



Malaria aviar y sistema inmunitario: la función del MHC

J. Rivero de Aguilar^{1,*}, L. Hussing²

(1) Instituto de Ecología y Biodiversidad (IEB). Departamento de Ecología, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, Las Palmeras 3425, Santiago de Chile, Chile.

(2) Instituto de Ecología y Biodiversidad (IEB). Estación de Campo Parque Omora, Teniente Muñoz 166, Puerto Williams. Chile.

* Autor de correspondencia: J. Rivero de Aguilar [juanrdac@gmail.com]

> Recibido el 14 de abril de 2020 - Aceptado el 17 de junio de 2020

Rivero de Aguilar J., Hussing, L. 2020. Malaria aviar y sistema inmunitario: la función del MHC. *Ecosistemas* 29(2):1976. <https://doi.org/10.7818/ECOS.1976>

La malaria aviar es una enfermedad causada por parásitos sanguíneos transmitidos por mosquitos. En el hospedador, los parásitos infectan órganos y tejidos causando daño celular, afectando finalmente a la condición física y la supervivencia. El desarrollo de la enfermedad se caracteriza por una fase aguda inicial la cual disminuye por la acción de la respuesta inmunitaria. Los genes del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC) codifican las moléculas de MHC, proteínas centrales en la respuesta inmunitaria adaptativa involucradas en la activación de los linfocitos B y T. Debido a esta función fundamental, el MHC ha sido objeto de estudios en aves las últimas décadas, destacando la importancia de esta región genética en la resistencia y susceptibilidad a la malaria aviar. En esta revisión presentamos los resultados principales de los trabajos realizados en el estudio de la malaria aviar y el MHC, especialmente en el contexto ecológico.

Palabras clave: *Plasmodium*; *Haemoproteus*; *Leucocytozoon*; Haemosporida; complejo principal de histocompatibilidad

Rivero de Aguilar J., Hussing, L. 2020. Avian malaria and immune system: the role of MHC. *Ecosistemas* 29(2):1976. <https://doi.org/10.7818/ECOS.1976>

Avian malaria is a disease caused by mosquito-borne blood parasites. In the host, parasites infect organs and tissues causing cellular damage, thus affecting body condition and survival. The development of the disease is characterized by an initial acute phase, which decrease by the action of the immune response. Major Histocompatibility Complex (MHC) genes encode for MHC molecules, central proteins involved in the adaptive immune response because its role in the activation of B and T cells. Due to this fundamental function, MHC has been the subject of studies in birds the last decades, highlighting the importance of this genetic region in resistance and susceptibility to avian malaria. In this review we present the main results of the work carried out in the study of avian malaria and MHC, specially in the ecological context.

Key words: *Plasmodium*; *Haemoproteus*; *Leucocytozoon*; Haemosporida; major histocompatibility complex

Introducción

Las aves silvestres son infectadas por multitud de organismos parásitos tales como virus, bacterias y protozoos (Senar 2004; Thompson et al. 2010). Entre las enfermedades parasitarias más comunes que afectan a las aves se encuentra la malaria (Rivero y Gandon 2018). Esta enfermedad está causada por protozoos sanguíneos hemsporidios relacionados filogenéticamente con el parásito de la malaria humana. Al igual que en el ser humano, estos parásitos causan daño fisiológico en las aves, afectando tanto la condición individual como la supervivencia (Atkinson et al. 1995; Merino et al. 2000; Martínez-de la Puente et al. 2010). En esta revisión examinaremos el papel del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC, *Major Histocompatibility Complex* en sus siglas en inglés) en la respuesta inmunitaria ante las infecciones de malaria aviar. El MHC constituye un complejo genético que alberga a los genes codificantes de las moléculas de histocompatibilidad MHC, glucoproteínas centrales en la respuesta inmunitaria adaptativa de vertebrados (Klein 1986). Comprender el papel de las moléculas MHC en la resistencia y/o susceptibilidad a la malaria aviar es fundamental para la prevención y el control de la enfermedad en poblaciones naturales (Fix et al. 1988; Lapointe et al. 2012).

Estructura y función de las moléculas MHC

Con el fin de detectar posibles infecciones, el sistema inmunitario realiza una inspección constante del interior celular a través de la actividad de las moléculas MHC. Estas moléculas tienen como función la presentación de péptidos cortos antigénicos provenientes de la degradación de proteínas parasitarias a los linfocitos T (Wieczorek et al. 2017). En el supuesto de que los péptidos sean reconocidos como extraños, se desencadenará la respuesta inmunitaria adaptativa (Piertney y Oliver 2006). El mecanismo de reconocimiento del antígeno se basa en la estructura de la molécula MHC, la cual conforma una hendidura o región de unión del péptido (PBR) (Murphy y Weaver 2017). Existen dos tipos principales de moléculas MHC relacionadas con la presentación de antígenos: las moléculas de clase I (MHC-I) y las de clase II (MHC-II). A su vez, las moléculas MHC se clasifican en clásicas y no clásicas, dependiendo de su implicación en la presentación de antígenos y el grado de polimorfismo (Adams y Luoma 2013). Las moléculas clásicas son las principales presentadoras de antígeno y se caracterizan por ser altamente polimórficas, es decir, existen muchas variantes alélicas para un mismo locus en una población (Borghans et al. 2004). Por el contrario, las moléculas no clásicas son poco

polimórficas y se relacionan con otras funciones dentro del sistema inmunitario (Braud et al. 1998; Halenius et al. 2015).

La molécula MHC-I está constituida por la unión de las proteínas α y β -microglobulina, y el PBR se forma entre las cadenas α_1 y α_2 (Fig. 1). La molécula MHC-II en cambio se constituye mediante la unión de una proteína α y otra β , las cuales conforman la hendidura peptídica entre la cadena α_1 y la β_1 . La hendidura en ambas moléculas contiene ciertas posiciones aminoacídicas denominadas residuos ancla, las cuales confieren las propiedades físico-químicas que luego influirán en la especificidad y unión de los péptidos (Lighten et al. 2017). Las moléculas MHC-I se encargan de presentar péptidos procedentes de proteínas procesadas en el proteosoma, mientras que las moléculas de MHC-II presentan péptidos procedentes del fagolisosoma. De esta manera, el MHC-I presenta principalmente péptidos procedentes de parásitos intracelulares, mientras que el MHC-II los presenta de parásitos extracelulares. Sin embargo, en algunos casos también puede producirse una presentación cruzada de péptidos extracelulares por el MHC-I (Heath y Carbone 2001; Burgdorf et al. 2008). Independientemente de la vía, ambas finalizan con la carga del péptido en la molécula MHC y la presentación de este a los linfocitos T en la superficie celular. Las moléculas MHC-I presentan péptidos a los linfocitos T CD8+ citotóxicos, mientras que las moléculas MHC-II los presentan a los linfocitos T CD4+ colaboradores.

Respuesta inmunitaria y MHC

En los vertebrados existen dos tipos de respuestas inmunitarias, la respuesta innata y la adaptativa (Murphy y Weaver 2017). Ambas respuestas trabajan en conjunto en la lucha contra la infección. La respuesta inmunitaria innata constituye la primera línea de defensa del organismo contra el parásito e incluye respuestas moleculares y celulares no específicas, las cuales responden a estructuras y patrones comunes en virus, bacterias y protozoos (e.g. glicoproteínas típicas de bacterias). Entre las células encargadas de esta respuesta se encuentran las células del complemento, las células fagocíticas (macrófagos y células dendríticas) y los linfocitos B. Si la respuesta innata no es suficiente se activa la respuesta adaptativa o adquirida. Esta segunda línea de defensa genera una respuesta mucho más contundente y específica contra el parásito, además de crear las células de memoria para futuras reinfecciones. La respuesta adaptativa está mediada por linfocitos T citotóxicos y linfocitos B. Esta respuesta no es tan inmediata como la innata, y suele presentarse algunos días después de la infección (Videvall et al. 2015). El mecanismo de activación de la respuesta adaptativa es mediado por los receptores TCR y BCR de los linfocitos T y B respectivamente. Esta respuesta es adaptativa en el sentido de que la respuesta se adapta al antígeno y es específica porque los receptores de los linfocitos T y B son específicos para el antígeno.

