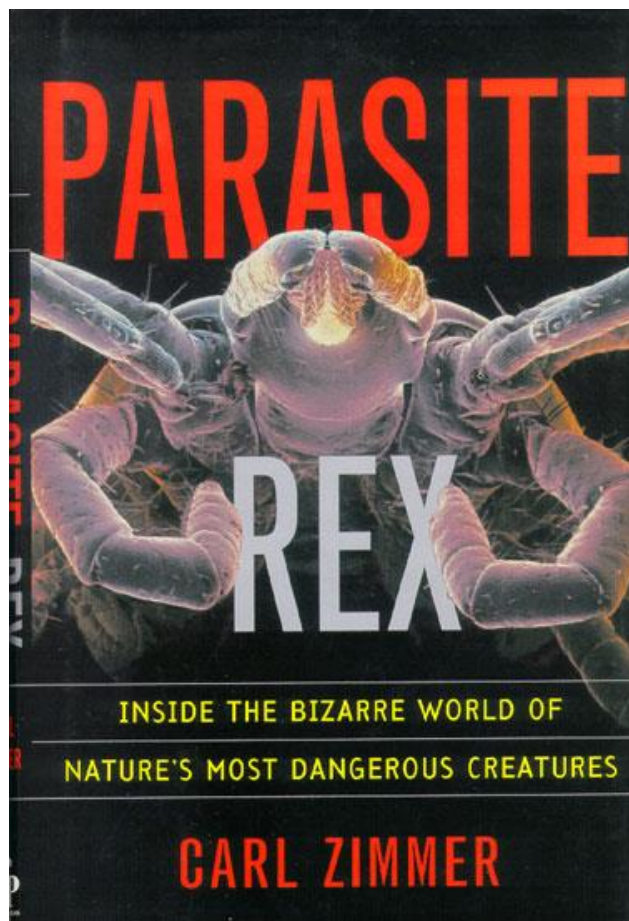
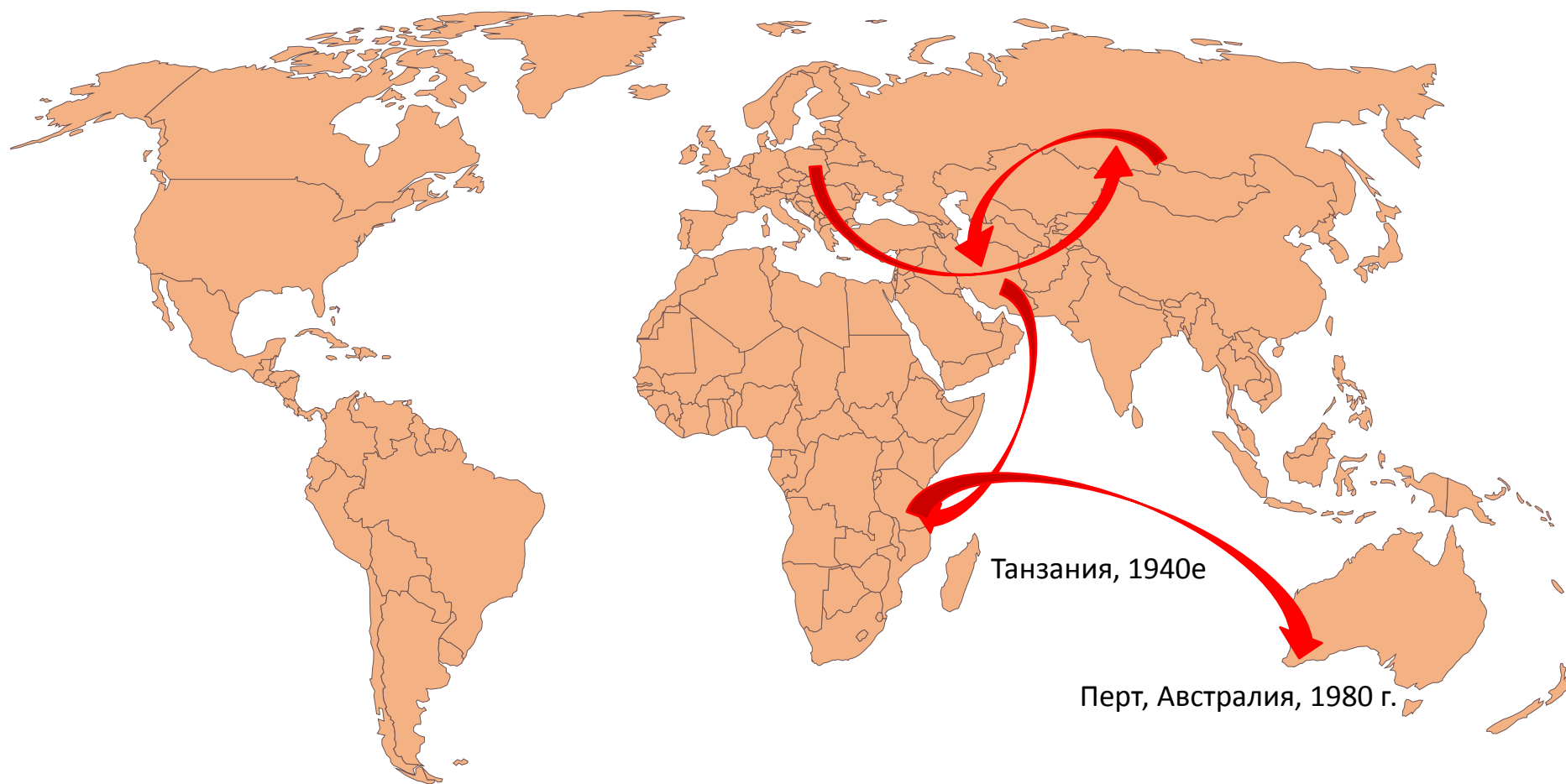




