

Konak-Parazit Etkileşimi

HOST-PARASITE INTERACTION

Ümit AKSOY

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Konak-parazit etkileşimi pek çok karmaşık mekanizmayı içermektedir. Bu etkileşimde uzun yıllar boyunca parazitin konağa kendini oldukça iyi adapte etmesinin rolü büyüktür. Parazitlerin çoğu, yaşam döngülerinin karmaşık olmasına bağlı olarak farklı yüzey antijenleri oluşturabilme özelliğine sahiptir. Konağın türü, fizyolojik yapısı, yaşı ve immun sisteminin yeterliliği de parazite karşı oluşturduğu immun yanıtta önemli rol oynamaktadır. Bu derlemede parazit-konak etkileşimi son literatür bilgileri ışığında gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Parazit, konak, immun yanıt

SUMMARY

Host-parasite interaction have contained many complex mechanisms. The role is important that over millions of years of evolution parasites have become well adapted to their host and show marked host specificity. Most of the parasite have more complicated life cyclus. They can also change their surface antigens, a process known as antigenic variation. It is important that host species and, their biology, age, immun response for this interaction. In this paper, the last literatures about, host-parasite interaction were reviewed.

Key words: Parasite, host, immune response

Ümit AKSOY

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim

Dalı

E-mail: umit.cimli@deu.edu.tr

Parazitin, üzerinde yaşadığı konağın fizyolojisi üzerinde önemli bir etkisinin bulunduğu ve konak immun yanıtını, kendi yaşam döngüsünü devam ettirebilmesi ve çoğalabilmesi lehine kullanabildiği bilinmektedir (1-3). Bu özelliklere bağlı olarak parazit enfeksiyonları, konakta çok sayıda immunolojik savunma mekanizmasını uyarır. Bu mekanizmalar hem humöral hem de hücrel immuniteyi içermektedir.

Bazı protozoonlar insan hücrelerinin içinde yaşayabilecek kadar küçük olduklarından hücreye girişte özel yöntemler geliştirmişlerdir. Örneğin sıtma paraziti kan fazının invaziv formu olan merozoitler eritrosit yüzeyindeki belirli reseptörlere bağlanır. Roptri denilen spesifik elemanları ile hücre içine girer (4).

Pek çok parazit antijenik varyasyon ile yüzey antijenlerini değiştirebilmektedir. Yaşam döngülerinin

karmaşık olduğu durumlarda, bazı antijenler parazitlerin gelişimlerinin belirli aşamalarına özelleşmiştir. Bu durumda konağın immunitesi de o faza özgü olmaktadır (5). Parazit, evriminde geçen uzun yıllar boyunca kendini üzerinde yaşadığı canlıya oldukça iyi adapte etmiş olup konak seçiciliği göstermektedir (6).

Kronikleşmeye meyilli parazit enfeksiyonlarında, konağın dolaşım sisteminde antijenler bulunmaktadır. Bu durum, sürekli antijen uyarımı ve dolaşımında immun komplekslerin varlığı ile birlikte seyretmektedir (4). Quartan malariada gelişen nefrotik sendromda olduğu gibi bu immun kompleksler böbrekte depolanabilir (7). Parazitlere karşı konağın savunmasından sorumlu immunolojik mekanizmalar vardır.

EFFEKTÖR MEKANİZMALAR

Makrofaj, nötrofil, eozinofil ve trombosit gibi çe-

şitli efektör hücreler parazite karşı geliştirilen savunma mekanizmasında rol oynamaktadır (8). Konağın oluşturacağı reaksiyonda, parazitlerin anatomik lokalizasyonu önemlidir. Örneğin *Schistosoma mansoni* cercariaları deriden girince makrofaj, nötrofil ve eozinofil deşarjı ile immün sistemin duyarlılığı artmaktadır (4,9).