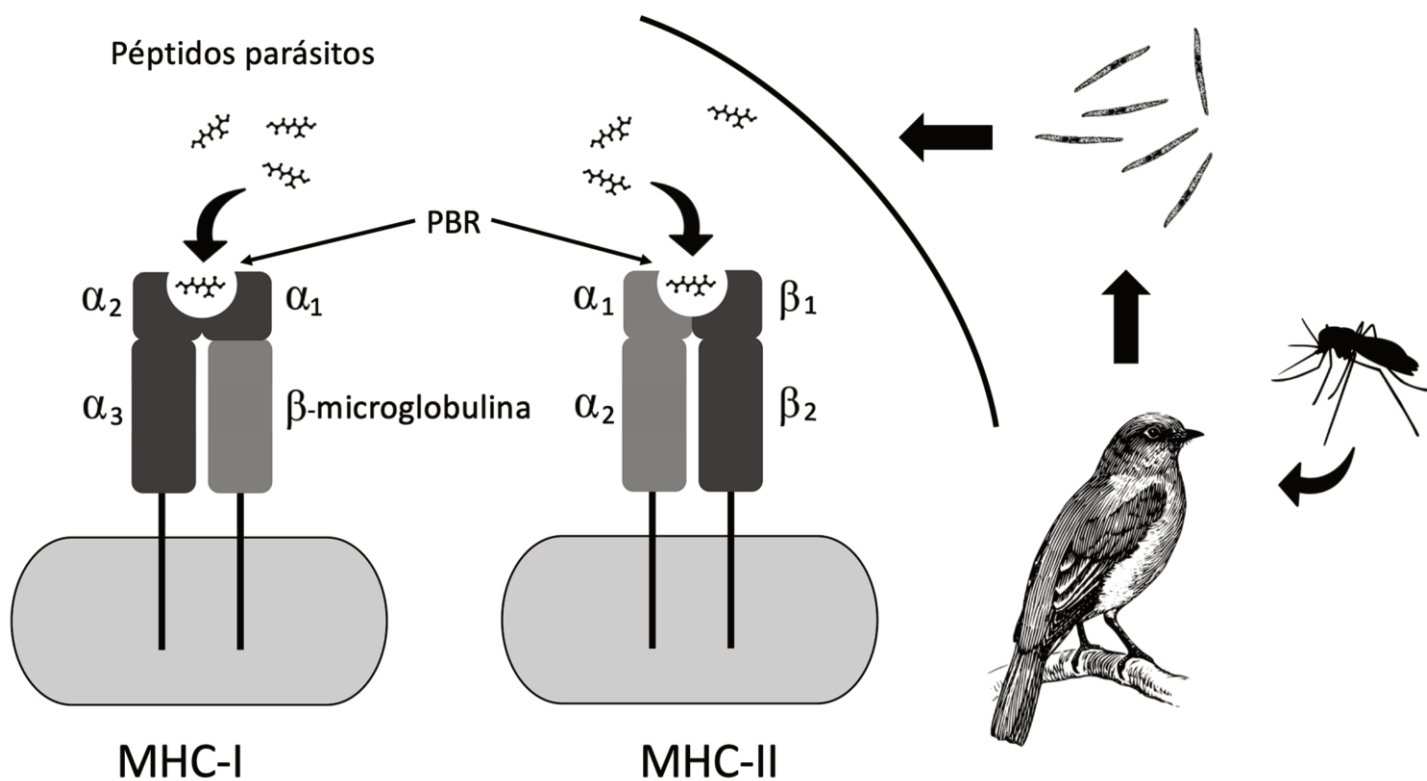


Figura 1. Estructura y función de las moléculas MHC-I y MHC-II. La molécula MHC-I se forma por la unión de una proteína α y una β -microglobulina, las cuales establecen la hendidura peptídica o región de unión del péptido (PBR) entre las cadenas α_1 y α_2 . La molécula MHC-II se forma por la unión de una proteína α y otra β las cuales conforman la hendidura peptídica entre la cadena α_1 y la β_1 . En ambos casos la presentación del antígeno comienza con la degradación de proteínas provenientes del parásito en el proteosoma (MHC-I) o en el fagolisosoma (MHC-II). La proteólisis produce péptidos de pequeño tamaño los cuales son unidos a las moléculas MHC y transportados a la superficie celular en donde serán inspeccionados por los linfocitos T. En el supuesto de que el péptido sea reconocido como extraño (procedente del parásito) se desencadenará la respuesta inmunitaria adaptativa, consistente en la activación de los linfocitos T citotóxicos y la producción de anticuerpos por los linfocitos B.

Figure 1. Structure and function of the MHC-I and MHC-II molecules. The MHC-I molecule is formed by the binding of a protein α and a β -microglobulin, which establish the peptide cleavage or peptide binding region (PBR) between the α_1 and α_2 chains. The MHC-II molecule is formed by the union of one protein α and another β which make up the peptide gap between the α_1 and β_1 chain. In both cases, antigen presentation begins with the breakdown of the parasite proteins in the proteasome (MHC-I) or in the phagolysosome (MHC-II). Proteolysis produces small peptides which are bound to MHC molecules and transported to the cell surface where they will be inspected by T lymphocytes. If the peptide is recognized as non-self (from parasite), the adaptive immune response will be triggered, consisting in the activation of cytotoxic T lymphocytes and the production of antibodies by B lymphocytes.

La activación de los linfocitos B se inicia mediante el reconocimiento de un antígeno por el receptor BCR del linfocito B (Murphy y Weaver 2017), lo que resulta en la incorporación de este al interior celular (Fig. 2A). A continuación, el linfocito B presentará el antígeno en forma de péptido unido a una molécula MHC-II en la superficie celular. Para que el linfocito B comience la producción de inmunoglobulinas (anticuerpos) necesita recibir señales complementarias de un linfocito T colaborador, el cual ha tenido que ser previamente activado por el mismo antígeno mediante una célula presentadora de antígeno (CPA) y una molécula MHC-II. La unión de linfocito T mediante el TCR a la molécula MHC-II del linfocito B producirá la activación de este, produciendo células plasmáticas y la liberación de inmunoglobulinas, las cuales reconocerán al antígeno.

Por otro lado, la activación de los linfocitos T citotóxicos puede ser dependiente o independiente de linfocitos T colaboradores. En la modalidad independiente (Fig. 2B), el linfocito T citotóxico es activado directamente por la presentación de un antígeno unido a una molécula MHC-I de una CPA. En la modalidad dependiente (Fig. 2C), la célula presentadora de antígeno CPA se une simultáneamente a un linfocito T colaborador y a otro citotóxico. La unión al linfocito T colaborador se produce mediante el MHC-II y al citotóxico mediante MHC-I, ya que la CPA expresa ambas moléculas las cuales presentan el mismo antígeno. En ambas modalidades la activación del linfocito T desencadena la expansión clonal, produciendo gran cantidad de linfocitos T efectores, los cuales viajarán a

los órganos y tejidos para eliminar las células infectadas que expresen el antígeno en sus moléculas de superficie MHC-I. Los receptores TCR sólo reconocen antígenos presentados por las moléculas MHC, lo que se conoce como restricción mediada por MHC (La Gruta et al. 2018). Cuando la señal recibida por el TCR es fuerte, el linfocito T citotóxico se activa directamente. Sin embargo, cuando la señal es débil, necesita recibir señales complementarias de un linfocito T colaborador para activarse. Este es un mecanismo de seguridad debido a la gran reactividad de los linfocitos T citotóxicos.

