

## **RESSALVA**

**Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 28/05/2027.**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Tatiane de Camargo Martins**

**Caracterização da resposta imune-inflamatória  
na neurocisticercose extraparenquimatosa  
experimental em diferentes momentos da  
infecção**

Dissertação apresentada à  
Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista “Júlio  
de Mesquita Filho”, Câmpus de  
Botucatu, para a obtenção do título  
de Mestre em Cirurgia e Medicina  
Translacional.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Tadao Hamamoto Filho

**Botucatu  
2025**

Tatiane de Camargo Martins

Caracterização da resposta imune-inflamatória  
na neurocisticercose extraparenquimatosa  
experimental em diferentes momentos da  
infecção

Dissertação apresentada à  
Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”,  
Câmpus de Botucatu, para a  
obtenção do título de Mestre  
em Cirurgia e Medicina  
Translacional.

Orientador: Prof.Dr. Pedro Tadao Hamamoto Filho

Botucatu  
2025

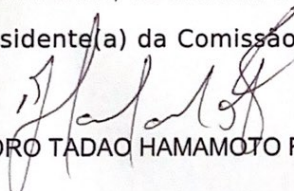
M386c Martins, Tatiane de Camargo  
Caracterização da resposta imune-inflamatória na neurocisticercose extraparenquimatosa experimental em diferentes momentos da infecção / Tatiane de Camargo Martins. -- Botucatu, 2025  
89 p. : il., fotos, mapas

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu  
Orientador: Pedro Tadao Hamamoto Filho

1. Neurocisticercose. 2. Taenia. 3. Inflamação. 4. Cisticercose. 5. Resposta imune. I. Título.

**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE TATIANE DE CAMARGO MARTINS, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA E MEDICINA TRANSLACIONAL, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.**

Aos 28 dias do mês de maio do ano de 2025, às 9h, no(a) Anfiteatro do Depto. de Neurociências e Saúde Mental - FM/Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de TATIANE DE CAMARGO MARTINS, intitulada **Caracterização da Resposta Imune-inflamatória na Neurocisticercose Extraparenquimatosa Experimental em Diferentes Momentos da Infecção**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. PEDRO TADAO HAMAMOTO FILHO (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Neurociências e Saúde Mental / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. LAURA CARDIA GOMES LOPES (Participação Presencial) do(a) Depto. de Neurociências e Saúde Mental / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. MATHEUS FERNANDO MANZOLLI BALLESTERO (Participação Virtual) do(a) Depto. de Medicina / Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

  
Prof. Dr. PEDRO TADAO HAMAMOTO FILHO

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho a todas as mulheres na ciência, cuja coragem, inteligência e perseverança impulsionam o avanço do conhecimento.

## **Agradecimentos**

Ao Professor Pedro Tadao Hamamoto Filho, meu mestre e orientador, por ter confiado em mim desde o primeiro momento, quando ainda era sua aluna de iniciação científica, no primeiro ano de faculdade; por ter transmitido seu conhecimento e ensinamentos com tanta paciência e dedicação, me permitindo me apaixonar pela pesquisa científica.

À minha mãe, Cláudia, por me incentivar, motivar e acreditar em mim; por ter aberto as portas para que eu pudesse realizar esse sonho, sem ela nada disso seria possível.

Ao meu pai, Marcelo, por me amparar e ter sempre bons conselhos, sendo um exemplo e inspiração de profissional.

Aos meus familiares, principalmente meus avós, Tereza e Odair, que mesmo sem entender o que eu estava realizando, me apoiaram incondicionalmente e me acolhiam nos momentos mais necessários.

Aos meus grandes amigos, Jéfferson e Gabriela, com quem divido a jornada acadêmica, por me ouvirem, incansavelmente, ensaiar para cada apresentação e por estarem do meu lado a todo momento.

Aos meus colegas de equipe, que sem a colaboração, esse trabalho não seria o mesmo: Diego Generoso, que me acompanha há anos, sendo sempre muito solícito; Vitória Simões e Fátima Caldeira, por todo auxílio e companhia, nos dias de experimento.

Aos funcionários da Unidade de Pesquisa Experimental que diversas vezes contribuíram para a execução do projeto: Renata Capela, Denise Perone, Vickeline Namba, Leandro Alves e Luiz Carlos Bardella.

Aos colaboradores, Dr. Henrique Tomaz Gonzaga e Dr. Alexandre Todorovic Fabro, cuja contribuição foi essencial para a execução desse projeto.

Ao Professor José de Anchieta, pelo auxílio nas avaliações imuno-histoquímicas; e às Professoras Camila Camacho e Maria Terezinha Peraçoli, pelos conselhos e participações nas bancas de acompanhamento.

**Financiamento**

## **8. Financiamento**

Esse trabalho teve apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP): Processo 2023/12860-6.

