismos de inmunomodulación que favorecen la transmisión de patógenos presentes en nuestro medio geográfico.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kleissl L, Weninger S, Winkler F, Ruivo M, Wijnveld M, Strobl J. Ticks' tricks: immunomodulatory effects of ixodid tick saliva at the cutaneous tick-host interface. *Front Immunol* [Internet]. 2025;16:1520665. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2025.1520665>
2. Suppan J, Engel B, Marchetti-Deschmann M, Nürnberger S. Tick attachment cement - reviewing the mysteries of a biological skin plug system: Tick attachment cement. *Biol Rev Camb Philos Soc* [Internet]. 2018;93(2):1056–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/brv.12384>
3. Steen NA, Barker SC, Alewood PF. Proteins in the saliva of the Ixodida (ticks): pharmacological features and biological significance. *Toxicon* [Internet]. 2006;47(1):1–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2005.09.010>
4. Reck J Jr, Berger M, Marks FS, Zingali RB, Canal CW, Ferreira CAS, et al. Pharmacological action of tick saliva upon haemostasis and the neutralization ability of sera from repeatedly infested hosts. *Parasitology* [Internet]. 2009;136(11):1339–49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S0031182009990618>
5. Bartíková P, Kazimírová M, Štibrániová I. Ticks and the effects of their saliva on growth factors involved in skin wound healing. *J Venom Res*. 2020;10:45–52
6. Rana VS, Kitsou C, Dumler JS, Pal U. Immune evasion strategies of major tick-transmitted bacterial pathogens. *Trends Microbiol* [Internet].

- 2023;31(1):62–75. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2022.08.002>
7. Montgomery RR, Lusitani D, De Boisfleury Chevance A, Malawista SE. Tick saliva reduces adherence and area of human neutrophils. *Infect Immun* [Internet]. 2004;72(5):2989–94. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1128/IAI.72.5.2989-2994.2004>
 8. Mejri N, Rutti B, Brossard M. Immunosuppressive effects of ixodes ricinus tick saliva or salivary gland extracts on innate and acquired immune response of BALB/c mice. *Parasitol Res* [Internet]. 2002;88(3):192–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00436-001-0515-1>
 9. Makwarela TG, Seoraj-Pillai N, Nangammibi TC. Tick control strategies: Critical insights into chemical, biological, physical, and integrated approaches for effective hard tick management. *Vet Sci* [Internet]. 2025;12(2):114. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/vetsci12020114>
 10. Abbas MN, Jmel MA, Mekki I, Dijkgraaf I, Kotsyfakis M. Recent advances in tick antigen discovery and anti-tick vaccine development. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(5):4969. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.3390/ijms24054969>
 11. Merino O, Alberdi P, Pérez de la Lastra JM, de la Fuente J. Tick vaccines and the control of tick-borne pathogens. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2013;3:30. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2013.00030>
 12. Park J, Pho T, Denisov SS, Dijkgraaf I, Champion JA. Evasin and TSLPI tick salivary antigen subunit vaccine nanoparticles induce humoral and

- cellular immunity. *ACS Nanosci Au* [Internet]. 2025;5(5):337–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acsnanoscienceau.5c00034>
13. Hatta T. Tick saliva molecules as potential immunomodulatory therapeutics. *Parasitol Int* [Internet]. 2026;112(103224):103224. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parint.2025.103224>
 14. Contreras M, Rafael M, Sobrino I, Almazán C, Pastor Comín JJ, Valdés JJ, et al. Modelling protein-protein interactions for the design of vaccine chimeric antigens with protective epitopes. *PLoS One* [Internet]. 2025;20(2):e0318439. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0318439>
 15. Desidério CS, Flávio-Reis VHP, Pessoa-Gonçalves YM, Tiveron RDR, Sales-Campos H, Felice AG, et al. Binding molecules in tick saliva for targeting host cytokines, chemokines, and beyond. *Biomolecules* [Internet]. 2024;14(12):1647. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biom14121647>
 16. Chlastáková A, Kaščáková B, Kotál J, Langhansová H, Kotsyfakis M, Kutá Smatanová I, et al. Iripin-1, a new anti-inflammatory tick serpin, inhibits leukocyte recruitment in vivo while altering the levels of chemokines and adhesion molecules. *Front Immunol* [Internet]. 2023;14:1116324. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1116324>
 17. Jmel MA, Wu H, Baaten CCFMJ, Xu X, Nandakumar KS, Kotsyfakis M. Immunomodulatory effects of a tick salivary serpin on psoriasis-like inflammation. *Life (Basel)* [Internet]. 2026;16(3):427. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/life16030427>

18. Kascakova B, Kotal J, Martins LA, Berankova Z, Langhansova H, Calvo E, et al. Structural and biochemical characterization of the novel serpin Iripin-5 from *Ixodes ricinus*. *Acta Crystallogr D Struct Biol* [Internet]. 2021;77(Pt 9):1183–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1107/S2059798321007920>
19. Kotál J, Polderdijk SGI, Langhansová H, Ederová M, Martins LA, Beránková Z, et al. *Ixodes ricinus* salivary serpin Iripin-8 inhibits the intrinsic pathway of coagulation and complement. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(17):9480. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22179480>
20. Bencosme-Cuevas E, Kim TK, Nguyen T-T, Berry J, Li J, Adams LG, et al. *Ixodes scapularis* nymph saliva protein blocks host inflammation and complement-mediated killing of Lyme disease agent, *Borrelia burgdorferi*. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2023;13:1253670. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2023.1253670>
21. Wang F, Song Z, Chen J, Wu Q, Zhou X, Ni X, et al. The immunosuppressive functions of two novel tick serpins, HlSerpina and HlSerpina-b, from *Haemaphysalis longicornis*. *Immunology* [Internet]. 2020;159(1):109–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/imm.13130>
22. Kim TK, Tirloni L, Berger M, Diedrich JK, Yates JR 3rd, Termignoni C, et al. *Amblyomma americanum* serpin 41 (AAS41) inhibits inflammation by targeting chymase and chymotrypsin. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2020;156:1007–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.04.088>
23. Nguyen T-T, Kim TH, Bencosme-Cuevas E, Berry J, Gaithuma ASK, Ansari MA, et al. A tick saliva serpin, IxsS17 inhibits host innate immune