Diversidad MHC

Las moléculas del MHC se caracterizan por un alto polimorfismo en los aminoácidos del PBR, y se ha propuesto que esta alta diversidad se debe, entre otras hipótesis, a la presión selectiva ejercida por los parásitos, ya que una mayor diversidad en el PBR aumentaría la diversidad de antígenos a reconocer (Piertney y Oliver 2006). A su vez el MHC presenta varias copias o variaciones de un mismo gen, lo que aumentaría las posibilidades de reconocimiento (Edwards y Hedrick 1998; Piontkivska y Nei 2003). A nivel individual cada individuo expresa un conjunto único de moléculas MHC en función del genotipo (conjunto que puede diferir del de otro individuo) algo que tiene implicaciones sanitarias ya que, por ejemplo, es una característica tomada en cuenta en los trasplantes de órganos. El alto polimorfismo individual y poblacional, da lugar a

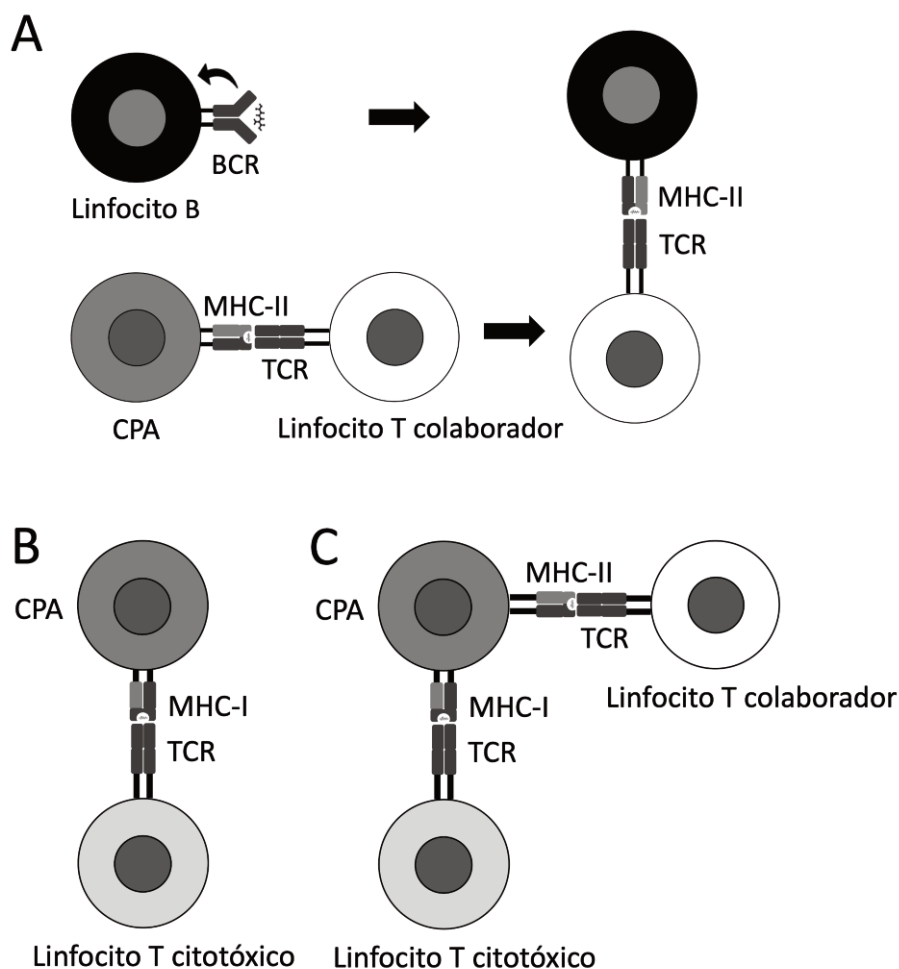


Figura 2. Activación de Linfocitos B y T mediante MHC. **A.** Activación de linfocito B dependiente de linfocito T colaborador. **B.** Activación de linfocito T citotóxico independiente de linfocito T colaborador. **C.** Activación de linfocito T citotóxico dependiente de linfocito T colaborador. BCR: Receptor MHC del linfocito B; TCR: Receptor MHC del linfocito T; CPA: Célula presentadora de antígeno.

Figure 2. Activation of B and T lymphocytes by MHC. **A.** T helper-dependent activation of B lymphocyte. **B.** T helper-independent activation of cytotoxic T lymphocyte. **C.** T helper-dependent activation of cytotoxic T lymphocyte. BCR: B-cell MHC receptor; TCR: T-cell MHC receptor; CPA: Antigen presenting cell.

que en una misma población exista suficiente variabilidad de proteínas MHC para desencadenar la respuesta adaptativa y generar memoria ante una futura infección. Un parásito se consideraría exitoso si logra evitar el reconocimiento por las proteínas MHC.

La diversidad de moléculas MHC está determinada por dos factores principales: la condición homocigótica/heterocigótica de cada gen MHC y el número de genes o copias (Edwards y Hedrick 1998; Piontkivska y Nei 2003). En vertebrados, los genes del MHC se expresan codominantemente, lo que implica que un individuo heterocigoto expresará las dos variantes del gen. A su vez, un individuo puede presentar varias copias o versiones del gen, aumentando por lo tanto el número de moléculas que puede expresar. El origen evolutivo del MHC se remonta a los peces no mandibulados (Kasahara et al. 2004) y la configuración actual es el resultado de procesos de duplicación génica, recombinación y conversión génica (Edwards y Hedrick 1998). Como resultado se observan diferencias en la complejidad y diversidad de las moléculas de MHC, lo que refleja las diferentes historias evolutivas de cada especie (Goebel et al. 2017; Minias et al. 2019; O'Connor et al. 2019). En las aves se ha observado gran variabilidad en la diversidad del MHC (O'Connor et al. 2019). El gallo (*Gallus gallus domesticus*) fue la primera ave en donde se caracterizó el MHC, descubriéndose que este era bastante sencillo en comparación con el de los mamíferos, lo que se denominó "MHC mínimo esencial" (Kaufman et al. 1999).

Posteriormente, más aves fueron caracterizadas y se comprobó que las aves difieren enormemente en cuanto a las moléculas del MHC en el nivel de diversidad, siendo los paseriformes en conjunto más diversos que los no paseriformes (Westerdahl et al. 2000). Sin embargo, dentro de los no paseriformes también se han encontrado especies bastante diversas (Alcaide et al. 2014). A su vez, en los paseriformes también existen diferencias en cuanto a nivel de familia y linaje (O'Connor et al. 2019). Esta variabilidad entre especies se ha relacionado con presiones selectivas debidas a la exposición a patógenos, además de estrategias vitales particulares a cada población o especie (Minias et al. 2019). Por ejemplo, las aves migratorias tienen potencialmente mayor exposición a los parásitos en comparación con las aves residentes por lo que deberían presentar mayor diversidad (Whittingham et al. 2018). El número adecuado de alelos se ha propuesto que debería tender a ser un número óptimo o intermedio, ya que un exceso de proteínas de MHC es perjudicial en la selección de linfocitos (Eizaguirre et al. 2009), debido a que estos sufren una selección mediada por proteínas propias del MHC. Un exceso de moléculas de MHC podría reducir el número de linfocitos circulantes, disminuyendo así la capacidad inmunitaria (Nowak et al. 1992; Wegner et al. 2004). Si bien en diferentes estudios se ha detectado un número intermedio (Milinski 2016), en otros no se ha encontrado dicha relación (Biedrzycka et al. 2018).

El MHC es la región genética más polimórfica detectada en vertebrados (Klein 1986). Este polimorfismo viene determinado por la gran diversidad nucleotídica observada en la región PBR de las moléculas MHC (Hughes y Nei 1988, 1989). Dos mecanismos principales pero no excluyentes se han propuesto para explicar el alto nivel de polimorfismo observado en las moléculas MHC: la selección mediada por parásitos y mecanismos de selección de pareja (Ujvari y Belov 2011). Dentro de la selección mediada por parásitos se han propuesto diferentes hipótesis (Piertney y Oliver 2006; Spurgin y Richardson 2010; Radwan et al. 2020). En la "hipótesis de la ventaja del heterocigoto" los individuos heterocigóticos, al tener mayor capacidad de reconocimiento de antígenos, tendrían ventaja sobre los individuos homocigóticos. En la "hipótesis de la ventaja de alelos poco frecuentes" (o selección negativa dependiente de la frecuencia), los individuos con alelos poco frecuentes tendrían ventaja para reconocer nuevas variantes de parásitos los cuales escapan al reconocimiento de los alelos más comunes. Finalmente, en la "hipótesis de la selección fluctuante" se tiene en cuenta la diversidad espacio-temporal de los patógenos para explicar el mantenimiento del polimorfismo alélico (Hedrick 2002; Loiseau et al. 2011; Radwan et al. 2020).