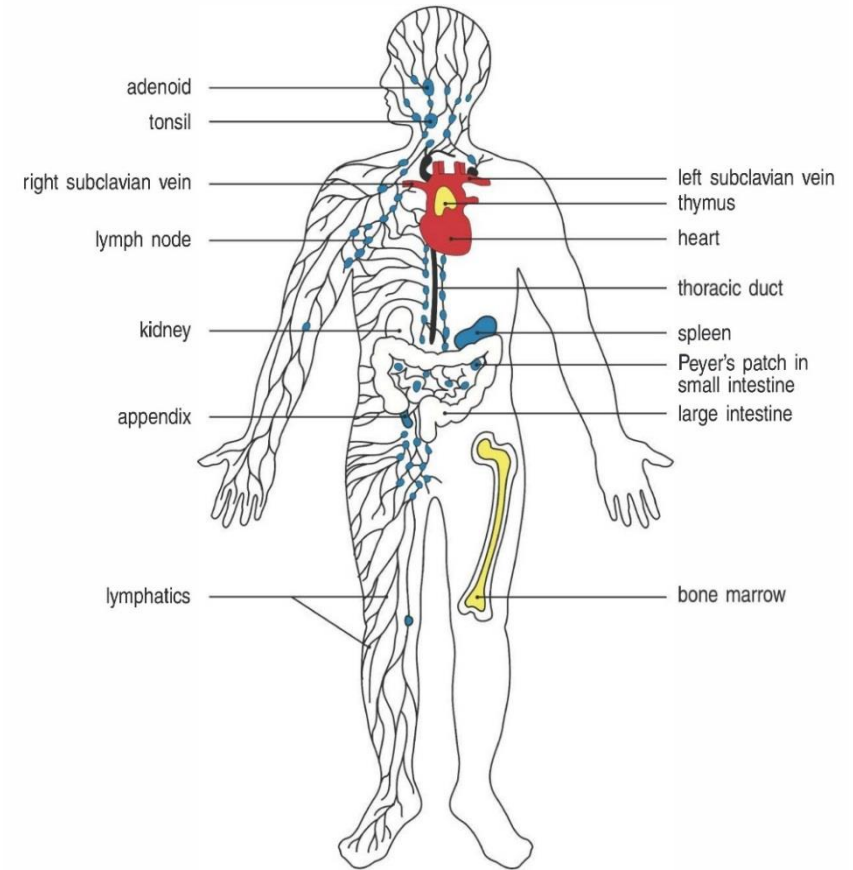
Паразит-хозяин: битва на молекулярном уровне



Карл Циммер, «Паразит царь природы».
Глава «Тридцатилетняя война»



Каким образом паразитам удастся избежать иммунного ответа в течение десятилетий?