Effektör hücrelerin anti-parazitik aktivitelerinin çoğu sitokin salınımı ile arttırılır. IFN γ gibi sitokinlerin üretimi, parazitleri öldürmek üzere makrofajlar tarafından nitrik oksit salınmasını uyarır (10). Temelde sitokinler T lenfositler ve makrofajlar tarafından açığa çıkmakla birlikte fibroblastlar veya kan damarlarının endotelial hücrelerinden de salınırlar. Endotelial hücreler immün sistemin bir parçası olarak iş görürler. Örneğin major histocompatibility complex (MHC) antijenlerinin artması veya reaktif oksijen metabolitleri salınımının artması sitokin üretimini başlatır. Bunlar parazite toksik olduğu kadar konak dokuları için de toksik olabilmektedir (4,11). Malaria ve leishmaniasiste çok sayıda makrofaj ve lenfositler dalak ve karaciğerin büyümesine yol açar (12,13).

T hücreleri

Temelde parazit çoğalmasını kontrol eder. T hücre tipleri enfeksiyonun kontrolünden ve hem parazite hem de enfeksiyon fazına bağımlı işlevlerden sorumludur (14). Parazit enfeksiyonlarında T hücrelerinin bir tipi her zaman baskın durumundadır (4). İnsanda leishmania'ya karşı dirençte Th₁ hücrelerinin, duyarlılıkta ise Th₂ hücrelerinin baskın rolü bulunmaktadır (15).

Deneyisel çalışmalarda, genel olarak Th₁ hücrelerinin daha çok hücre içi parazitler ile Th₂'nin ise hücre dışı parazitlerle bağlantılı olduğu gösterilmektedir (4,10,16). Aynı farklılıklar insan T hücrelerinde gösterilemesine rağmen, pek çok insan parazit enfeksiyonlarında oluşan immün yanıt Th₁ ve Th₂ benzeri olarak tanımlanır. Bu denge konağın yaşı ile birlikte değişebilir (4).

Malaria'da hem CD₄ hem de CD₈ hücreleri enfeksiyonun farklı safhalarına karşı koruyucu olabilmektedir. CD₄ hücreleri enfeksiyonun kan fazını kontrol eder. T

hücreleri tarafından taşınan gama 6 reseptörleri de bu kontrole katkıda bulunur (17). CD₈ ise karaciğer safhasına karşı koruyuculuk oluşturur. CD₈ Tc hücreleri enfekte hepatositleri yok eder ve IFN γ salgılar. Bu etki de hepatosit içinde parazitin çoğalmasını engeller (17).

Helmint enfeksiyonlarında ise; parazitin hem larva hem de erişkin formları konakta Th₂ yanıtını uyarılmaktadır. Barsak mukozasındaki mast hücrelerinin uyarılması, periferik kanda ve lokal dolaşımında IgE ve eozinofil artışı tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonunu başlatmaktadır (5,18).

Filarial nematodlarla enfekte kişilerde hücrel immün yanıt azlığı bulunmaktadır. Sitokin dengesi Th₂/Th₃ yönüne doğru kayar (19,20).

T hücrelerinden Sitokin Salınımı

Pek çok sitokin, efektör hücrelerin sitotoksik ve sitostatik yeteneğini ve hücre sayısını artırıcı etki gösterir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda; sitokin salınımının yenidoğan ve erişkinlerde farklılık gösterdiği bildirilmektedir. Th₁ tip sitokinler (IL-2, IL-12 ve IFN γ) ve Th₂ tip sitokinler (IL-5 ve IL-10) yenidoğanlarda göbek kordonundaki mononükleer hücrelerden (UCBC) ve annelerinde ise periferik kandaki mononükleer hücrelerinden salınır. Yenidoğanlarda parazite karşı hücrel yanıt tetiklendiğinde sitokin salınımı aktive edilmekle birlikte erişkinlerden farklı olarak, Th₁ ve Th₂ hücrelerden birinin diğerine göre baskınlığı söz konusu değildir (21).

Enfeksiyonların akut ve kronik fazlarında salınan sitokinler farklı olabilmektedir (22). Malaria'da hücre sayısının artışına bağılı olarak gelişen dalak büyümesi T hücreye bağımlıdır. Uyarılan T hücreleri koloni stimulan faktör (IL-3 vs) salgılar. Bu da myeloid seri hücrelerinde artışa yol açar (17,23).

Sitokinlere yönelik olarak, yurdumuzda yapılan bir çalışmada; ilk kez leishmania ile karşılaşan kişinin enfeksiyonun başlangıcından 48 saat sonra periferik kanında bulunan mononükleer hücrelerde IL-10 sentezini arttırdığı gösterildi (24).

