

## VI. VACUNAS CONTRA LA CISTICERCOSIS

EDDA SCIUTTO, GLADIS FRAGOSO  
Y CARLOS LARRALDE

LA VACUNACIÓN es una de las medidas biotecnológicas más promisorias para el control de las enfermedades infecciosas. Su uso en humanos se ha circunscrito principalmente a la prevención de algunas infecciones virales (*i. e.*, viruela, polio, influenza...) y de aquellas en las que el mecanismo patogénico es mediado por productos solubles, como el tétanos y la difteria. Mucho menos exitosa ha resultado la vacunación en la prevención de infecciones humanas causadas por protozoarios parásitos, como la malaria, la leishmaniasis y la tripanosomiasis, que afectan frecuente y gravemente a millones de individuos, y muy a pesar de los múltiples y millonarios esfuerzos que se han realizado para el desarrollo de vacunas en su contra (Tongren *et al.*, 2004). En contraste, en infecciones parasitarias causadas por cestodos en humanos, la situación parece excepcionalmente diferente y sugiere que algunas vacunas pueden ser efectivas (Harrison *et al.*, 2005; Johnson *et al.*, 1989; Kwa y Liew, 1977; Molinari *et al.*, 1997; Sciutto *et al.*, 1990).

### VI.1. INMUNIDAD Y CISTICERCOSIS POR *TAENIA SOLIUM*

La infección por *Taenia solium* en humanos y cerdos muestra signos de ser vulnerable a la intervención inmunológica. Es especialmente notable que el cisticercos se encuentra frecuentemente destruido aun sin mediar ningún tipo de intervención terapéutica.

En estudios epidemiológicos de comunidades rurales, realizados utilizando tomografía axial computarizada (TAC), en la gran mayoría de los casos en donde se distingue la presencia de una lesión compatible con cisticercos en el sistema nervioso central (>90%), los parásitos se detectan calcificados, habiendo ocurrido su destrucción sin asociarse a sintomatología reconocida por el hospedero. Esta capacidad de destruir el parásito no parece depender sólo de los años

de evolución de la infección, ya que también en niños la mayor parte de los cisticercos están calcificados (Fleury *et al.*, 2003; Sáenz *et al.*). Por otro lado, en cerdos desafiados experimentalmente y mantenidos en condiciones controladas de alimentación y limpieza, los parásitos comienzan a detectarse destruidos meses después del desafío hasta que, aproximadamente al año, todos o la gran mayoría de ellos están calcificados en las masas musculares (Aluja *et al.*, 1999). En cambio, en el SNC de los cerdos los cisticercos se mantienen vesiculares, aparentemente ilesos aun después del año del desafío (Aluja *et al.*, 2005). Quizás los cisticercos situados en el cerebro requieran de más tiempo para ser destruidos que los situados en músculo esquelético.

Algunas observaciones inmunológicas también sugieren la relevancia de la respuesta inmune en la evolución de la infección por *T. solium*. Si bien no se puede descartar que el propio parásito tenga un reloj biológico interno que determine su muerte, las diferencias en el tipo de respuesta inmune de los individuos que destruyen al parásito respecto a los que no pueden dañarlo sustentan la participación del sistema inmune del hospedero (Chavarría *et al.*, 2003). Así, las diferencias entre la cisticercosis humana y porcina van aparejadas a diferencias inmunológicas a nivel sistémico entre las que destacan, en el cerdo, la presencia de linfocitos T maduros CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (Pescovitz *et al.*, 1985; Saalmuller *et al.*, 1987), y el elevado porcentaje de células T  $\gamma\delta$  con un fenotipo CD2<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>, CD2<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> y CD2<sup>-</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup> (Yang y Parkhouse, 1996). En humanos, en cambio, se distingue claramente una respuesta sistémica específica de tipo TH2 asociada a la neurocisticercosis calcificada, mientras la neurocisticercosis sintomática se asocia a una respuesta específica sistémica deprimida, como se describe en el capítulo sobre la respuesta inmune asociada a la NC (Chavarría *et al.*, 2003; Molinari *et al.*, 1993).

Evidencias adicionales señalan la existencia de inmunidad adquirida y de protección temporal inducida por la primoinfección, las que también apoyan las expectativas de efectividad de la vacunación contra la cisticercosis causada por la *T. solium* (Aluja *et al.*, 1999; Sciutto *et al.*, 1995). No resulta entonces sorprendente el éxito obtenido con diferentes inmunógenos en inhibir la instalación de los cisticercos de la *T. solium* o en promover la destrucción de aquellos que logran instalarse.

