

## **Respons Imun pada Infeksi *Cryptosporidium***

Sri Wahdini, Agnes Kurniawan

Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

### **Abstrak**

*Cryptosporidium* sp. adalah parasit Coccidia yang menginfeksi sel-sel epitel usus vertebrata dan merupakan agen penyebab kriptosporidiosis. Individu imonokompeten dapat mengontrol dan mengeliminasi infeksi sehingga diare yang ditimbulkan dapat sembuh dengan sendirinya. Sementara itu, individu yang memiliki defek imunitas selular, sering mengalami diare kronis atau peresisten. dan kemungkinan ekstraintestinal seperti saluran empedu. Infeksi oleh parasit ini di kontrol oleh sistem imun alami dan didapat terutama imunitas yang diperantarai oleh sel.

**Kata kunci :** *Cryptosporidium* sp, sistem imun alamiah, sistem imun didapat

## **The Immunology of *Cryptosporidium* Infection**

### **Abstract**

The *Cryptosporidium* sp. is Coccidia parasite which infects a variety of vertebrate hosts' intestinal epithelial cells. It is the causative agent of cryptosporidiosis. The immunocompetent individual could control and eliminate the infection. Therefore the diarrhea could be cured itself. On the other hand, patients with the cellular immunity defect frequently suffer from persistent or chronic diarrhea. Furthermore, infection with *Cryptosporidium* sp. may also attack the biliary tract. The coccidia parasite infection be controlled by the innate and aquired immunity. Finally, the cell mediated immunity may play an important role in the control of this infection.

**Key words:** *Cryptosporidium* sp. innate immune system, acquired immune system.

## Pendahuluan

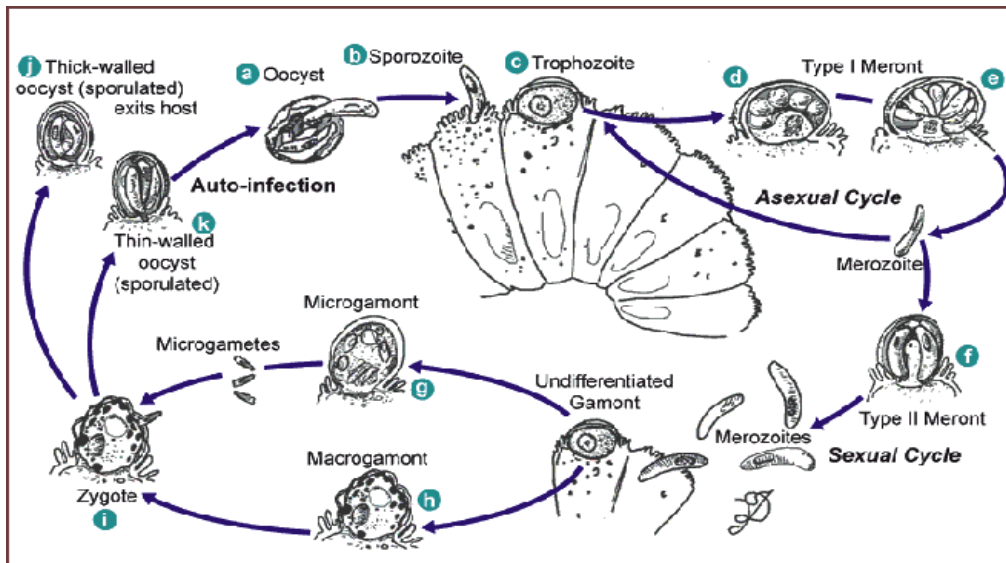
*Cryptosporidium* adalah protozoa obligat intrasel yang menginfeksi sel epitel mikrovili di saluran pencernaan dan respirasi vertebrata. Gejala klinis yang paling sering dilaporkan adalah diare. Respons imun penderita berperan penting untuk mengontrol kriptosporidiosis. Pada individu imunokompeten, kriptosporidiosis bersifat *self limiting*, infeksi hanya terlokalisasi di saluran intestinal dan relatif resistan terhadap reinfeksi.<sup>1</sup> Pada pasien dengan defek respons imun selular, seperti AIDS, malnutrisi, defek sistem CD40-CD154, *Cryptosporidium* sp sering menyebabkan diare persisten atau kronik dan tak jarang infeksi sampai di saluran bilier. Walaupun telah banyak dilakukan penelitian respons imun *Cryptosporidium* sp dengan menggunakan model binatang terutama menggunakan mencit atau primata, tetapi sampai sekarang model respons imun tersebut masih belum dapat menjelaskan bagaimana respons imun terjadi pada manusia. Gambaran klinis yang terjadi pada hewan kadang-kadang berbeda dengan gejala yang timbul pada manusia.<sup>2</sup>