Debido a la función del MHC dentro del sistema inmunitario, la selección mediada por parásitos se ha propuesto como el principal mecanismo selectivo en el mantenimiento de la variabilidad en el MHC. El manteamiento de alelos resistentes a lo largo del tiempo evolutivo incluso entre especies alejadas (polimorfismo trans-especie) apoyan una selección mediada por parásitos (van Oosterhout 2009). Sin embargo, la selección mediada por parásitos debe entenderse también dentro de un contexto en donde igualmente actúan procesos de selección sexual. Si los parásitos afectan la condición corporal o la supervivencia, un individuo debería escoger a su pareja en función del genotipo del MHC, ya que de esta manera aumentaría la resistencia a los parásitos en la descendencia (Edwards y Hedrick 1998; Ziegler et al. 2005). En aves, el reconocimiento de los mejores genotipos se basa en el escrutinio de señales honestas indicadoras de la calidad individual, por ejemplo, el canto u ornamentos como el plumaje. Los parásitos de la malaria aviar, al ocasionar enfermedades crónicas, se ha propuesto que mantendrían la variabilidad necesaria para que actúe la selección sexual mediante la selección de pareja (Hamilton y Zuk 1982). En las aves, infecciones producidas por la malaria aviar se han relacionado con la pérdida del color (del Cerro et al. 2010) o el crecimiento de las plumas (Marzal et al. 2013), apoyando de esta manera el papel de estos parásitos en procesos de selección sexual. La elección del mejor genotipo se ha explicado por dos hipótesis diferentes. La hipótesis de los "buenos genes" propone que el sexo que escoge (en aves, por lo general, las hembras) seleccionarían a los machos portadores de los mejores genes independientemente de su genotipo. Por el contrario, la hipótesis del "genotipo compatible" predice que las hembras seleccionarían a los machos portadores de genes distintos a los de la hembra. En las aves, la selección de pareja en función del MHC se ha examinado en varias especies, mostrando resultados distintos (Leclaire et al. 2017; Grieves et al. 2019). Por ejemplo, apoyo a la primera hipótesis se ha observado en el faisán común (*Phasianus colchicus*) en donde las hembras eligieron a machos con el mejor genotipo, el cual se relacionó con una mayor longitud del espolón, un rasgo sexual en el cual las hembras se fijan con más detalle (von Schantz et al. 1997). A su vez, en otro trabajo también llevado a cabo en el faisán, se observó que las hembras eligieron a machos compatibles, es decir con un genotipo diferente (Baratti et al. 2012). Un trabajo reciente en el pechiazul (*Luscinia svecica*) encontró apoyo a ambas hipótesis, ya que las hembras seleccionaron machos compatibles fuera de la pareja para asegurar el mejor genotipo en los polluelos (Rekdal et al. 2019). También se han observado casos de selección de pareja con genotipos similares. Hembras de gorrión común (*Passer domesticus*) eligieron machos con genotipo similares para asegurar heredar genes resistentes a los parásitos locales (*Plasmodium* en este caso) (Bonneaud et al. 2006a). Los resultados contradictorios encontrados en relación al papel del MHC y la selección de pareja podrían estar relacionados con las particularidades de cada especie. El análisis de genomas junto con el de alelos poco frecuentes podrían ayudar a entender mejor esta relación (Kamiya et al. 2014).

La malaria aviar

La malaria aviar es una enfermedad causada por protozoos sanguíneos pertenecientes a los géneros *Plasmodium*, *Haemoproteus* y *Leucocytozoon* (Orden Haemosporida, Filo Apicomplexa). Aunque el género *Plasmodium* es tradicionalmente identificado como parásito de la malaria aviar, por proximidad evolutiva se suele reconocer a los tres géneros como malaria aviar, además de ser investigados en conjunto en estudios de ecología (Perkins y Schall 2002; Pérez-Tris et al. 2005). Los parásitos aviares del género *Plasmodium* son transmitidos por mosquitos de la Familia Culicidae, siendo el género *Culex* el principal vector (Ferraguti et al. 2013; Rivero y Gandon 2018). *Haemoproteus*, también conocido como pseudo malaria, es transmitido por mosquitos de la Familia Ceratopogonidae e Hippoboscidae (Martínez-de la Puente et al. 2011).

El tercer género *Leucocytozoon* es transmitido por moscas negras de la Familia Simuliidae (Murdock et al. 2015; Lotta et al. 2016). Todos estos parásitos comparten características tanto en el ciclo biológico como en el desarrollo de la infección. Las infecciones resultan en daños en órganos y tejidos, anemia y, en algunos casos, la muerte. El ciclo infectivo de *Plasmodium*, similar en muchos aspectos con los otros dos géneros, comienza con la picadura de un mosquito el cual inyecta las formas infectivas (esporozoítos) en el torrente sanguíneo del ave. Los parásitos alcanzan diferentes órganos en lo que se conoce como fase exoeritrocítica, la cual se caracteriza principalmente por una elevada producción de formas asexuales (Valkiūnas 2005). A continuación, los parásitos viajan a la sangre e infectan las células sanguíneas, constituyendo la fase endoeritrocítica. En las células sanguíneas los parásitos se transforman en formas sexuales (gametocitos), que serán ingeridos por el siguiente mosquito. En el mosquito (hospedador definitivo) los parásitos realizarán la reproducción sexual para producir nuevas formas infectivas que infectarán a un nuevo hospedador.

El desarrollo de la infección se caracteriza por tener dos fases: una inicial y aguda, y otra posterior en donde se produce una bajada de la infección por efecto del sistema inmunitario (Valkiūnas 2005). La fase aguda supone el momento más crítico para el hospedador (Cellier-Holzem et al. 2010). Si el sistema inmunitario no controla la infección el ave caerá enferma, incluso provocarle la muerte (Palinauskas et al. 2011; Dimitrov et al. 2015). Aunque algunas aves eliminan por completo la infección, en muchos casos no se elimina del todo y el parásito produce una infección crónica, la cual se ha comprobado puede tener efectos perjudiciales tanto a corto como a largo plazo (Merino et al. 2000; Asghar et al. 2011; Badás et al. 2015). Los parásitos de la malaria han desarrollado estrategias que les permiten esconderse del sistema inmunitario, por ejemplo, desapareciendo de la circulación sanguínea y persistiendo en los órganos, por lo que las enfermedades crónicas se han relacionado con la capacidad de los parásitos para evadir al sistema inmunitario del huésped (Hulden y Hulden 2011; Markus 2015).

En la naturaleza las infecciones de malaria aviar suelen detectarse como infecciones crónicas. Esto se debe a la eliminación de los individuos que no superaron la fase aguda de la infección, o que la superaron pero sufrieron una recaída posterior y fueron eliminados ya sea por la propia infección o por otras causas, ej. depredación (Zehntindjiev et al. 2008). Los individuos que se suelen capturar son por lo tanto individuos que nunca se infectaron o los cuales se recuperaron de la infección. Por lo tanto, las aves infectadas con alta parasitemia (número de parásitos en sangre) suelen ser individuos con infecciones crónicas los cuales están sufriendo una recaída. Para entender mejor la dinámica de la infección es necesario evaluar en conjunto el estado de infección, la parasitemia y la patogenicidad de la enfermedad (Palinauskas et al. 2011; Westerdahl et al. 2012). Existen evidencias de que las compensaciones energéticas entre compartimentos fisiológicos pueden comprometer la energía destinada al sistema inmune (Olsson et al. 2005; Milinski et al. 2010). El montaje de la respuesta inmunitaria es energicamente exigente, por lo que, en momentos de gasto energético, como puede ser la reproducción, puede producirse un aumento de parásitos en sangre. En las aves, se ha observado una inmunodepresión mediada por hormonas, ya sea relacionada con el esfuerzo reproductor o como mecanismo defensivo autoinmune (Raberg et al. 1998; Fargallo y Merino 1999; Knowles et al. 2009), por lo que las aves con infecciones crónicas pueden alcanzar niveles más altos de parasitemia bajo determinadas circunstancias. Incrementos en la intensidad de infección se han observado en ambientes estacionales y suelen coincidir, a su vez, con una mayor actividad de los vectores (Martínez-de la Puente et al. 2009; Lapointe et al. 2012), por lo que podría ser una estrategia del parásito para transmitirse (Hulden y Hulden 2011). Cambios fisiológicos del hospedador podrían suponer una señal para el parásito para trasladarse a otro hospedador más saludable.