## VI.2. DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA LA CISTICERCOSIS PORCINA

Diferentes antígenos del parásito, provenientes de las distintas fases de su desarrollo, y desde extractos totales de oncosferas o de cisticercos, antígenos del líquido vesicular de cisticercos, antígenos semipurificados y recombinantes, hasta antígenos provenientes de otros cestodos (*Taenia crassiceps*, *Taenia saginata*, *Taenia ovis*), han demostrado reducir la tasa de infección y la carga parasitaria en los cerdos vacunados y desafiados en condiciones experimentales (cuadro VI.1).

La primera vacuna reportada efectiva contra la cisticercosis porcina en México consistió en un extracto total de antígenos de cisticercos de *T. solium* extraídos de cerdos infectados (Molinari *et al.*, 1983). En investigaciones ulteriores se buscaron identificar, aislar y producir los antígenos responsables de la protección inmunológica, con el fin de eliminar componentes irrelevantes y potencialmente patógenos, así como para estabilizar y uniformar la actividad inmunogénica. El análisis de la representatividad de los antígenos vacunales en la población de tenias en la región o en el mundo apenas se inicia en forma sistemática, y cabe esperar antígenos vacunales cruzados entre distintas especies de tenias (Sciutto *et al.*, 1990) y aun entre cestodos (Harrison *et al.*, 2005), como ocurre con los antígenos de diagnóstico (Manoutcharian *et al.*, 1996). Este aspecto es de relevancia considerando las diferencias genéticas que se han reportado entre cisticercos recuperados de cerdos en distintas regiones del país y del mundo (Maravilla *et al.*, 2003; Vega *et al.*, 2003).

Entre los candidatos vacunales contra *T. solium* figuran los originalmente identificados de interés para la prevención de otras enfermedades causadas por cestodos cercanamente relacionados a la *T. solium*. De esta manera, se han identificado antígenos de *T. ovis*, así como de *T. saginata*. Los primeros fueron evaluados en condiciones experimentales en contra de la cisticercosis porcina con resultados promisorios (Larralde *et al.*, 1989; Nascimento *et al.*, 1995). El antígeno HP6, originalmente aislado de *Taenia saginata*, y capaz de inducir altos niveles de protección en contra de la cisticercosis en vacas, ha demostrado estar presente en cisticercos de *Taenia solium* (Harrison *et al.*, 2005) y proteger en contra de la cisticercosis murina por *Taenia crassiceps* (Rosas *et al.*, 2002). Los péptidos KETc1, KETc12 y KETc7 originalmente aislados de *Taenia crassiceps*

CUADRO VI.1.1. Identificación de antígenos protectores en contra de la cisticercosis por *Taenia solium*

<i>Antígeno</i>	<i>Eficiencia de protección (experimental)</i>	<i>Ref.</i>	<i>Eficiencia de protección (campo)</i>	<i>Ref.</i>
Extracto total	82.1	(Molinari <i>et al.</i> , 1993)	82%* (s. d.)	(Molinari <i>et al.</i> , 1997)
• De cisticercos	53.1-58.2	(Sciutto <i>et al.</i> , 1995)		
	50	(Manoutcharian <i>et al.</i> , 1996)		
• De oncosferas	91.7-96.7	(Plancarte <i>et al.</i> , 1999)		
Antígenos purificados	94.7	(Pathak y Gaur, 1990)		
• De cisticercos	64.5	(Nascimento <i>et al.</i> , 1995)		
	96.6- 97.8	(Manoutcharian <i>et al.</i> , 1996)		
	s. d.	(Kumar <i>et al.</i> , 1987)		
Antígenos recom- binantes y sintéticos	31-84	(Manoutcharian <i>et al.</i> , 1996)	50% (97.2%)	(Huerta <i>et al.</i> , 2001)
	91.7-92.1	(Sciutto <i>et al.</i> , 1995)		
	0-94	(Toledo <i>et al.</i> , 1999)		
	100	(Flisser <i>et al.</i> , 2004)		
	95.1	(Manoutcharian <i>et al.</i> , 2004)		
	85-91	(Gou <i>et al.</i> , 2004)		
Vacunación ADN (Ag:cC1)	73.3	(Wang <i>et al.</i> , 2003)		
Vacunación oral		(Manoutcharian <i>et al.</i> , 2004)		

\* Protección expresada en función de la reducción de cisticercosis detectada por inspección de lenguas (protección expresada en términos de la reducción de la cantidad de parásitos instalados según inspección de cerdos en necropsias).

fueron identificados en *Taenia solium* (Toledo *et al.*, 1999 y 2001) y resultaron protectores en contra de la cisticercosis murina y porcina en condiciones naturales de transmisión (Huerta *et al.*, 2001).

