

The Status of Research on Mechanisms of Schistosome Immune Evasion*

Huiyao Xiang, Jinsong Wang, Huazhou Fang

College of Biological Engineering, Jingchu University of Technology, Jingmen
Email: huiyao197662@163.com

Received: Feb. 21st, 2013; revised: Mar. 14th, 2013; accepted: Mar. 21st, 2013

Abstract: The immune evasion of schistosome is an important factor for schistosome survival in host. At present, the mechanism of the immune evasion is known as antigenic change and immune regulation. Antigen changes mainly include Schistosoma antigen variation, simulation and disguise which reduces the sensitivity of immunologic surveillance function of the host. The schistosome blocks complement activation of the host and suppresses immune cell function of the host by synthesizing neural molecules, protease, cytokines and other small molecules, resulting in immune function down-regulated of the host.

Keywords: Antigenic Change; Immune Evasion; Immune Regulation

血吸虫抗原变异和免疫调节的研究*

向会耀, 王劲松, 方华舟

荆楚理工学院生物工程学院, 荆门
Email: huiyao197662@163.com

收稿日期: 2013年2月21日; 修回日期: 2013年3月14日; 录用日期: 2013年3月21日

摘要: 目前公认的血吸虫免疫逃避机制主要是免疫调节和抗原改变。免疫调节主要是血吸虫通过合成神经分子、蛋白酶、细胞因子及其他小分子物质, 阻断宿主补体的激活, 抑制宿主的免疫细胞功能, 从而下调宿主的免疫功能; 抗原改变主要是血吸虫抗原的模拟、变异和伪装, 使宿主的免疫监视功能敏感性下降。

关键词: 抗原改变; 免疫逃避; 免疫调节

1. 引言

血吸虫抵抗血吸虫宿主防御反应的免疫逃避机制非常复杂。目前较为肯定的机制包括抗原的改变和促使宿主的免疫应答下调的免疫调节。了解血吸虫的免疫调节和抗原改变机制, 对研制抗血吸虫疫苗及研究疫苗免疫策略具有重要意义。

2. 抗原的改变

血吸虫抗原改变和免疫调节宿主免疫应答的能力是由于虫体成熟过程中皮层的改变。血吸虫尾蚴侵

入宿主皮肤后, 在其成熟和发育过程中, 经历了适应性的改变, 特别是在皮层分子中^[1]。有些表面物质的改变可使其免受免疫攻击, 即血吸虫在宿主中的幸存是通过其皮层介导的^[2]。在血吸虫成熟过程中, 发挥有效的手段来逃避对它不利的免疫应答, 从而达到慢性感染。

2.1. 抗原变异

血吸虫在发育各个阶段不断地更换抗原, 虫体各阶段抗原的特异或差异表达使宿主体内每次产生的抗体难以发挥免疫杀伤作用。在童虫成熟过程中, 特

*湖北省教育厅课题(编号: B20093501)。

定阶段基因的活化或失活改变了其表面,一些抗原保留下来,一些却消失了,有些蛋白质与抗体不能结合,也有一些在童虫中表达的蛋白质不在成虫中表达。虫体表面抗原物质自皮层外膜不断丢失或更新,使虫体进行性地丧失了对免疫攻击的感受性。膜的更新源于乙酰/脱乙酰化反应,而不是膜的脱落。Brouwers 等^[3]认为成虫皮层磷脂酰胆碱的快速更新在血吸虫成虫免疫逃避中扮演着重要的角色。抗原变异一直被人们认为是感染性病原体逃避宿主免疫攻击的主要途径。