## Resumo

A neurocisticercose é a zoonose parasitária mais comum que acomete o sistema nervoso central (SNC) e ocorre quando o indivíduo ingere os ovos da *Taenia solium*. Na forma parenquimatosa, os cisticercos se alojam no interstício cerebral, enquanto na forma extraparenquimatosa, os cisticercos se instalam nos compartimentos liquóricos (espaço subaracnoideo ou ventrículos cerebrais). A presença dos cisticercos nesses compartimentos pode levar à obstrução do fluxo de líquido, hidrocefalia e hipertensão intracraniana. Sabe-se que o parasito consegue evadir a resposta imunológica do hospedeiro, manipulando um padrão de resposta imune celular direcionado ao tipo Th2, permissivo à manutenção da viabilidade do parasito, enquanto a destruição do parasito é mediada por uma resposta do tipo Th1. No entanto, ainda não está claro se essa modulação da resposta imune ocorre ao longo do tempo de infecção em modelos experimentais de ratos infectados com *Taenia crassiceps*. O presente estudo objetivou caracterizar a resposta inflamatória no modelo experimental de neurocisticercose extraparenquimatosa induzida por *Taenia crassiceps* em ratos, analisando se há mudanças ao longo do tempo de evolução da doença. Foram utilizados três grupos de 11 ratos Wistar, eutanasiados após 1, 3 e 6 meses da inoculação suboccipital de cistos de *T. crassiceps*. Cinco ratos foram utilizados como controle negativo e eutanasiados com o grupo 1. No momento da eutanásia, foi coletado sangue periférico para o estudo de detecção de imunoglobulina G anti-*T. crassiceps*. Os cérebros foram seccionados: um hemisfério submetido à análise morfológica e expressão imuno-histoquímica de proteína ácida fibrilar glial (GFAP) e molécula adaptadora de ligação de cálcio ionizada 1 (Iba-1); e outro hemisfério destinado ao ensaio imunoenzimático (ELISA) para as citocinas IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  e IFN- $\gamma$ . A análise morfométrica mostrou uma maior dilatação ventricular nos animais infectados por 6 meses. A análise imuno-histoquímica revelou um aumento progressivo da

marcação de GFAP e Iba-1. Dentre as citocinas, os níveis de IL-5 ( $p=0,0008$ ) aumentaram nos animais infectados por 3 meses quando comparados com os animais controles negativos. A IL-6 mostrou uma diminuição progressiva quando comparado os animais de 3 meses ( $p=0,0323$ ) e 6 meses ( $p=0,0258$ ) com os animais infectados por 1 mês, que por sua vez estavam aumentados em relação aos controles negativos ( $p=0,0013$ ). A IL-8 teve seu nível diminuído nos animais de 3 meses quando comparada com os animais de 1 mês ( $p=0,0035$ ) e os controles ( $p=0,0335$ ). A IL-17 mostrou um aumento nos animais infectados por 1 mês ( $p=0,0015$ ) e 3 meses ( $p=0,0006$ ) quando comparado com os controles. O nível de TGF- $\beta$  aumentou nos animais infectados por 3 meses quando comparados com os infectados por 1 mês ( $p=0,0052$ ). As outras citocinas mostraram um comportamento estável nos três grupos. Foi observada a presença de IgG em todos os grupos infectados, com aumento significativo de produção e avidéz a partir dos 3 meses de infecção, em comparação ao mês 1. Os achados indicam um perfil inflamatório de natureza crônica, inicialmente mais intenso, com posterior modulação para um perfil inflamatório mais permissivo à manutenção do parasito ao longo do tempo de infecção.

**Palavras-chave:** Neurocisticercose; inflamação; resposta imune.

## Abstract

Neurocysticercosis is the most common zoonotic disease that affects the central nervous system, it occurs when the person ingest the parasite *Taenia solium* eggs. In the parenchymal form, parasites are housed in the brain interstitial tissue, and in the extraparenchymal form of the disease, the cyst are in the liquoric compartments (subarachnoid and ventricular spaces). The inflammatory response caused by the presence of the parasite in these compartments can lead to liquor flow alterations, hydrocephalus, and high intercranial pressure. It is known that the parasite can evade the host's immunological response, manipulating a Th2 cellular immune response, which is permissible to survive, while the destruction of it is mediated by a Th1 response type. It is unknown if there is a change in the inflammatory response pattern according to the time of infection in a experimental model with *Taenia crassiceps*. The objective of this present study was to characterize the inflammatory response in a rat experimental model of extraparenchymal neurocysticercosis induced by *T. crassiceps*, analyzing if there's any change through the disease course. Three groups of 11 Wistar rats were inoculated with *T. crassiceps* cysts and 5 rats were used as negative control, being euthanized with 1 month after the inoculation date. Peripheral blood was collected to the anti-*T.crassiceps* G immunoglobulin detection test. The brain was sectioned, half of it was destined to the morphological analyzes and immunohistochemistry expression study of glial fibrillar acid protein (GFAP) and ionized calcium-binding adapter molecule 1 (Iba-1), the other half was used to the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to identify the cytokines IL-2, -4, -5, -6, -8, -10, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  and IFN- $\gamma$ . Morphometric analysis showed greater ventricular dilation in animals infected for 6 months. The immunohistochemistry analysis revealed a progressive marking in the GFAP and Iba-1 test. The IL-5 levels ( $p=0.0008$ ) increased in animals infected for 3 months when compared with negative

control animals. IL-6 showed a progressive decrease when comparing 3-month ( $p=0.0323$ ) and 6-month ( $p=0.0258$ ) animals with animals infected for 1 month, which in turn were increased in relation to negative controls ( $p=0.0013$ ). IL-8 had its level decreased in 3-month animals when compared with 1-month animals ( $p=0.0035$ ) and controls ( $p=0.0335$ ). IL-17 showed an increase in animals infected for 1 month ( $p=0.0015$ ) and 3 months ( $p=0.0006$ ) when compared with controls. TGF- $\beta$  level increased in animals infected for 3 months when compared with those infected for 1 month ( $p=0.0052$ ). The other cytokines had stable behavior in the three groups of infected rats. All infected groups showed the presence of IgG, with a significant increase in production and avidity from 3 months of infection, compared to month 1. The findings indicate a persistent inflammatory process of chronic nature, initially more intensive, with progressively shifts towards a more permissive inflammatory profile as the infection progresses.