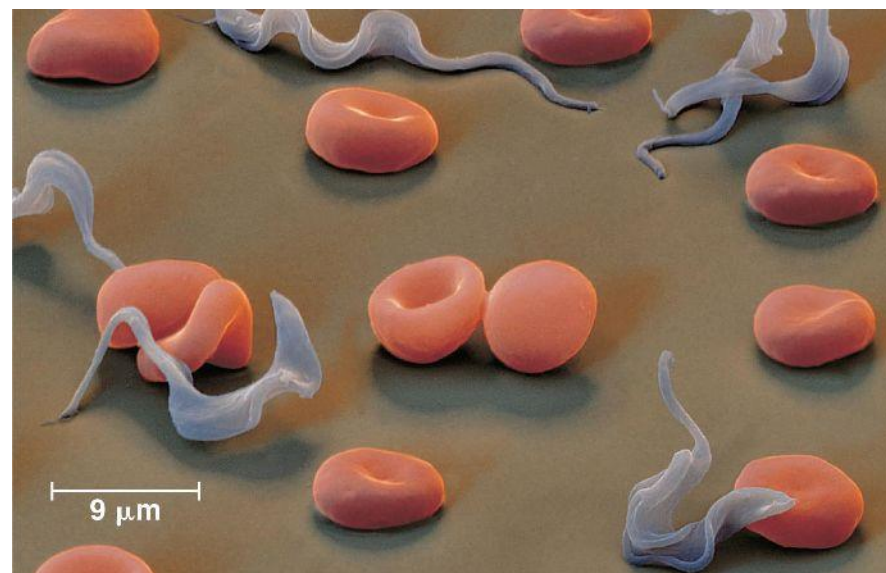


Часть I: Трипаносомы

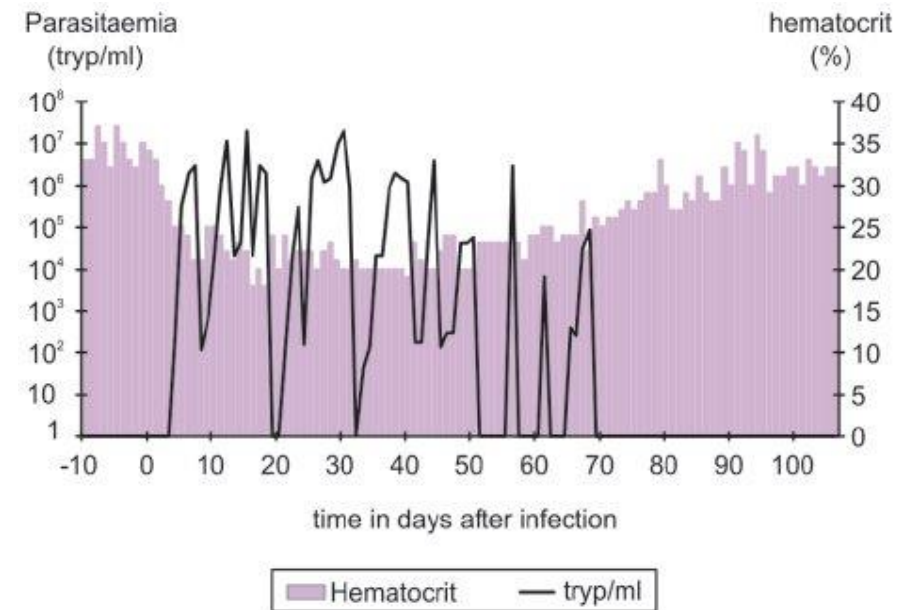
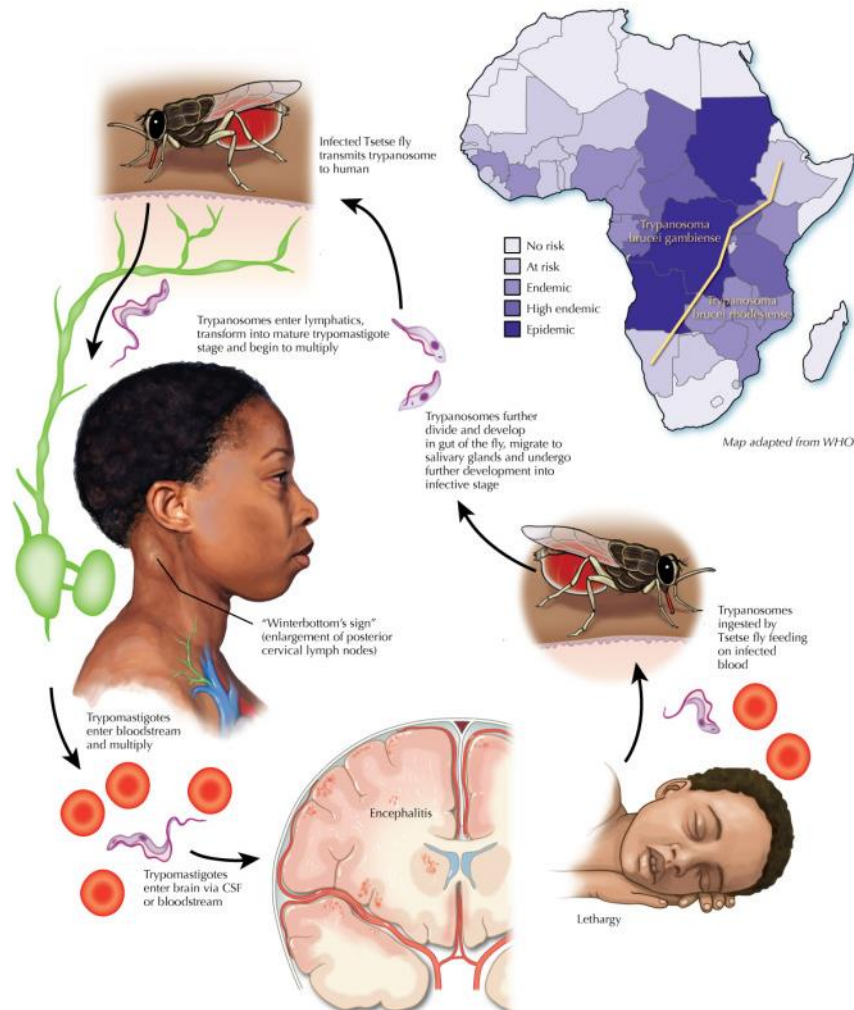
Trypanosoma – паразиты, вызывающие сонную болезнь (африканский трипаномоз).



