

Research Progress of Diagnostic Antigens Based on *Echinococcus granulosus* at Different Stages

Yingying Ding¹, Yanhu Wang¹, Tianxiang Chen², Yipeng Wu², Mingyi Du¹, Zhichuan Ma¹, Kejie Yu¹, Xiaoyu Sang¹, Ying Feng¹, Ran Chen¹, Na Yang^{1*}

¹Shenyang Agriculture University, Shenyang Liaoning

²Science and Technology and Agricultural and Animal Husbandry Bureau in Zoige County in Sichuan Province, Aba Tibetan and Qiang Autonomous Prefecture, Sichuan

Email: *dayangna@163.com

Received: May 26th, 2020; accepted: Jun. 9th, 2020; published: Jun. 16th, 2020

Abstract

Cystic echinococcosis is an important zoonotic parasitic disease of humans and animals caused by *Echinococcus granulosus*. At present, there is no effective method for the disease, so effective diagnostic methods are particularly important for the prevention and control of *cystic echinococcosis*. According to the growth stage of *Echinococcus granulosus* in the intermediate host, the diagnostic antigens can be divided into: oncosphere stage antigen, protoscoleces stage antigen and cystic fluid stage antigen. This article introduces the latest advances in diagnostic antigens to provide a reference for the study of antigens used in immunodiagnosis of *cystic echinococcosis*.

Keywords

Echinococcus granulosus, Diagnostic Antigen, Recombinant Antigen

基于细粒棘球蚴病不同时期诊断抗原的研究进展

丁莹莹¹, 王彦虎¹, 陈天祥², 吴毅鹏², 杜铭怡¹, 马知川¹, 于克杰¹, 桑晓宇¹, 冯颖¹, 陈冉¹, 杨娜^{1*}

¹沈阳农业大学, 辽宁 沈阳

²四川省若尔盖县科学技术和农业畜牧局, 四川 阿坝藏族羌族自治州

Email: *dayangna@163.com

*通讯作者。

文章引用: 丁莹莹, 王彦虎, 陈天祥, 吴毅鹏, 杜铭怡, 马知川, 于克杰, 桑晓宇, 冯颖, 陈冉, 杨娜. 基于细粒棘球蚴病不同时期诊断抗原的研究进展[J]. 亚洲兽医病例研究, 2020, 9(3): 25-31. DOI: 10.12677/acrpvm.2020.93004

摘要

细粒棘球蚴病是由细粒棘球绦虫的幼虫细粒棘球蚴引起的人和动物重要的人畜共患寄生虫病。目前对该病并无有效的控制手段，因此有效的诊断方法对细粒棘球蚴病的防控尤为重要。根据在中间宿主体内细粒棘球蚴的生长阶段，可以把诊断抗原分为：六钩蚴时期抗原、原头蚴时期抗原和囊液时期抗原。文章主要从这几个时期的诊断抗原的最新进展进行综述，为细粒棘球蚴病免疫诊断所用抗原的研究提供参考。

关键词

细粒棘球蚴，诊断抗原，重组抗原

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

细粒棘球蚴病又名包虫病，是由棘球属(绦虫科)细粒棘球绦虫的成虫期或幼虫期而导致的一类全球性人畜共患寄生虫病。其完整的生活史需要中间宿主和终末两种宿主。成虫寄生在终末宿主的小肠内，通过顶突的小钩或者吸盘固定于肠绒毛内，而其虫卵或含有虫卵的孕节随粪便排出体外，污染周边环境。当中间宿主误食了含有虫卵或含有虫卵的孕节后，六钩蚴在小肠内孵育后，转入肠系膜内，随血液循环，寄生在中间宿主的肺脏或肝脏中，形成单房性包囊。

截止到现在，我国依旧将细粒棘球蚴病列为重点防控和主要防护的动物疫病之一。并且，该病并无有效的治疗手段。在人类健康方面，细粒棘球蚴病人初期无任何异样反应，多在数年后包囊体积逐渐增大时发现，临床表现主要体现在包囊所致的挤压、刺激或破裂引发的一系列症状。晚期的病死率较高，并且其治疗费用高、手术摘除复发率高、根治率低，被称作“虫癌”。不仅如此，该病每年给世界畜牧业可造成高达 20 亿美元的直接经济损失[1]。

