

LOS EFECTOS MATERNOS Y EL SISTEMA INMUNE EN UNA PATOLOGÍA ENDÉMICA: LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

NORA RAQUEL PUIG,⁽¹⁾ HÉCTOR OSCAR DÁVILA.⁽²⁾

Instituto de Inmunología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario

Resumen

Las características de los distintos sistemas de un individuo no dependen únicamente de la herencia genética, sino que el ambiente materno durante las primeras etapas de la vida (pre y post natal), así como el fenómeno de herencia citoplásmica verificado en numerosas especies, determinan cambios en diversos caracteres entre los que se encuentra la respuesta inmunitaria.

El sistema inmunitario se autogenera durante la vida fetal y perinatal, en íntima relación con los antígenos y elementos de la respuesta inmunitaria materna. Así, surge un sistema dinámico autorregulado, único, que resulta capaz de establecer su propia respuesta a estímulos medioambientales e internos. En el caso una endemia como la enfermedad de Chagas, resulta particularmente desafiante intentar aclarar los mecanismos por los cuales la infección materna con *Trypanosoma cruzi*, anterior o simultánea a la gestación puede afectar los mecanismos de respuesta inmunitaria de la descendencia frente a una eventual infección. Asimismo, dado que en la enfermedad de Chagas la respuesta inmune puede derivar en el desarrollo de autoagresión miocárdica, se evaluó el efecto de la infección materna y del interferón gamma, citoquina involucrada en la depuración del parásito, sobre la respuesta inmune de la cría y la evolución de la patología chagásica.

Palabras claves: efecto materno; Chagas; rata; infección perinatal; interferón gamma

Abstract

MATERNAL EFFECTS AND IMMUNE RESPONSE. STUDIES IN THE ENDEMIC CHAGAS' DISEASE

Pregnancy in mammals results from the coexistence during gestation of two organisms that constantly interact through various stimuli, namely, the antigenic ones. The young are submitted to the influences of the maternal environment, notably nutritional and immunological, during gestation and in the first stages of intrauterine life. For this reason certain biological characters, such as weight, body conformation, efficiency in the utilization of nourishment, and immune response, are subjected not only to the genetic determination but also maternally controlled. Interacting with the maternal environment, the developing fetus will develop its unique response to both environmental and internal antigens.

*Regarding the endemic Chagas' disease, it is interesting to ascertain the mechanisms through which the maternal infection with *Trypanosoma cruzi*, before or during pregnancy, might affect the response of the offspring facing an eventual chagasic infection. Also, considering that the immune response to Chagas' disease can lead to autoimmune reactions against the myocardium, we evaluated in an experimental murine model the effects of both maternal infection and/or gamma interferon treatment—a cytokine involved in the clearance of the parasite—, on the immune response of the offspring and the evolution of the chagasic disease.*

Key words: maternal effects; immune response; rats; perinatal infection; gamma interferon; Chagas' disease

1) Profesora Adjunta; Miembro de la carrera del investigador, Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Rosario (CIUNR)

2) Miembro de la Carrera del Investigador, CIUNR. Dirección postal: Santa Fe 3100, 2000 Rosario (SF), Argentina. Correo electrónico: davila@lycos.com

INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista de la genética se denominan efectos maternos a aquéllos que provocan que el parecido entre un hijo y su madre o entre los mismos hijos sea mayor que el esperado, si se considerara únicamente el aporte de genes a la descendencia. Estar expuestos a la influencia del ambiente materno durante las primeras etapas de la vida, podría determinar cambios en muchos caracteres, peso y composición corporal entre otros, aún cuando esas mediciones se hagan en el individuo adulto.¹

Podemos distinguir tres períodos donde pueden ocurrir efectos maternos: a) los atribuibles a la herencia citoplásmica, así como también los efectos debidos a la influencia del citoplasma del huevo que afecta la expresión de los genes heredados. b) los del ambiente materno prenatal y c) los post-natales, que son debidos principalmente al comportamiento de la madre y factores relacionados con la lactancia.