Infeksi yang ditimbulkan oleh parasit itu memicu timbulnya respons imun alami dan didapat terutama respons imun yang diperantarai oleh sel di daerah mukosa intestinal. IFN- $\delta$  yang diproduksi oleh sel imun nonspesifik maupun limfosit berperan mengontrol dan melindungi terhadap infeksi *Cryptosporidium* sp. dengan cara menghambat perkembangan parasit di enterosit secara langsung. Sitokin proinflamasi lain seperti IL-12 dan TNF- $\alpha$  juga berperan dalam patogenesis inflamasi di daerah mukosa. Pada makalah ini dipaparkan respons imun infeksi *Cryptosporidium* sp. yang berperan dalam proteksi dan eliminasi parasit.

## Siklus Hidup

Siklus hidup *Cryptosporidium* sp sangat kompleks (Gambar 1), dimulai saat kista tertelan melalui makanan atau minuman dan diperlukan jumlah ookista yang sedikit (beberapa *strain* hanya memerlukan kurang dari 10 ookista). Di saluran intestinal atas terjadi ekskistasi ookista mengeluarkan sporozoit yang akan menembus dan menempel di sel-sel epitel, kemudian tumbuh dan membelah diri. Sporozoit dikelilingi oleh mikrovili yang menyebabkan sporozoit berada intrasel tetapi ekstrasitoplasma.<sup>3</sup> Setelah 48-72 jam, sel epitel pecah dan melepaskan merozoit motil yang sebagian akan menembus dan menempel di sel epitel lainnya, sedangkan sebagian lagi berdiferensiasi menjadi bentuk seksual. Setelah pembuahan akan menghasilkan zigot yang berkembang menjadi ookista yang berdinding tipis (20%) yang akan mengeluarkan sporozoit di dalam usus menyebabkan autoinfeksi dan ookista yang berdinding tebal (80%) yang dikeluarkan melalui feses.<sup>4</sup> Semua stadium *Cryptosporidium* sp selain merozoit dan mikrogamet merupakan bagian dari siklus hidup endogen yaitu dalam vakuola parasitoporous. Membrane vakuola ini diyakini melindungi ookista dari system imun hospes dan lingkungan ekstrasel sehingga perkembangan dan pertumbuhan parasit dapat berlangsung.<sup>3</sup>

Ookista ini dapat bertahan hidup beberapa bulan di lingkungan sebelum menginfeksi hospes lain. Infeksi menyebar dengan berbagai cara yaitu orang ke orang, dari binatang dan melalui makanan atau minuman yang terkontaminasi ookista. *Cryptosporidium* sp menyebabkan penyakit yang lebih berat dan lama jika menginfeksi individu immunosupresi.<sup>4</sup>



Gambar 1. Daur Hidup *Cryptosporidium* sp.<sup>4</sup>

### Imunologi Infeksi *Cryptosporidium* sp.

Faktor usia dan status imunitas pada saat paparan pertama terhadap *Cryptosporidium* sp. bukan merupakan faktor utama yang mempengaruhi kerentanan terhadap infeksi, karena kasus kriptosporidiosis dengan gejala intestinal dan respirasi telah dilaporkan pada usia anak dan dewasa dengan status imunokompeten maupun imundefisiensi. Status imun memiliki dampak terhadap keparahan dan lamanya infeksi. Infeksi pada individu imunokompeten biasanya menimbulkan diare yang tidak berlangsung lama (< 2 minggu) dan dapat sembuh sendiri tanpa obat. Sebaliknya pada individu imunokompromais, infeksi yang sama akan menjadi progresif, menimbulkan diare seperti kolera yang berlangsung lama dan dapat menimbulkan kematian.<sup>4,5</sup>