**Keywords:** neurocysticercosis; inflammation; immune response.

## **Lista de ilustrações**

**Figura 1.** Representação da endemicidade da *Taenia solium*.

**Figura 2.** Ciclo biológico da *T. solium*.

**Figura 3.** Fluxograma do delineamento experimental.

**Figura 4.** Camundongo Swiss infectado com cisticercos de *T. crassiceps* na cavidade peritoneal.

**Figura 5.** Placa de Petri com cisticercos de *T. crassiceps* em solução fisiológica para a seleção.

**Figura 6.** Fluxograma do delineamento experimental indicando perdas de animais e n amostral final.

**Figura 7.** Visualização macroscópica de cistos de *T. crassiceps*.

**Figura 8.** Visualização da dilatação do ventrículo do cérebro de ratos em corte histológico.

**Figura 9.** Volume ventricular médio dos grupos infectados.

**Figura 10.** Reatividade imuno-histoquímica do marcador Iba-1.

**Figura 11.** Reatividade imuno-histoquímica do marcador GFAP .

**Figura 12.** Níveis de citocinas, por ELISA, em sobrenadante de homogenato de tecido cerebral dos grupos experimentais de ratos

**Figura 13.** Detecção de anticorpos IgG e anti-*Taenia crassiceps*, por ELISA, em amostras de plasma de animais experimentalmente infectados.

## Lista de siglas e abreviações

μL: microlitros

μm: micrometro

DAB: 3,3'-diaminobenzina

DO: densidade ótica

ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay* (Ensaio Imunoabsorvente Ligado à Enzima)

GFAP: *glial fibrillary acidic protein* (proteína ácida fibrilar glial)

Iba-1: *ionized calcium-binding adaptor molecule 1* (molécula adaptadora de ligação de cálcio ionizada 1)

IFN: interferon

IgG: imunoglobulina G

IHQ: imuno-histoquímica

IL: interleucina

Kg: quilograma

LCR: Líquido cefalorraquidiano

Mg: miligrama

mL: mililitros

mm: milímetros

n: tamanho amostral

NCC: neurocisticercose

PBS: solução salina tamponada com fosfato

pg: picogramas

rpm: rotações por minuto

SNC: sistema nervoso central

spf: *specific pathogen free* (livre de patógenos específicos)

*T. crassiceps*: *Taenia crassiceps*

*T. solium*: *Taenia solium*

TGF: fator de crescimento transformador

Th: linfócito T *helper*

TNF: fator de necrose tumoral

UNIPLEX: Unidade de Pesquisa Experimental

UPEA: Unidade de Pesquisa e Experimentação Animal

Vs: versus

## Sumário

|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Introdução .....                                                                | 14 |
| 1.1 O parasito e a instalação no sistema nervoso central .....                     | 16 |
| 1.2 Evasão do sistema imune e a resposta inflamatória.....                         | 20 |
| 1.3 Modelos experimentais .....                                                    | 21 |
| 2. Objetivo.....                                                                   | 25 |
| 3. Materiais e métodos .....                                                       | 27 |
| 3.1 Cálculo do tamanho amostral .....                                              | 27 |
| 3.2 Delineamento experimental.....                                                 | 27 |
| 3.3 Animais e preceitos éticos .....                                               | 28 |
| 3.4 Coleta, inoculação do parasito e eutanásia .....                               | 29 |
| 3.5 Análise morfológica e imuno-histoquímica .....                                 | 32 |
| 3.6 Determinação de citocinas em homogenato de tecido cerebral ....                | 34 |
| 3.7 Detecção de Imunoglobulina G e determinação de avides .....                    | 35 |
| 3.8 Análise estatística .....                                                      | 38 |
| 4. Resultados .....                                                                | 40 |
| 4.1 Análise morfológica .....                                                      | 40 |
| 4.2 Ensaio imunoenzimático para determinação de citocinas .....                    | 44 |
| 4.3 Detecção de IgG e determinação de avides.....                                  | 46 |
| 5. Discussão .....                                                                 | 49 |
| 6. Conclusões .....                                                                | 57 |
| 7. Referências bibliográficas .....                                                | 59 |
| 8. Financiamento .....                                                             | 70 |
| 9. Anexos .....                                                                    | 72 |
| 9.1 Artigo científico em inglês.....                                               | 72 |
| 9.2 Certificado de aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais<br>(CEUA)..... | 87 |