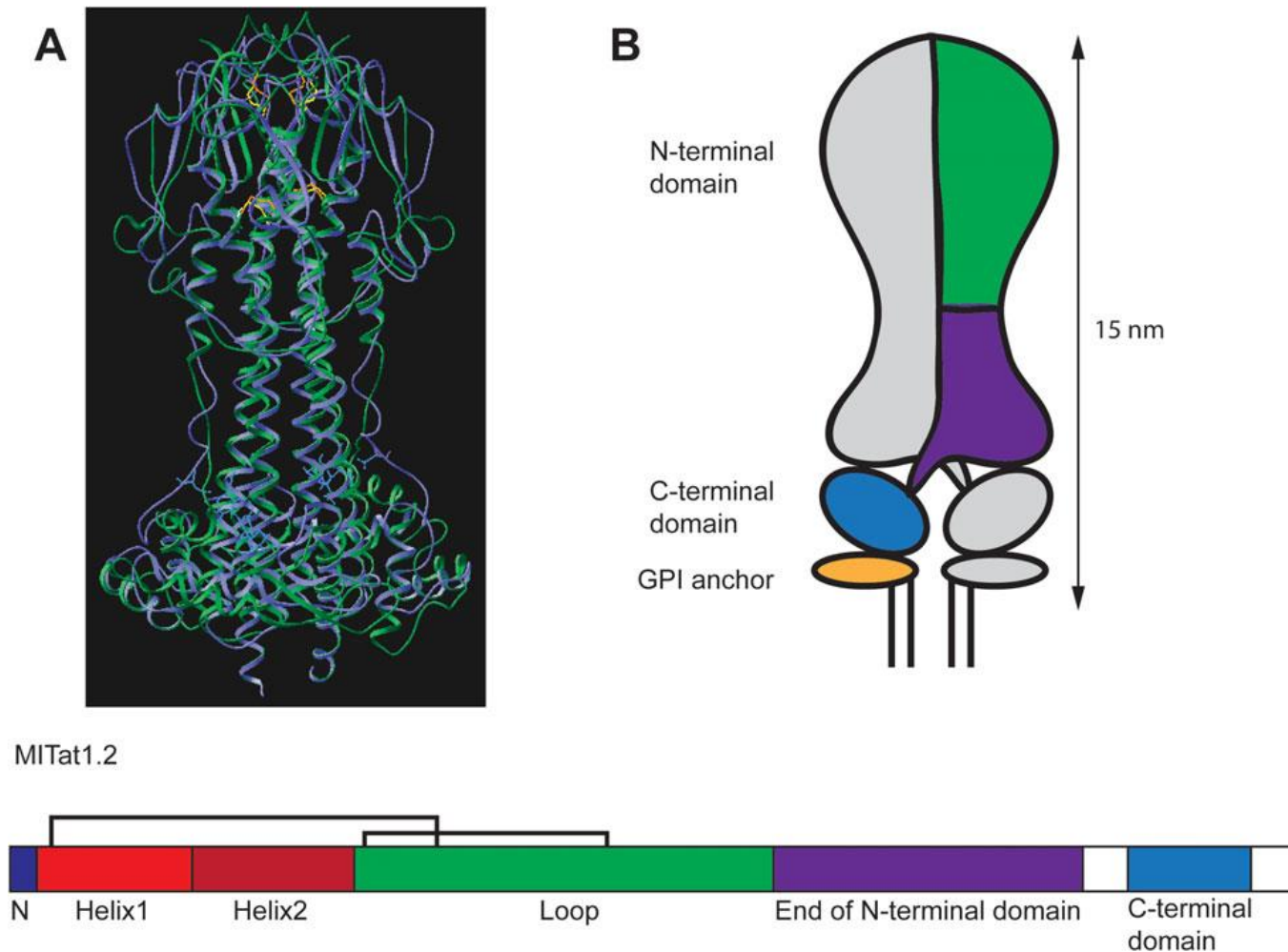
Обитают непосредственно в крови



Трипаносомоз протекает с осциляциями и может длиться годы

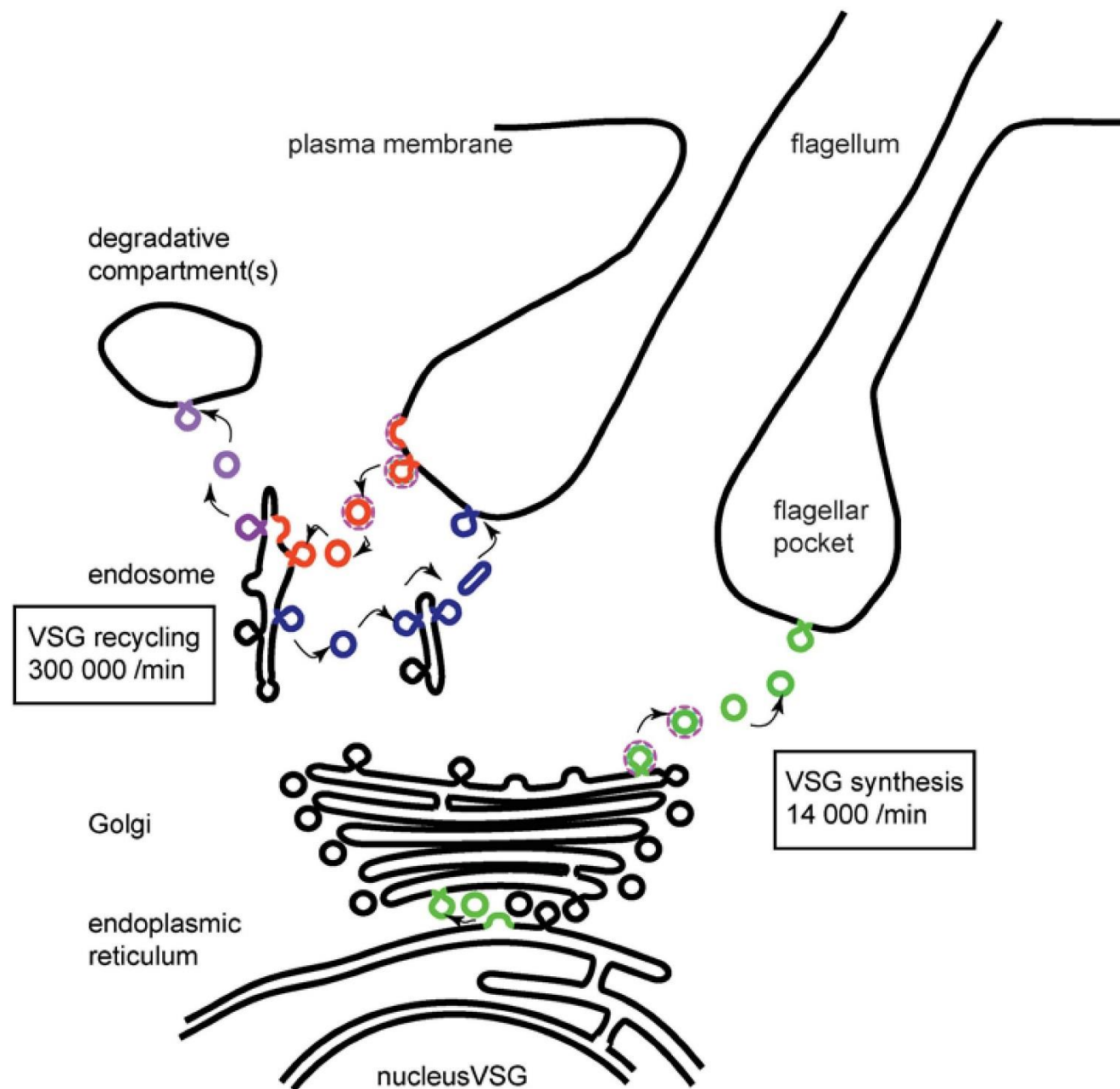


Структура VSG белков