- system proteases and enhances host colonization by Lyme disease agent. PLoS Pathog [Internet]. 2024;20(2):e1012032. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1012032>
24. Coutinho ML, Bizzarro B, Tirloni L, Berger M, Freire Oliveira CJ, Sá-Nunes A, et al. Rhipicephalus microplus serpins interfere with host immune responses by specifically modulating mast cells and lymphocytes. Ticks Tick Borne Dis [Internet]. 2020;11(4):101425. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101425>
25. Mood R, Mohankumar K, Vijay M, Srivastava A. The serine protease inhibitor HAMpin-1 produced by the ectoparasite Hyalomma anatolicum salivary gland modulates the host complement system. J Biol Chem [Internet]. 2024;300(9):107684. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbc.2024.107684>
26. Chlastáková A, Kotál J, Beránková Z, Kaščáková B, Martins LA, Langhansová H, et al. Iripin-3, a new salivary protein isolated from Ixodes ricinus ticks, displays immunomodulatory and anti-hemostatic properties in vitro. Front Immunol [Internet]. 2021;12:626200. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.626200>
27. Zhao X, Zhao J, Wang J, Liao C, Guan Q, Han Q. Immune protection of three serine protease inhibitors vaccine in mice against Rhipicephalus sanguineus. Sci Rep [Internet]. 2024;14(1):7703. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-58303-4>
28. Molari WS, Jmel MA, Assis JB, Frazão-Silva A, Bernardi JM, Huamanrayme G, et al. Amblyostatin-1, the first salivary cystatin with host

- immunomodulatory and anti-inflammatory properties from the Neotropical tick *Amblyomma sculptum*, vector of Brazilian spotted fever. *Front Immunol* [Internet]. 2025;16:1585703. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2025.1585703>
29. Sajiki Y, Konnai S, Okagawa T, Maekawa N, Isezaki M, Yamada S, et al. Suppressive effects of *Ixodes persulcatus* sialostatin L2 against *Borrelia miyamotoi*-stimulated immunity. *Ticks Tick Borne Dis* [Internet]. 2022;13(4):101963. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2022.101963>
30. Sajiki Y, Konnai S, Ochi A, Okagawa T, Githaka N, Isezaki M, et al. Immunosuppressive effects of sialostatin L1 and L2 isolated from the taiga tick *Ixodes persulcatus* Schulze. *Ticks Tick Borne Dis* [Internet]. 2020;11(2):101332. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2019.101332>
31. Martins LA, Buša M, Chlastáková A, Kotál J, Beránková Z, Stergiou N, et al. Protease-bound structure of Ricistatin provides insights into the mechanism of action of tick salivary cystatins in the vertebrate host. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2023;80(11):339. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-023-04993-4>
32. Wu H, Jmel MA, Chai J, Tian M, Xu X, Hui Y, et al. Tick cysteine protease inhibitors suppress immune responses in mannan-induced psoriasis-like inflammation. *Front Immunol* [Internet]. 2024;15:1344878. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2024.1344878>

33. Denisov SS, Ramírez-Escudero M, Heinzmann ACA, Ippel JH, Dawson PE, Koenen RR, et al. Structural characterization of anti-CCL5 activity of the tick salivary protein evasin-4. *J Biol Chem* [Internet]. 2020;295(42):14367–78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.RA120.013891>
34. Devkota SR, Aryal P, Wilce MCJ, Payne RJ, Stone MJ, Bhusal RP. Structural basis of chemokine recognition by the class A3 tick evasin EVA-ACA1001. *Protein Sci* [Internet]. 2024;33(6):e4999. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pro.4999>
35. Denisov SS, Heinzmann ACA, Vajen T, Vries MHM, Megens RTA, Suylen D, et al. Tick saliva protein Evasin-3 allows for visualization of inflammation in arteries through interactions with CXC-type chemokines deposited on activated endothelium. *Bioconj Chem* [Internet]. 2020;31(3):948–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.0c00095>
36. Darlot B, Eaton JRO, Geis-Asteggianti L, Yakala GK, Karuppanan K, Davies G, et al. Engineered anti-inflammatory peptides inspired by mapping an evasin-chemokine interaction. *J Biol Chem* [Internet]. 2020;295(32):10926–39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.RA120.014103>
37. Franck C, Foster SR, Johansen-Leete J, Chowdhury S, Cieleš M, Bhusal RP, et al. Semisynthesis of an evasin from tick saliva reveals a critical role of tyrosine sulfation for chemokine binding and inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2020;117(23):12657–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2000605117>

38. Bhusal RP, Aryal P, Devkota SR, Pokhrel R, Gunzburg MJ, Foster SR, et al. Structure-guided engineering of tick evasins for targeting chemokines in inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2022;119(9):e2122105119. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2122105119>
39. Devkota SR, Aryal P, Pokhrel R, Jiao W, Perry A, Panjekar S, et al. Engineering broad-spectrum inhibitors of inflammatory chemokines from subclass A3 tick evasins. *Nat Commun* [Internet]. 2023;14(1):4204. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-023-39879-3>
40. Bai M, Guang H, Gao D, Chen K, He X, Wei Y, et al. HqHBP, a histamine-binding protein derived from the hard tick *Haemaphysalis qinghaiensis*, alleviates xylene-induced mice skin edema. *Dev Comp Immunol* [Internet]. 2025;170(105434):105434. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dci.2025.105434>
41. Alrashdi I, Alsubaiyel A, Chan M, Battell EE, Ennaceur A, Nunn MA, et al. Votucalis, a novel centrally sparing histamine-binding protein, attenuates histaminergic itch and neuropathic pain in mice. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022;13:846683. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.846683>
42. Braunger K, Ahn J, Jore MM, Johnson S, Tang TTL, Pedersen DV, et al. Structure and function of a family of tick-derived complement inhibitors targeting properdin. *Nat Commun* [Internet]. 2022;13(1):317. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-27920-2>