### Respons Imun non Spesifik

Imunitas nonspesifik (*innate immunity*) terdiri atas sistem selular dan mekanisme pertahanan biokimia yang terdapat dalam tubuh manusia, berfungsi memberikan

respons yang cepat terhadap infeksi atau benda asing.<sup>6</sup> Imunitas nonspesifik yang melawan invasi *Cryptosporidium* sp yaitu sel epitel dan sel NK serta produk yang dihasilkannya berupa mediator inflamasi, komplemen dan peptida antimikrobia.<sup>7</sup> Sel epitel mukosa berfungsi sebagai barier fisik terhadap invasi mikroba patogen dan merupakan penghasil utama peptida antimikroba seperti defensin  $\beta$  (*human  $\beta$ -defensin* 1 sampai 4) yang merupakan peptida kationik kecil yang serupa dengan defensin  $\alpha$  yang terdapat pada granula azurofilik sel netrofil dan berfungsi sebagai antibiotik alamiah.<sup>8</sup> *Human  $\beta$ -defensin* 1 dan 2 secara *in vitro* dapat membunuh atau menghambat perkembangan sporozoit dengan cara merusak membrane sel.<sup>7</sup>

Sel epitel mengekspresikan *Toll-like receptors* (TLRs) yang merupakan sekelompok sensor molekular nonspesifik yang berikatan dengan antigen yang memiliki struktur yang *conserved* seperti lipopolisakarida bakteri (TLR4), komponen dinding bakteri (TLR2), atau DNA

(TLR9).<sup>7,8</sup> Infeksi *in vitro* pada sel kolangiosit menimbulkan up regulasi TLR 2, 4 dan aktivasi jalur MyD88 serta molekul-molekul lain di bawahnya yang pada akhirnya terjadi aktivasi dan migrasi faktor transkripsi nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) ke inti sel.<sup>9</sup> Antara 6-24 jam pasca infeksi efek antiapoptosis lebih dominan, sedangkan 24 - 48 jam postinfeksi sinyal proapoptosis yang lebih dominan. Hal ini memungkinkan parasit memiliki waktu untuk menyelesaikan siklus hidup (24-48 jam) sebelum sel inang mati dan parasit dilepaskan.<sup>10</sup> Aktivasi NF- $\kappa$ B juga dapat menginduksi produksi dan pelepasan kemokin, yang memiliki kesamaan struktur dengan sitokin tetapi berfungsi menstimulasi dan meregulasi perpindahan leukosit dari darah ke jaringan.<sup>6</sup> Pada percobaan sel kultur dalam 24-48 jam pasca infeksi *Cryptosporidium* sp, terjadi peningkatan ekspresi berbagai kemokin di sel epitel antar lain CXCL-8 (IL-8), CXCL1 (GRO- $\alpha$ ), CCL5 (RANTES), CCL2 (MCP-1), CXCL10 (IP-10), dan MIP-2 $\alpha$  yang berperan pada timbulnya respon inflamasi di lamina propia.<sup>10-12</sup>

Sel NK yang merupakan limfosit non-T, non-B memiliki dua mekanisme kerja yaitu sekresi sitotoksik terhadap sel terinfeksi dan produksi sitokin proinflamasi terutama IFN $\gamma$  untuk mengontrol infeksi intraselular. Percobaan pada mencit menunjukkan produksi IFN $\gamma$  *T-independent* oleh sel NK memiliki peran yang sangat penting pada tahap awal infeksi *Cryptosporidium* sp sebelum timbulnya respons imun spesifik.<sup>11</sup> Pada permukaan sel NK terdapat suatu kompleks reseptor aktivasi atau inhibisi yang berfungsi mengatur sitotoksitas. Regulasi aktivitas sel NK dipengaruhi oleh