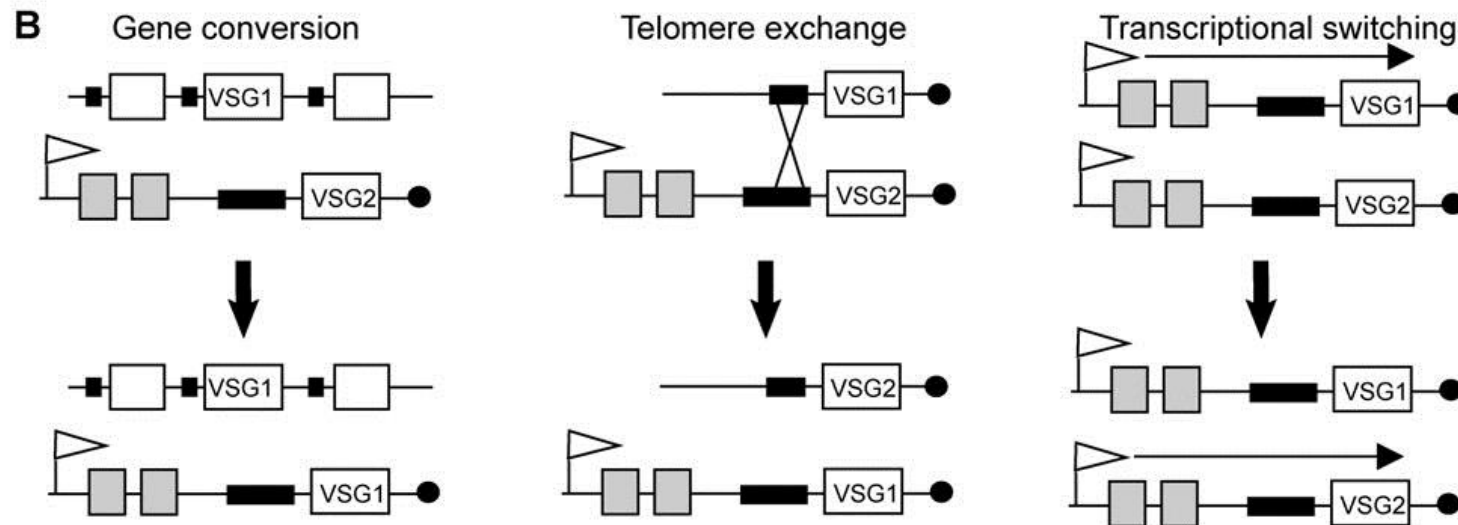
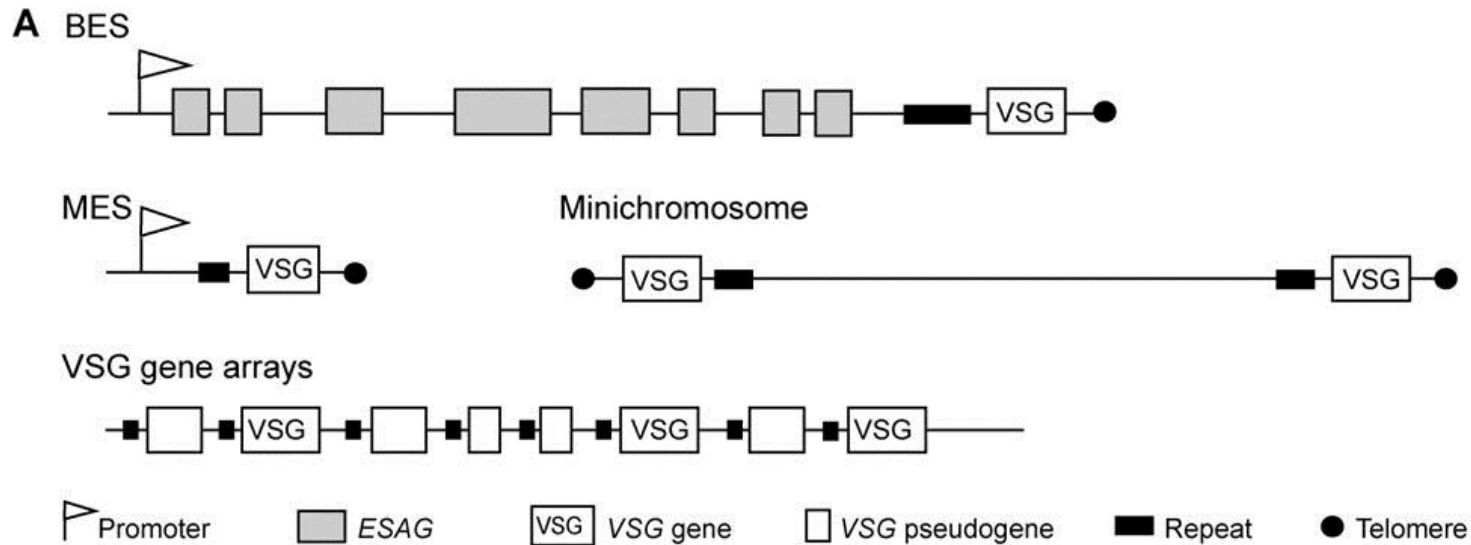
Variant surface glycoprotein

Schwede, A., & Carrington, M. (2010).
Bloodstream form Trypanosome plasma