En cuanto a la expresión de los efectos maternos debemos tener en cuenta que dado que el ADN depende del medio celular para poder funcionar, los efectos fenotípicos observados pueden ser modificados por ese medio en forma considerable. En la misma célula, una fuente importante de efecto ambiental es el citoplasma que rodea al núcleo. Los componentes del citoplasma varían de un individuo a otro, por lo que puede esperarse que un genotipo dado funcione en un citoplasma de manera diferente que en otro citoplasma.²

Los efectos maternos podrían influenciar el metabolismo de los embriones tempranos, ya sea antes de que éstos lleguen al estado donde sus propios genes se vuelvan activos, o afectando el tiempo correcto de expresión de esos genes. Esta influencia es usualmente atribuida a que el genotipo materno determina la ausencia o modificación de algún componente particular en el citoplasma del huevo que afecta al metabolismo en general o produce un cambio o bloqueo a nivel de vías metabólicas específicas.

El fenómeno de herencia citoplásmica se ha verificado en numerosas especies y tiene diferentes características. Inclusive la duración de estos efectos es diversa: puede diluirse con el tiempo como la pigmentación en larvas de *Ephestia kuhniella* o de *Ophytorcha diadema*,³ o ser permanentes, como la dirección del arrollamiento del caracol *Limmaea peregra* y hasta pueden prolongarse durante varias generaciones, como cuando se deben a la presencia de plásmidos, factores genéticos extracromosómicos presentes en cloroplastos.¹ En cuanto a la herencia citoplásmica, la diferente contribución de citoplasma aportada por el óvulo y el espermatozoide a la célula

huevo, puede determinar que el parecido entre la cría y su madre sea mayor que lo esperado si se considera únicamente el aporte de genes a la descendencia. En el ratón se han demostrado que la herencia del Ag de superficie Mta presente en los linfocitos se debe a factores citoplásmicos, ya está determinada en la célula huevo.⁴

En los mamíferos los efectos maternos no se reducen a herencia citoplásmica, sino que además deben agregarse como factores adicionales de variación las interacciones que se producen durante la gestación y lactancia. Los caracteres más susceptibles a la influencia del medio ambiente materno son los relacionados con procesos metabólicos, tales como fertilidad, crecimiento y aptitud lechera.¹ También existen líneas de investigación que demuestran que la respuesta inmune desarrollada por la cría puede ser modificada por el ambiente materno.^{5,6} El repertorio inmunológico materno a través de la red de idiotipos maternos ejercería un papel importante en la selección del repertorio de linfocitos B⁷ o de células T de la cría.⁸

Una de las evidencias más notorias de las complejas interacciones que se establecen durante la gestación es la falta de respuesta inmune de los hijos a los antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad presentes en la madre y no heredados (Ag maternos no heredados).^{9,10} Dicha falta de respuesta puede estar relacionada con la mayor sobrevivencia de los trasplantes renales cuando el órgano es de origen materno,^{11,12} así como la diferente respuesta in vitro de células de cordón a antígenos maternos o paternos.¹³

También se ha visto que la infección de la madre con *T. cruzi* capacita a células del hijo no infectado para la respuesta ante una eventual infección.¹⁴ Resulta particularmente desafiante intentar aclarar los mecanismos por los cuales la infección materna, anterior o simultánea a la gestación puede afectar a los mecanismos de respuesta inmunitaria de su cría. El antígeno o sus fragmentos, células efectoras y reguladoras, o productos solubles generados durante la respuesta inmunitaria al patógeno en cuestión, o durante la repuesta de reconocimiento al feto montada durante la gestación, podrían participar en tal protección.

El sistema inmune se moldea durante la vida fetal y perinatal

El sistema inmune es un sistema que tiene la característica de autogenerarse a partir de un único progenitor. Durante la vida fetal y perinatal se genera un sistema dinámico autorregulado, donde sus distintos componentes surgen por selección y adaptación. El sistema así gene-

rado es único y capaz de establecer su propia respuesta a estímulos medioambientales e internos.¹⁵

Al nacimiento, la respuesta inmune es deficiente debido a inmadurez funcional de linfocitos, la inmadurez de las células accesorias, a la alta proporción de células supresoras y a factores supresores humorales.¹⁶⁻²¹

Tanto en el ratón como en el humano se pueden diferenciar dos fases en el desarrollo de los linfocitos B, una embrionaria y otra post-natal. En el humano se pueden encontrar células pre B en el hígado a las 8 semanas de desarrollo, células B inmaduras a las 9 semanas y células B maduras a las 12 semanas de gestación. Pero la inmunidad humoral expresada como presencia de Acs, principalmente inmunoglobulinas de tipo IgG, durante la vida fetal corresponde a inmunidad pasiva ya que dichos Acs provienen de la madre. Así, a las 20 o 21 semanas de gestación comienza el transporte activo de anticuerpos IgG a través de la placenta y al nacimiento casi todas las Igs circulantes son de origen materno. Luego del nacimiento el nivel de inmunoglobulinas maternas comenzará a descender debido al catabolismo, con una vida media de un mes. Dichas inmunoglobulinas serán reemplazadas gradualmente por las de síntesis propia.²² El nivel de IgM del adulto es alcanzado al año de vida, el de IgG a los 6 años y el de IgA en la pubertad.