### VI.3. VACUNACIÓN EN CONDICIONES NATURALES DE TRANSMISIÓN: CONSIDERACIONES

Ahora bien, para que un antígeno(s) ascienda de “candidato para vacuna” al estatus de “vacuna” requiere ser demostradamente efectivo en prevenir la enfermedad naturalmente adquirida en condiciones realistas. No basta que el antígeno(s) sea efectivo en condiciones experimentales altamente controladas, utilizando cerdos de una misma raza, edad y sexo, sanos y bien nutridos, y desafiándolos experimentalmente una sola vez, con huevos procedentes de una misma tenia. Las condiciones realistas en el campo difieren en todas las variables mencionadas, con implicaciones de enorme trascendencia para la probabilidad de infección y de reacción inmune competente. En el campo, los cerdos son extremadamente heterogéneos genéticamente y están, además, mal alimentados, estresados (figura VI.1) y expuestos a otras enfermedades, sometidos



FIGURA VI.1. Aspecto de cerdos criados en condiciones rústicas, en donde destaca la gran heterogeneidad genética de los mismos. (Cortesía del maestro Julio Morales.)

dos a erráticos programas oficiales de vacunación obligatorios contra otras infecciones, y también están expuestos a ingerir huevos de tenia en múltiples ocasiones y cantidades variables, probablemente procedentes de diferentes tenias: un conjunto de circunstancias imposibles de reproducir de manera experimental y claramente relacionadas con la efectividad de la respuesta del sistema inmune y de cualquier intervención biotecnológica que no sea de gran y sostenida efectividad.

Es entonces crucial el diseño con que se evalúa la efectividad de una vacuna. Las variables a considerar son múltiples, entre ellas se distinguen: la edad de los cerdos a incluir en el estudio —se debe seleccionar una edad adecuada que minimice el riesgo de infección previo a la vacuna pero que asegure la inmunocompetencia del hospedero; en este sentido se ha determinado la baja respuesta inmune específica inducida antes de los dos meses de edad (Huerta *et al.*, 2000)—, la composición genética de la población a vacunar —se ha observado diferencias en la eficiencia de vacunación en cerdos provenientes de diferentes sementales (Sciutto *et al.*, 2003)—, posibles circunstancias biológicas que modifiquen la eficiencia de la vacunación, como el estado de castración o preñez —ambas variables asociadas con un aumento a la susceptibilidad a la infección (Morales *et al.*, 2002)—, así como el régimen de crianza —existen notables diferencias en el riesgo de infección entre cerdos confinados medioconfinados, y deambulantes (Morales *et al.*, 2002)—. Con todo lo anterior debidamente balanceado, en los grupos de cerdos incluidos en el estudio para la evaluación de la eficiencia de la vacunación (vacunados y no vacunados), los efectos críticos a evaluar son: *a*) la diferencia en la prevalencia de la cisticercosis en cerdos vacunados respecto a la prevalencia en cerdos no vacunados; *b*) la diferencia en el número de parásitos encontrados en los cerdos vacunados y en los no vacunados, y *c*) el efecto de la vacunación en los parásitos instalados en los cerdos vacunados y no vacunados. La prevalencia se puede estimar de dos maneras, las que difieren en precisión y factibilidad: por autopsia y por inspección de lengua. Las autopsias, que examinan microscópicamente la totalidad de las masas musculares de cada uno de los cerdos, disecados centímetro a centímetro, con la corroboración microscópica, proveen desde luego los estimados más precisos de la prevalencia en cada grupo y de la carga parasitaria e integridad de los parásitos en cada cerdo. Sin embargo, estos estudios no pueden llevarse a cabo en números grandes de cerdos ni resulta factible improvisar en el sitio rural cuando los dueños de los cerdos deciden sacrificar al animal. La inspec-

ción de lengua en cerdos vivos, en busca del cisticerco subepitelial, aunque no es una intervención sencilla, sí es más factible de realizar y programar en números grandes de cerdos que las autopsias completas. La principal limitante de la inspección de lengua es la subestimación de la prevalencia y poco o nada dice de la carga parasitaria (González *et al.*, 1990; Quiroz, 2002; Sciutto *et al.*, 1998; Viljoen, 1937). Una transacción razonable entre ambas formas de estimar la efectividad sería combinar la inspección de lenguas de todos o casi todos los cerdos incluidos en el diseño con las autopsias de un subgrupo reducido de los cerdos vacunados y no vacunados y así constatar los efectos de la vacuna, suplementando con la precisión de las autopsias a la facilidad relativa de la inspección de lengua.