membrane proteins: antigenic variation
and invariant antigens. *Parasitology*,
137(14), 2029–39.
doi:10.1017/S0031182009992034

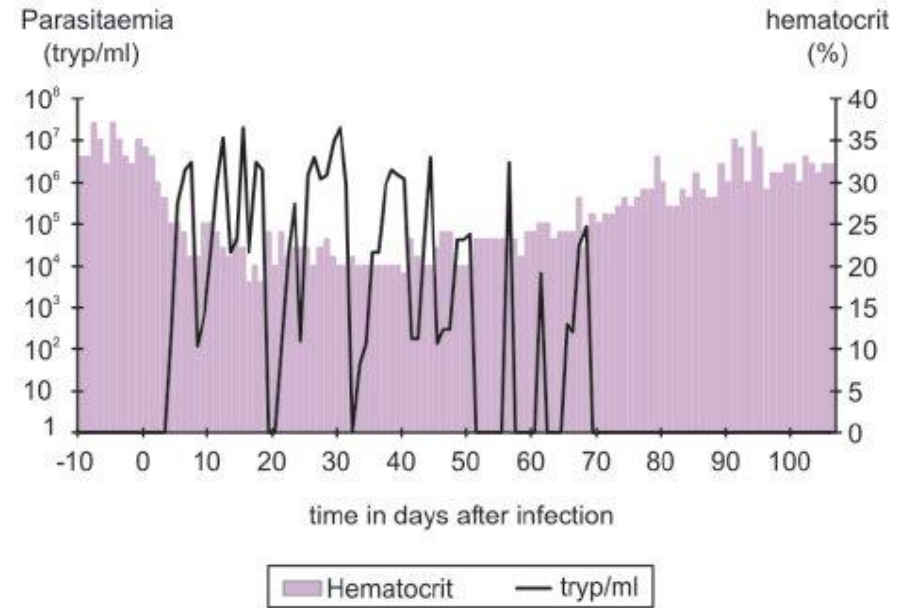
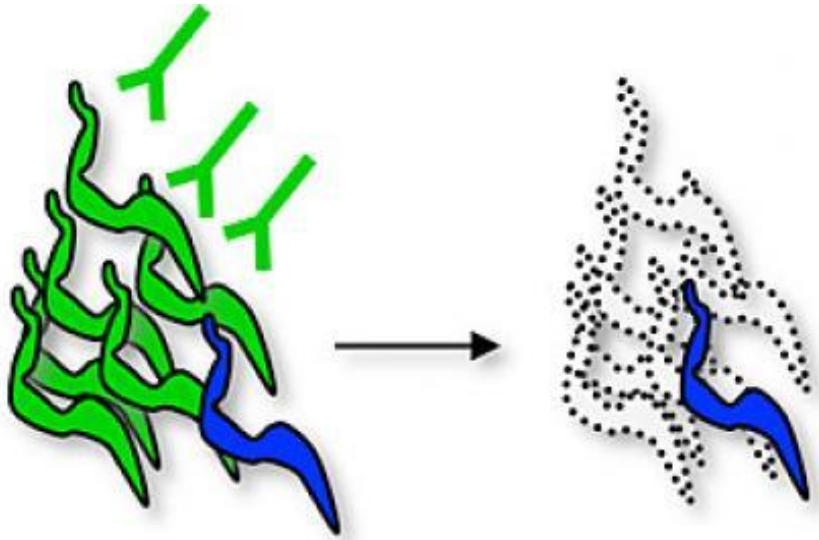