43. Nandy K, Mahesh PP, Liu L, Sonenshine DE, Sultana H, Neelakanta G. Tick lipocalin triggers mammalian IGFBP-3-mediated apoptosis in macrophages and keratinocytes. *Front Immunol* [Internet]. 2026;17(1768484):1768484. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2026.1768484>
44. Martins LA, Berger M, Kotál J, Lu S, Sousa-Paula LC, Smith BJ, et al. Ixochymostatin, a trypsin inhibitor-like (TIL) protein from *Ixodes scapularis*, inhibits chymase and impairs vascular permeability. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2025;284(Pt 1):137949. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.137949>
45. Jin L, Jiang B-G, Yin Y, Guo J, Jiang J-F, Qi X, et al. Interference with LT β R signaling by tick saliva facilitates transmission of Lyme disease spirochetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2022;119(47):e2208274119. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2208274119>
46. Denisov SS, Ippel JH, Castoldi E, Mans BJ, Hackeng TM, Dijkgraaf I. Molecular basis of anticoagulant and anticomplement activity of the tick salivary protein Salp14 and its homologs. *J Biol Chem* [Internet]. 2021;297(1):100865. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100865>
47. Costa GCA, Ribeiro ICT, Melo-Junior O, Gontijo NF, Sant'Anna MRV, Pereira MH, et al. *Amblyomma sculptum* salivary protease inhibitors as potential anti-tick vaccines. *Front Immunol* [Internet]. 2020;11:611104. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.611104>

48. Reichhardt MP, Johnson S, Tang T, Morgan T, Tebeka N, Popitsch N, et al. An inhibitor of complement C5 provides structural insights into activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2020;117(1):362–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1909973116>
49. Ansari MA, Nguyen T-T, Kocurek KI, Kim WTH, Kim TK, Mulenga A. Recombinant *Ixodes scapularis* calreticulin binds complement proteins but does not protect *Borrelia burgdorferi* from complement killing. *Pathogens* [Internet]. 2024;13(7):560. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens13070560>
50. Tang X, Arora G, Matias J, Hart T, Cui Y, Fikrig E. A tick C1q protein alters infectivity of the Lyme disease agent by modulating interferon γ . *Cell Rep* [Internet]. 2022;41(8):111673. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111673>
51. Matoušková Z, Orsághová K, Srb P, Pytelková J, Kukačka Z, Buša M, et al. An unusual two-domain thyropin from tick saliva: NMR solution structure and highly selective inhibition of cysteine cathepsins modulated by glycosaminoglycans. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024;25(4):2240. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms25042240>
52. Šimo L, Kazimirova M, Richardson J, Bonnet SI. The essential role of tick salivary glands and saliva in tick feeding and pathogen transmission. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2017;7:281. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2017.00281>

53. Kitsou C, Fikrig E, Pal U. Tick host immunity: vector immunomodulation and acquired tick resistance. Trends Immunol [Internet]. 2021;42(7):554–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2021.05.005>
54. Karasuyama H, Miyake K, Yoshikawa S. Immunobiology of acquired resistance to ticks. Front Immunol [Internet]. 2020;11:601504. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.601504>
55. Kotál J, Langhansová H, Lieskovská J, Andersen JF, Francischetti IMB, Chavakis T, et al. Modulation of host immunity by tick saliva. J Proteomics [Internet]. 2015;128:58–68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2015.07.005>
56. Martins LA, Bensaoud C, Kotál J, Chmelař J, Kotsyfakis M. Tick salivary gland transcriptomics and proteomics. Parasite Immunol [Internet]. 2021;43(5):e12807. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/pim.12807>
57. Law RHP, Zhang Q, McGowan S, Buckle AM, Silverman GA, Wong W, et al. An overview of the serpin superfamily. Genome Biol [Internet]. 2006;7(5):216. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/gb-2006-7-5-216>
58. Chmelař J, Kotál J, Langhansová H, Kotsyfakis M. Protease inhibitors in tick saliva: The role of serpins and cystatins in tick-host-pathogen interaction. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2017;7:216. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2017.00216>
59. Whisstock JC, Silverman GA, Bird PI, Bottomley SP, Kaiserman D, Luke CJ, et al. Serpins flex their muscle: II. Structural insights into target peptidase recognition, polymerization, and transport functions: Ii. Structural insights into target peptidase recognition, polymerization, and transport

- functions. J Biol Chem [Internet]. 2010;285(32):24307–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.R110.141408>
60. Chmelar J, Oliveira CJ, Rezacova P, Francischetti IMB, Kovarova Z, Pejler G, et al. A tick salivary protein targets cathepsin G and chymase and inhibits host inflammation and platelet aggregation. Blood [Internet]. 2011;117(2):736–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-06-293241>
61. Tirloni L, Kim TK, Berger M, Termignoni C, da Silva Vaz I Jr, Mulenga A. Amblyomma americanum serpin 27 (AAS27) is a tick salivary anti-inflammatory protein secreted into the host during feeding. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2019;13(8):e0007660. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0007660>
62. Zamolodchikova TS, Tolpygo SM, Svirshchevskaya EV. Cathepsin G-not only inflammation: The immune protease can regulate normal physiological processes. Front Immunol [Internet]. 2020;11:411. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.00411>
63. Violi F, Bartimoccia S, Cangemi R, Nocella C, D'Amico A, Oliva A, et al. Neutrophil cathepsin G and thrombosis in COVID-19. Circ Res [Internet]. 2024;135(2):350–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.324649>
64. Rubinstein I, Nadel JA, Graf PD, Caughey GH. Mast cell chymase potentiates histamine-induced wheal formation in the skin of ragweed-allergic dogs. J Clin Invest [Internet]. 1990;86(2):555–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI114744>