为了降低巨大的经济损失，早期诊断是降低该病危害的重要手段。在细粒棘球蚴病的诊断方面，我国主要通过血清学诊断来检测病畜的血清，而诊断抗原是该技术发展的基础。本综述将近年来细粒棘球蚴病不同时期诊断抗原的研究进展总结如下。

2. 六钩蚴时期抗原

当中间宿主误食了含有六钩蚴的虫卵时，虫体有很强的器官趋向性，但在不同种类的棘球蚴中，寄生部位也有所差异。在多房棘球蚴的病例中，几乎所有的感染都发生在肝脏，而在细粒棘球蚴的病例中，虽然大多数感染会发生在肝脏上，但其他器官也会感染，例如大脑和肺脏。这种器官趋向性的原因尚不完全清楚，但可能是因为六钩蚴在中间宿主的小肠内孵化，然后通过肝门静脉系统直接到达肝脏形成囊肿团，并逐渐转变为充满液体和原头节的多个棘球囊[2]。更重要的是，六钩蚴在体外孵育中发现在其内部有排泄分泌蛋白质的细胞器，来调控免疫逃避机制[3]。所以，该时期的抗原为细粒棘球蚴病的诊断和疫苗方向起着重要的作用。

2.1. Eg95

Eg95 是一种带有糖基磷脂酰肌醇锚定在质膜上的分泌蛋白,其多肽链上包含一个与纤维连接蛋白 III (FnIII)结构域相似的区域,并在六钩蚴期间上调表达。而对不同种类棘球蚴的 Eg95 同源物进化分析表明该虫体为了适应在不同宿主中生存,其 FnIII 结构域内的氨基酸残基在自然选择下发生进化[4]。不仅如此,Eg95 重组抗原还被作为防控细粒棘球蚴病的疫苗。在过去的几十年里,有关针对中间宿主和终末宿主细粒棘球蚴的疫苗已经有所成果,但迄今为止,只有一种针对细粒棘球蚴的疫苗(Eg95)被纳入市场,Eg95 是六钩蚴期间表达的 17 KDa 的重组蛋白,对绵羊的保护率可以达到 95%以上[5] [6]。T. V. Poggio [7] 等人发现绵羊在接种以该抗原制备的油状疫苗后,其对照组比免疫组活囊数减少了 94.7%。Laeceiru E. 等人[8]发现在里约热内格罗作为 Eg95 疫苗接种试验点时,其接种疫苗的绵羊在 2009 年细粒棘球蚴病感染率为 56.3%,而到了 2015 年其感染率降为 21.1%。

2.2. Serine Protease Inhibitors

丝氨酸蛋白酶抑制剂(Serine protease inhibitors)含有一个 Kunitz 结构域,在炎症和调控体内寄生虫生长起着主导作用[9]。并且在亚细胞定位时发现:六钩蚴有渗透腺体的细胞器,并且入侵过程中可释放一些蛋白酶帮助寄生虫穿透中间宿主的小肠壁,进而阻断宿主蛋白消化酶的水解,因此该类蛋白可作为六钩蚴时期的候选疫苗或者诊断抗原。

2.3. 抗原 II/3 (Antigen II/3)

抗原 II/3 (Antigen II/3)是由 ELP 基因编码而构成,通过序列比对发现,该抗原不仅与哺乳动物的 ERM 家族蛋白具有同源性,而且与具有良好的免疫原性的 Em10 和 Em18 也具有高度的同源性[10]。这表明了抗原 II/3 也有可能是一种良好的诊断抗原,并且有 ERM 家族蛋白的相关功能,例如与细胞结构相关的过程:细胞黏附、膜转运、微绒毛形成和细胞分裂。此外,抗原 II/3 在六钩蚴时期表达量很高,且在原头蚴时期定位在生发层和原头蚴的薄壁组织和钙质微粒的表面,暗示了抗原 II/3 在细粒棘球蚴发育的过程中可能具有一定作用,因此基于以上介绍,推测抗原 II/3 不仅可以作为六钩蚴阶段的重要诊断抗原,也可以作为候选疫苗[11]。