keseimbangan antara sinyal aktivasi dan inhibisi. Beberapa sitokin yang mengaktivasi proliferasi sel NK, sitotoksitas atau produksi IFN $\gamma$  yaitu IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, dan IFN- $\alpha\beta$ , sedangkan IL10 bersifat menekan aktivasi tersebut.<sup>8,13</sup> Reseptor inhibisi mengenali molekul MHC class I pada sel berinti yang akan menghambat aktivitas lisis oleh sel NK. Jika ekspresi MHC class I menurun, maka sel NK menjadi sitotoksik dan melepaskan protein perforin dan granzim yang akan membuat lubang-lubang kecil pada membran sel sasaran sehingga menimbulkan influks ion abnormal dan kebocoran metabolit esensial dari sitoplasma yang berujung pada kematian sel. Aktivasi reseptor yang akan menginduksi sitotoksitas terjadi jika terjadi kontak dengan molekul ligan yang spesifik pada sel terinfeksi atau sel yang mengalami stress seperti MHC like MICA atau MICB pada manusia, atau peptida patogen yang terekspresi pada permukaan sel yang terinfeksi.<sup>7,8</sup>

### **Respons Imun Spesifik**

Sel limfosit merupakan sel yang berperan dalam sistem imun spesifik, sel T pada imunitas selular dan sel B pada imunitas humoral. Pada imunitas humoral, sel T CD4+ berinteraksi dengan sel B dan merangsang proliferasi dan diferensiasi sel B, sedangkan pada imunitas selular sel T CD4+ mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan mikroba intraselular yang menginfeksi sel. Kedua sistem imun tersebut bekerja sama sangat erat satu sama lain. Respons sel T dipacu oleh pengenalan spesifik antigen dan akan mengenali

fragmen peptide dari antigen yang diikat oleh molekul permukaan yang disandi oleh gen MHC.

Peranan sel B pada kriptosporidiosis masih kontroversi. Studi awal yang menunjukkan adanya hubungan antara defek imunitas humoral dengan kriptosporidiosis persisten atau rekuren yang menyiratkan bahwa sel B berperan untuk eliminasi parasit.<sup>12</sup> Banyak kasus dimana defisiensi immunoglobulin timbul bersamaan dengan defek fungsi komplemen atau terapi immunosupresi dan hipogamaglobulinemia yang disertai penekanan tingkat immunoglobulin serum. Hal itu mengindikasikan bahwa diperlukan lebih dari sekedar defek imun humoral tunggal terhadap timbulnya infeksi kronik. Banyak defek yang merefleksikan penurunan fungsi sel T, sehingga tidak jelas apakah defek humoral adalah penyebab utama meningkatnya kerentanan terhadap infeksi atau hanya sebagai penanda adanya defisiensi imun lain yang membuat suatu individu lebih rentan terhadap infeksi.<sup>9</sup>

Selama infeksi terbentuk antibodi anti parasit yang beredar di sirkulasi dan mukosa, IgM, IgG dan IgA meningkat selama infeksi dan menurun setelah perbaikan walaupun IgG serum masih bertahan selama beberapa bulan lebih lama dari IgM.<sup>7</sup> Respons antibodi di serum dan mukosa terbentuk bersamaan dengan resolusi infeksi dan diare sehingga mungkin berperan dalam pertahanan atau mengurangi keparahan reinfeksi.<sup>1</sup> Pada pemeriksaan feses orang dewasa menunjukkan adanya *secretory* IgA (sIgA) yang bertahan sampai 6 minggu pasca infeksi<sup>9</sup> tanpa ditemukannya IgG atau IgM. Di negara berkembang, titer

IgG anti parasit di serum akan terus meningkat sejalan dengan waktu.<sup>7</sup> Kemungkinan hal tersebut terjadi akibat pajanan lingkungan yang terjadi secara terus menerus pada penderita diare kronis yang diikuti dengan menurunnya IgA dan IgM. Pada feses orang sehat yang diinfeksi *Cryptosporidium* sp dapat dideteksi IgA tetapi antibodi ini tidak berkaitan dengan reduksi dan resolusi pelepasan ookista.<sup>1</sup>