2.2. 抗原模拟和伪装

虫体体表表达宿主样分子(即抗原模拟)、宿主分子结合到虫体体表、有些血吸虫产生的关键物质缺乏抗原性或抗原性极差,妨碍宿主免疫系统的识别与作用,属抗原伪装范畴。发育中的童虫可以摄取宿主蛋白和糖蛋白(如 A、B 血型抗原)并结合于虫体的表面掩蔽虫体,逃避宿主的免疫攻击;血吸虫在宿主体内的发育过程中获取、合成并加工来自宿主的不同抗原,以应对宿主免疫系统对异己成分的识别与攻击。血吸虫从宿主中获得抗原物质并整合到其表面,掩饰其表面敏感的抗原,从而抵御宿主的免疫应答,如血细胞 A、B、H, Lewis 抗原,宿主的 γ 球蛋白,肝脏蛋白,主要组织相容性复合物(MHC)(特别是 MHC 的 K、L 亚区的基因表达产物),免疫球蛋白等^[3-5]。DAF (CD55)是血吸虫从终宿主获得的 M, 70,000 的糖蛋白,体外实验发现,DAF 能以可溶的形式转移至童虫表面,使血吸虫逃避致死的免疫应答^[6,7]。

3. 相关免疫调节效应

3.1. 蛋白酶和神经分子

血吸虫可以合成一些蛋白酶或蛋白酶抑制剂,降解宿主体内的补体蛋白,或与补体蛋白结合,阻断补体的激活或抑制宿主体内蛋白水解酶活性,有利于血吸虫的存活。血吸虫的尾蚴产生的丝氨酸蛋白酶(M₂₈),在尾蚴侵入皮肤的过程中,利用这种蛋白酶消化表皮和真皮从而进入皮肤。M₂₈ 通过破坏童虫表面免疫球蛋白的可结晶片段(Fc 片段),或者剪切补体,使虫卵具有抵抗补体介导的杀伤作用^[8]。补体结合蛋白(P₇₀)参与补体 C₃ 沉积的抑制作用,它可能与补体 C_{3b} 结合,进而阻断 C₃ 补体的激活,以便血吸虫逃避

免疫系统的攻击^[9]。

试验表明,血吸虫可释放阿黑皮素(POMC)衍生肽和鸦片样物质,前者使 T 辅助细胞 1 (Th1)减少,从而使 IL-2 和 IFN-1 降低,后者使 Th2 增加,刺激 B 淋巴细胞产生调节体液免疫应答产生 IgE^[10]。 α -MSH 不仅可以使终宿主(人、小鼠),也可以使中间宿主(如光滑双脐螺)中有活性的单核细胞失去活性,在光滑双脐螺血淋巴感染曼氏血吸虫毛蚴后 2、10、24 d 可以检测到 POMC 衍生肽。由曼氏血吸虫释放的免疫活性物质 β -EP 未因酶促转化而出现,其在低浓度下就有活性,可能具有远距离的信号传递作用^[11]。Leung 等^[10]从曼氏血吸虫分离出吗啡和鸦片样物质,这些物质可以诱导免疫细胞失活,对纳洛酮(鸦片样肽拮抗剂)敏感,促使宿主的免疫应答下调。

3.2. 相关细胞因子效应

在动物实验模型中,一种特异性的 B 细胞 B1 能增强宿主对血吸虫虫卵抗原,尤其是虫卵碳水化合物的免疫应答,产生免疫调节因子,如前列腺素 E2 (PGE2)和 IL-10,使免疫应答向 Th2 偏移。IL-10 是具有广泛效应的重要的免疫调节分子,许多研究显示曼氏血吸虫感染的鼠和体外培养的人角质细胞能够诱导 IL-10 的产生,IL-10/IL-12 的平衡控制着真皮细胞的炎症反应和诱导保护性反应的程度^[12]。 β 转化生长因子(TGF- β)也是一种炎症抑制因子,在埃及血吸虫的慢性感染患者体内,发现大量的 IL-10、TGF- β 及高滴度的特异性 IgA^[3]。 κ B 核因子(NF)转录因子家族是一类进化保守的具有免疫调节功能的蛋白分子,启动众多参与免疫炎症反应分子进行免疫攻击和免疫清除。研究发现,曼氏血吸虫童虫感染宿主后,宿主细胞中均发现 NF- κ B 活化被抑制。体外研究发现曼氏血吸虫童虫的排泄一分泌产物中存在转录抑制因子,并下调肺表皮细胞表达黏附分子,此效应可使血吸虫童虫抑制炎症细胞募集到肺组织中去,并且有助于逃避宿主的免疫应答^[13]。