2.4. HSPs 家族

HSPs 家族是一类高度保守蛋白。根据棘球蚴转录组数据表明[12] [13],HSP20 家族可以通过表达免疫原性产物刺激免疫系统,从而在未被激活的六钩蚴时期、被激活的六钩蚴、中绦期幼虫和成虫期均有表达[14]。而 HSP70 家族是棘球蚴属的主要抗原[15]。据 Fuqiang Huang [16]等人发表的转录组数据显示,HSP70 同系物在细粒棘球蚴发育过程中的所有阶段均持续表达,且在使用 HSP 家族的抗原刺激感染动物,可诱导这些分子产生明显的抗体反应,为 HSP 蛋白用于包虫病的诊断和疫苗开发创造了机会。

2.5. TSPs

四聚体蛋白(TSPs)是由四个保守的跨膜蛋白组成的浆膜相关蛋白的超家族,分别为 CD 家族、CD63 家族、urolakin 家族和 RDS 家族。它们都曾被用作血吸虫病、棘球蚴病的候选疫苗和囊虫病的诊断抗原 [17] [18]。先前的转录组数据表明,Em-TSP5 在多房棘球蚴所有时期均有表达,但在被激活的六钩蚴时期和中绦期表达量最高;Em-TSP3 在未被激活的六钩蚴时期和原头蚴的生发层均有发现;Em-TSP1 的重组疫苗对肺泡包虫病具有最高的保护性[19],且在早期胚囊期高度表达。因此推测,TSPs 可用于包虫病的靶点治疗、其重组抗原或肽段可以作为诊断该疾病的特异性抗原。

3. 原头蚴时期抗原

细粒棘球蚴得以在中间宿主体内生存取决于原头蚴分泌的蛋白和生发层发育时产生的代谢物被释放到宿主体内[20]。因此, 该时期的抗原也经常作为诊断抗原。

3.1. EPC1

据报道, 2003年 Jun Li 等人用 EPC1 的重组抗原, 检测了 324 名细粒棘球蚴病患者, 172 名脑包虫病患者, 89 名多房棘球蚴病患者, 241 名由于其他疾病导致的肝癌患者和 70 名未患任何疾病的健康人, 其敏感性为 92.2%, 特异性为 95.6% [21]。2007 年 W. B. Zhang 等人发现了 EPC1 与细粒棘球蚴阳性血清的结合位点 P5: AELKSALQSCSAEPLDDDHVKAFLDK, 其 P5-GST 重组抗原在检测细粒棘球蚴的病人的准确性可达 97%, 而相比之下 EPC1-GST 的准确性为 92% [22]。2014 年 Somayeh 等人分别用 ELISA 和 DIGFA 两种方法以 EPC1 作为重组抗原, 对 24 份狗细粒棘球蚴病血清和正常 6 份狗血清进行检测, 两种检测方法其敏感性和特异性均达到了 96% 以上[23]。

3.2. 硫氧还蛋白(Thioredoxin Peroxidase)

EgTPx 在原头蚴的原头节和卵囊组织中均有特异性表达, 据相关文献分析表明, EgTPx 在宿主体内清除 H_2O_2 水平中发挥着主要作用, 并且 RT-PCR 发现该蛋白在细粒棘球蚴不同阶段表达水平都很相似。同时它也被确认为是寄生虫分泌的丰富的排泄抗原之一, 因此证明了这种蛋白在宿主与寄生虫的相互作用中有着重要的作用[24] [25]。尽管如此, 但该抗原用来检测人细粒棘球蚴病人的血清和患有棘球蚴病的小鼠血清确有着很低的敏感性和特异性[26]。

3.3. 外皮蛋白(Tegumental Protein)

此蛋白位于原头蚴的表膜和囊壁的生发层。并且在细胞免疫和体液免疫调控中可以抑制免疫细胞的趋化性、调控 IL-4 型 T 淋巴细胞和非补体固定抗体, 从而介导与慢性感染相关的 Th2 免疫反应[27]。Blast 分析结果表明, 该蛋白与血吸虫的外皮蛋白具有同源性, 都含有 dynein chain light type 1 结构域, 而血吸虫的一个外皮抗原可以保护血吸虫在感染宿主体内生存[28]。因此, 根据序列的保守型可能推测出这两种蛋白具有相同的功能, 即 tegumental protein 可能在感染宿主体内也起着对其自身的保护作用。