# Introdução

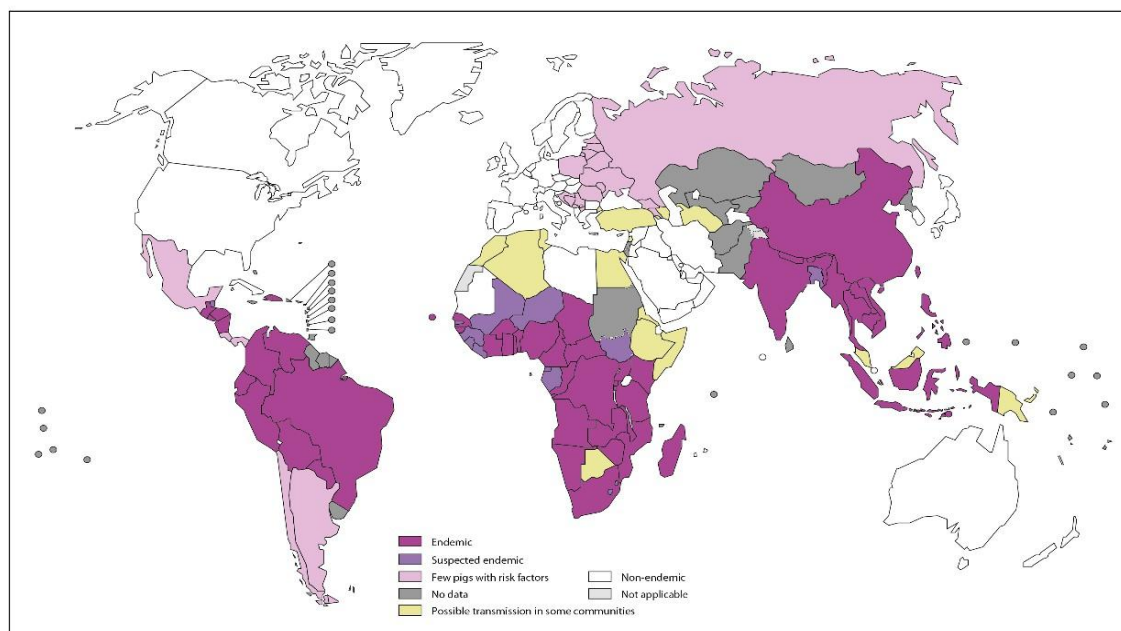
## 1. Introdução

A neurocisticercose (NCC) é a zoonose mais comum do sistema nervoso central (SNC), sendo ocasionada quando o indivíduo ingere acidentalmente os ovos da *Taenia solium*. O reconhecimento do parasito é datado desde o Egito Antigo, 1500 a.C., onde há descrições de tênia no Papiro de Ebers, além de registros de ovos de tênia e cisticercos encontrados no intestino e estômago de múmias. Os primeiros relatos da neurocisticercose foram descritos no século XVI, por Rumler em 1558, após a autópsia de um paciente epilético que possuía vesículas cheias de líquido aderidas às meninges. Em 1652, Panaralous encontrou vesículas semelhantes às descritas por Rumler, no corpo caloso de um paciente que sofria de convulsões (NELSON, 1990; COX, 2004; BRUSCHI *et al.*, 2006; LE BAILLY *et al.*, 2010).

Com a melhoria das medidas sanitárias no final do século XX, a prevalência da doença diminuiu, porém os fluxos migratórios têm determinado o surgimento de casos novos nos Estados Unidos e na Europa. Na contemporaneidade, a doença é considerada endêmica em países em desenvolvimento e se apresenta como um significativo problema de saúde na América Latina, África Subsaariana, e no sudeste da Ásia. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022), a neurocisticercose é associada a 30% dos casos de epilepsia nas áreas endêmicas. Já em áreas de alto risco, pode ser associada com 70% dos casos (COYLE *et al.*, 2012; FABIANI E BRUSCHI, 2013; LARANJOGONZÁLEZ *et al.*, 2017; GRIPPER E WELBURN, 2017; CARPIO *et al.*, 2018).

**Figura 1 - Representação da endemicidade da *Taenia solium***

Endemicity of *Taenia solium*, 2022



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2022. All rights reserved

Data Source: World Health Organization  
Map Production: Control of Neglected  
Tropical Diseases (NTD)  
World Health Organization



Fonte: Organização Mundial da Saúde, produzido pelo Controle de Doenças Tropicais Negligenciadas (NTD), 2022

Representação da endemicidade da *Taenia solium*, utilizando cores, podendo ser: endêmico, suspeita de endêmico, alguns porcos com fatores de risco, sem dados, possível transmissão em algumas comunidades, não-endêmico e não aplicável.

No Brasil, durante a primeira década do milênio, um levantamento dos dados do Sistema de Informação de Mortalidade, demonstrou que a neurocisticercose era relacionada com 91,1% das mortes por cisticercose, sendo associada a aproximadamente 152,4 mortes por ano, apresentando uma alta distribuição regional de mortalidade no Centro-Oeste (Goiás, 1,59 mortes/1.000.000 habitantes), Sudeste (Minas Gerais, 1,64 mortes/1.000.000 habitantes) e Sul (Paraná, 2,38 mortes/1.000.000 habitantes). A maior ocorrência da doença nas regiões citadas pode estar conectada com a ampla cobertura diagnóstica por neuroimagem, o que explicaria a menor ocorrência em regiões socioeconomicamente menos

desenvolvidas afetadas, como o Norte e o Nordeste do país, que muitas vezes apresentam dificuldade de acesso a cuidados médicos e meios diagnósticos, resultando na subnotificação da NCC (AGAPEJEV, 2003, 2011; MARTINS-MELO *et al.*, 2017).