Bazı durumlarda aşırı sitokin salınımı konağa zarar verir. Yüksek oranda salınan IL-12' nin *Toxoplasma*

gondii enfeksiyonunda patojenik etkiyi tetiklediği bilinmektedir (25).

Barsak nematodları ile oluşan enfeksiyonlarda Th₂'den salınan sitokinler etkili olabilmektedir (14). IL-12'nin Th₂ üzerinde inhibitör etkili olduğu, bu etkinin helmint enfeksiyonlarına karşı erken evrede gelişen immün yanıtta önemli rol oynamaktadır (16,26). Bir diğer deneysel çalışmada, helmint enfeksiyonlarında, IL-4 bağımlı makrofajların gelişimini baskılayan bir mekanizmanın varlığına değinilmektedir (27).

Konak farklılıkları bir enfeksiyonda farklı sitokin yanıtının oluşmasında önemli bir faktördür. Schistosomiasis enfeksiyonunda, insanlarda Th₂ hücrelerinden salınan sitokinler koruyucu immün yanıtta etkili olmasına karşın, farelerde Th₁ hücrelerinden salınanlar bu görevi üstlenmiştir ve Th₂ hücreleri immunopatolojide rol oynar (4).

İlginç olarak, *Trypanosoma cruzi* enfeksiyonunda Th₁ yanıtı bir yandan enfeksiyonu sınırlarken diğer yandan da kalpte inflamasyonu artırıcı etki gösterir (28).

IFN γ : Pek çok parazitin çoğalmasını kontrol eden immün mekanizmadan sorumludur. Makrofajları aktive ederek paraziti öldürmesini sağlar ve enfeksiyonu kontrol eder (15). Bu özellik toksoplazma ensefalitinin gelişimini önlemede önemli bir rol oynar (4,29). Benzer olarak *Leishmania donovani*'ye karşı konakta oluşan dirençte IFN γ üretimi ve makrofaj aktivasyonu önemlidir (30). Bu bulguların hiçbiri timusu çıkarılmış farede oluşmaz. Bu özellikleri ile IFN γ 'nın *Trypanosoma cruzi* ile enfekte farelerin tedavisinde etkili olduğu bildirilmektedir (4,31).

Entamoeba histolytica ve *Schistosoma mansoni* gibi ekstracelluler parazitler de IFN γ 'a duyarlıdır (4).

Makrofajlar

Parazit enfeksiyonlarının seyrinde 2 yoldan etkir:

1. Parazit çoğalmasını önler ve onu yok eder.
2. İnflamatuvar yanıtı düzenleyen molekülleri salgılar.

Makrofajlar enfeksiyonun erken fazında, T hücrelerinden salınan sitokinler tarafından aktive edilir (4). *Trypanosoma brucei* ve *Plasmodium spp.*'nin eriyik antijenleri, makrofajları TNF α salgılatmak için uyarır (32).

Fagositöz: Makrofajlar ile fagositöz, küçük boyuttaki parazitlerin ortamdaki yok edilmesinde önemlidir. Kompleman C_{3b} ve antikorlar parazitin opsonizasyonunu anlamlı derecede yükseltir. Bu da kandan parazitin hızla kaybolmasını sağlar (19).

Fagositöz aynı zamanda, bir kısım parazitin makrofajlara girişine ve çoğalabilmesine de zemin hazırlayabilmektedir. *Leishmania promastigotları* alternatif kompleman yoluyla makrofaj hücre yüzeyindeki CR3 kompleman reseptörüne bağlanmaktadır. Bu bağlanma, reseptöre karşı oluşan antikorlar tarafından deneysel olarak bloke edilir (31).

Tumor Necrosis Factor (TNF α): TNF α lenfositlerden salınmasına rağmen, uyarılmış makrofajlar bu molekül için en önemli kaynaktır. Pek çok protozoon ve helminte karşı koruyucu yanıt TNF α ile uyarılır. Enfekte konağa yararlı etkisi olduğu kadar zararlı etkisi de vardır. TNF α 'nın aşırı artışı toksoplazma enfeksiyonunun seyri sırasında, karaciğerde ciddi hasar gelişiminin bir göstergesi olabilir (28). Rodent malaria parazitin duyarlı bir suşu ile enfekte edilen farede, TNF α verilmesi tedavi edicidir. Ancak dirençli bir suş söz konusu ise bu etki genellikle öldürücüdür (4,33).