4. 主要棘球囊液抗原

在中间宿主牛羊体内, 包囊通常定位在肺脏和肝脏中, 其外囊壁来自于宿主的纤维层, 内囊壁来自于原头蚴, 并且由两层组成: 生发层和薄片层。每个结构都有其特殊的免疫抗原和非免疫性抗原[29], 并且里面充满了囊液(乙二醇脂蛋白、糖类和盐)和原头蚴。有研究表明, 细粒棘球蚴能在体内长时间存活是因为包虫囊液中的分子能够诱导 A549 细胞发生表型变化, 从而导致自身的包囊形成纤维化反应保护其自身不被机体的免疫系统消除[30], 而且蠕虫与其他细菌、原虫或者真菌不同的是: 它们所寄生的哺乳动物宿主间有着共同的遗传基因, 这也是包虫能在机体内长时间存活的原因之一[31]。目前, 用于包虫病免疫学诊断的抗原大部分来自于棘球囊液, 但囊壁的成份迄今为止没有被用于诊断抗原。在使用棘球囊液的粗抗原作为诊断抗原的分析报告中, 虽然灵敏度在 75%~95% 之间[32], 但特异性较差, 频繁与吸虫、绦虫、线虫等阳性血清发生交叉反应, 因此许多科研人员多使用不同的方法来提取囊液中的特殊抗原, 来进行血清学调查[33]。

4.1. 抗原 5 (Ag5)

抗原 5(Ag5)是一种分子量极高(约 400 KDa)的复合物, 由 60~70 KDa 不同大小的复合物组成, 在还原条件下可解离约为 20~40 KDa 两个亚基, 其中较大亚基含有磷酸胆碱表位。虽然 Ag5 来自于棘球囊液,

且有较好的分子学特征,但 Yarzabal 等人证明 Ag5 与其他寄生虫,如多房棘球绦虫和其他蠕虫在 ELISA 检测中容易发生交叉反应,但 Khabiri 等人运用 ELISA 方法包被 Ag5 作为诊断抗原时,检测机体中 IgE 和 IgG 两种抗体时,其交叉反应发生的概率比较低[34]。与这些报道相反的是, Pagnozzi D.等科研人员通过色谱法高度富集了 Ag5,经过 Western blot 和 ELISA 两种方法验证,其特异性达到了很好的效果。并且指出该抗原的低能性是因为未被适当的纯化而导致,因此高纯度的 Ag5 是一种潜在高效的诊断抗原[35]。

已有文章报道称 Ag5 在细粒棘球绦虫生活史的各个阶段均有表达,如原头节的外膜,虫卵的胚膜、以及六钩蚴和成虫的外膜等。因此, Ag5 可作为一种囊型包虫病优良的免疫抗原。

4.2. 抗原 B (EgAgB)

EgAgB 隶属于 HLBP 家族的热稳定聚合脂蛋白,在该寄生虫的幼虫期含量非常多,其特异性和敏感性在诊断细粒棘球绦虫病时获得了较高的认可。同时 AgB 也参与了几种宿主与寄生虫间的作用机制,例如蛋白酶的抑制作用、脂质结合和免疫调节[36]。据相关文献报道 EgAgB 低聚物主要集中在 150~230 KDa 分子量范围内,其寡聚结构是由多个基因编码的 8 KDa 的亚基组成(AgB8/1-AgB8/5),在细粒棘球绦虫的各个时期根据宿主的差异性而导致表达量也有所不同。更重要的是,这些亚基已被制定成重组抗原、天然抗原或者多肽供科研人员来进行研究[37]。并且, EgAgB 的亚基用于血清学诊断,其诊断效果为: AgB1 > AgB4 > AgB2 > AgB5 > AgB3 [38]。其中 AgB1 亚基的 N 端合成的 P176 肽段来诊断肺包虫病,其敏感性和特异性分别为 78.69%和 96.88% [39]。并且 AgB 的来源是影响细粒棘球绦虫病诊断准确性的重要因素, Rahimi 等人发现从人和绵羊的肝脏中分离出的 AgB 的诊断效果要优于从山羊、骆驼或者牛的肝脏或肺脏中分离的[40]。