#### VI.4. LA VACUNA S3Pvac Y SU EFICIENCIA EN CONDICIONES NATURALES DE TRANSMISIÓN

Sólo uno de los candidatos a vacuna anticisticercosis porcina ha sido evaluado críticamente y en las condiciones realistas de la enfermedad naturalmente adquirida por los cerdos rústicos en localidades rurales altamente endémicas de México. Esta vacuna, constituida por tres péptidos producidos en forma sintética (S3Pvac), es a la fecha la única vacuna compuesta por antígenos definidos y validada en campo mexicano, con la certificación correspondiente de las autoridades de Salud Animal de México. S3Pvac es propiedad de la Universidad Nacional Autónoma de México y su producción, distribución y disponibilidad en el mercado se planea a corto plazo con la participación de Laboratorios Silanes, un laboratorio nacional. Los tres péptidos, constituidos de 8, 12 y 18 aminoácidos, han sido identificados con base en su capacidad protectora en un modelo de cisticercosis experimental en ratones causada por *T. crassiceps*. Se ha demostrado que estas secuencias pertenecen a antígenos nativos presentes en las diferentes fases del parásito homólogo y de la *T. solium* en diferentes estructuras de los mismos, de modo que representan diferentes blancos en el parásito en los que se puede provocar daño a través de la respuesta inmune inducida. Esta vacuna se ha evaluado en campo en comunidades del estado de Puebla (Huerta *et al.*, 2001), y ha sido reevaluada más recientemente en otra comunidad del estado de Morelos (Sciutto *et al.*, en prensa). En la primera evaluación de la vacuna, se registró en todos los cerdos incluidos en el estudio la cantidad

total de cisticercos recuperados de cada uno de los que se encontraron infectados. Así, como se observa en el cuadro VI.2, la vacunación redujo en un 50% el número de cerdos infectados y en un 98% la cantidad de parásitos instalados y, por lo tanto, la cantidad de cisticercos potencialmente capaces de transformarse en tenias. En la reevaluación de la vacuna se registró el diagnóstico por inspección en lengua y sólo una fracción de los cerdos incluidos en el estudio fue sometida a inspección por necropsia (cuadro VI.2). La eficiencia de S3Pvac en prevenir la cisticercosis adquirida naturalmente ha quedado claramente demostrada.

S3Pvac ha demostrado, además, tener propiedades terapéuticas (Aluja *et al.*, 2005). La inmunización con S3Pvac de cerdos experimentalmente infectados redujo del 94 al 38% el porcentaje de cisticercos vesiculares, observándose que del 95 al 100% de los parásitos en cuatro de los cinco cerdos tratados los cisticercos se encontraban calcificados (véanse las figuras del capítulo IV). Sus propiedades terapéuticas y preventivas señalan el interés adicional de S3Pvac para utilizarla en el control de la teniasis/cisticercosis.

Respecto a la respuesta inmune inducida por vacunación con S3Pvac capaz de controlar la instalación así como el desarrollo de los cisticercos, quedan aún muchos aspectos por explorar. La protección induce un aumento de los niveles de anticuerpos específicos contra los antígenos vacunales —aunque no se ha demostrado la capacidad de los mismos de dañar al parásito (Díaz *et al.*, 2003)— y promueve una respuesta proliferativa celular específica con la producción de citocinas inflamatorias que podrían participar en controlar la instalación así como el desarrollo del parásito —aspectos cuya relevancia biológica queda aún por explorar (Díaz *et al.*, 2003).

CUADRO VI.2. *Capacidad protectora de la S3Pvac evaluada en campo en condiciones naturales de transmisión*

<i>Comunidad</i>	<i>Número de cerdos incluidos</i>	<i>Porcentaje de protección</i>
Huatlatlauca, Tepetzintla, estado de Puebla	240	50% 97% (66 565/1 364)*
Cuentepec, estado de Morelos	166	70% 100% (29 /0)**

\* Número total de cisticercos recuperados en 120 cerdos controles y 120 cerdos vacunados.

\*\* Número total de cisticercos recuperados en un total de 20 cerdos controles y 20 cerdos vacunados.