MHC y malaria aviar

Desde el descubrimiento del MHC, multitud de estudios han investigado el papel de estos genes y su relación con las enfermedades infecciosas en varios vertebrados incluidas las aves (Spurgin y Richardson 2010; Dendrou et al. 2018; Kaufman 2018). Como resultado, se han encontrado evidencias del papel que juega el MHC en la resistencia y susceptibilidad a multitud de patógenos y parásitos como la gripe aviar (Causey y Edwards 2008), la hepatitis (Erickson et al. 2001), el VIH (Trachtenberg et al. 2003) o la malaria (Lima-Junior y Pratt-Riccio 2016). En un estudio clásico en humanos se observó una mayor frecuencia del genotipo MHC HLA*B53 en regiones endémicas de malaria en África (Hill et al. 1991), lo que se relacionó con un mecanismo de protección frente a esta enfermedad. Dicha relación también ha sido observada en otros genes como por ejemplo para la anemia falciforme, en donde una deformidad en los glóbulos rojos dificulta el desarrollo del parásito de la malaria (Ferreira et al. 2011). Por lo tanto, la malaria, al igual que otras enfermedades, reflejaría en el genoma el resultado de la historia evolutiva de las infecciones a las que se ha enfrentado una determinada especie. La malaria es una de las enfermedades más letales en humanos (medio millón de muertes al año) (WHO 2019), por lo que también se podría esperar un efecto dañino en las aves. Los efectos negativos de la malaria aviar se han observado por las extinciones locales de varias especies de aves (Atkinson et al. 1995) o los impactos negativos sobre la aptitud individual y/o la supervivencia de estos hospedadores (Lapointe et al. 2012). Sin embargo, en otras ocasiones la enfermedad no presenta síntomas aparentes o se detecta en forma de infecciones crónicas. Sin embargo, en otras ocasiones la enfermedad no presenta síntomas aparentes o se detecta en forma de infecciones crónicas, las cuales son controladas por la acción del sistema inmunitario (Zehntindjiev et al. 2008; Westerdahl et al. 2012).

En aves y mamíferos tanto la respuesta humoral como la celular están implicadas en la respuesta inmunitaria contra la malaria (Jarvi et al. 2001; Lapointe et al. 2012; Delhaye et al. 2018; Kurup et al. 2019). En un estudio reciente, se investigó el transcriptoma durante el transcurso de una infección de malaria aviar *Plasmodium ashfordi* en el jilguero lúgano (*Spinus spinus*) observándose la activación de multitud de procesos inmunitarios como la activación de linfocitos T y B, los cuales aumentaron su actividad durante la fase aguda de la infección para, posteriormente, disminuir con el descenso de la infección (Videvall et al. 2015). La reacción inmunitaria mediada por el MHC podría, por lo tanto, activarse ante antígenos parasitarios, ya sea durante la fase pre-eritrocítica como en la eritrocítica. Estudios en humanos han detectado reacciones contra proteínas en los diferentes estadios del parásito (Belachew 2018) y la investigación actual en el desarrollo de vacunas se centra en el reconocimiento de antígenos procedentes de estos estadios. Sin embargo, la vacuna contra la malaria aún no ha sido del todo exitosa e incluso pierde efectividad con el tiempo, llegando a diferir según la población donde se aplique. Esto se debe a las estrategias de evasión de los parásitos frente al sistema inmunitario (Gomes et al. 2016). Por ejemplo, los esporozoítos utilizan proteínas que evaden el fagolisosoma o inhiben la expresión del MHC, escapando además del sistema inmunitario mediante la formación de las vacuolas parasitóforas. También inhiben la actividad de macrófagos, los cuales no migran a los tejidos linfoides para la presentación de los antígenos.

Al igual que en los seres humanos, Westerdahl y colaboradores (2004) observaron variaciones en la frecuencia de alelos del MHC en una población de carriceros tordales (*Acrocephalus arundinaceus*). Dichos cambios fueron atribuidos a una posible presión por los patógenos. Posteriormente se comprobó que la variación en uno de los alelos (B4b) se asoció con infecciones debidas al linaje GRW2 de *Plasmodium ashfordi* (Westerdahl 2005). Además, la presencia de este alelo B4b se relacionó con la diversidad del MHC, es decir, individuos con mayor diversidad de alelos del MHC tuvieron mayor probabilidad de albergar el B4b. Los autores propusieron

que la variación en la frecuencia en el alelo B4b podría deberse a selección por patógenos entre ellos *Plasmodium* GRW2. Sin embargo, como la mayor prevalencia de infección se relacionó con una mayor diversidad de alelos en el MHC, se podría pensar que los individuos con más diversidad de alelos son más susceptibles. El carricero tordal es una especie migratoria euroasiática con área de invernada en África y reproductora en Europa. En el caso de la población de estudio en Suecia, la infección por *Plasmodium* se produce en África y las aves que alcanzan Europa para criar serían las de mejor calidad, es decir, con mayor diversidad del MHC. Aunque las aves con B4b fueron las que presentaron una mayor prevalencia, también fueron las que presentaron menor parasitemia. Es decir, el alelo parece conferir resistencia cuantitativa no eliminando la infección sino manteniéndola a bajas intensidades. Por lo tanto, para entender realmente el papel de un alelo de MHC, se necesita interpretar la prevalencia y la parasitemia en conjunto (Westerdahl et al. 2012).

Diferentes trabajos en poblaciones naturales han encontrado evidencias de alelos de MHC relacionados con una mayor resistencia y/o susceptibilidad a la malaria (Westerdahl 2005; Bonneaud et al. 2006b; Rivero-de Aguilar et al. 2016; Biedrzycka et al. 2018) además de con la aptitud física y la supervivencia (Knowles et al. 2010; Sepil et al. 2013; Lukasch et al. 2017). A su vez, se han observado asociaciones antagónicas entre un alelo de MHC con dos parásitos diferentes, en donde el mismo alelo se relaciona con susceptibilidad a un parásito y resistencia a otro (Loiseau et al. 2008). Un comportamiento explicado por diferencias en la patogenicidad de los parásitos en donde el alelo confiere susceptibilidad a un parásito poco patogénico, y a la vez, resistencia a otro más virulento. En conjunto, estos trabajos ponen en evidencia el papel del MHC en la respuesta a la malaria aviar.

Conclusiones

El MHC juega un papel fundamental en las infecciones de malaria aviar. Diferentes estudios han encontrado asociaciones entre la diversidad y/o alelos específicos del MHC con la resistencia y susceptibilidad, apoyando los resultados encontrados en otros vertebrados. Actualmente, las nuevas técnicas genómicas están permitiendo determinar con más detalle la diversidad individual en el MHC y, a la vez, se está avanzando en el conocimiento de la ecología, diversidad y distribución de los parásitos hemsporidios. Sin embargo, aún quedan por resolver varias preguntas como son la variabilidad en la respuesta entre especies y/o poblaciones de aves, en función de los parásitos que las infectan (Meyer y Thomson 2001). La respuesta inmunitaria involucra a diferentes células y moléculas y el sistema inmunitario innato y adaptativo trabajan de forma complementaria, por lo que discernir entre la relación de un gen y una infección implica estudiar todo en conjunto. Las aves suelen sufrir al mismo tiempo infecciones de varias especies de malaria (Marzal et al. 2008), además de otros tipos de parásitos, por lo que la selección sobre el MHC debe entenderse como el resultado de las presiones selectivas ejercidas por todos estos parásitos.