VSG белки подвергаются
постоянной рециркуляции

Геномная организация VSG белков



Schwede, A., & Carrington, M. (2010).
Bloodstream form Trypanosome plasma
membrane proteins: antigenic variation
and invariant antigens. *Parasitology*,
137(14), 2029–39.
doi:10.1017/S0031182009992034



Устойчивость к *Trypanosoma brucei brucei*

Устойчивы

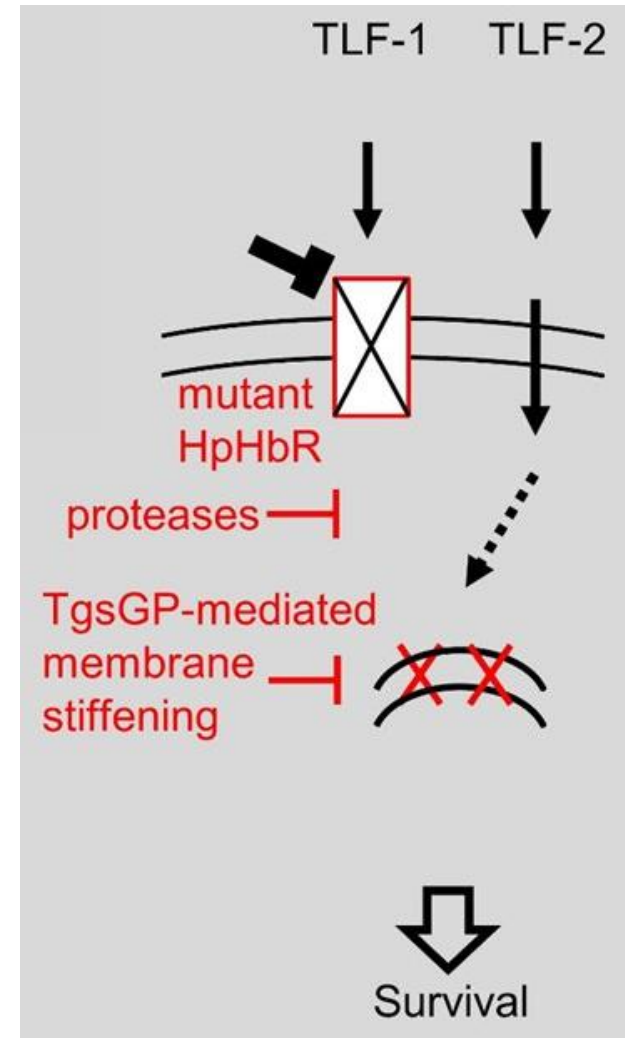
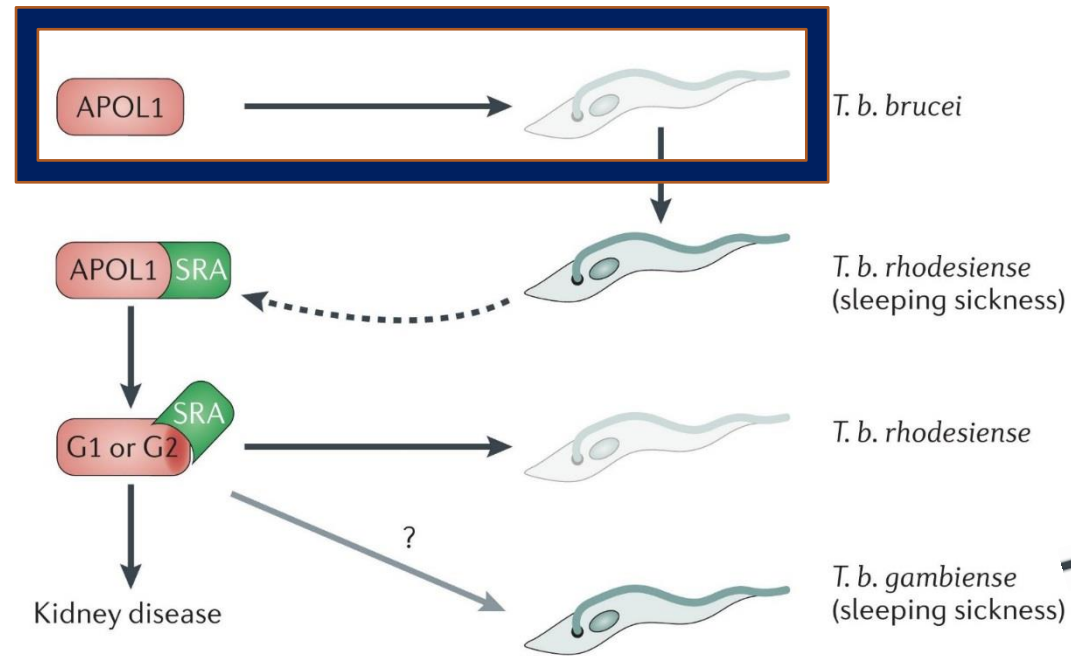