CD4⁺T 细胞的调节作用:在血吸虫感染中,两种细胞亚群都可参与宿主保护力或病理变化的形成。检测日本血吸虫患者外周血 T 细胞亚群,证明 CIM⁺T 细胞/C198⁺T 细胞的比值下降,Th 与 Ts 细胞平衡失调,这可能是患者免疫功能失调的原因。新近的研究表明,CD4⁺T 细胞/CD8⁺T 细胞比值的下降与 CD4⁺T

细胞的过度凋亡有关。

3.3. 小分子物质

血吸虫还合成一些小分子物质,可抑制宿主免疫细胞的功能,抑制补体的激活,下调宿主免疫功能,参与血吸虫的免疫逃避机制。

最近的研究发现曼氏血吸虫产生的前列腺素 PGD₂ 可抑制表皮朗格汉斯细胞迁移至附近的淋巴结,并且前列腺素 D 受体 DPI 对于调节 Th1/Th2 型免疫应答也是非常重要的因子^[14]。另外, PGE₂ 能够提高表皮细胞中 IL-10 的合成,下调皮肤的炎症反应^[14]。免疫学的研究证实,补体的激活需要 C₃ 转化酶,而 CD55 (M 为 70,000)可以加速 C₃ 转化酶的衰变,从而阻止补体介导的溶细胞效应,CD55 与童虫的抗补体杀伤有着密切的关系。Sml6 是一种免疫调节蛋白,大量存在于曼氏血吸虫感染阶段的分泌物中。体外研究发现 Sml6 能促进人皮肤角质细胞产生 IL-1ra 而抑制 IL-1d 和 IL-1β 的产生,抑制抗原诱导的淋巴细胞增生和淋巴结细胞产生 IL-2,抑制内皮细胞表达细胞间黏附分子 1 (ICAM-1),具有显著的抗炎症反应的效应^[15]。

3.4. 抗体的反馈调节

血吸虫进入宿主体内后,由特异性抗原刺激机体产生的相应抗体,对体液免疫应答可产生抑制作用,此种抑制称为抗体的反馈性抑制(antibody feedback inhibition)。抗体的反馈性抑制机制是由于 B 淋巴细胞表面存在抗原识别受体和 Fc 受体,抗原抗体形成复合物后,抗原识别受体和 Fc 受体发生交叉联接,传入抑制信号,使 B 细胞不被活化,从而抑制抗体的产生。另一方面,抗原抗体复合物中 Ig 的 Fc 段与巨噬细胞上的受体结合,可促进巨噬细胞的吞噬功能,加速对抗原清除。

T 细胞依赖性的虫卵多聚糖抗原可诱导产生 IgM 和 IgG₂ 型封闭抗体,此类抗体能与血吸虫童虫发生交叉反应,不仅不能诱导抗体依赖细胞介导的细胞毒作用,而且可以封闭 IgG₁ 和 IgE 类效应抗体的作用。人体寄生虫感染可以诱导产生高滴度的 IgE 和 IgG₄, IgG₄ 具有封闭 IgE 介导的保护作用^[16]。除上述较肯定的免疫机制外,还有迁移,性别和年龄因素,也是一些血吸虫的免疫逃避中也可能存在^[17]。

4. 血吸虫成虫可以释放可溶性因子

例如血吸虫产生的抑制因子(SDIF)是一种低分子量、热稳定物质,能选择性地抑制 T 细胞的增殖和肥大细胞脱颗粒,影响宿主的免疫应答和免疫效应。日本血吸虫虫卵肉芽肿的免疫调节过程中, T 细胞可能也起一定作用。有学者将感染日本血吸虫 10 周的小鼠脾脏 T 细胞和 20 周的小鼠血清分别注射给感染 4~5 周的小鼠,均明显抑制了虫卵肉芽肿反应。而感染 10 周的小鼠血清和 20 周的小鼠脾脏 T 细胞则无此作用。提示日本血吸虫虫卵肉芽肿早期可能由 T 细胞调节,慢性期则由体液免疫来调节。