Una manera de abordar estas cuestiones es aprovechar la distribución biogeográfica de los parásitos (Clark et al. 2014) y estudiar su efecto sobre la diversidad del MHC. Especies o poblaciones de aves las cuales sufren elevadas presiones selectivas por parte de los parásitos deberán invertir más en el sistema inmunitario, pudiéndose detectarse esta selección en la diversidad de los genes del MHC. Finalmente, la diversidad en el MHC se ha estimado mayoritariamente mediante el conteo de alelos a partir del número de secuencias nucleotídicas detectadas en un individuo. Sin embargo, el agrupamiento de las moléculas de MHC en función de sus características de unión a los antígenos o "supertipos" ofrece una visión más cercana de la realidad, ya que dos moléculas de MHC aún siendo diferentes a nivel de la secuencia de nucleótidos pueden tener la misma respuesta en la unión del péptido.

Agradecimientos

Esta revisión se desarrolló con el apoyo de los proyectos IEB, Fondo Basal ANID-AFB170008 y FONDECYT 3170211. Agradecemos los comentarios de dos revisores anónimos. También queremos agradecer a los editores de Ecosistemas la invitación y la revisión final del manuscrito.

Referencias

- Adams, E.J., Luoma, A.M. 2013. The adaptable Major Histocompatibility Complex (MHC) fold: structure and function of nonclassical and MHC Class I – like molecules. *Annual Review of Immunology* 31: 529-561.
- Alcaide, M., Muñoz, J., Martínez-de la Puente, J., Soriguer, R., Figuerola, J. 2014. Extraordinary MHC class II B diversity in a non-passerine, wild bird: The Eurasian Coot *Fulica atra* (Aves: Rallidae). *Ecology and Evolution* 4: 688-698.
- Asghar, M., Hasselquist, D., Bensch, S. 2011. Are chronic avian haemsporidial infections costly in wild birds? *Journal of Avian Biology* 42: 530-537.
- Atkinson, C.T., Woods, K.L., Dusek, R.J., Sileo, L.S., Iko, W.M. 1995. Wildlife disease and conservation in Hawaii: pathogenicity of avian malaria (*Plasmodium relictum*) in experimentally infected iiwi (*Vestiaria coccinea*). *Parasitology* 111 Suppl: S59-S69.
- Badás, E.P., Martínez, J., Rivero de Aguilar Cachafeiro, J., Miranda, F., Figuerola, J., Merino, S. 2015. Ageing and reproduction: antioxidant supplementation alleviates telomere loss in wild birds. *Journal of Evolutionary Biology* 28: 896-905.
- Baratti, M., Dessi-Fulgheri, F., Ambrosini, R., Bonisoli-Alquati, A., Caprioli, M., Goti, E., Matteo, A. et al. 2012. MHC genotype predicts mate choice in the ring-necked pheasant *Phasianus colchicus*. *Journal of Evolutionary Biology* 25: 1531-1542.
- Belachew, E.B. 2018. Immune response and evasion mechanisms of *Plasmodium falciparum* parasites. *Journal of Immunology Research* 2018: 1-6.
- Biedrzycka, A., Bielański, W., Ćmiel, A., Solarz, W., Zając, T., Migalska, M., Sebastian, A. et al. 2018. Blood parasites shape extreme major histocompatibility complex diversity in a migratory passerine. *Molecular Ecology* 27: 2594-2603.
- Bonneaud, C., Chastel, O., Federici, P., Westerdahl, H., Sorci, G. 2006a. Complex Mhc -based mate choice in a wild passerine. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 273: 1111-1116.
- Bonneaud, C., Pérez-Tris, J., Federici, P., Chastel, O., Sorci, G. 2006b. Major histocompatibility alleles associated with local resistance to malaria in a passerine. *Evolution* 60: 383.
- Borghans, J.A.M., Beltman, J.B., De Boer, R.J. 2004. MHC polymorphism under host-pathogen coevolution. *Immunogenetics* 55: 732-739.
- Braud, V.M., Allan, D.S.J., O'Callaghan, C.A., Söderström, K., D'Andrea, A., Ogg, G.S., Lazetic, S. et al. 1998. HLA-E binds to natural killer cell receptors CD94/NKG2A, B and C. *Nature* 391: 795-799.
- Burgdorf, S., Schölz, C., Kautz, A., Tampé, R., Kurts, C. 2008. Spatial and mechanistic separation of cross-presentation and endogenous antigen presentation. *Nature Immunology* 9: 558-566.
- Causey, D., Edwards, S. V. 2008. Ecology of avian influenza virus in birds. *The Journal of Infectious Diseases* 197: S29-S33.
- Cellier-Holzem, E., Esparza-Salas, R., Garnier, S., Sorci, G. 2010. Effect of repeated exposure to *Plasmodium relictum* (lineage SGS1) on infection dynamics in domestic canaries. *International Journal for Parasitology* 40(12):1447-53.
- Clark, N.J., Clegg, S.M., Lima, M.R. 2014. A review of global diversity in avian haemosporidians (*Plasmodium* and *Haemoproteus*: Haemosporida): New insights from molecular data. *International Journal for Parasitology* 44: 329-338.
- del Cerro, S., Merino, S., Martínez-de la Puente, J., Lobato, E., Ruiz-de-Castañeda, R., Rivero-de Aguilar, J., Martínez, J. et al. 2010. Carotenoid-based plumage colouration is associated with blood parasite richness and stress protein levels in blue tits (*Cyanistes caeruleus*). *Oecologia* 162: 825-835.
- Delhaye, J., Jenkins, T., Glaizot, O., Christe, P. 2018. Avian malaria and bird humoral immune response. *Malaria Journal* 17: 77.