Luego del nacimiento, la leche materna recibida por el hijo durante la lactancia no sólo aporta alimentos, sino también anticuerpos, células del sistema inmune y factores solubles, entre ellos citoquinas.²³ Estos elementos son útiles para defenderse ante infecciones comunes, previamente experimentadas por la madre, en el medio ambiente donde se desarrolla el niño.

El calostro humano de los primeros días de vida contiene alrededor de 3 millones de leucocitos por mililitro. Aunque el número de dichas células por mililitro desciende gradualmente, el volumen de leche ingerida aumenta y así, en la segunda semana de vida, el lactante ingiere diariamente un número aproximado de 100 millones de células inmunocompetentes, de las cuales un 70% son macrófagos y un 15% linfocitos, principalmente linfocitos T. El pH neutro del aparato digestivo a esta edad y la capacidad amortiguadora de la leche hacen que las células maternas puedan sobrevivir en el intestino del niño.^{24, 25} El efecto regulador de las citoquinas secretadas por dichas células podría afectar al sistema inmune inmaduro del lactante y condicionar una respuesta futura en la edad adulta.²⁶⁻²⁸ Diversas investigaciones confirman que la respuesta inmune desarrollada por el mamífero en su vida adulta puede ser profun-

damente modificada por influencias maternas durante la vida fetal y/o el período perinatal.^{5-8, 29, 30}

Izuchi trabajó inmunizando ratonas preñadas con eritrocitos de pollo y examinó la respuesta inmune en las crías. Describió una reducción de la citotoxicidad antigénica específica y de las células secretoras de anticuerpos en las crías tanto a las 8 como a las 15 semanas de edad. Las pruebas de amamantamiento por nodrizas y de transferencia de células sugirieron que tal supresión era inducida por los Acs contenidos en la leche de las madres inmunizadas.³¹

Fujii observó también en ratones inmunizados con antígenos T dependientes la inducción de inmunosupresión en sus crías. El mismo efecto lo logró con la transferencia de células TCD4 de madres inmunizadas a madres normales.²⁶

En otros trabajos, inmunizando ratones neonatos diabéticos no obesos se pudo inducir una tolerancia alógena. Con este procedimiento se logró protección contra la insulinitis y la diabetes en estos animales genéticamente programados a desarrollar una enfermedad autoinmune.³² Coutinho y col. demostraron que la generación de un Ac anti-idiotipo dirigido a un tipo de células en particular, no afectó la expresión del clon celular en el animal adulto, pero sí en su descendencia.⁸ El tratamiento con el mismo Ac anti-idiotipo en el ratón neonato lleva a la falta de expresión del clon celular cuando el animal es adulto, lo que demuestra posibilidad de una selección idiotipodependiente del repertorio de células T.

En otros modelos experimentales, se demostró que células aisladas de la leche de ratas inmunizadas con *Trichinella spiralis*, tienen capacidad de secretar citoquinas ante estímulos específicos *in vitro*, lo que sugiere que estas células podrían ejercer un papel inmunomodulador en el neonato.²⁵

Otro elemento que indicaría la importancia de la regulación de la respuesta inmune materna sobre la de la cría es el hecho de que células mononucleares de sangre de cordón umbilical de hijos de mujeres con infecciones parasitarias crónicas como la enfermedad de Chagas o la esquistosomiasis tengan una fuerte respuesta con predominio de inmunoglobulina específica a antígenos de *T. cruzi* o a *Schistosoma mansoni* respectivamente.³³ Los mismos autores postulan que los mecanismos inmunomoduladores *in útero* podrían contribuir a la regulación de la morbilidad en niños nacidos de madres infectadas en áreas endémicas. En relación a la esquistosomiasis y otras infecciones endémicas crónicas se ha verificado que la severidad de las infecciones es

mayor en los niños nacidos fuera del área endémica.³³

En línea con las citadas investigaciones, se ha explorado el rol regulador de las citoquinas en gestación e infección. Carlier y col.³⁴ demostraron en ratones que la cantidad de células tímicas portadoras de ARNm de TNF α es mayor en hijos de madres infectadas con *T. cruzi* que en hijos de madres normales. Estos resultados sugieren que la alta producción de TNF α en los animales infectados con *T. cruzi* predispone a las crías a una mayor producción de dicha citoquina. Resultados similares se encontraron en mujeres infectadas con *T. cruzi*, cuyos hijos tienen incrementada la capacidad de producir citoquinas, lo que les otorgaría una mayor resistencia en caso de producirse una infección congénita.³⁵