Antibodi IgG, IgA dan IgM serum merupakan respons terhadap protein membran atau terlarut dari sporozoit. IgA memberikan reaksi terhadap kebanyakan protein 17-kDa, IgM terhadap protein 27-kDa dan IgG terhadap kebanyakan protein 17-, 27-, dan 15-kDa. Kadar IgM terhadap antigen 27-kDa dan IgG terhadap antigen 17-kDa yang tinggi sebelum terjadi infeksi berkaitan dengan proteksi terhadap timbulnya gejala klinis bukan terhadap infeksi.<sup>9</sup>

Infeksi oleh *Cryptosporidium* sp akan menyebabkan timbulnya respons inflamasi sel limfosit dan fagosit sehingga kadang-kadang terjadi atrofi vili dan hiperplasi kripti yang merupakan karakteristik patologi yang diinduksi oleh sel T. Infeksi terhadap *Cryptosporidium parvum* akan meningkatkan jumlah dan variasi subset sel T di jaringan mukosa serta meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi yang berhubungan dengan patologi yang ditimbulkan pada saluran intestinal. Jika infeksi dapat terkendali maka populasi sel T akan kembali normal.<sup>7</sup>

Sel T CD4<sup>+</sup> diaktivasi oleh peptide antigen yang dipresentasikan oleh molekul MHC Class II pada APC, sedangkan sel T CD8<sup>+</sup> mengenali peptide yang

dipresentasikan oleh molekul MHC Class I.<sup>6</sup> Peran sel T CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup> dalam imunitas protektif terhadap *Cryptosporidium parvum* ditunjukkan pada percobaan mencit yang diberikan ookista *Cryptosporidium parvum* secara oral selama 3 sampai 5 hari. Mencit defisiensi MHC class II lebih rentan terhadap infeksi daripada mencit defisiensi MHC class I dan mencit normal.<sup>14</sup> Hasil penelitian pada manusia seperti halnya terhadap model binatang mamalia, menunjukkan bahwa sel T CD4<sup>+</sup> memiliki peran penting dalam respons imun terhadap infeksi *Cryptosporidium* sp. Kriptosporidiosis pada pasien yang terinfeksi HIV dengan hitung sel T CD4<sup>+</sup> >180 sel/ul biasanya akan sembuh sendiri dan akan menjadi kronik pada pasien dengan hitung sel T CD4<sup>+</sup> < 180 sel/ul. Pada beberapa pasien dengan hitung sel T CD4<sup>+</sup> di bawah 50 sel/ul, kriptosporidiosis akan menjadi fulminan. Pada pasien imunokompeten dan imunokompromi juga dapat terjadi kriptosporidiosis asimtomatik dengan ookista positif pada feses.<sup>5,15</sup>

Sel T CD4<sup>+</sup> merupakan komponen utama sel-sel di lamina propria intestinal dan termasuk dalam populasi sel T yang jumlahnya menurun pasca infeksi oleh HIV tipe 1. HIV tipe 1 terutama menyerang sel T CD4<sup>+</sup> di daerah intestinal atau *gut-associated lymphoid tissue* (GALT), karena protein gp120 HIV-1 akan berikatan dengan reseptor integrin  $\alpha_4\beta_7$  yang banyak terekspresi di sel T CD4<sup>+</sup> intestinal, sehingga menimbulkan kerusakan sel dan keutuhan struktur jaringan. Kerusakan ini bersifat irreversibel sehingga memudahkan penetrasi patogen dan produknya yang akan mengaktifkan imun sistemik nonspesifik dan

aktivasi limfosit yang menginduksi kematian sel T.<sup>16,17</sup> Pada penderita AIDS dengan kriptosporidiosis, repopulasi sel T CD4<sup>+</sup> di daerah mukosa intestinal pasca pengobatan anti retrovirus memiliki hubungan erat dengan *clearance* parasit.<sup>7,11</sup>