65. Pejler G. Novel insight into the in vivo function of mast cell chymase: Lessons from knockouts and inhibitors. *J Innate Immun* [Internet]. 2020;12(5):357–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000506985>
66. Abbas MN, Chlastáková A, Jmel MA, Iliaki-Giannakoudaki E, Chmelař J, Kotsyfakis M. Serpins in tick physiology and tick-host interaction. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2022;12:892770. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2022.892770>
67. Richter D, Matuschka F-R, Spielman A, Mahadevan L. How ticks get under your skin: insertion mechanics of the feeding apparatus of *Ixodes ricinus* ticks. *Proc Biol Sci* [Internet]. 2013;280(1773):20131758. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2013.1758>
68. Torina A, Villari S, Blanda V, Vullo S, La Manna MP, Shekarkar Azgomi M, et al. Innate immune response to tick-borne pathogens: Cellular and molecular mechanisms induced in the hosts. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(15):E5437. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21155437>
69. Arango Duque G, Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol* [Internet]. 2014;5:491. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00491>
70. Prevot P-P, Beschin A, Lins L, Beaufays J, Grosjean A, Bruys L, et al. Exosites mediate the anti-inflammatory effects of a multifunctional serpin from the saliva of the tick *Ixodes ricinus*. *FEBS J* [Internet]. 2009;276(12):3235–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07038.x>

71. Fujimoto S, Nihiro H. Pathogenic role of cytokines in rheumatoid arthritis. *J Clin Med* [Internet]. 2025;14(18):6409. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm14186409>
72. Badami GD, Tamburini B, Mohammadnezhad L, Vaz-Rodrigues R, La Barbera L, de la Fuente J, et al. Netosis and trained immunity in tick-borne diseases: a possible pathogenetic role. *Cell Immunol* [Internet]. 2024;405–406(104881):104881. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2024.104881>
73. Guo X, Booth CJ, Paley MA, Wang X, DePonte K, Fikrig E, et al. Inhibition of neutrophil function by two tick salivary proteins. *Infect Immun* [Internet]. 2009;77(6):2320–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.01507-08>
74. Anisuzzaman, Hatta T, Miyoshi T, Matsubayashi M, Islam MK, Alim MA, et al. Longistatin in tick saliva blocks advanced glycation end-product receptor activation. *J Clin Invest* [Internet]. 2014;124(10):4429–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/jci74917>
75. Zhang X, Guo R, Kambara H, Ma F, Luo HR. The role of CXCR2 in acute inflammatory responses and its antagonists as anti-inflammatory therapeutics. *Curr Opin Hematol* [Internet]. 2019;26(1):28–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MOH.0000000000000476>
76. Fang J, Ding H, Huang J, Liu W, Hong T, Yang J, et al. Mac-1 blockade impedes adhesion-dependent neutrophil extracellular trap formation and ameliorates lung injury in LPS-induced sepsis. *Front Immunol* [Internet]. 2025;16:1548913. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2025.1548913>

77. Peng R, Zhang Y, He Z, Pang Y, Ma H, Fang M, et al. Targeted regulatory strategies for VCAM-1 in multisystem diseases. *Eur J Med Chem Rep* [Internet]. 2025;15(100300):100300. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmcr.2025.100300>
78. Chen C, Chen A, Yang Y. A diversified role for $\gamma\delta$ T cells in vector-borne diseases. *Front Immunol* [Internet]. 2022;13:965503. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.965503>
79. Zhang W, Pajulas A, Kaplan MH. $\Gamma\delta$ T cells in skin inflammation. *Crit Rev Immunol* [Internet]. 2022;42(5):43–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2022047288>
80. Cruz MS, Diamond A, Russell A, Jameson JM. Human $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells in skin immunity and disease. *Front Immunol* [Internet]. 2018;9:1304. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.01304>
81. Zhou W, Tahir F, Wang JC-Y, Woodson M, Sherman MB, Karim S, et al. Discovery of exosomes from tick saliva and salivary glands reveals therapeutic roles for CXCL12 and IL-8 in wound healing at the tick-human skin interface. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2020;8:554. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2020.00554>
82. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Gerou S, Kyrgidis A, Vakirlis E, et al. IL-17A, IL-22, and IL-23 as markers of psoriasis activity: A cross-sectional, hospital-based study: A cross-sectional, hospital-based study. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 2015;19(6):555–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1203475415584503>

83. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis. J Immunol [Internet]. 2018;201(6):1605–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1800013>
84. Sarma JV, Ward PA. The complement system. Cell Tissue Res [Internet]. 2011;343(1):227–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00441-010-1034-0>
85. Harrison RA, Harris CL, Thurman JM. The complement alternative pathway in health and disease-activation or amplification? Immunol Rev [Internet]. 2023;313(1):6–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/imr.13172>
86. Dobó J, Kocsis A, Farkas B, Demeter F, Cervenak L, Gál P. The lectin pathway of the complement system-activation, regulation, disease connections and interplay with other (proteolytic) systems. Int J Mol Sci [Internet]. 2024;25(3):1566. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms25031566>
87. Lintner KE, Wu YL, Yang Y, Spencer CH, Hauptmann G, Hebert LA, et al. Early components of the complement classical activation pathway in human systemic autoimmune diseases. Front Immunol [Internet]. 2016;7:36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2016.00036>
88. Schroeder H, Skelly PJ, Zipfel PF, Losson B, Vanderplasschen A. Subversion of complement by hematophagous parasites. Dev Comp Immunol [Internet]. 2009;33(1):5–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dci.2008.07.010>

89. Vechtova P, Sterbova J, Sterba J, Vancova M, Rego ROM, Selinger M, et al. A bite so sweet: the glycobiology interface of tick-host-pathogen interactions. *Parasit Vectors* [Internet]. 2018;11(1):594. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-018-3062-7>
90. Coumou J, Wagemakers A, Narasimhan S, Schuijt TJ, Ersoz JI, Oei A, et al. The role of Mannose Binding Lectin in the immune response against *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9(1):1431. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-37922-8>
91. Schuijt TJ, Coumou J, Narasimhan S, Dai J, Deponete K, Wouters D, et al. A tick mannose-binding lectin inhibitor interferes with the vertebrate complement cascade to enhance transmission of the lyme disease agent. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2011;10(2):136–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2011.06.010>
92. Mika A, Reynolds SL, Mohlin FC, Willis C, Swe PM, Pickering DA, et al. Novel scabies mite serpins inhibit the three pathways of the human complement system. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(7):e40489. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0040489>
93. Wolf MJ, Watkins HR, Schwan WR. *Ixodes scapularis*: Vector to an increasing diversity of human pathogens in the Upper Midwest. *WMJ*. 2020;119(1):16–21.
94. Kalinowski A, Liliental J, Anker LA, Linkovski O, Culbertson C, Hall JN, et al. Increased activation product of complement 4 protein in plasma of individuals with schizophrenia. *Transl Psychiatry* [Internet].