Dentro de este contexto y dado que la enfermedad de Chagas es una patología cuya respuesta inmune puede derivar en el desarrollo de autoagresión miocárdica, nos propusimos analizar el efecto de la infección materna sobre la respuesta inmune de la cría y su consecuencia sobre la evolución de la patología chagásica. Por cuestiones éticas, un estudio de estas características debe ser efectuado en animales de experimentación. No obstante ello, la información recabada es de gran utilidad a la hora de profundizar y especular sobre los procesos que rigen la historia natural de esta infección en el hombre.

En nuestro laboratorio hemos trabajado en un modelo de Chagas experimental en ratas,³⁶ en el cual los animales fueron infectadas con *T. cruzi* durante la preñez con el propósito de poner en contacto al feto tanto con antígenos del parásito como con la respuesta inmune específica de la madre. Los hijos fueron infectados al destete con el *T. cruzi*. Luego, seis meses post-infección, momento que corresponde al período crónico de la evolución de la enfermedad, comparamos el comportamiento de animales infectados, cuyas madres habían sido infectadas experimentalmente, con animales infectados, nacidos de madres normales. Pudimos observar que los animales gestados durante la infección materna con *T. cruzi* desarrollaron los mismos niveles de anticuerpos específicos totales que los hijos de madre no infectada. Sin embargo, mostraron menores niveles de anticuerpos autorreactivos como los Ac. antisulfocerebrósidos³⁷ y menor prevalencia de lesiones histopatológicas en miocardio, que estima la lesión del Chagas crónico.³⁸

Dado que el interferón gamma (IFN-g) es una citoquina involucrada en la depuración del *T. cruzi*, resultó interesante aclarar su participación en este modelo. El IFN-g, secretado fundamentalmente por

linfocitos T, tiene, entre otros efectos, acción inmunomoduladora sobre la expresión de los Ag clase II, como así también efectos activadores del macrófago, célula encargada de hospedar y destruir al *T. cruzi*. Es así que comprobamos que en nuestro modelo, el tratamiento con IFNg recombinante aplicado durante la preñez: 1) no produce alteraciones de la gestación, ni trastornos teratogénicos en las crías. 2) Aumenta la protección conferida por la infección materna y además otorga mayor resistencia a los hijos de madres no infectadas. 3) La infección materna y/o el tratamiento con IFNg reducen el nivel de interferón endógeno al día 7º de la infección de las crías. 4) Revierte el desbalance de CD4/CD8 que se produce durante la infección por *T. cruzi*. 5) Revierte la supresión generada por infección chagásica, estudiada por la capacidad de generar artritis por adyuvante, una enfermedad mediada por células T. 6) Disminuyó significativamente el número de amastigotes, en los macrófagos peritoneales (MP) de las crías de madres tratadas con IFNg, coincidiendo con una producción más alta de óxido nítrico.³⁹⁻⁴²

CONCLUSIONES

Por lo observado podemos concluir que: 1) el sistema inmune se halla involucrado en desarrollo de las lesiones que se generan en el período crónico de la infección experimental por *T. cruzi*; 2) que es posible modificar al sistema inmune y el carácter de la respuesta en forma permanente, si se lo interviniera durante la etapa de su desarrollo; 3) que los cambios que puede sufrir el sistema inmune en el período perinatal pueden tener consecuencias importantes a largo plazo aun al llegar a la adultez.

Los hallazgos aquí comentados ilustran con claridad la profunda influencia que puede ejercer la madre, tanto durante la gestación como durante la lactancia, sobre la evolución de la enfermedad experimental en las crías. Desde el punto de vista biológico es lógico pensar que algo similar ocurra en la infección humana, si tenemos en cuenta que la transferencia de inmunidad y/o la modulación de la respuesta inmunitaria de la descendencia constituirían respuestas adaptativas, que podrían conferir ventajas selectivas, tendientes a reducir la morbilidad de esta patología infecciosa en áreas endémicas.