### Sitokin

Sitokin merupakan protein sistem imun yang mengatur interaksi antarsel dan memacu reaktivitas imun baik pada imunitas nonspesifik maupun spesifik. Sitokin berperan dalam aktivasi sel T, sel B, monosit dan makrofag, inflamasi dan induksi sitotoksitas. Sitokin diproduksi oleh sel-sel imunitas nonspesifik yaitu makrofag, endotel, beberapa sel epitel, dan sel imunitas spesifik yaitu sel limfosit. Respon terhadap infeksi dapat mengaktifkan sel T helper CD4 yang dibedakan berdasarkan sitokin yang diproduksi. Respons sel Th1 diidentifikasi karena produksi IFN- $\delta$ , IL-2 dan *tumour necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), sedangkan respon alergi atau *antibody-mediated Th2* berkaitan dengan produksi IL-4, IL-5 dan IL-10, IL-9, IL-13. Sel Th1 dan Th2 dapat bekerja sinergis atau saling berlawanan satu sama lain.<sup>6</sup>

Sitokin proinflamasi IFN- $\delta$  merupakan komponen penting pada respon imun innate maupun yang diperantai oleh sel terhadap infeksi *Cryptosporidium* sp. Produksi IFN- $\delta$  pada respon imun innate berperan pada infeksi *Cryptosporidium* sp tahap awal. Peningkatan ekspresi IFN- $\delta$  ditemui pada mukosa intestinal anak sapi dan manusia.<sup>11</sup> Peran utama IFN- $\delta$  dan sitokin proinflamasi lainnya adalah aktivasi mekanisme *antimicrobial killing* melalui produksi

derivat toksik oksida nitrit atau radikal oksigen dan membuat keadaan defisiensi metabolit yang diperlukan untuk pertumbuhan mikroorganisme seperti triptofan atau besi selular.<sup>13</sup> Peningkatan kadar mRNA IFN- $\delta$  di intestinal terkait dengan peningkatan IL-12 yang diproduksi oleh makrofag, sel dendritik dan sel B untuk menginduksi sel NK dan sel T mengeluarkan IFN- $\delta$ . Sitokin lain yang berperan menginduksi proliferasi sel NK dan sel T adalah IL-12, tetapi peran sitokin ini dalam mengontrol infeksi *Cryptosporidium* sp masih belum jelas.<sup>7</sup> TNF- $\alpha$  merupakan sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh sel T dan sel-sel lain jika terjadi infeksi. Percobaan pada mencit dan manusia yang diinfeksi *Cryptosporidium* sp, akan terjadi peningkatan sitokin ini di daerah intestinal. TNF- $\alpha$  dapat menghambat perkembangan *Cryptosporidium parvum* secara signifikan pada enterocyt manusia dan tikus baik *in vivo* maupun *in vitro*.<sup>11</sup>

Selain TNF- $\alpha$ , ada kemungkinan sitokin proinflamasi lainnya seperti IL-1 dan IL-6 yang diproduksi oleh sel-sel tertentu memiliki aktivitas yang sama seperti TNF- $\alpha$ . IL-1 menghambat reproduksi parasit di enterosit dan jumlahnya akan meningkat pada infeksi di manusia dan mencit. Ekspresi IL-6 meningkat pada mencit defisiensi Th1 yang terinfeksi *Cryptosporidium parvum* dan dapat menghambat perkembangan parasit secara *in vitro*. IL-18 dan IL-15 di keluarkan oleh makrofag, sel dendritik, dan sel-sel epitel akan mengaktifkan sel NK dan sel T untuk mengeluarkan IFN- $\delta$ . IL-15 juga berperan dalam homeostasis sel NK dan sel T memori.<sup>6</sup> Pemberian IL-18 dari luar akan

mengurangi multiplikasi parasit pada sel line. Pasien imunokompeten dengan kriptosporidiosis yang gagal mengekspresikan IFN- $\delta$  biasanya akan di hasilkan IL-15 di saluran intestinalnya.<sup>7</sup>

Pemeriksaan ekspresi IL-4 selama infeksi *Cryptosporidium parvum* pada manusia dengan hibridisasi *in situ* dan imunositokimia, menunjukkan bahwa IL-4 diekspresikan oleh sel-sel limfosit di lamina propia<sup>9</sup> usus dan yeyunum orang yang terinfeksi dengan riwayat infeksi sebelumnya. Sitokin ini hanya menunjukkan paparan lampau dan berperan respon imun memori tetapi tidak terkait dengan gejala klinis atau jumlah pengeluaran ookista maupun penyembuhan.<sup>1,7</sup> Peran utama TNF- $\alpha$  adalah mencegah invasi parasit dan sedikit efek terhadap perkembangan parasit intraselular, tetapi kedua fungsi tersebut dimiliki oleh IFN- $\delta$ . IL-4 tidak mempengaruhi perkembangan parasit, tetapi secara *in vitro* IL-4 dapat bekerja sinergis dengan IFN- $\delta$  konsentrasi rendah untuk menghambat reproduksi *Cryptosporidium* sp.<sup>11,12</sup>