# Referências

## 7. Referências bibliográficas

1. Adalid-Peralta L, Rosas G, Arce-Sillas A, Bobes RJ, Cárdenas G, Hernández M, Trejo C, Meneses G, Hernández B, Estrada K, Fleury A, Lacleste JP, Larralde C, Sciutto E, Fragoso G. Effect of Transforming Growth Factor- $\beta$  upon *Taenia solium* and *Taenia crassiceps* Cysticerci. *Sci Rep*. 2017. 27;7(1):12345.
2. Aderinto N, Olatunji G, Kokori E, Ajayi Yusuf I, Ezeano C, Abdulbasit M, Isarinade T. Neurocysticercosis and the Central Nervous System: Advancements in Diagnosis, Treatment, and Future Prospects. *Infectious Diseases*. 2024.
3. Agapejev S. Aspectos clínico-epidemiológicos da neurocisticercose no Brasil: análise crítica [Clinical and epidemiological aspects of neurocysticercosis in Brazil: a critical approach]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61(3B):822-8.
4. Agapejev S. Neurocysticercosis: the enigmatic disease. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2011;11(4):261-84.
5. Akdis M, Burgler S, Crameri R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, Klunker S, Meyer N, O'Mahony L, Palomares O, Rhyner C, Ouaked N, Schaffartzik A, Van De Veen W, Zeller S, Zimmermann M, Akdis CA. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- $\gamma$ : receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):701-21.e1-70.
6. Alvarez JI, Mishra BB, Gundra UM, Mishra PK, Teale JM. *Mesocostoides corti* intracranial infection as a murine model for neurocysticercosis. *Parasitology*. 2010;137(3):359-72.
7. Alvarez JI, Teale JM. Differential changes in junctional complex proteins suggest the ependymal lining as the main source of leukocyte infiltration into ventricles in murine neurocysticercosis. *J Neuroimmunol*. 2007;187(1-2):102-13.

8. Alvarez JI, Teale JM. Evidence for differential changes of junctional complex proteins in murine neurocysticercosis dependent upon CNS vasculature. *Brain Res.* 2007;1169:98-111
9. Alvarez JI, Teale JM. Multiple expression of matrix metalloproteinases in murine neurocysticercosis: Implications for leukocyte migration through multiple central nervous system barriers. *Brain Res.* 2008;1214:145-58.
10. Arechavaleta F, Molinari JL, Tato P. A *Taenia solium* metacestode factor nonspecifically inhibits cytokine production. *Parasitol Res.* 1998;84(2):117-22.
11. Bazan R, Hamamoto Filho PT, Luvizutto GJ, Nunes HR, Odashima NS, Dos Santos AC, Elias Júnior J, Zanini MA, Fleury A, Takayanagui OM. Clinical Symptoms, Imaging Features and Cyst Distribution in the Cerebrospinal Fluid Compartments in Patients with Extraparenchymal Neurocysticercosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(11):e0005115.
12. Becher B, Spath S, Goverman J. Cytokine networks in neuroinflammation. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(1):49-59.
13. Bruschi F, Masetti M, Locci MT, Ciranni R, Fornaciari G. Short report: cysticercosis in an Egyptian mummy of the late Ptolemaic period. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74(4):598-9.
14. Bueno EC, Vaz AJ, Machado LD, Livramento JA. Neurocysticercosis: detection of IgG, IgA and IgE antibodies in cerebrospinal fluid, serum and saliva samples by ELISA with *Taenia solium* and *Taenia crassiceps* antigens. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000;58(1):18-24.
15. Carmen-Orozco RP, Dávila-Villacorta DG, Cauna Y, Bernal-Teran EG, Bitterfeld L, Sutherland GL, Chile N, Céliz RH, Ferrufino-Schmidt MC, Gavídia CM, Sterling CR, García HH, Gilman RH, Verástegui MR. Blood-brain barrier disruption and angiogenesis in a rat model for neurocysticercosis. *J Neurosci Res.* 2019;97(2):137-148.