- 2021;11(1):486. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-021-01583-5>
95. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010;125(2 Suppl 2):S33-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.017>
96. Ohta T, Yoshikawa S, Tabakawa Y, Yamaji K, Ishiwata K, Shitara H, et al. Skin CD4⁺ memory T cells play an essential role in acquired anti-tick immunity through interleukin-3-mediated basophil recruitment to tick-feeding sites. *Front Immunol* [Internet]. 2017;8:1348. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.01348>
97. Rolníková T, Kazimírová M, Buc M. Modulation of human lymphocyte proliferation by salivary gland extracts of ixodid ticks (Acari: Ixodidae): effect of feeding stage and sex. *Folia Parasitol (Praha)* [Internet]. 2003;50(4):305–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14411/fp.2003.050>
98. Toyomane K, Konnai S, Niwa A, Githaka N, Isezaki M, Yamada S, et al. Identification and the preliminary in vitro characterization of IRIS homologue from salivary glands of *Ixodes persulcatus* Schulze. *Ticks Tick Borne Dis* [Internet]. 2016;7(1):119–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2015.09.006>
99. Xu Z, Lin Z, Wei N, Di Q, Cao J, Zhou Y, et al. Immunomodulatory effects of *Rhipicephalus haemaphysaloides* serpin RHS2 on host immune responses. *Parasit Vectors* [Internet]. 2019;12(1):341. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-019-3607-4>

100. Moss RB, Moll T, El-Kalay M, Kohne C, Soo Hoo W, Encinas J, et al. Th1/Th2 cells in inflammatory disease states: therapeutic implications. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2004;4(12):1887–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1517/14712598.4.12.1887>
101. Nagai K, Koo Yuk Cheong D, Cao Le A, Tan DSY, Ooi JD, Gan P-Y. Neutralizing the Th1 effector cytokines, IFN- γ and TNF- α , attenuates established experimental autoimmune anti-myeloperoxidase glomerulonephritis. *Front Immunol* [Internet]. 2025;16(1589130):1589130. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2025.1589130>
102. Rosloniec EF, Latham K, Guedez YB. Paradoxical roles of IFN-gamma in models of Th1-mediated autoimmunity. *Arthritis Res* [Internet]. 2002;4(6):333–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/ar432>
103. Gao X, Tian Y, Liu Z-L, Li D, Liu J-J, Yu G-X, et al. Tick salivary protein Cystatin: structure, anti-inflammation and molecular mechanism. *Ticks Tick Borne Dis* [Internet]. 2024;15(2):102289. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2023.102289>
104. Schwarz A, Valdés JJ, Kotsyfakis M. The role of cystatins in tick physiology and blood feeding. *Ticks Tick Borne Dis* [Internet]. 2012;3(3):117–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2012.03.004>
105. Ochieng J, Chaudhuri G. Cystatin superfamily. *J Health Care Poor Underserved* [Internet]. 2010;21(1 Suppl):51–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1353/hpu.0.0257>

106. Wang Y, Yu X, Cao J, Zhou Y, Gong H, Zhang H, et al. Characterization of a secreted cystatin from the tick *Rhipicephalus haemaphysaloides*. *Exp Appl Acarol* [Internet]. 2015;67(2):289–98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10493-015-9946-8>
107. Mitrović A, Mirković B, Sosić I, Gobec S, Kos J. Inhibition of endopeptidase and exopeptidase activity of cathepsin B impairs extracellular matrix degradation and tumour invasion. *Biol Chem* [Internet]. 2016;397(2):165–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/hsz-2015-0236>
108. Anes E, Pires D, Mandal M, Azevedo-Pereira JM. Spatial localization of cathepsins: Implications in immune activation and resolution during infections. *Front Immunol* [Internet]. 2022;13:955407. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.955407>
109. Gao H, Zhang Z, Deng J, Song Y. Cathepsin S: molecular mechanisms in inflammatory and immunological processes. *Front Immunol* [Internet]. 2025;16:1600206. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2025.1600206>
110. Ibrahim ZA, El Ashmawy AA, Abd El-Naby NM, Ghoraba HM. Immunohistochemical expression of cathepsin L in atopic dermatitis and lichen planus. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2015;60(1):13–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5154.147779>
111. Wilkinson RDA, Williams R, Scott CJ, Burden RE. Cathepsin S: therapeutic, diagnostic, and prognostic potential. *Biol Chem* [Internet].

- 2015;396(8):867–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/hsz-2015-0114>
112. Dana D, Pathak SK. A review of small molecule inhibitors and functional probes of human cathepsin L. *Molecules* [Internet]. 2020;25(3):E698. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25030698>
113. Pishesha N, Harmand TJ, Ploegh HL. A guide to antigen processing and presentation. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2022;22(12):751–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-022-00707-2>
114. Bania J, Gatti E, Lelouard H, David A, Cappello F, Weber E, et al. Human cathepsin S, but not cathepsin L, degrades efficiently MHC class II-associated invariant chain in nonprofessional APCs. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2003;100(11):6664–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1131604100>
115. Elgueta R, Benson MJ, de Vries VC, Wasiuk A, Guo Y, Noelle RJ. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev* [Internet]. 2009;229(1):152–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-065X.2009.00782.x>
116. Sansom DM, Manzotti CN, Zheng Y. What's the difference between CD80 and CD86? *Trends Immunol* [Internet]. 2003;24(6):314–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1471-4906\(03\)00111-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1471-4906(03)00111-x)
117. Poloni C, Schonhofer C, Ivison S, Levings MK, Steiner TS, Cook L. T-cell activation-induced marker assays in health and disease. *Immunol Cell*