(Recibido: enero de 2007. Aceptado: abril de 2007)

REFERENCIAS

1. Falconer DS, Mackey TFC. *Introduction to quantitative genetics*. 4th ed. Logman Group; Essex, 1997. Pp 119, 134, 156, 202, 212, 250, 252, 259.
2. Strickberger MW. *Genética* (2^a ed). Omega; Barcelona, 1978. p 263.
3. Sella G, Marzona M. *Inheritance, maternal influence and biochemical analysis of an egg color polymorphism in *Ophryotrocha diadema**. *Experientia* 39: 97, 1982.
4. Fisher Lindahl K, Hausmann B. *Cytoplasmic inheritance of a cell surface antigen in the mouse*. *Genetics* 103: 483-94, 1983.
5. Puig N. *Estudio de variables genéticas e inmunológicas en la relación materno-fetal en el ratón*. Tesis doctoral, Facultad de Ciencias Bioquímicas. UNR, 1987.
6. Piazzón I, Nepomnanschy I, Deroche A, Pascualini CD. *Self recognition: maternal influence and role of lactation*. *J Repr Immunol* 9(suppl.): 58, 1986.
7. Kearney JF, Vakil M. *Idiotypic-directed interactions during ontogeny play a major role in the establishment of the adult B cell repertoire*. *Immunol Rev* 94:39-50, 1986
8. Martínez C, Toribio ML, De la Hera, Cazenave PA, Coutinho. *Maternal transmission of idiotypic network interactions selection available T cell repertoires*. *Eur J Immunol* 16: 1445-47, 1996.
9. Claas FH. *Induction of B cell unresponsiveness to noninherited maternal HLA antigens during foetal life*. *Science* 241: 1815-7, 1988.
10. van Rood J, Claas FH. *The influence of allogeneic cells on the human T and B cell repertoire*. *Science* 248: 1388-93, 1990.
11. Burlingham WJ. *The effect of tolerance to non-inheritance maternal HLA antigens on the survival of renal trasnplants from sibling donors* *New Engl J Med* 339: 1657-64, 1998.
12. Smits JMA. *Do non-inherited maternal antigens (NIMA's) enhance renal allograft survival?* *Transplant Int* 11: 82-8, 1998.
13. Moreta A. *Characterisation of CTL directed towards non-inherited maternal alloantigens in human cord blood*. *Bone Marrow Transplant* 24: 1161-6, 1999.
14. Vekemans J, Truyens C, Torrico F, y col. *Maternal *Trypanosoma cruzi* infection upregulates capacity of uninfected neonate cells to produce pro-and anti-inflammatory cytokines*. *Infect Immunity* 68: 5430-4, 2000.
15. Tada T. *The immune system as a supersystem*. *Ann Rev Immunol* 15: 1-13, 1997.
16. Wilson CB, Lewis DB. *Basis and implication of selectively diminished cytokine production in neonatal susceptibility to infection*. *Res Infect Dis* 12: S410-20, 1990.
17. Taylor S, Bryson YJ. *Impaired production of IFN-g by newborn cells in vitro is due to a functionally immature macrophage*. *J Immunol* 134: 1493-7, 1985.
18. Bryson YJ, Winter S, Gaud SE, y col. *Deficiency of immune interferon production by leukocytes of normal newborn*. *Cell Immunol* 55: 191-200, 1980.
19. Lewis DB, Yu CH, Meyer J, y col. *Cellular and molecular mechanisms for reduced interleukin 4 and interferon-g production by neonatal T cells*. *Clin. Invest* 87: 194-202, 1991.
20. Cummins AG, Eglinton BA, Gonzalez A, Robertson DM. *Immune activation during infancy in healthy humans*. *J Clin Immunol* 14: 107-15, 1994.
21. Coutinho GC, Delassus S, Kourisky P, y col. *Developmental shift in the patterns of interleukin production in early post-natal life*. *Eur J Immunol* 24: 1858-62, 1994.
22. Margni R. *Inmunología e immunoquímica* (5^a ed). Panamericana; Buenos Aires, 1996. Pág. 278.
23. Eglinton BA, Robertson DM, Cummins AG. *Phenotype of T cells, their soluble receptor levels, and cytokine profile of human breast milk*. *Immunol Cell Biol* 72: 306-13, 1994.
24. Ogra PL, Losonsky GA. *Neonatal infection. Nutritional and immunologic interactions*. Ogra; Orlando, 1994.
25. Kumar SN, Stewart GL, Steven WM, Seelig LL. *Maternal to neonatal transmission of T-cell mediate immunity to *Trichinella spiralis* during lactation*. *Immunol* 68: 87-92, 1989.
26. Fujii Y, Yamaguchi N. *Maternal T cells of immunized pregnant mice induce immune suppression in their offspring*. *Immunology* 77: 171-6, 1992.
27. Julius MH, Cosenza H, Augustin AA. *Evidence for the endogenous production of T cell receptors bearing idiotypic determinants*. *Eur J Immunol* 8: 484-91, 1978.
28. Ishizaka SH, Kimoto M, Tsujili T, Saito Sh.