### VI.5. ALTERNATIVAS PARA LA PRODUCCIÓN DE UNA VACUNA DE APLICACIÓN MASIVA

Una vez evaluada la capacidad protectora de un inmunógeno en condiciones naturales de transmisión, es necesario considerar la factibilidad de su producción y uso. En este sentido, la producción controlada de antígenos totales o purificados a partir del parásito presenta serias dificultades: la reproducibilidad del rendimiento de la extracción de los antígenos está limitada por las diferencias entre lotes de parásitos y por la irregular disponibilidad de los mismos, dado que no pueden establecerse los cisticercos de *Taenia solium* más que en los hospederos naturales. En cambio, los antígenos recombinantes y los sintéticos pueden producirse sistemáticamente en condiciones controladas y en forma masiva. Es posible que S3Pvac sea superada a muy corto plazo utilizando los mismos péptidos vacunales pero ahora expresados en otros sistemas que permitan aumentar su eficiencia y reducir de manera importante su costo de producción. Ejemplos de éstos son los fagos filamentosos, que administrados por vía sistémica u oral ya han demostrado alta efectividad contra la cisticercosis porcina, al menos en condiciones experimentales de evaluación (Manoutcharian *et al.*, 2004). También parecen ser buenas las perspectivas de éstos en la vacunación por ADN, al menos en condiciones experimentales (Solís, 2005; Wang *et al.*, 2003).

### VI.6. POSIBILIDADES DE VACUNACIÓN CONTRA LA CISTICERCOSIS EN HUMANOS

Diferentes evidencias sustentan las posibilidades realistas de vacunación contra la cisticercosis humana, en particular contra las formas graves de la cisticercosis. Entre estas evidencias figura la muy baja frecuencia de casos de neurocisticercosis sintomática en comunidades endémicas en donde se ha identificado del 9 al 10% de la población con imágenes compatibles con neurocisticercosis (Fleury *et al.*, 2003), y a más del 90% con huellas inmunológicas compatibles con contactos previos con antígenos parasitarios (Chavarría *et al.*, 2003). Estas observaciones permiten considerar que el contacto con el parásito podría generar un cierto grado de inmunidad capaz de proteger al individuo contra formas sintomáticas de la NC, pudiendo entonces la vacunación de poblaciones endé-

micas aumentar la inmunidad de la población y proteger contra las formas graves de la enfermedad. Las posibilidades de vacunación en humanos aumentan si consideramos las nuevas formas próximamente disponibles de vacunas que implican una producción controlada con bajas posibilidades de efectos colaterales no deseados y nuevas alternativas de paliación menos invasivas y de bajo costo, como lo constituye la vacunación oral.

#### VI.7. OTRAS CONSIDERACIONES: COSTOS, ADYUVANTES, PRESENTACIÓN, DOSIS Y VÍAS

Otro aspecto a considerar son los costos de producción de la vacuna, que pueden abatirse empleando estrategias adicionales como el uso de adyuvantes y formas de presentación de los antígenos vacunales que puedan potenciar la inmunogenicidad de la vacuna, con una consecuente reducción del número y cantidad de las dosis, así como contemplar formas alternativas en las vías de administración de la vacuna.

Finalmente, la aplicación de la vacuna requiere de la aprobación del compuesto biológico por parte de las autoridades sanitarias, así como del cumplimiento de los requisitos de inocuidad para su uso. Estas fases deben considerarse con el fin de que las posibles vacunas puedan aplicarse en campañas de control.

A pesar del optimismo que prevalece por las consideraciones mencionadas, cabe señalar —como se describe más ampliamente en el capítulo VII— que una parasitosis compleja requiere de intervenciones complejas, y posiblemente regionalizadas, para ser controlada y lograr el sostén de su aplicación.

#### REFERENCIAS

- Aluja, A. S. de, A. N. Villalobos, A. Plancarte, L. F. Rodarte, M. Hernández, C. Zamora y E. Sciutto (1999), “*Taenia solium* cysticercosis: immunity in pigs induced by primary infection”, *Veterinary Parasitology* 81(2): 129-135.
- Aluja, A. S. de, N. Villalobos, G. Nava, A. Toledo, J. J. Martínez, A. Plancarte, L. F. Rodarte, G. Frago y E. Sciutto (2005), “Therapeutic capacity of the synthetic peptide-based vaccine against *Taenia solium* cysticercosis in pigs”, *Vaccine* 23(31):4062-4069.