16. Carpio A, Fleury A, Romo ML, Abraham R. Neurocysticercosis: the good, the bad, and the missing. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(4):289-301.
17. Carrillo-Mezo R, Lara-García J, Arroyo M, Fleury A. Relevance of 3D magnetic resonance imaging sequences in diagnosing basal subarachnoid neurocysticercosis. *Acta Trop*. 2015; 152:60-65
18. Chavarria A, Fleury A, Bobes RJ, Morales J, Fragoso G, Sciutto E. A depressed peripheral cellular immune response is related to symptomatic neurocysticercosis. *Microbes Infect*. 2006;8(4):1082-9.
19. Chavarría A, Fleury A, García E, Márquez C, Fragoso G, Sciutto E. Relationship between the clinical heterogeneity of neurocysticercosis and the immune-inflammatory profiles. *Clin Immunol*. 2005 Sep;116(3):271-8.
20. Cox FE. History of human parasitic diseases. *Infect Dis Clin North Am*. 2004;18(2):171-88.
21. Coyle CM, Mahanty S, Zunt JR, Wallin MT, Cantey PT, White AC Jr, O'Neal SE, Serpa JA, Southern PM, Wilkins P, McCarthy AE, Higgs ES, Nash TE. Neurocysticercosis: neglected but not forgotten. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(5):e1500.
22. Del Bigio MR. Neuropathology and structural changes in hydrocephalus. *Dev Disabil Res Rev*. 2010;16(1):16-22.
23. Escobar A. The pathology of neurocysticercosis. In: Palacios E, Rodríguez-Carbajal J, Taveras JM. (Eds.). *Cysticercosis of the Central Nervous System*. Springfield: Charles C. Thomas, 1983. p. 27–54.
24. Espinosa-Cerón A, Méndez A, Hernández-Aceves J, Juárez-González JC, Villalobos N, Hernández M, Díaz G, Soto P, Concha L, Pérez-Osorio IN, Ortiz-Retana JJ, Bobes RJ, Parkhouse RM, Hamamoto Filho PT, Fragoso G, Sciutto E. Standardizing an Experimental Murine Model of Extraparenchymal Neurocysticercosis That Immunologically Resembles Human Infection. *Brain Sci*. 2023;13(7):1021.
25. Fabiani S, Bruschi F. Neurocysticercosis in Europe: Still a public health concern not only for imported cases. *Acta Trop*. 2013;128(1):18-26.

26. Fleury A, Cardenas G, Adalid-Peralta L, Fragoso G, Sciutto E. Immunopathology in *Taenia solium* neurocysticercosis. *Parasite Immunol.* 2016;38(3):147-57.
27. Fleury A, Carrillo-Mezo R, Flisser A, Sciutto E, Corona T. Subarachnoid basal neurocysticercosis: a focus on the most severe form of the disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(1):123-33.
28. Garcia HH, Nash TE, Del Brutto OH. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol.* 2014;13(12):1202-15
29. Gonzaga HT, Ribeiro VS, Feliciano ND, Manhani MN, Silva DA, Ueta MT, Costa-Cruz JM. IgG avidity in differential serodiagnosis of human strongyloidiasis active infection. *Immunol Lett.* 2011;139(1-2):87-92.
30. Gonzales I, Rivera JT, Garcia HH; Cysticercosis Working Group in Peru. Pathogenesis of *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis. *Parasite Immunol.* 2016;38(3):136-46.
31. Gripper LB, Welburn SC. Neurocysticercosis infection and disease-A review. *Acta Trop.* 2017;166:218-224.
32. Gutiérrez J, Maroto C. Are IgG antibody avidity assays useful in the diagnosis of infectious diseases? A review. *Microbios.* 1996;87(351):113-21.
33. Hamamoto Filho PT, Fabro AT, Rodrigues MV, Bazan R, Vulcano LC, Biondi GF, Zanini MA. *Taenia crassiceps* injection into the subarachnoid space of rats simulates radiological and morphological features of racemose neurocysticercosis. *Childs Nerv Syst.* 2017;33(1):119-123.
34. Hamamoto Filho PT, Fogaroli MO, Oliveira MAC, Oliveira CC, Batah SS, Fabro AT, Vulcano LC, Bazan R, Zanini MA. A Rat Model of Neurocysticercosis-Induced Hydrocephalus: Chronic Progressive Hydrocephalus with Mild Clinical Impairment. *World Neurosurg.* 2019;132:e535-e544.
35. Hamamoto Filho PT, Fragoso G, Sciutto E, Fleury A. Inflammation in neurocysticercosis: clinical relevance and impact on treatment decisions. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(12):1503-1518.

36. Hamamoto Filho PT, Zanini MA, Botta FP, Rodrigues MV, Bazan R, Vulcano LC, Biondi GF. Development of an experimental model of neurocysticercosis-induced hydrocephalus. Pilot study. *Acta Cir Bras.* 2015;30(12):819-23.
37. Hamamoto Filho PT, Zanini MA, Fleury A. Hydrocephalus in Neurocysticercosis: Challenges for Clinical Practice and Basic Research Perspectives. *World Neurosurg.* 2019;126:264-271.
38. Hamamoto Filho PT. Estudo das alterações comportamentais, radiológicas e morfológicas da hidrocefalia induzida por neurocisticercose experimental. 2019.
39. Ito D, Imai Y, Ohsawa K, Nakajima K, Fukuuchi Y, Kohsaka S. Microglia-specific localisation of a novel calcium binding protein, Iba1. *Brain Res Mol Brain Res.* 1998;57(1):1-9.
40. John DV, Sreenivas N, Deora H, Purushottam M, Debnath M, Mahadevan A, Patil SA. Cerebrospinal fluid inflammatory cytokine profiles of patients with neurotropic parasitic infections. *Trop Biomed.* 2023;40(4):406-415.
41. Knox DP. Proteinase inhibitors and helminth parasite infection. *Parasite Immunol.* 2007;29(2):57-71.
42. Laranjo-González M, Devleeschauwer B, Trevisan C, Allepuz A, Sotiraki S, Abraham A, Afonso MB, Blocher J, Cardoso L, Correia da Costa JM, Dorny P, Gabriël S, Gomes J, Gómez-Morales MÁ, Jokelainen P, Kaminski M, Krt B, Magnussen P, Robertson LJ, Schmidt V, Schmutzhard E, Smit GSA, Šoba B, Stensvold CR, Starič J, Troell K, Rataj AV, Vieira-Pinto M, Vilhena M, Wardrop NA, Winkler AS, Dermauw V. Epidemiology of taeniosis/cysticercosis in Europe, a systematic review: Western Europe. *Parasit Vectors.* 2017;10(1):349.
43. Le Bailly M, Mouze S, da Rocha GC, Heim JL, Lichtenberg R, Dunand F, Bouchet F. Identification of *Taenia* sp. in a mummy from a Christian

Necropolis in El-Deir, Oasis of Kharga, ancient Egypt. *J Parasitol.* 2010;96(1):213-5.