Granulositler

Nötrofiller: Parazitleri hem oksijene bağımlı hem de bağımsız mekanizmalar ile öldürür. Sitokinleri aktive eder. Antikoru Fc reseptörüne bağlanır. Antikor-bağımlı sitotoksik reaksiyonlara katılır. Pek çok nematod enfeksiyonuna karşı savunmada eozinofillerden daha etkilidir (34).

Eozinofiller: Helmint enfeksiyonlarında, konakta IgE ve eozinofil artışı yaygın görülen durumdur. IgE mast hücre reaksiyonlarından ve parazitlerin doku formlarına karşı yanıtta sorumludur. Ascariasis ve schistosomiasis gibi enfeksiyonlarda eozinofili T hücrelerine bağımlıdır (5).

Bazofiller: Parazitlere karşı oluşan immün yanıtta rolleri henüz araştırılmakta olup konakta Th₂ yanıtının başlangıç safhasında etkili oldukları düşünülmektedir (35).

Trombositler: Diğer efektör hücreler gibi

sitokinler ile karşılaşmalarında sitotoksik aktivitelerini arttırmalar (4).

Mast hücreleri

Sitoplasmik granülleri çok sayıda mediatörün öncüllerini içerir. IL-3, IL-4, koloni stimulan faktor ve TNF α gibi çok sayıda sitokin de kaynağıdır. Helmint enfeksiyonlarında, mukozal mast hücreleri, antijen tarafından aktive edilmiş T hücreleri ile uyandır. Mast hücre salgıları barsak geçirgenliğinde bazı değişikliklere de neden olur (21,36).

Barsak helmint enfeksiyonlarında, konaktan mast hücre mediatörlerinin salınmasında IgE'nin de önemli bir etkisi vardır.

Antikorlar

Pek çok parazit enfeksiyonuna karşı konakta non-spesifik hipergamaglobulinemi oluşur. Spesifik yanıt çoğunlukla T hücrelerinden bağımsızdır. Ancak B hücrelerinin göçüne bağlı parazitlerden salınan bazı maddeler, non-spesifik antikor yanıtında etkili olabilmektedir (37). Spesifik antikorlar, özellikle hücre dışı parazitlerin kontrolünde ve kanda yaşayan hücre içi parazitlerin invazyonunu önlemede etkili olmalarına karşın, parazitin konak hücreye girişini önlemede etkisiz kalmaktadır (14,17).

Spesifik antikor mekanizmaları:

1. Antikor protozoonlara karşı doğrudan ya da kompleman sistemini aktive ederek etki eder.
2. Parazitin yeni konak hücrelerine girişini nötralize eder. *Plasmodium spp.*'de merozoitin girdiği eritrositlerdeki spesifik reseptörleri inhibe etmesi bu mekanizma ile olmaktadır. Bu etki, parazitin yayılmasını önlemede etkilidir (7).
3. Makrofajlar ile fagositozu artırır. Fagositoz kompleman ilavesi ile de artırılabilir. *Plasmodium spp.* ve *Trypanosoma brucei*'nin kontrolünde bu mekanizma önemli bir rol oynar.
4. Antikor-bağımlı hücre uyaran sitotoksisten de sorumludur. *Trypanosoma cruzi*, *Trichinella spiralis*, *Schistosoma mansoni* ve filarial kurtçuklarda bu mekanizma önemlidir. Makrofaj,

nötrofil ve eozinofil gibi sitotoksik hücreler, Fe ve C3 reseptörleri ile helminti kaplayan antikorlara yapışır, granüler içerikleri açığa çıkar.

Farklı tip antikorlar ve hücreler parazitlerin yaşam siklusunun farklı aşamalarında bulunabilir. Örneğin eozinofiller genç *Trichinella spiralis* larvalarına daha etkili iken makrofajlar microfilaria'lar üzerinde daha etkilidir. Her olguda antikor uyarımlı reaksiyon parazitin bulunduğu faza özgüdür (4,38,22).