- Biol [Internet]. 2023;101(6):491–503. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/imcb.12636>
118. Luckheeram RV, Zhou R, Verma AD, Xia B. CD4⁺T cells: differentiation and functions. Clin Dev Immunol [Internet]. 2012;2012:925135. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/925135>
 119. Sun T, Wang F, Pan W, Wu Q, Wang J, Dai J. An immunosuppressive tick salivary gland protein DsCystatin interferes with toll-like receptor signaling by downregulating TRAF6. Front Immunol [Internet]. 2018;9:1245. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.01245>
 120. Hancock WW, Sayegh MH, Zheng XG, Peach R, Linsley PS, Turka LA. Costimulatory function and expression of CD40 ligand, CD80, and CD86 in vascularized murine cardiac allograft rejection. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1996;93(24):13967–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.93.24.13967>
 121. Nolan A, Weiden M, Kelly A, Hoshino Y, Hoshino S, Mehta N, et al. CD40 and CD80/86 act synergistically to regulate inflammation and mortality in polymicrobial sepsis. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2008;177(3):301–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200703-515OC>
 122. Vesely DL, Fish D, Shlomchik MJ, Kaplan DH, Bockenstedt LK. Langerhans cell deficiency impairs Ixodes scapularis suppression of Th1 responses in mice. Infect Immun [Internet]. 2009;77(5):1881–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00030-09>

123. Clark RA, Schlapbach C. TH9 cells in skin disorders. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2017;39(1):47–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-016-0607-8>
124. Peiser M. Role of Th17 cells in skin inflammation of allergic contact dermatitis. *Clin Dev Immunol* [Internet]. 2013;2013:261037. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/261037>
125. Horka H, Staudt V, Klein M, Taube C, Reuter S, Dehzad N, et al. The tick salivary protein sialostatin L inhibits the Th9-derived production of the asthma-promoting cytokine IL-9 and is effective in the prevention of experimental asthma. *J Immunol* [Internet]. 2012;188(6):2669–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1100529>
126. Klein M, Brühl T-J, Staudt V, Reuter S, Grebe N, Gerlitzki B, et al. Tick salivary sialostatin L represses the initiation of immune responses by targeting IRF4-dependent transcription in Murine mast cells. *J Immunol* [Internet]. 2015;195(2):621–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1401823>
127. Ma L, Xue H-B, Guan X-H, Shu C-M, Zhang J-H, Yu J. Possible pathogenic role of T helper type 9 cells and interleukin (IL)-9 in atopic dermatitis: Th9 cells and IL-9 in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2014;175(1):25–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12198>
128. Mansouri M, Mansouri P, Raze AA, Jadali Z. The potential role of Th17 lymphocytes in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol* [Internet].

- 2018;93(1):63–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186123>
129. Magister S, Kos J. Cystatins in immune system. J Cancer [Internet]. 2013;4(1):45–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7150/jca.5044>
130. Khatri V, Chauhan N, Kalyanasundaram R. Parasite cystatin: Immunomodulatory molecule with therapeutic activity against immune mediated disorders. Pathogens [Internet]. 2020;9(6):E431. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens9060431>
131. Parizi LF, Githaka NW, Acevedo C, Benavides U, Seixas A, Logullo C, et al. Sequence characterization and immunogenicity of cystatins from the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. Ticks Tick Borne Dis [Internet]. 2013;4(6):492–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2013.06.005>
132. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. Immunity [Internet]. 2000;12(2):121–7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80165-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80165-x)
133. Bhusal RP, Eaton JRO, Chowdhury ST, Power CA, Proudfoot AEI, Stone MJ, et al. Evasins: Tick salivary proteins that inhibit mammalian chemokines. Trends Biochem Sci [Internet]. 2020;45(2):108–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibs.2019.10.003>
134. Anderson JM, Moore IN, Nagata BM, Ribeiro JMC, Valenzuela JG, Sonenshine DE. Ticks, *Ixodes scapularis*, feed repeatedly on white-footed mice despite strong inflammatory response: An expanding paradigm for

- understanding tick-host interactions. *Front Immunol* [Internet]. 2017;8:1784. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.01784>
135. Moser B, Willimann K. Chemokines: role in inflammation and immune surveillance. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2004;63 Suppl 2(suppl_2):ii84–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.028316>
136. Frauenschuh A, Power CA, Déruaz M, Ferreira BR, Silva JS, Teixeira MM, et al. Molecular cloning and characterization of a highly selective chemokine-binding protein from the tick *Rhipicephalus sanguineus*. *J Biol Chem* [Internet]. 2007;282(37):27250–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M704706200>
137. Hayward J, Sanchez J, Perry A, Huang C, Rodriguez Valle M, Canals M, et al. Ticks from diverse genera encode chemokine-inhibitory evasin proteins. *J Biol Chem* [Internet]. 2017;292(38):15670–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M117.807255>
138. Hughes CE, Nibbs RJB. A guide to chemokines and their receptors. *FEBS J* [Internet]. 2018;285(16):2944–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/febs.14466>
139. Déruaz M, Frauenschuh A, Alessandri AL, Dias JM, Coelho FM, Russo RC, et al. Ticks produce highly selective chemokine binding proteins with antiinflammatory activity. *J Exp Med* [Internet]. 2008;205(9):2019–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20072689>
140. Copin J-C, da Silva RF, Fraga-Silva RA, Capettini L, Quintao S, Lenglet S, et al. Treatment with Evasin-3 reduces atherosclerotic

- vulnerability for ischemic stroke, but not brain injury in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. 2013;33(4):490–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2012.198>
141. Korbecki J, Barczak K, Gutowska I, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. CXCL1: Gene, promoter, regulation of expression, mRNA stability, regulation of activity in the intercellular space. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23(2):792. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23020792>
 142. Cambier S, Gouwy M, Proost P. The chemokines CXCL8 and CXCL12: molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2023;20(3):217–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41423-023-00974-6>
 143. Gerard C, Rollins BJ. Chemokines and disease. *Nat Immunol* [Internet]. 2001;2(2):108–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/84209>
 144. Raman D, Sobolik-Delmaire T, Richmond A. Chemokines in health and disease. *Exp Cell Res* [Internet]. 2011;317(5):575–89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.01.005>
 145. Castellani ML, Bhattacharya K, Tagen M, Kempuraj D, Perrella A, De Lutiis M, et al. Anti-chemokine therapy for inflammatory diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol* [Internet]. 2007;20(3):447–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/039463200702000303>