- Antibody production system modulated by oral administration of human milk and TGF- β* . Cell Immunol 159: 77-84, 1994.
29. Saito SH, Maruyama M, Kato Y, Moriyama I, Ichijo I. *Detection of IL-6 in human milk and its involvement in IgA production*. J Reprod Immunol 20: 267-76, 1991.
 30. Wikler M, Demeur C, Deguasse G, Urbain JJ. *Immunoregulatory role of maternal idiotypes*. J Exp Med 152: 1024-35, 1980.
 31. Izuchi K, Taniguchi K, Gondo H, y col. *Effects of immunization of mothers on the immune reaction of their offspring: inhibition of immune responses of offspring caused by antibody imported through the milk*. Am J Reprod Immunol 5: 66-71, 1984.
 32. Bendelac A, Boitard C, Bach JF, Carnaud C. *Neonatal induction of allogenic tolerance prevents T cell-mediated autoimmunity in NOD mice*. Eur J Immunol 19: 611-6, 1989.
 33. Gazzinelli R, Parra JF, Correa Oliveira R, y col. *Idiotypic anti-idiotypic interactions in schistosomiasis and Chagas' disease*. Am J Trop Med Hyg 39: 288-94, 1988.
 34. Rivera MT, Marques de Araujo S, Lucas R, y col. *High tumor necrosis factor alpha (TNF- α) production in Trypanosoma cruzi infected pregnant mice and increased TNF- α gene transcription in their offspring*. Infect Immun 63: 591-5, 1995.
 35. Vekemans J, Truyens C, Torrico F, y col. *Maternal Trypanosoma cruzi infection upregulates capacity of uninfected neonate cells to produce pro- and anti-inflammatory cytokines* Infect Immun 68: 5430-4, 2000.
 36. Revelli SS, Amerio N, Moreno H, y col. *Enfermedad de Chagas crónica en la rata. Características serológicas, electrocardiográficas e histopatológicas*. Medicina. 40: 69-76, 1980.
 37. Feldman S, Revelli S, Davila H, y col. *Depressed autoantibody synthesis in Trypanosoma cruzi-infected rats born to mothers undergoing this infection during pregnancy*. J Reprod Immunol 34: 177-84, 1997.
 38. Dávila HO, Revelli S, Moreno HS, y col. *Maternal infection with Trypanosoma cruzi during pregnancy in rats and the decrease in the prevalence of chronic myocardial lesions in their infected offspring*. Amer J Trop Med Hyg 50: 506-11, 1994.
 39. Dávila H, Revelli SS, Didoli G, y col. *Protection of young rats from acute Trypanosoma cruzi infection by interferon-gamma given to their mothers during pregnancy*. Amer J Trop Med Hyg 54: 660-, 1996.
 40. Dávila H, Revelli S, Uasuf C, y col. *Attenuated Trypanosoma cruzi infection in young nursed on mothers undergoing this infection plus interferon-gamma treatment during pregnancy*. Immunopharmacology 18: 1-6, 1997.
 41. Dídoli, G. Revelli, S. Dávila, y col. *Administration of interferon γ to pregnant rats reverses the depressed adjuvant-induced arthritis of their chronically Trypanosoma cruzi-infected offspring*. Braz J Med Biol Res 32: 753-60, 1999.
 42. Dídoli, G. Dávila, H. Feldman, y col. *Protected Trypanosoma cruzi infection in rat born to mothers receiving interferon-gamma during gestation is associated with a decreased intramacrophage parasite growth and preferential synthesis of specific IgG2b antibodies*. Int J Immunol 22: 45-55, 2000.

Está la belleza y están los humillados. Por difícil que sea la empresa quisiera no ser nunca infiel ni a los segundos ni a la primera.

ALBERT CAMUS