- Dendrou, C.A., Petersen, J., Rossjohn, J., Fugger, L. 2018. HLA variation and disease. *Nature Reviews Immunology* 18: 325-339.
- Dimitrov, D., Palinauskas, V., Iezhova, T.A., Bernotiene, R., Ilgunas, M., Bukauskaite, D., Zehindjiev, P. et al. 2015. *Plasmodium* spp.: An experimental study on vertebrate host susceptibility to avian malaria. *Experimental Parasitology* 148: 1-16.
- Edwards, S.V., Hedrick, P.W. 1998. Evolution and ecology of MHC molecules: From genomics to sexual selection. *Trends in Ecology and Evolution* 13: 305-311.
- Eizaguirre, C., Lenz, T.L., Traulsen, A., Milinski, M. 2009. Speciation accelerated and stabilized by pleiotropic major histocompatibility complex immunogenes. *Ecology Letters* 12: 5-12.
- Erickson, A.L., Kimura, Y., Igarashi, S., Eichelberger, J., Houghton, M., Sidney, J., McKinney, D. et al. 2001. The outcome of hepatitis C virus infection is predicted by escape mutations in epitopes targeted by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity* 15: 883-895.
- Fargallo, J.A., Merino, S. 1999. Brood size manipulation modifies the intensity of infection by Haematzoa in female Blue Tits *Parus caeruleus*. *Ardea* 87: 261-268.
- Ferraguti, M., Martínez-de la Puente, J., Muñoz, J., Roiz, D., Ruiz, S., Soriguer, R., Figuerola, J. 2013. Avian *Plasmodium* in *Culex* and *Ochlerotatus* mosquitoes from Southern Spain: effects of season and host-feeding source on parasite dynamics. Paul, R.E. (ed.), *PLoS ONE* 8: e66237.
- Ferreira, A., Marguti, I., Bechmann, I., Jeney, V., Chora, Â., Palha, N.R., Rebelo, S. et al. 2011. Sickle hemoglobin confers tolerance to *Plasmodium* infection. *Cell* 145: 398-409.
- Fix, A.S., Waterhouse, C., Greiner, E.C., Stoskopf, M.K. 1988. *Plasmodium relictum* as a cause of avian malaria in wild-caught Magellanic penguins (*Spheniscus magellanicus*). *Journal of Wildlife Diseases* 24: 610-619.
- Goebel, J., Promerová, M., Bonadonna, F., McCoy, K.D., Serbielle, C., Strandh, M., Yannic, G. et al. 2017. 100 million years of multigene family evolution: origin and evolution of the avian MHC class IIB. *BMC Genomics* 18: 460.
- Gomes, P.S., Bhardwaj, J., Rivera-Correa, J., Freire-De-Lima, C.G., Morrot, A. 2016. Immune escape strategies of malaria parasites. *Frontiers in Microbiology* 7: 1617.
- Grievés, L.A., Gloor, G.B., Bernards, M.A., MacDougall-Shackleton, E.A. 2019. Songbirds show odour-based discrimination of similarity and diversity at the major histocompatibility complex. *Animal Behaviour* 158: 131-138.
- La Gruta, N.L., Gras, S., Daley, S.R., Thomas, P.G., Rossjohn, J. 2018. Understanding the drivers of MHC restriction of T cell receptors. *Nature Reviews Immunology* 18, 467-478.
- Halenius, A., Gerke, C., Hengel, H. 2015. Classical and non-classical MHC I molecule manipulation by human cytomegalovirus: so many targets—but how many arrows in the quiver? *Cellular and Molecular Immunology* 12: 139-153.
- Hamilton, W.D., Zuk, M. 1982. Heritable true fitness and bright birds: A role for parasites? *Science* 218: 384-387.
- Heath, W.R., Carbone, F.R. 2001. Cross-presentation in viral immunity and self-tolerance. *Nature Reviews Immunology* 1: 126-134.
- Hedrick, P.W. 2002. Pathogen resistance and genetic variation at MHC loci. *Evolution* 56: 1902-1908.
- Hill, A.V.S., Allsopp, C.E.M., Kwiatkowski, D., Anstey, N.M., Twumasi, P., Rowe, P.A., Bennett, S. et al. 1991. Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature* 352: 595-600.
- Hughes, A.L., Nei, M. 1988. Pattern of nucleotide substitution at major histocompatibility complex class I loci reveals overdominant selection. *Nature* 335: 167-170.
- Hughes, A.L., Nei, M. 1989. Nucleotide substitution at Major Histocompatibility Complex class II loci: evidence for overdominant selection. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 86: 958-962.
- Hulden, L., Hulden, L. 2011. Activation of the hypnozoite: a part of *Plasmodium vivax* life cycle and survival. *Malaria Journal* 10: 90.
- Jarvi, S.I., Atkinson, C.T., Fleischer, R.C. 2001. Immunogenetics and resistance to avian malaria (*Plasmodium relictum*) in Hawaiian honeycreepers (Drepanidinae). *Evolution, Ecology, Conservation and Management of Hawaiian Birds: A Vanishing Avifauna* 254-263.
- Kamiya, T., O'Dwyer, K., Westerdahl, H., Senior, A., Nakagawa, S. 2014. A quantitative review of MHC-based mating preference: the role of diversity and dissimilarity. *Molecular Ecology* 23: 5151-5163.
- Kasahara, M., Suzuki, T., Pasquier, L. Du. 2004. On the origins of the adaptive immune system: novel insights from invertebrates and cold-blooded vertebrates. *Trends in Immunology* 25: 105-111.
- Kaufman, J. 2018. Unfinished Business: Evolution of the MHC and the Adaptive Immune System of Jawed Vertebrates. *Annual Review of Immunology* 36: 383-409.
- Kaufman, J., Milne, S., Göbel, T.W.F., Walker, B.A., Jacob, J.P., Auffray, C., Zoorob, R., Beck, S. 1999. The chicken B locus is a minimal essential major histocompatibility complex. *Nature* 401: 923-925.
- Klein, J. 1986. *Natural history of the major histocompatibility complex*. John Wiley and Sons, New York, NY, Estados Unidos.
- Knowles, S.C.L., Nakagawa, S., Sheldon, B.C. 2009. Elevated reproductive effort increases blood parasitaemia and decreases immune function in birds: a meta-regression approach. *Functional Ecology* 23: 405-415.
- Knowles, S.C.L., Palinauskas, V., Sheldon, B.C. 2010. Chronic malaria infections increase family inequalities and reduce parental fitness: Experimental evidence from a wild bird population. *Journal of Evolutionary Biology* 23: 557-569.
- Kurup, S.P., Butler, N.S., Harty, J.T. 2019. T cell-mediated immunity to malaria. *Nature Reviews Immunology* 19: 457-471.
- Lapointe, D.A., Atkinson, C.T., Samuel, M.D. 2012. Ecology and conservation biology of avian malaria. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1249: 211-226.
- Leclaire, S., Strandh, M., Mardon, J., Westerdahl, H., Bonadonna, F. 2017. Odour-based discrimination of similarity at the major histocompatibility complex in birds. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 284: 20162466.
- Lighen, J., Papadopulos, A.S.T., Mohammed, R.S., Ward, B.J., G. Paterson, I., Baillie, L., Bradbury, I.R. et al. 2017. Evolutionary genetics of immunological supertypes reveals two faces of the Red Queen. *Nature Communications* 8: 1294.
- Lima-Junior, J. da C., Pratt-Riccio, L.R. 2016. Major Histocompatibility Complex and Malaria: Focus on *Plasmodium vivax* Infection. *Frontiers in Immunology* 7: 13.
- Loiseau, C., Zoorob, R., Garnier, S., Birard, J., Federici, P., Julliard, R., Sorci, G. 2008. Antagonistic effects of a Mhc class I allele on malaria-infected house sparrows. *Ecology Letters* 11(3):258-65.
- Loiseau, C., Zoorob, R., Robert, A., Chastel, O., Julliard, R., Sorci, G. 2011. *Plasmodium relictum* infection and MHC diversity in the house sparrow (*Passer domesticus*). *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 278: 1264-1272.
- Lotta, I.A., Pacheco, M.A., Escalante, A.A., González, A.D., Mantilla, J.S., Moncada, L.I., Adler, P.H., Matta, N.E. 2016. *Leucocytozoon* diversity and possible vectors in the Neotropical highlands of Colombia. *Protist* 167: 185-204.
- Lukasch, B., Westerdahl, H., Strandh, M., Knauer, F., Winkler, H., Moodley, Y., Hoi, H. 2017. Major histocompatibility complex genes partly explain early survival in house sparrows. *Scientific Reports* 7: 6571.
- Markus, M.B. 2015. Do hypnozoites cause relapse in malaria? *Trends in Parasitology* 31: 239-245.
- Martínez-de La Puente, J., Merino, S., Lobato, E., Rivero-De Aguilar, J., Del Cerro, S., Ruiz-De-Castañeda, R., Moreno, J. et al. 2009. Does weather affect biting fly abundance in avian nests? *Journal of Avian Biology* 40: 653-657.
- Martínez-la Puente, J., Merino, S., Tomás, G., Moreno, J., Morales, J., Lobato, E., García-Fraile, S., Jorge Belda, E. 2010. The blood parasite *Haemoproteus* reduces survival in a wild bird: a medication experiment. *Biology Letters* 6: 663-665.
- Martínez-de la Puente, J., Martínez, J., Rivero-de Aguilar, J., Herrero, J., Metino, S. 2011. On the specificity of avian blood parasites: revealing specific and generalist relationships between haemosporidians and biting midges. *Molecular Ecology* 20: 3275-3287.
- Marzal, A., Bensch, S., Reviriego, M., Balbontin, J., De Lope, F. 2008. Effects of malaria double infection in birds: One plus one is not two. *Journal of Evolutionary Biology* 21: 979-987.
- Marzal, A., Asghar, M., Rodríguez, L., Reviriego, M., Hermosell, I.G., Balbontin, J., García-Longoria, L. et al. 2013. Co-infections by malaria parasites decrease feather growth but not feather quality in house martin. *Journal of Avian Biology* 44: 437-444.
- Merino, S., Moreno, J., Jose Sanz, J., Arriero, E., Sanz, J.J., Arriero, E. 2000. Are avian blood parasites pathogenic in the wild? A medication experiment in blue tits (*Parus caeruleus*). *Proceedings. Biological sciences / The Royal Society* 267: 2507-2510.