5. 展望

一种成功的诊断方法的建立,不仅要选择优良的诊断技术,而且也要选择具有良好的免疫原性的诊断抗原。近年来,国内研究学者都在寻找一种特异性的诊断抗原来诊断该疾病。而最近,现代高通量组学数据(蛋白质组学、转录组学等)的分析,可挖掘出寄生虫虫体具有很好免疫原性的虫体蛋白,即通过分析其抗原性和免疫原性,分析其 B 细胞表位和 T 细胞表位,分析其是否为分泌抗原、分析其是否在虫体生活史的各个阶段都具有同一蛋白的分泌表达,从而合成肽段或由多个肽段连接的多表位抗原,从而提高诊断时的高敏感性和特异性。并且此种趋势也为细粒棘球绦虫病的血清学诊断提供了新的方向,有待于深入的研究。

基金项目

政府间国际科技创新合作重点专项——中蒙政府间联合研究项目(项目编号: 2017YFE0108600)。

参考文献

- [1] Budke, C.M., Deplazes, P. and Torgerson, P.R. (2006) Global Socioeconomic Impact of Cystic Echinococcosis. *Emerging Infectious Diseases*, **12**, 296-303. <https://doi.org/10.3201/eid1202.050499>
- [2] Dang, Z., et al. (2012) A Pilot Study on Developing Mucosal Vaccine against Alveolar Echinococcosis (AE) Using Recombinant Tetraspanin 3: Vaccine Efficacy and Immunology. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **6**, e1570. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001570>
- [3] Santivañez, S.J., et al. (2010) Proteomic Study of Activated *Taenia solium* Oncospheres. *Molecular and Biochemical Parasitology*, **171**, 32-39. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2010.01.004>
- [4] Haag, K.L., Gottstein, B. and Ayala, F.J. (2009) The EG95 Antigen of *Echinococcus* spp. Contains Positively Selected Amino Acids, Which May Influence Host Specificity and Vaccine Efficacy. *PLoS ONE*, **4**, e5362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005362>