146. Ling MF, Luster AD. Novel approach to inhibiting chemokine function: Glutaminyl cyclase regulates CCL2 activity. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2011;3(9):510–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/emmm.201100161>
147. Pawlik K, Mika J. Targeting members of the chemokine family as a novel approach to treating neuropathic pain. *Molecules* [Internet]. 2023;28(15):5766. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules28155766>
148. Miyabe Y, Miyabe C, Iwai Y, Luster AD. Targeting the chemokine system in rheumatoid arthritis and vasculitis. *JMA J* [Internet]. 2020;3(3):182–92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31662/jmaj.2020-0019>
149. Russo RC, Alessandri AL, Garcia CC, Cordeiro BF, Pinho V, Cassali GD, et al. Therapeutic effects of evasin-1, a chemokine binding protein, in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2011;45(1):72–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2009-0406OC>
150. Braunersreuther V, Montecucco F, Pelli G, Galan K, Proudfoot AE, Belin A, et al. Treatment with the CC chemokine-binding protein Evasin-4 improves post-infarction myocardial injury and survival in mice. *Thromb Haemost* [Internet]. 2013;110(4):807–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1160/TH13-04-0297>
151. Montecucco F, Mach F, Lenglet S, Vonlaufen A, Gomes Quinderé AL, Pelli G, et al. Treatment with Evasin-3 abrogates neutrophil-mediated

- inflammation in mouse acute pancreatitis. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2014;44(10):940–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/eci.12327>
152. Naunton LJ, Mainali P, Stone MJ, Bhusal RP. Engineering tick evasins as multitarget chemokine Inhibitors—A biomimetic approach to tackling the complexity of the immune system. *Acc Chem Res* [Internet]. 2026;59(3):487–500. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.accounts.5c00793>
153. Déruaz M, Bonvin P, Severin IC, Johnson Z, Krohn S, Power CA, et al. Evasin-4, a tick-derived chemokine-binding protein with broad selectivity can be modified for use in preclinical disease models. *FEBS J* [Internet]. 2013;280(19):4876–87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/febs.12463>
154. Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem J* [Internet]. 1996;318 (Pt 1)(1):1–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1042/bj3180001>
155. Beaufays J, Adam B, Decrem Y, Prévôt P-P, Santini S, Brasseur R, et al. *Ixodes ricinus* tick lipocalins: identification, cloning, phylogenetic analysis and biochemical characterization. *PLoS One* [Internet]. 2008;3(12):e3941. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0003941>
156. Fu Z, Akula S, Olsson A-K, Kervinen J, Hellman L. Mast cells and basophils in the defense against ectoparasites: Efficient degradation of parasite anticoagulants by the connective tissue mast cell chymases. *Int J*

- Mol Sci [Internet]. 2021;22(23):12627. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms222312627>
157. Pejler G, Rönnberg E, Waern I, Wernersson S. Mast cell proteases: multifaceted regulators of inflammatory disease. Blood [Internet]. 2010;115(24):4981–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-01-257287>
 158. Borriello F, Granata F, Marone G. Basophils and skin disorders. J Invest Dermatol [Internet]. 2014;134(5):1202–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2014.16>
 159. Veríssimo CJ, Bechara GH, Mukai LS, Otsuk IP, Arcaro JRP. Mast cell counts correlate with *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* tick load in different cattle breeds. Braz J Vet Pathol. 2008;1(2):81-87.
 160. Wada T, Ishiwata K, Koseki H, Ishikura T, Ugajin T, Ohnuma N, et al. Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks. J Clin Invest [Internet]. 2010;120(8):2867–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI42680>
 161. Yoshikawa S, Miyake K, Kamiya A, Karasuyama H. The role of basophils in acquired protective immunity to tick infestation. Parasite Immunol [Internet]. 2021;43(5):e12804. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/pim.12804>
 162. Paesen GC, Adams PL, Nuttall PA, Stuart DL. Tick histamine-binding proteins: lipocalins with a second binding cavity.

- Biochim Biophys Acta [Internet]. 2000;1482(1–2):92–101.
Disponibile en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0167-4838\(00\)00168-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0167-4838(00)00168-0)
163. Sangamnatdej S, Paesen GC, Slovak M, Nuttall PA. A high affinity serotonin- and histamine-binding lipocalin from tick saliva: A tick serotonin- and histamine-binding protein. Insect Mol Biol [Internet]. 2002;11(1):79–86. Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.0962-1075.2001.00311.x>
164. Linton S, Hossenbaccus L, Ellis AK. Evidence-based use of antihistamines for treatment of allergic conditions. Ann Allergy Asthma Immunol [Internet]. 2023;131(4):412–20. Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2023.07.019>
165. Thangam EB, Jemima EA, Singh H, Baig MS, Khan M, Mathias CB, et al. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: The hunt for new therapeutic targets. Front Immunol [Internet]. 2018;9:1873. Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.01873>
166. Lindskog M. Histamine receptors in the cross-talk between periphery and brain. Int J Neuropsychopharmacol [Internet]. 2017;20(5):400–2. Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyx018>
167. Kou E, Zhang X, Dong B, Wang B, Zhu Y. Combination of H1 and H2 histamine receptor antagonists: Current knowledge and perspectives of a classic treatment strategy. Life (Basel) [Internet].