44. Leid RW, Grant RF, Suquet CM. Inhibition of equine neutrophil chemotaxis and chemokinesis by a *Taenia taeniaeformis* proteinase inhibitor, taeniaestatin. *Parasite Immunol.* 1987;9(2):195-204.

45. Lerner A, Shiroishi MS, Zee CS, Law M, Go JL. Imaging of neurocysticercosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2012;22(4):659-76.

46. Manhani MN, da Silva Ribeiro V, Oliveira Silva DA, Costa-Cruz JM. Specific IgG avidity in active and inactive human neurocysticercosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;65(2):211-3.

47. Marcin Sierra M, Arroyo M, Cadena Torres M, Ramírez Cruz N, García Hernández F, Taboada D, Galicia Martínez Á, Govezensky T, Sciutto E, Toledo A, Fleury A. Extraparenchymal neurocysticercosis: Demographic, clinicoradiological, and inflammatory features. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(6):e0005646.

48. Martins-Melo FR, Ramos AN Jr, Cavalcanti MG, Alencar CH, Heukelbach J. Reprint of "Neurocysticercosis-related mortality in Brazil, 2000-2011: Epidemiology of a neglected neurologic cause of death". *Acta Trop.* 2017;165:170-178.

49. Matos-Silva H, Reciputti BP, Paula EC, Oliveira AL, Moura VB, Vinaud MC, Oliveira MA, Lino-Júnior Rde S. Experimental encephalitis caused by *Taenia crassiceps* cysticerci in mice. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70(4):287-92.

50. Matushita H, Pinto FC, Cardeal DD, Teixeira MJ. Hydrocephalus in neurocysticercosis. *Childs Nerv Syst.* 2011;27(10):1709-21.

51. Mehta Y, Kaur D, Kaur U, Shree R, Singh P, Modi M, Lal V, Sehgal R. Efficiency of Cysticidal Therapy Impacted by the Host's Immune Response in Neurocysticercosis Patients. *Mol Neurobiol.* 2024;62(2):2203-2211

52. Milhomem AC, Souza AJS, Silva HM, Vinaud MC, Oliveira MAP, Machado JR, *et al.* Histopathologic aspects of experimental cysticercosis and in situ cytokines profile in C57BL/6 mice. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018; 76(5):339-345.
53. Monteiro L, Almeida-Pinto J, Stocker A, Sampaio-Silva M. Active neurocysticercosis, parenchymal and extraparenchymal: a study of 38 patients. *J Neurol.* 1993;241(1):15-21.
54. Mori I, Imai Y, Kohsaka S, Kimura Y. Upregulated expression of Iba1 molecules in the central nervous system of mice in response to neurovirulent influenza A virus infection. *Microbiol Immunol.* 2000;44(8):729-35.
55. Moura VB, Lima SB, Matos-Silva H, Vinaud MC, Loyola PR, Lino RS. Cellular immune response in intraventricular experimental neurocysticercosis. *Parasitology.* 2016;143(3):334-42.
56. Nelson GS. A History of Human Helminthology. D. I. Grove. C·A·B International: Wallingford, UK, 1990. *Journal of Helminthology.* 1991;65(2):120-120.
57. Ohsawa K, Imai Y, Sasaki Y, Kohsaka S. Microglia/macrophage-specific protein Iba1 binds to fimbrin and enhances its actin-bundling activity. *J Neurochem.* 2004;88(4):844-56.
58. Olopade FE, Shokunbi MT, Sirén AL. The relationship between ventricular dilatation, neuropathological and neurobehavioural changes in hydrocephalic rats. *Fluids Barriers CNS.* 2012;9(1):19.
59. Olopade FE, Shokunbi MT, Azeez IA, Andrioli A, Scambi I, Bentivoglio M. Neuroinflammatory Response in Chronic Hydrocephalus in Juvenile Rats. *Neuroscience.* 2019 Nov 1;419:14-22.
60. Organização Mundial da Saúde. *Taenia solium* Teníase/cisticercose. Endemicity of *Taenia solium*. [internet]. 2022.
61. Pal A, Chakravarty AK. Genes conferring immunity against parasitic infections. In: *Genetics and Breeding for Disease Resistance of Livestock.* Academic press. 2020. p. 193–208. 10.1016/B978-0-12-816406-8.00013-9.