5. 展望

揭示血吸虫抵抗宿主防御反应免疫逃避机制,对研制抗寄生虫疫苗进而指导疫苗应用具有重要意义。现代科学技术的发展使我们从分子水平研究血吸虫免疫逃避机制,尤其使高通量筛选、鉴定与血吸虫免疫逃避相关的蛋白分子成为可能。近年来,通过采用系统生物学研究策略和分析方法,利用高通量蛋白质组鉴定技术和基因芯片技术,结合生物信息学分析,鉴定和分离出 1400 多个血吸虫特有基因,提示了血吸虫与宿主可能的协同进化规律及其相互作用的部分分子生物学基础,为进一步阐明血吸虫免疫逃避机制提供了基础。

参考文献 (References)

- [1] E. M. Xavier, N. Lucena-Silva and R. P. Werkhauser. The tegument of *Schistosoma mansoni*: Genes, antigens and the host-parasite relationship. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1998, 93(1): 85-86.
- [2] S. Verjovski-Almeida, R. DeMarco, E. A. Martins, P. E. Guimaraes, E. P. Ojopi, et al. Transcriptome analysis of the acoelomate human parasite *Schistosoma mansoni*. *Nature Genetics*, 2003, 35: 148-157.
- [3] A. Capmn, G. Rivean, M. Capron, et al. Schistosomes: The mad from host-parasite interactions to vaccines in clinical mals. *Trends in Parasitology*, 2005, 21(3): 143-149.
- [4] B. Gryseels, K. Polman, J. Clerinx and L. Kestens. Human schistosomiasis. *Lancet*, 2006, 368(9541): 1106-1118.
- [5] R. T. Damian. Molecular mimicry revisited. *Parasitology Today*, 1987, 3(9): 263-266.
- [6] 杜华. 几种与血吸虫免疫逃避有关的蛋白分子[J]. 国外医学寄生虫病分册, 1999, 26(3): 210-212.
- [7] A. Ruppel, K. Chlichlia and M. Bahgat. Invasion by schistosome cercariae: Neglected aspects in *Schistosoma japonicum*. *Trends in Parasitology*, 2004, 20(9): 397-400.
- [8] P. T. LoVerde, C. Carvalho-Queiroz and R. Cook. Vaccination with antioxidant enzymes confers protective immunity against

- [9] C. Cocude, C. Pierrot, C. Cetre, et al. Molecular characterization of a partial sequence encoding a novel *Schistosoma mansoni* serine protease. *Parasitology*, 1997, 115(4): 395-402.
- [10] M. K. Leung, D. C. Capron. A *Schistosoma mansoni*: The presence and potential use of opiate-like substances. *Experimental Parasitology*, 1995, 81(2): 208-215.
- [11] Z. Fishelson. Novel mechanism of immune evasion by *Schistosoma mansoni*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1995, 90(2): 289-292.
- [12] A. P. Mounfford, F. Trottein. Schistosomes in the skin: A balance between immune priming and regulation. *Trends in Parasitology*, 2004, 20(5): 221-226.
- [13] C. M. Tato, C. A. Hunter. Host-pathogen interactions: Subversion and utilization of the NF- κ B pathway during infection. *Infection and immunity*, 2002, 70(7): 3311-3317.
- [14] M. Herve, V. Angeli, E. Pinzar, et al. Pivotal roles of the parasite PGD2 synthase and of the host D prostanoid receptor 1 in schistosome immune evasion. *European Journal of Immunology*, 2003, 33(10): 2764-2772.
- [15] K. V. Rao, K. Ramaswamy. Cloning and expression of a gene encoding Sm16. An anti-inflammatory protein from *Schistosoma*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 2000, 108(1): 101-108.
- [16] C. H. Hokke, A. M. Doslder. Schistosome glycoconjugates in host-parasite interplay. *Glycoconjugate Journal*, 2001, 18(8): 573-587.
- [17] G. Muleahy, S. O'Neill, J. Fanning, et al. Tissue migration by parasitic helminthes: An immunoevasive strategy. *Trends in Parasitology*, 2005, 21(6): 273-277.