- Chavarría, A., B. Roger, G. Fragoso, G. Tapia, A. Fleury, M. Dumas, A. Dessein, C. Larralde y E. Sciuotto (2003), "TH2 profile in asymptomatic *Taenia solium* human neurocysticercosis", *Microbes and Infection* 5(12): 1109-1115.
- Chavarría, A., A. Fleury, R. Bobes, J. Morales, G. Fragoso y E. Sciuotto (2006), "A depressed peripheral cellular immune response is related with symptomatic neurocysticercosis", *Microbes and Infection* 8(4): 1082-1089.
- Díaz, M. A., N. Villalobos, A. S. de Aluja, G. Rosas, E. Gómez-Conde, P. Hernández, C. Larralde, E. Sciuotto y G. Fragoso (2003), "Th1 and Th2 indices of the immune response in pigs vaccinated against *Taenia solium* cysticercosis suggest various host immune strategies against the parasite", *Veterinary Immunology and Immunopathology* 93(3-4): 81-90.
- Fleury, A., T. Gómez, I. Álvarez, D. Meza, M. Huerta, A. Chavarría, R. A. Carrillo-Mezo, C. Lloyd, A. Dessein, P. M. Preux, M. Dumas, C. Larralde, E. Sciuotto y G. Fragoso (2003), "High prevalence of calcified silent neurocysticercosis in a rural village of Mexico", *Neuroepidemiology* 22(2): 139-145.
- Flisser, A., C. G. Gauci, A. Zoli, J. Martínez-Ocaña, A. Garza-Rodríguez, J. L. Domínguez-Alpizar, P. Maravilla, R. Rodríguez-Canul, G. Ávila, L. Aguilar-Vega, C. Kyngdon, S. Geerts y M. W. Lightowers (2004), "Induction of protection against porcine cysticercosis by vaccination with recombinant oncosphere antigens", *Infection and Immunity* 72(9): 5292-5297.
- González, A. E., V. Cama, R. H. Gilman, V. C. Tsang, J. B. Pilcher, A. Chavera, M. Castro, T. Montenegro, M. Verástegui, E. Miranda y H. Bazalar (1990), "Prevalence and comparison of serologic assays, necropsy, and tongue examination for the diagnosis of porcine cysticercosis in Peru", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 43(2): 194-199.
- González, A. E., C. Gavidia, N. Falcón, T. Bernal, M. Verástegui, H. H. García, R. H. Gilman y V. C. Tsang, Cysticercosis Working Group in Peru (2001), "Protection of pigs with cysticercosis from further infections after treatment with oxfendazole", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 65(1): 15-18.
- Guo, Y. J., S. H. Sun, Y. Zhang, Z. H. Chen, K. Y. Wang, L. Huang, S. Zhang, H. Y. Zhang, Q. M. Wang, D. Wu y W. J. Zhu (2004), "Protection of pigs against *Taenia solium* cysticercosis using recombinant antigen or in combination with DNA vaccine", *Vaccine* 22(29-30): 3841-3847.
- Harrison, L. J., T. Garate, D. M. Bryce, L. M. González, M. Foster-Cuevas, L. W. Wamae, J. A. Onyango-Abuje y R. M. Parkhouse (2005), "Ag-ELISA and

- PCR for monitoring the vaccination of cattle against *Taenia saginata* cysticercosis using an oncospherical adhesion protein (HP6) with surface and secreted localization”, *Tropical Animal Health and Production* 37(2):103-120.
- Huerta, M., E. Sciutto, G. García, N. Villalobos, M. Hernández, G. Fragoso, J. Díaz, A. Díaz, R. Ramírez, S. Luna, J. García, E. Aguilar, S. Espinoza, G. Castilla, J. R. Bobadilla, R. Ávila, M. V. José, C. Larralde y A. S. de Aluja (2000), “Vaccination against *Taenia solium* cysticercosis in underfed rustic pigs of Mexico: roles of age, genetic background and antibody response”, *Veterinary Parasitology* 90(3):209-219.
- Huerta, M., A. S. de Aluja, G. Fragoso, A. Toledo, N. Villalobos, M. Hernández, G. Gevorkian, G. Acero, A. Díaz, I. Álvarez, R. Ávila, C. Beltrán, G. García, J. J. Martínez, C. Larralde y E. Sciutto (2001), “Synthetic peptide vaccine against *Taenia solium* pig cysticercosis: successful vaccination in a controlled field trial in rural Mexico”, *Vaccine* 20(1-2):262-266.
- Johnson, K. S., G. B. Harrison, M. W. Lightowlers, K. L. O’Hoy, W. G. Cogle, R. P. Dempster, S. B. Lawrence, J. G. Vinton, D. D. Heath y M. D. Rickard (1989), “Vaccination against ovine cysticercosis using a defined recombinant antigen”, *Nature* 338(6216):585-587.
- Kumar, D., S. N. S. Gaur y K. M. L. Pathak (1987), “Immunization of pigs against the cysticercus of *Taenia solium* using fractionated first and second peaks of *Cysticercus cellulosae* scolex antigen”, *Indian Journal of Animal Sciences* 57:932-935.
- Kwa, B. H. y F. Y. Liew (1977), “Immunity in taeniasis-cysticercosis I. Vaccination against *Taenia taeniaeformis* in rats using purified antigen”, *Journal of Experimental Medicine* 146(1):118-131.
- Larralde, C., R. M. Montoya, E. Sciutto, M. L. Díaz, T. Govezensky y E. Coltorti (1989), “Deciphering western blots of tapeworm antigens (*Taenia solium*, *Echinococcus granulosus* and *Taenia crassiceps*) reacting with sera from neurocysticercosis and hydatid disease patients”, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 40(3): 282-290.
- Manoutcharian, K., G. Rosas, M. Hernández, G. Fragoso, A. de Aluja, N. Villalobos, L. F. Rodarte y E. Sciutto (1996), “Cysticercosis: identification and cloning of protective recombinant antigens”, *Journal of Parasitology* 82(2):250-254.
- Manoutcharian, K., A. Díaz-Orea, G. Gevorkian, G. Fragoso, G. Acero, E. Gon-