Bu konak yanıtı sırasında istenmeyen bazı etkiler de gelişebilmektedir. Parazite karşı oluşan antikorlar konak dokusu üzerinde çapraz reaksiyon oluşturabilir. Chagas hastalığında kronik kardiyomiyopati, özefagus büyümesi ve megakolon gelişimi bu tür otoimmün etkiler sonucunda oluşmaktadır (4). Bunun yanı sıra, otoantikorlar poliklonal aktivasyon sonucu artmaktadır. Aşırı üretilen bazı sitokinler de ağır klinik tabloların oluşmasına katkıda bulunmaktadır (4,22,13,39).

Sonuç olarak; konağa adaptasyonları sırasında, parazitlerin farklı gelişim evrelerinde farklı antijenik yapı geliştirebildikleri ve bunun da konak türüne göre de değişken olabildiği görülmektedir. Konak-parazit etkileşimi konusundaki edinilen bilgiler, parazit hastalıklarında konakta oluşan hasarın daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Aynı zamanda, parazit enfeksiyonuna karşı oluşan immün yanıtın hem parazit hem de konaktaki etkilerinin ortaya konması; hastalığın tedavisinin yanı sıra etkenin fazına yönelik aşı geliştirilmesi çalışmalarına da katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gourbal BE, Righi M, Petit G, et al. Parasite-altered host behavior in the face of a predator: manipulation or not? *Parasitol Res* 2001;87:186-192.
2. Courret N, Frehel C, Prina E, et al. Kinetics of the intracellular differentiation of *Leishmania amazonensis* and internalization of host MHC molecules by the intermediate parasite stages. *Parasitology* 2001; 122:263-279.
3. Brown SP, Grenfell BT. An unlikely partnership: parasites, concomitant immunity and host defence. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 2001;68:2543-2549.
4. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. In: *Immunity*