- 2024;14(2):164. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.3390/life14020164>
168. Obara I, Telezhkin V, Alrashdi I, Chazot PL. Histamine, histamine receptors, and neuropathic pain relief. Br J Pharmacol [Internet]. 2020;177(3):580–99. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1111/bph.14696>
169. Neelakanta G, Sultana H, Sonenshine DE, Andersen JF. Identification and characterization of a histamine-binding lipocalin-like molecule from the relapsing fever tick *Ornithodoros turicata*: *O. turicata salivary lipocalin*. Insect Mol Biol [Internet]. 2018;27(2):177–87. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1111/imb.12362>
170. Dai J, Narasimhan S, Zhang L, Liu L, Wang P, Fikrig E. Tick histamine release factor is critical for *Ixodes scapularis* engorgement and transmission of the lyme disease agent. PLoS Pathog [Internet]. 2010;6(11):e1001205. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1001205>
171. van Essen MF, Schlagwein N, van den Hoven EMP, van Gijlswijk-Janssen DJ, Lubbers R, van den Bos RM, et al. Initial properdin binding contributes to alternative pathway activation at the surface of viable and necrotic cells. Eur J Immunol [Internet]. 2022;52(4):597–608. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1002/eji.202149259>

172. Lammerts RGM, Talsma DT, Dam WA, Daha MR, Seelen MAJ, Berger SP, et al. Properdin pattern recognition on proximal tubular cells is heparan sulfate/syndecan-1 but not C3b dependent and can be blocked by tick protein Salp20. *Front Immunol* [Internet]. 2020;11:1643. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01643>
173. Couvreur B, Beaufays J, Charon C, Lahaye K, Gensale F, Denis V, et al. Variability and action mechanism of a family of anticomplement proteins in *Ixodes ricinus*. *PLoS One* [Internet]. 2008;3(1):e1400. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0001400>
174. Roversi P, Ryffel B, Togbe D, Maillet I, Teixeira M, Ahmat N, et al. Bifunctional lipocalin ameliorates murine immune complex-induced acute lung injury. *J Biol Chem* [Internet]. 2013;288(26):18789–802. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M112.420331>
175. Shangguan W, Li X, Wang Y, Huang Z, Dong Y, Feng M, et al. Design and biological evaluation of the long-acting C5-inhibited *Ornithodoros moubata* Complement Inhibitor (OmCI) modified with fatty acid. *Bioconjug Chem* [Internet]. 2024;35(5):653–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.4c00126>
176. Yanase Y, Matsubara D, Takahagi S, Tanaka A, Ozawa K, Hide M. Basophil characteristics as a marker of the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria in relation to the coagulation and complement systems. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(12):10320. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms241210320>

177. Kusakabe J, Hata K, Tajima T, Miyauchi H, Zhao X, Kageyama S, et al. Properdin inhibition ameliorates hepatic ischemia/reperfusion injury without interfering with liver regeneration in mice. *Front Immunol* [Internet]. 2023;14:1174243. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1174243>
178. Gullipalli D, Zhang F, Sato S, Ueda Y, Kimura Y, Golla M, et al. Antibody inhibition of properdin prevents complement-mediated intravascular and extravascular hemolysis. *J Immunol* [Internet]. 2018;201(3):1021–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1800384>
179. Caughey GH. Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense. *Immunol Rev* [Internet]. 2007;217(1):141–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-065X.2007.00509.x>
180. Raptis SZ, Shapiro SD, Simmons PM, Cheng AM, Pham CTN. Serine protease cathepsin G regulates adhesion-dependent neutrophil effector functions by modulating integrin clustering. *Immunity* [Internet]. 2005;22(6):679–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2005.03.015>
181. Santambrogio L, Berendam SJ, Engelhard VH. The antigen processing and presentation machinery in lymphatic endothelial cells. *Front Immunol* [Internet]. 2019;10:1033. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.01033>
182. Blisnick AA, Šimo L, Grillon C, Fasani F, Brûlé S, Le Bonniec B, et al. The immunomodulatory effect of IrSPI, a tick salivary gland Serine

- protease inhibitor involved in *Ixodes ricinus* tick feeding. *Vaccines* (Basel) [Internet]. 2019;7(4):E148. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines7040148>
183. Ngai P, McCormick S, Small C, Zhang X, Zganiacz A, Aoki N, et al. Gamma interferon responses of CD4 and CD8 T-cell subsets are quantitatively different and independent of each other during pulmonary *Mycobacterium bovis* BCG infection. *Infect Immun* [Internet]. 2007;75(5):2244–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00024-07>
184. Casanova J-L, MacMicking JD, Nathan CF. Interferon- γ and infectious diseases: Lessons and prospects. *Science* [Internet]. 2024;384(6693):eadl2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/science.adl2016>
185. Pandey S, Kant S, Khawary M, Tripathi D. Macrophages in microbial pathogenesis: Commonalities of defense evasion mechanisms. *Infect Immun* [Internet]. 2022;90(5):e0029121. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00291-21>
186. Barratt-Due A, Thorgersen EB, Egge K, Pischke S, Sokolov A, Hellerud BC, et al. Combined inhibition of complement C5 and CD14 markedly attenuates inflammation, thrombogenicity, and hemodynamic changes in porcine sepsis. *J Immunol* [Internet]. 2013;191(2):819–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1201909>
187. Amara U, Rittirsch D, Flierl M, Bruckner U, Klos A, Gebhard F, et al. Interaction between the coagulation and complement system. *Adv Exp Med*

- Biol [Internet]. 2008;632:71–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-78952-1_6
188. Jmel MA, Voet H, Araújo RN, Tirloni L, Sá-Nunes A, Kotsyfakis M. Tick salivary Kunitz-type inhibitors: Targeting host hemostasis and immunity to mediate successful blood feeding. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(2):1556. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24021556>
 189. Corral-Rodríguez MA, Macedo-Ribeiro S, Barbosa Pereira PJ, Fuentes-Prior P. Tick-derived Kunitz-type inhibitors as antihemostatic factors. *Insect Biochem Mol Biol* [Internet]. 2009;39(9):579–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ibmb.2009.07.003>
 190. Franco PF, Silva NCS, Fazito do Vale V, Abreu JF, Santos VC, Gontijo NF, et al. Inhibition of the classical pathway of the complement system by saliva of *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae). *Exp Parasitol* [Internet]. 2016;164:91–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exppara.2016.03.002>
 191. Lv B-J, Lindholt JS, Wang J, Cheng X, Shi G-P. Plasma levels of cathepsins L, K, and V and risks of abdominal aortic aneurysms: a randomized population-based study. *Atherosclerosis* [Internet]. 2013;230(1):100–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.018>

192. Varga P, Biró E, Berkes A, Lakatos E, Szikszay E, Prohászka Z, et al.
Use of complement C5-inhibitor eculizumab in patients with infection-associated hemolytic uremic syndrome - a case-series report. BMC Pediatr [Internet]. 2025;25(1):181. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-025-05546-3>