- zález, A. de Aluja, N. Villalobos, E. Gómez-Conde y E. Scitutto (2004), "Recombinant bacteriophage-based multiepitope vaccine against *Taenia solium* pig cysticercosis", *Veterinary Immunology and Immunopathology* 99(1-2):11-24.
- Maravilla, P., V. Souza, A. Valera, M. Romero-Valdovinos, Y. López-Vidal, J. L. Domínguez-Alpízar, J. Ambrosio, S. Kawa y A. Flisser (2003), "Detection of genetic variation in *Taenia solium*", *Journal of Parasitology* 89(6):1250-1254.
- Molinari, J. L., R. Meza, B. Suárez, S. Palacios, P. Tato y A. Retana (1983), "*Taenia solium*: immunity in hogs to the Cysticercus", *Experimental Parasitology* 55(3):340-357.
- Molinari, J. L., R. Soto, P. Tato, D. Rodríguez, A. Retana, J. Sepúlveda y A. Palet (1993), "Immunization against porcine cysticercosis in an endemic area in Mexico: a field and laboratory study", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 49(4):502-512.
- Molinari, J. L., D. Rodríguez, P. Tato, R. Soto, F. Arechavaleta y S. Solano (1997), "Field trial for reducing porcine *Taenia solium* cysticercosis in Mexico by systematic vaccination of pigs", *Veterinary Parasitology* 69(1-2):55-63.
- Morales, J., T. Velasco, V. Tovar, G. Frago, A. Fleury, C. Beltrán, N. Villalobos, A. S. de Aluja, L. F. Rodarte, E. Scitutto y C. Larralde (2002), "Castration and pregnancy of rural pigs significantly increase the prevalence of naturally acquired *Taenia solium* cysticercosis", *Veterinary Parasitology* 108(1):41-48.
- Nascimento, E., J. O. Costa, M. P. Guimaraes y C. A. Tavares (1995), "Effective immune protection of pigs against cysticercosis", *Veterinary Immunology and Immunopathology* 45(1-2):127-137.
- Pathak, K. M. y S. N. Gaur (1990), "Immunization of pigs with culture antigens of *Taenia solium*", *Veterinary Parasitology* 34(4):353-356.
- Pescovitz, M. D., J. K. Lunney y D. H. Sachs (1985), "Murine anti-swine T4 and T8 monoclonal antibodies: distribution and effects on proliferative and cytotoxic T cells", *Journal of Immunology* 134: 37-44.
- Plancarte, A., A. Flisser, C. G. Gauci y M. W. Lightowlers (1999), "Vaccination against *Taenia solium* cysticercosis in pigs using native and recombinant oncosphere antigens", *International Journal of Parasitology* 29(4):643-647.
- Quiroz, R. H. (2002), *Parasitología y enfermedades parasitarias de animales domésticos*, Noriega Editores, Limusa, México, pp. 335-365.
- Rosas, G., G. Frago, T. Garate, B. Hernández, P. Ferrero, M. Foster-Cuevas, R. M. Parkhouse, L. J. Harrison, S. L. Briones, L. M. González y E. Scitutto