- Meyer, D., Thomson, G. 2001. How selection shapes variation of the human major histocompatibility complex: A review. *Annals of Human Genetics* 1-26.
- Milinski, M. 2016. Mate choice optimizes offspring MHC genetics and drives sexual reproduction. *Immunogenetics Open Access* 1: 105.
- Milinski, M., Griffiths, S.W., Reusch, T.B.H., Boehm, T. 2010. Costly major histocompatibility complex signals produced only by reproductively active males, but not females, must be validated by a «maleness signal» in three-spined sticklebacks. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 277, 391–398.
- Minias, P., Pikus, E., Whittingham, L.A., Dunn, P.O. 2019. Evolution of copy number at the MHC varies across the avian tree of life. *Genome Biology and Evolution* 11: 17-28.
- Murdock, C.C., Adler, P.H., Frank, J., Perkins, S.L. 2015. Molecular analyses on host-seeking black flies (Diptera: Simuliidae) reveal a diverse assemblage of *Leucocytozoon* (Apicomplexa: Haemospororida) parasites in an alpine ecosystem. *Parasites and Vectors* 8: 343.
- Murphy, K., Weaver, C. 2017. *Janeway's immunobiology*. 9th ed. Taylor and Francis Group LLC, Garland Science, New York, NY, Estados Unidos.
- Nowak, M.A., Tarczy-Hornoch, K., Austyn, J.M. 1992. The optimal number of major histocompatibility complex molecules in an individual. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89: 10896-10899.
- Olsson, M., Wapstra, E., Madsen, T., Ujvari, B., Rugfelt, C. 2005. Costly parasite resistance: A genotype-dependent handicap in sand lizards? *Biology Letters*, Sep 22; 1(3): 375–377.
- O'Connor, E.A., Westerdahl, H., Burri, R., Edwards, S.V. 2019. Avian MHC Evolution in the Era of Genomics: Phase 1.0. *Cells* 8: 1152.
- Palinauskas, V., Valkiunas, G., Bolshakov, C. V., Bensch, S. 2011. *Plasmodium relictum* (lineage SGS1) and *Plasmodium ashfordi* (lineage GRW2): The effects of the co-infection on experimentally infected passerine birds. *Experimental Parasitology* 127: 527-533.
- Pérez-Tris, J., Hasselquist, D., Hellgren, O., Krizanauskienė, A., Waldenström, J., Bensch, S. 2005. What are malaria parasites? *Trends in Parasitology* 21: 209-211.
- Perkins, S.L., Schall, J.J. 2002. A molecular phylogeny of malarial parasites recovered from cytochrome b gene sequences. *The Journal of parasitology* 88: 972-978.
- Piertney, S.B., Oliver, M.K. 2006. The evolutionary ecology of the major histocompatibility complex. *Heredity* 96: 7-21.
- Piontkivska, H., Nei, M. 2003. Birth-and-death evolution in primate MHC class I genes: Divergence time estimates. *Molecular Biology and Evolution* 20: 601-609.
- Raberg, L., Grahn, M., Hasselquist, D., Svensson, E. 1998. On the adaptive significance of stress-induced immunosuppression. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 265: 1637-1641.
- Radwan, J., Babik, W., Kaufman, J., Lenz, T.L., Winternitz, J. 2020. Advances in the Evolutionary Understanding of MHC Polymorphism. *Trends in Genetics* 36: 298-311.
- Rekdal, S.L., Anmarkrud, J.A., Liffeld, J.T., Johnsen, A. 2019. Extra-pair mating in a passerine bird with highly duplicated major histocompatibility complex class II: Preference for the golden mean. *Molecular Ecology* 28: 5133-5144.
- Rivero, A., Gandon, S. 2018. Evolutionary Ecology of Avian Malaria: Past to Present. *Trends in Parasitology* 34: 712-726.
- Rivero-de Aguilar, J., Westerdahl, H., Martínez-de la Puente, J., Tomás, G., Martínez, J., Merino, S. 2016. MHC-I provides both quantitative resistance and susceptibility to blood parasites in blue tits in the wild. *Journal of Avian Biology* 47: 669-677.
- Senar, J. 2004. *Mucho más que plumas*. Monografía. Museu de Ciències Naturals, Institut de Cultura, Ajuntament de Barcelona. Barcelona, España.
- Sepil, I., Lachish, S., Hinks, A.E., Sheldon, B.C. 2013. Mhc supertypes confer both qualitative and quantitative resistance to avian malaria infections in a wild bird population. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 280: 1759.
- Spurgin, L.G., Richardson, D.S. 2010. How pathogens drive genetic diversity: MHC, mechanisms and misunderstandings. *Proceedings. Biological sciences / The Royal Society* 277: 979-988.
- Thompson, R.C.A., Lymbery, A.J., Smith, A. 2010. Parasites, emerging disease and wildlife conservation. *International Journal for Parasitology* 40: 1163-1170.
- Trachtenberg, E., Korber, B., Sollars, C., Kepler, T.B., Hraber, P.T., Hayes, E., Funkhouser, R. et al. 2003. Advantage of rare HLA supertype in HIV disease progression. *Nature Medicine* 9: 928-935.
- Ujvari, B., Belov, K. 2011. Major histocompatibility complex (MHC) markers in conservation biology. *International Journal of Molecular Sciences*.
- van Oosterhout, C. 2009. Trans-species polymorphism, HLA-disease associations and the evolution of the MHC. *Communicative and Integrative Biology* 2: 408-410.
- Valkiūnas, G. 2005. *Avian malaria parasites and other Haemosporidia*. CRC Press. Boca Ratón, FL, Estados Unidos.
- Videvall, E., Cornwallis, C.K., Palinauskas, V., Valkiunas, G., Hellgren, O. 2015. The avian transcriptome response to malaria infection. *Molecular Biology and Evolution* 32: 1255-1267.
- von Schantz, T., Wittzell, H., Göransson, G., Grahn, M. 1997. Mate choice, male condition-dependent ornamentation and MHC in the pheasant. *Hereditas* 127: 133-140.
- Wegner, K.M., Kalbe, M., Schaschl, H., Reusch, T.B.H. 2004. Parasites and individual major histocompatibility complex diversity - An optimal choice? *Microbes and Infection* 6: 1110-1116.
- Westerdahl, H. 2005. Associations between malaria and MHC genes in a migratory songbird. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 272: 1511-1518.
- Westerdahl, H., Wittzell, H., Von Schantz, T. 2000. Mhc diversity in two passerine birds: No evidence for a minimal essential Mhc. *Immunogenetics* 52: 92-100.
- Westerdahl, H., Hansson, B., Bensch, S., Hasselquist, D. 2004. Between-year variation of MHC allele frequencies in great reed warblers: Selection or drift? *Journal of Evolutionary Biology* 17: 485-492.
- Westerdahl, H., Asghar, M., Hasselquist, D., Bensch, S. 2012. Quantitative disease resistance: To better understand parasite-mediated selection on major histocompatibility complex. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 279: 577-584.
- Whittingham, L.A., Dunn, P.O., Freeman-Gallant, C.R., Taff, C.C., Johnson, J.A. 2018. Major histocompatibility complex variation and blood parasites in resident and migratory populations of the common yellowthroat. *Journal of Evolutionary Biology* 31: 1544-1557.
- WHO 2019. *World Malaria Report 2019*. World Health Organization. Ginebra, Suiza: Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/world-malaria-report-2019>
- Wieczorek, M., Abualrous, E.T., Sticht, J., Álvaro-Benito, M., Stolzenberg, S., Noé, F., Freund, C. 2017. Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation. *Frontiers in Immunology* 8: 292.
- Zehtindjiev, P., Ilieva, M., Westerdahl, H., Hansson, B., Valkiūnas, G., Bensch, S. 2008. Dynamics of parasitemia of malaria parasites in a naturally and experimentally infected migratory songbird, the great reed warbler *Acrocephalus arundinaceus*. *Experimental Parasitology* 119: 99-110.
- Ziegler, A., Kantenich, H., Uchanska-Ziegler, B. 2005. Female choice and the MHC. *Trends in Immunology* 26: 496-502.