## Penutup

Kriptosporidiosis adalah infeksi coccidian *Cryptosporidium* sp dengan manifestasi klinis utama adalah diare. Infeksi parasit ini bertendensi menjadi kronik dan fatal bila terjadi pada individu dengan defek pada imunitas selular. Respon imun alami dan didapat terutama respon imun dengan perantaraan selular sangat berperan dalam pertahanan terhadap infeksi *Cryptosporidium* sp. Sitokin selain berperan sebagai pertahanan juga berperan dalam timbulnya manifestasi klinik terutama

terhadap timbulnya inflamasi di saluran gastrointestinal.

### Daftar Pustaka

1. Riggs MW. Recent advances in cryptosporidiosis: the immune response. *Microbes Infect* 2002;4:1067–80.
2. McDonald V. Host cell-mediated responses to infection with *Cryptosporidium*. *Parasite Immunol* 2000;22:597–604.
3. Carey CM, Lee H, Trevors JT. Biology, persistence and detection of *Cryptosporidium parvum* and *Cryptosporidium hominis* oocyst. *Water Research* 2004;38:818–62.
4. Current WL, Garcia LS. Cryptosporidiosis. *Clin Microbiol Rev* 1991;4:325-58.
5. Chalmers RM, Davies AP. Minireview: Clinical cryptosporidiosis *Exp Parasitol*. 2010;124(1):138-46.
6. Abbas AK, Lichtman AH. 2005. Cellular and molecular immunology. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders Co
7. McDonald V. Immune responses. In: Fayer R, Xiao L, editors. *Cryptosporidium* and cryptosporidiosis. 2nd ed. London: CRC press; 2008. p.209- 34
8. Tosi MF: Innate immune responses to infection. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:241-9.
9. Pantenburg, B., Dann, S. M., Wang, H.-C., Robinson, P., Castellanos-Gonzalez, A., Lewis, D. E., White, A. C. Jr. Intestinal Immune Response to Human *Cryptosporidium* sp. Infection. *Infect Immun* 2008;76: 23-29.
10. Mele R, Gomez Morales MA, Tosini F, Pozio E: *Cryptosporidium parvum* at different developmental stages modulates host cell apoptosis in vitro. *Infect Immun* 2004;7: 6061-67
11. Lean I.S, McDonald V, and Pollok R. The role of cytokines in the pathogenesis of *Cryptosporidium* infection. *Curr Opin Infectious Dis.* 2002;15:229-34
12. Maillot, C, G. Gargala A, Delaunay P, Ducrotte P, Brasseur J, Ballet J, Favennec L. *Cryptosporidium parvum* infection stimulates the secretion of TGF-beta, IL-8 and RANTES by Caco-2 cell line. *Parasitol Res* 2000; 86: 947-49
13. Gomez Morales MA, Pozio E. Humoral and cellular immunity against *Cryptosporidium* infection. *Curr Drug Targets Immune Endoc Metab Disor* 2002; 2: 291-301.
14. Aguirre SA, Mason PH, Perryman LE. Susceptibility of major histocompatibility complex (MHC) class I- and MHC class II-deficient mice to *Cryptosporidium parvum* infection. *Infect Immun* 1994;62(2):697–699.
15. Hunter PR, Nichols G. Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infection in immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 2002;15(1):145-54.
16. Arthos J, Cicala C, Martinelli E, Macleod K, Van Ryk D, Wei D, et al. HIV-1 envelope protein binds to and signals through integrin  $\alpha_4\beta_7$ , the gut mucosal homing receptor for peripheral T cells. *Nature Immunol* Doi:10.1038/ni1566.
17. Sattentau Q. HIV's gut feeling. *Nature Immunol* 2008;9:225-7.