- (2002), "Protective immunity against *Taenia crassiceps* murine cysticercosis induced by DNA vaccination with a *Taenia saginata* tegument antigen", *Microbes and Infection* 4(14):1417-1426.
- Saalmuller, A., M. J. Reddehase, H. J. Buhning, S. Jonjic y U. H. Koszinowski (1987), "Simultaneous expression of CD4 and CD8 antigens by a substantial proportion of resting porcine T lymphocytes", *European Journal of Immunology* 17:1297-1301.
- Sáenz, B., M. Ruiz-García, E. Jiménez, J. Hernández-Aguilar, R. Suástegui, C. Larralde, E. Sciutto y A. Fleury (en dictaminación), "Symptomatic neurocysticercosis in Mexico: clinical, radiological and inflammatory differences between pediatric and adult patients", *Archives of Neurology*.
- Sciutto, E., G. Fragoso, L. Trueba, D. Lemus, R. M. Montoya, M. L. Díaz, T. Govezensky, C. Lomeli, G. Tapia y C. Larralde (1990), "Cysticercosis vaccine: cross protecting immunity with *T. solium* antigens against experimental murine *T. crassiceps* cysticercosis", *Parasite Immunology* 12(6):687-696.
- Sciutto, E., A. S. de Aluja, G. Fragoso, L. F. Rodarte, M. Hernández, M. N. Villalobos, A. Padilla, N. Keilbach, M. Baca, T. Govezensky et al. (1995), "Immunization of pigs against *Taenia solium* cysticercosis: factors related to effective protection", *Veterinary Parasitology* 60(1-2):53-67.
- Sciutto, E., J. J. Martínez, N. M. Villalobos, M. Hernández, M. V. José, C. Beltrán, F. Rodarte, I. Flores, J. R. Bobadilla, G. Fragoso, M. E. Parkhouse, L. J. Harrison y A. S. de Aluja (1998), "Limitations of current diagnostic procedures for the diagnosis of *Taenia solium* cysticercosis in rural pigs", *Veterinary Parasitology* 79(4):299-313.
- Sciutto, E., J. J. Martínez, M. Huerta, R. Ávila, G. Fragoso, N. Villalobos, A. de Aluja y C. Larralde (2003), "Familial clustering of *Taenia solium* cysticercosis in the rural pigs of Mexico: hints of genetic determinants in innate and acquired resistance to infection", *Veterinary Parasitology* 116(3):223-229.
- Sciutto, E., J. Morales, A. Martínez, A. Toledo, N. Villalobos, C. Cruz, G. Meneeses, M. Hernández, A. Díaz, L. F. Rodarte, G. Acero, G. Gevorkian, K. Manoutcharian, F. Paniagua, G. Fragoso, A. Fleury, R. Larralde, A. de Aluja y C. Larralde (en prensa), "S3Pvac effectively protects pigs from cysticercosis: second successful field-trial of a synthetic-peptide vaccine in a highly-endemic community of Mexico", *Parasitology*.
- Solís, C. (2005), *Uso de proteínas recombinantes en el desarrollo de una vacuna*

*contra la cisticercosis murina y porcina*, tesis de doctorado, Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina.

- Toledo, A., C. Larralde, G. Fragoso, G. Gevorkian, K. Manoutcharian, M. Hernández, G. Acero, G. Rosas, F. López-Casillas, C. K. Garfias, R. Vázquez, I. Terrazas y E. Sciutto (1999), "Towards a *Taenia solium* cysticercosis vaccine: an epitope shared by *Taenia crassiceps* and *Taenia solium* protects mice against experimental cysticercosis", *Infection and Immunity* 67(5):2522-2530.
- Toledo, A., G. Fragoso, G. Rosas, M. Hernández, G. Gevorkian, F. López-Casillas, B. Hernández, G. Acero, M. Huerta, C. Larralde y E. Sciutto (2001), "Two epitopes shared by *Taenia crassiceps* and *Taenia solium* confer protection against murine *T. crassiceps* cysticercosis along with a prominent T1 response", *Infection and Immunity* 69(3):1766-1773.
- Tongren, J. E., F. Zavala, D. S. Roos y E. M. Riley (2004), "Malaria vaccines: if at first you don't succeed", *Trends in Parasitology* 20(12):604-610.
- Vega, R., D. Piñero, B. Ramanankandrasana, M. Dumas, B. Bouteille, A. Fleury, E. Sciutto, C. Larralde y G. Fragoso (2003), "Population genetic structure of *Taenia solium* from Madagascar and Mexico: implications for clinical profile diversity and immunological technology", *International Journal of Parasitology* 33(13):1479-1485.
- Viljoen, N. F. (1937), "Cysticercosis in swine and bovines with special reference to South African conditions", *Onderstepoort Journal of Veterinary Science and Animal Industry* 9(2):337-570.
- Wang, Q. M., S. H. Sun, Z. L. Hu, D. Wu y Z. C. Wang (2003), "Immune response and protection elicited by DNA immunization against *Taenia* cysticercosis", *Vaccine* 21(15):1672-1680.
- Yang, H. y R. M. Parkhouse (1996), "Phenotypic classification of porcine lymphocyte subpopulations in blood and lymphoid tissues", *Immunology* 89:76-83.