- [5] Heath, D.D., Jensen, O. and Lightowers, M.W. (2003) Progress in Control of Hydatidosis Using Vaccination—A Review of Formulation and Delivery of the Vaccine and Recommendations for Practical Use in Control Programmes. *Acta Tropica*, **85**, 133-143. [https://doi.org/10.1016/S0001-706X\(02\)00219-X](https://doi.org/10.1016/S0001-706X(02)00219-X)
- [6] Lightowers, M.W., *et al.* (1999) Vaccination Trials in Australia and Argentina Confirm the Effectiveness of the EG95 Hydatid Vaccine in Sheep. *International Journal for Parasitology*, **29**, 531-534. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(99\)00003-X](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(99)00003-X)
- [7] Poggio, T.V., *et al.* (2016) Serology and Longevity of Immunity against *Echinococcus granulosus* in Sheep and Llama Induced by an Oil-Based EG95 Vaccine. *Parasite Immunology*, **38**, 496-502. <https://doi.org/10.1111/pim.12325>
- [8] Larriue, E., *et al.* (2015) Pilot Field Trial of the EG95 Vaccine against Ovine Cystic Echinococcosis in Rio Negro, Argentina: Second Study of Impact. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **9**, e0004134. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004134>
- [9] de Magalhães, M.T.Q., *et al.* (2018) Serine Protease Inhibitors Containing a Kunitz Domain: Their Role in Modulation of Host Inflammatory Responses and Parasite Survival. *Microbes and Infection*, **20**, 606-609. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2018.01.003>
- [10] Sako, Y., *et al.* (2002) Alveolar Echinococcosis: Characterization of Diagnostic Antigen Em18 and Serological Evaluation of Recombinant Em18. *Journal of Clinical Microbiology*, **40**, 2760-2765. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.8.2760-2765.2002>
- [11] Felleisen, R. and Gottstein, B. (1994) Comparative Analysis of Full-Length Antigen II/3 from *Echinococcus multilocularis* and *E. granulosus*. *Parasitology*, **109**, 223-232. <https://doi.org/10.1017/S0031182000076344>
- [12] Merckelbach, A., Wager, M. and Lucius, R. (2003) Analysis of cDNAs Coding for Immunologically Dominant Antigens from an Oncosphere-Specific cDNA Library of *Echinococcus multilocularis*. *Parasitology Research*, **90**, 493-501. <https://doi.org/10.1007/s00436-003-0888-4>
- [13] Kouguchi, H., *et al.* (2010) *Echinococcus multilocularis*: Two-Dimensional Western Blotting Method for the Identification and Expression Analysis of Immunogenic Proteins in Infected Dogs. *Experimental Parasitology*, **124**, 238-243. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2009.09.016>
- [14] Tsai, I.J., *et al.* (2013) The Genomes of Four Tapeworm Species Reveal Adaptations to Parasitism. *Nature*, **496**, 57-63. <https://doi.org/10.1038/nature12031>
- [15] Ortona, E., *et al.* (2003) Molecular and Immunological Characterization of the C-Terminal Region of a New *Echinococcus granulosus* Heat Shock Protein 70. *Parasite Immunology*, **25**, 119-126. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3024.2003.00617.x>
- [16] Huang, F., *et al.* (2016) Analysis on Gene Expression Profile in Oncospheres and Early Stage Metacestodes from *Echinococcus multilocularis*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **10**, e0004634. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004634>
- [17] Hancock, K. (2004) Characterization and Cloning of GP50, a *Taenia solium* Antigen Diagnostic for Cysticercosis. *Molecular and Biochemical Parasitology*, **133**, 115-124. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2003.10.001>
- [18] Zhu, Y., *et al.* (2004) The Protective Effect of a *Schistosoma japonicum* Chinese Strain 23 kDa Plasmid DNA Vaccine in Pigs Is Enhanced with IL-12. *Vaccine*, **23**, 78-83. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.04.031>
- [19] Dang, Z., *et al.* (2009) Evaluation of *Echinococcus multilocularis* Tetraspanins as Vaccine Candidates against Primary Alveolar Echinococcosis. *Vaccine*, **27**, 7339-7345. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.09.045>
- [20] Virginio, V.G., *et al.* (2012) Excretory/Secretory Products from *In Vitro*-Cultured *Echinococcus granulosus* Protoscolices. *Molecular and Biochemical Parasitology*, **183**, 15-22. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2012.01.001>
- [21] Li, J., *et al.* (2003) A Novel Recombinant Antigen for Immunodiagnosis of Human Cystic Echinococcosis. *The Journal of Infectious Diseases*, **188**, 1951-1960. <https://doi.org/10.1086/379976>
- [22] Zhang, W.B., *et al.* (2007) Identification of a Diagnostic Antibody-Binding Region on the Immunogenic Protein EpC1 from *Echinococcus granulosus* and Its Application in Population Screening for Cystic Echinococcosis. *Clinical & Experimental Immunology*, **149**, 80-86. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03386.x>
- [23] Kordafshari, S., *et al.* (2015) Evaluation of Dot Immunogold Filtration Assay (DIGFA) by Recombinant Protein EPC1 for Anti-*Echinococcus granulosus* IgG Antibody. *Iranian Journal of Parasitology*, **10**, 30-38.
- [24] Díaz, A., Casaravilla, C., Barrios, A.A. and Ferreira, A.M. (2016) Parasite Molecules and Host Responses in Cystic Echinococcosis. *Parasite Immunology*, **38**, 193-205. <https://doi.org/10.1111/pim.12282>
- [25] Cui, S., *et al.* (2013) Proteomic Characterization of Larval and Adult Developmental Stages in *Echinococcus granulosus* Reveals Novel Insight into Host-Parasite Interactions. *Journal of Proteomics*, **84**, 158-175. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.04.013>