62. Pearce EJ, Caspar P, Grzych JM, Lewis FA, Sher A. Downregulation of Th1 cytokine production accompanies induction of Th2 responses by a parasitic helminth, *Schistosoma mansoni*. J Exp Med. 1991;173(1):159-66.
63. Prabhakaran V, Jayaraman T, Rajshekhar V, Oommen A. Neurocysticercosis, IgG immunoglobulins, and nitric oxide. Parasitol Res. 2010;106(6):1287-91.
64. Prodjinotho UF, Lema J, Lacorcía M, Schmidt V, Vejzagic N, Sikasunge C, Ngowi B, Winkler AS, Prazeres da Costa C. Host immune responses during *Taenia solium* Neurocysticercosis infection and treatment. PLoS Negl Trop Dis. 2020;14(4):e0008005.
65. Restrepo BI, Alvarez JI, Castaño JA, Arias LF, Restrepo M, Trujillo J, Colegial CH, Teale JM. Brain granulomas in neurocysticercosis patients are associated with a Th1 and Th2 profile. Infect Immun. 2001;69(7):4554-60.
66. Ribeiro Vda S, Nunes Dda S, Gonzaga HT, da Cunha-Junior JP, Costa-Cruz JM. Diethylaminoethyl (DEAE) binding fraction from *Taenia solium* metacestode improves the neurocysticercosis serodiagnosis. Parasitol Res. 2014;113(7):2569-75.
67. Riley T, White AC Jr. Management of neurocysticercosis. CNS Drugs. 2003;17(8):577-91.
68. Rodriguez S, Dorny P, Tsang VC, Pretell EJ, Brandt J, Lescano AG, Gonzalez AE, Gilman RH, Garcia HH; Cysticercosis Working Group in Peru. Detection of *Taenia solium* antigens and anti-*T. solium* antibodies in paired serum and cerebrospinal fluid samples from patients with intraparenchymal or extraparenchymal neurocysticercosis. J Infect Dis. 2009;199(9):1345-52.
69. Romo ML, Osorio R, Toledo A, Carrillo-Mezo R, Valdez R, Romano MC, Sciutto E, Fragoso G, Fleury A. Low responsiveness of peripheral lymphocytes in extraparenchymal neurocysticercosis. PLoS Negl Trop Dis. 2023;17(6):e0011386.

70. Sciutto E, Chavarria A, Fragoso G, Fleury A, Larralde C. The immune response in *Taenia solium* cysticercosis: protection and injury. *Parasite Immunol.* 2007;29(12):621-36.
71. Sotelo J. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11(6):529-35.
72. Tato P, Fernández AM, Solano S, Borgonio V, Garrido E, Sepúlveda J, Molinari JL. A cysteine protease from *Taenia solium* metacestodes induce apoptosis in human CD4<sup>+</sup> T-cells. *Parasitol Res.* 2004;92(3):197-204.
73. Terrazas CA, Sánchez-Muñoz F, Mejía-Domínguez AM, Amezcua-Guerra LM, Terrazas LI, Bojalil R, Gómez-García L. Cestode antigens induce a tolerogenic-like phenotype and inhibit LPS inflammatory responses in human dendritic cells. *Int J Biol Sci.* 2011;7(9):1391-400.
74. Terrazas LI, Bojalil R, Govezensky T, Larralde C. Shift from an early protective Th1-type immune response to a late permissive Th2-type response in murine cysticercosis (*Taenia crassiceps*). *J Parasitol.* 1998;84(1):74-81.
75. Tuero I, Palma S, Cabeza F, Saleemi S, Rodriguez S, Gonzales I, Mayta H, Mahanty S, Garcia HH, Gilman RH; Cysticercosis Working Group in Perú. A Comparative Study of Peripheral Immune Responses to *Taenia solium* in Individuals with Parenchymal and Subarachnoid Neurocysticercosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(10):e0004143.
76. van Riet E, Hartgers FC, Yazdanbakhsh M. Chronic helminth infections induce immunomodulation: consequences and mechanisms. *Immunobiology.* 2007;212(6):475-90.
77. Verastegui MR, Mejia A, Clark T, Gavidia CM, Mamani J, Ccopa F, Angulo N, Chile N, Carmen R, Medina R, García HH, Rodriguez S, Ortega Y, Gilman RH. Novel rat model for neurocysticercosis using *Taenia solium*. *Am J Pathol.* 2015;185(8):2259-68.

78. Villa OF, Kuhn RE. Mice infected with the larvae of *Taenia crassiceps* exhibit a Th2-like immune response with concomitant anergy and downregulation of Th1-associated phenomena. *Parasitology*. 1996;112 (6):561-70.
79. Weibel ER, Kistler GS, Scherle WF. Practical stereological methods for morphometric cytology. *J Cell Biol*. 1966; 30:23-38.
80. White AC Jr, Coyle CM, Rajshekhar V, Singh G, Hauser WA, Mohanty A, Garcia HH, Nash TE. Diagnosis and Treatment of Neurocysticercosis: 2017 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):e49-e75.
81. White AC Jr, Molinari JL, Pillai AV, Rege AA. Detection and preliminary characterization of *Taenia solium* metacestode proteases. *J Parasitol*. 1992;78(2):281-7.
82. White AC Jr, Robinson P, Kuhn R. *Taenia solium* cysticercosis: host-parasite interactions and the immune response. *Chem Immunol*. 1997;66:209-30.
83. White AC Jr. Neurocysticercosis: updates on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Annu Rev Med*. 2000;51:187-206.
84. Wiuff C, Thorberg BM, Engvall A, Lind P. Immunochemical analyses of serum antibodies from pig herds in a *Salmonella* non-endemic region. *Vet Microbiol*. 2002. 26;85(1):69-82.