- to protozoa and worms. Third Edition. Hong Kong: Mandarin Offset Ltd, 1993;16:1-22.
5. Loukas A, Prociv P. Immune responses in hookworm infections. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:689-703.
 6. Gandon S, Mackinnon MJ, Nee S, et al. Imperfect vaccines and evolution of pathogen virulence. *Nature* 2001; 414:751-756.
 7. Özcel MA. Sıtma (*Malaria*). Türkiye Parazitoloji Derneği No:16 İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1999;135-159.
 8. Bremier-Pinchart MP, Pelloux H, Derouich-Guergour D, et al. Chemokines in host-protozoan-parasite interactions. *Trends Parasitol* 2001;17:292-296.
 9. Capron AR. Immunity to shistosomes. *Curr Opin Immunol* 1992;4:419.
 10. Brandonisio O, Panaro MA, Sisto M, et al. Interactions between *Leishmania* parasites and host cells. *Parasitologia* 2000;42:183-190.
 11. Sönmez G, Ak M. Experimental olarak *Toxoplasma gondii* ile nefekte edilen farelerde nitrik oksit metabolitleri. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2002; 26:12-16.
 12. Lau AO, Sacci JB Jr, Azad AF. Host responses to *Plasmodium yoelii* hepatic stages: a paradigm in host-parasite interaction. *J Immunol* 2001;166:1945-1950.
 13. Kane MM, Mosser DM. The role of IL-10 in promoting disease progression in leishmaniasis. *J Immunol* 2001;166:1141-1147.
 14. Mohanty MC, Ravindran B. Deficiency of antibody responses to T-independent antigens in gerbils.....*Meriones unguiculatus*. *Dev Comp Immunol* 2002; 26:385-391.
 15. Jones DE, Elloso MM, Scott P. Host susceptibility factors to cutaneous leishmaniasis. *Front Biosci* 1998; 15:1171-1180.
 16. Khan WI, Blennerhassett PA, Deng Y, et al. IL-12 gene transfer alters gut physiology and host immunity in nematode-infected mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281:102-210.
 17. Periman P, Troye-Blomberg M. Malaria blood-stage infection and its control by the immune system. *Folia Biol* 2000;46:210-218.
 18. Schopf LR, Hoffmann KF, Cheever AW, et al. IL-10 is critical for host resistance and survival during gastrointestinal helminth infection. *J Immunol* 2002;168:2383-2392.
 19. Schonemeyer A, Lucius R, Sonnenburg B, et al. Modulation of human T cell responses and macrophage functions by onchocystatin, a secreted protein of the filarial nematode *Onchocerca volvulus*. *J Immunol* 2001;167:3207-3215.
 20. King CL. Transmission intensity and human immune responses to lymphatic filariasis. *Parasite Immunol* 2001;23:363-371.
 21. Pit DS, Polderman AM, Schultz-Key H, et al. Prenatal immune priming with helminth infections: parasite-specific cellular reactivity and Th1 and Th2 cytokine responses in neonates. *Allergy* 2000;55:732-739.
 22. Jones DE, Ackermann MR, Wille U, et al. Early enhanced Th1 response after *Leishmania amazonensis* infection of C57BL/6 Interleukin-10 deficient mice does not lead to resolution of infection. *Infect Immun* 2002;70: 2151-2158.
 23. Lau AO, Sacci JB, Azad AF. Host responses to *Plasmodium yoelii* hepatic stages: a paradigm in host-parasite interaction. *J Immunol* 2001;166:1945-1950.
 24. Turgay N, Özbek Y, Alkan MZ. IL-2R levels in patients with VL in the western Turkey. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 1995;19:321-325.
 25. Schade B, Fischer HG. *Toxoplasma gondii* induction of interleukin-12 is associated with acute virulence in mice and depends on the host genotype. *Vet Parasitol* 2001; 100:63-74.
 26. Mountford AP, Pearlman E. Interleukin-12 and the host response to parasitic helminths; the paradoxical effect on protective immunity and immunopathology. *Parasite Immunol* 1998;20:509-517.
 27. MacDonald AS, Loke P, Allen JE. Suppressive antigen-presenting cell in Helminth infection. *Pathology* 1999;67:265-268.
 28. Soares MB, Silva-Mota KN, Lima RS, et al. Modulation of chagasic cardiomyopathy by interleukin-4:dissociation between inflammation and tissue parasitism. *Am J Pathol* 2001;159:703-709.
 29. Suzuki Y. Host resistance in the brain against *Toxoplasma gondii*. *J Infect Dis* 2002;185:858-865.

30. Turgay N, Reed SG. Leishmania antijenleri kullanarak T hücre senilerinin oluşturalması. Türkiye Parazitoloji Dergisi 1999;23:345-351.
31. Melby PC, Tabares A, Restrepo BI, et al. *Leishmania donovani*: evolution and architecture of the splenic cellular immune response related to control of infection. Exp Parasitol 2001;99:17-25.
32. Paulnock DM, Collier SP. Analysis of macrophage activation in African trypanosomiasis. J Leukoc Biol 2001;69:685-690.
33. Mordue DG, Monroy F, La Regina M, et al. Acute toxoplasmosis leads to lethal overproduction of Th1 cytokines. J Immunol 2001; 167:4574-4584.
34. Rigano R, Profumo E, Bruschi F, et al. Modulation of human immune response by *Echinococcus granulosus* antigen B and its possible role in evading host defenses. Infect Immunol 2001;69:288-296.
35. Falcone FH, Pritchard DI, Gibbs BF. Do basophile play a role in immunity against parasites. Trends Parasitol 2001;17:126-129.
36. Andreassen J. Interactions between intestinal tapeworms and their hosts: present knowledge and problems. Parasitologia 1997;39:259-267.
37. Gao W, Wortis HH, Pereira MA. The *Trypanosoma cruzi* trans-sialidase is a T cell-independent B cell mitogen and an inducer of non-specific Ig secretion. Int Immunol 2002;14:299-308.
38. Eberl M, Langermans JA, Vercken RA, et al. Antibody to glycans dominate the host response to schistosome larvae and eggs: is their role protective or subversive? J Infect Dis 2001;183:1238-1247.
39. McDonald V. Host cell-mediated responses to infection with cryptosporidium. Parasite Immunol 2000;22:597-604.