- [26] Li, J., *et al.* (2004) Functional Expression and Characterization of *Echinococcus granulosus* Thioredoxin Peroxidase Suggests a Role in Protection against Oxidative Damage. *Gene*, **326**, 157-165. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2003.10.027>
- [27] Ortona, E., *et al.* (2005) Screening of an *Echinococcus granulosus* cDNA Library with IgG4 from Patients with Cystic Echinococcosis Identifies a New Tegumental Protein Involved in the Immune Escape. *Clinical and Experimental Immunology*, **142**, 528-538. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02939.x>
- [28] Hoffmann, K.F. and Strand, M. (1996) Molecular Identification of a *Schistosoma mansoni* Tegumental Protein with Similarity to Cytoplasmic Dynein Light Chains. *Journal of Biological Chemistry*, **271**, 26117-26123. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.42.26117>
- [29] Lightowers, M.W., *et al.* (1989) Subunit Composition and Specificity of the Major Cyst Fluid Antigens of *Echinococcus granulosus*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, **37**, 171-182. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(89\)90149-7](https://doi.org/10.1016/0166-6851(89)90149-7)
- [30] Mohammed, A.A., Allen, J.T. and Rogan, M.T. (2018) *Echinococcus granulosus* Cyst Fluid Enhances Epithelial-Mesenchymal Transition. *Parasite Immunology*, **40**, e12533. <https://doi.org/10.1111/pim.12533>
- [31] Brehm, K., *et al.* (2006) The Molecular Mechanisms of Larval Cestode Development: First Steps into an Unknown World. *Parasitology International*, **55**, S15-S21. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2005.11.003>
- [32] Zhang, W., *et al.* (2012) Immunology and Immunodiagnosis of Cystic Echinococcosis: An Update. *Clinical and Developmental Immunology*, **2012**, Article ID: 101895. <https://doi.org/10.1155/2012/101895>
- [33] Sheeba, A., Sangaran, A. and Latha, B.R. (2016) Diagnosis of Cystic Echinococcosis in Buffaloes by Native 8 kDa Antigen Using Latex Agglutination Test (LAT). *Journal of Parasitic Diseases*, **40**, 1401-1405. <https://doi.org/10.1007/s12639-015-0700-2>
- [34] Khabiri, A.R., *et al.* (2006) Analysis of Specific IgE and IgG Subclass Antibodies for Diagnosis of *Echinococcus granulosus*. *Parasite Immunology*, **28**, 357-362. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2006.00837.x>
- [35] Pagnozzi, D., Biosa, G., Addis, M.F., Mastrandrea, S., Masala, G. and Uzzau, S. (2014) An Easy and Efficient Method for Native and Immunoreactive *Echinococcus granulosus* Antigen 5 Enrichment from Hydatid Cyst Fluid. *PLoS ONE*, **9**, e104962. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104962>
- [36] Rigano, R., *et al.* (2007) *Echinococcus granulosus* Antigen B Impairs Human Dendritic Cell Differentiation and Polarizes Immature Dendritic Cell Maturation towards a Th2 Cell Response. *Infection and Immunity*, **75**, 1667-1678. <https://doi.org/10.1128/IAI.01156-06>
- [37] Sarkari, B. and Rezaei, Z. (2015) Immunodiagnosis of Human Hydatid Disease: Where Do We Stand? *World Journal of Methodology*, **5**, 185. <https://doi.org/10.5662/wjm.v5.i4.185>
- [38] Petrone, L., *et al.* (2017) A T-Cell Diagnostic Test for Cystic Echinococcosis Based on Antigen B Peptides. *Parasite Immunology*, **39**, e12499. <https://doi.org/10.1111/pim.12499>
- [39] Santivi ez, S.J., *et al.* (2012) Serological Diagnosis of Lung Cystic Hydatid Disease Using the Synthetic p176 Peptide. *Clinical and Vaccine Immunology*, **19**, 944-947. <https://doi.org/10.1128/CVI.05540-11>
- [40] Rahimi, H., Sadjjadi, S. and Sarkari, B. (2011) Performance of Antigen B Isolated from Different Hosts and Cyst Locations in Diagnosis of Cystic Echinococcosis. *Iranian Journal of Parasitology*, **6**, 12-19.