Неустойчивы

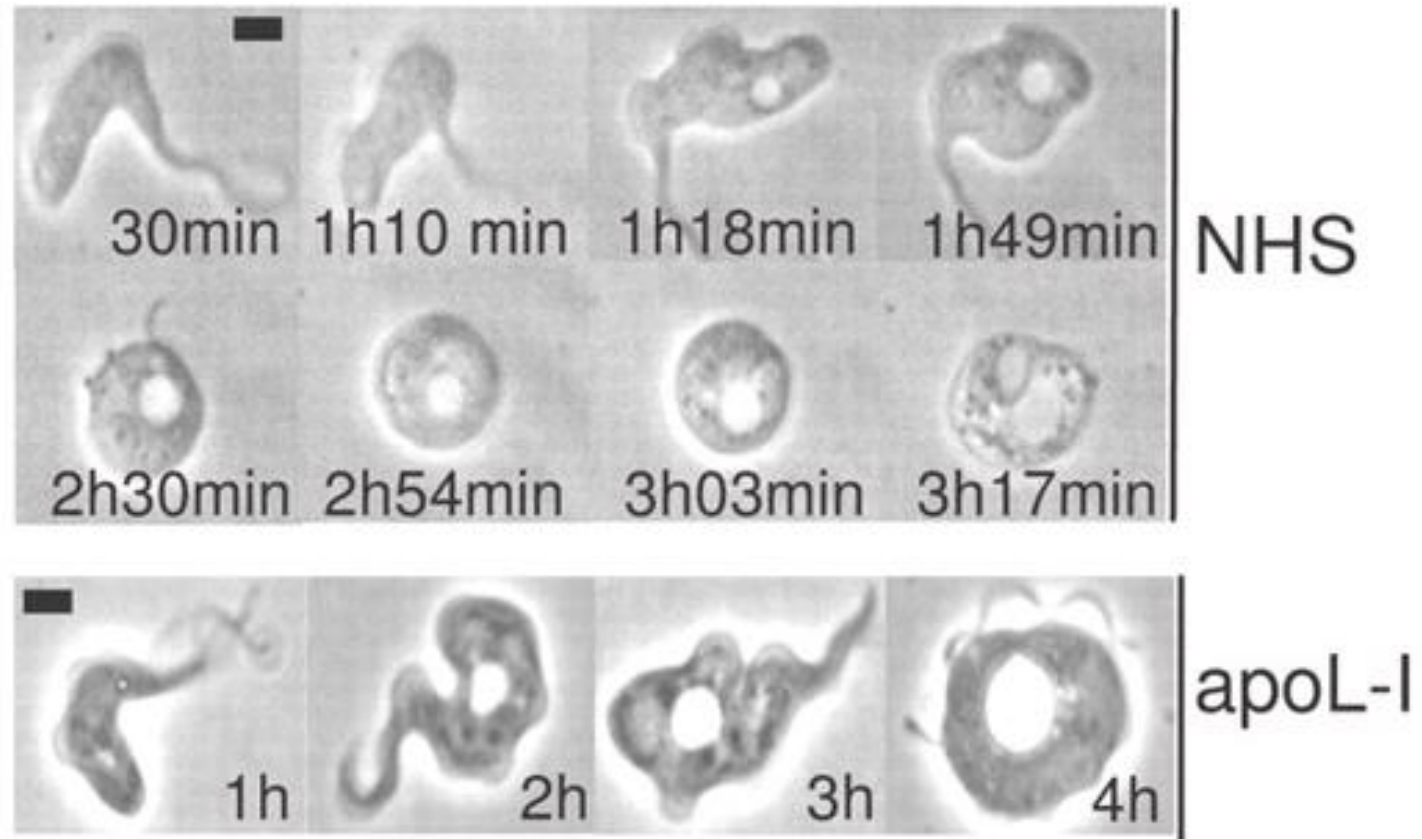


Причина – ApoL-1

«Гонка вооружений между» трипаносомами и человеком



Лизис трипаносом человеческой сывороткой и рекомбинантным apoL-1



apoL-I “похож” на бактериальные КОЛИЦИНЫ

A

```

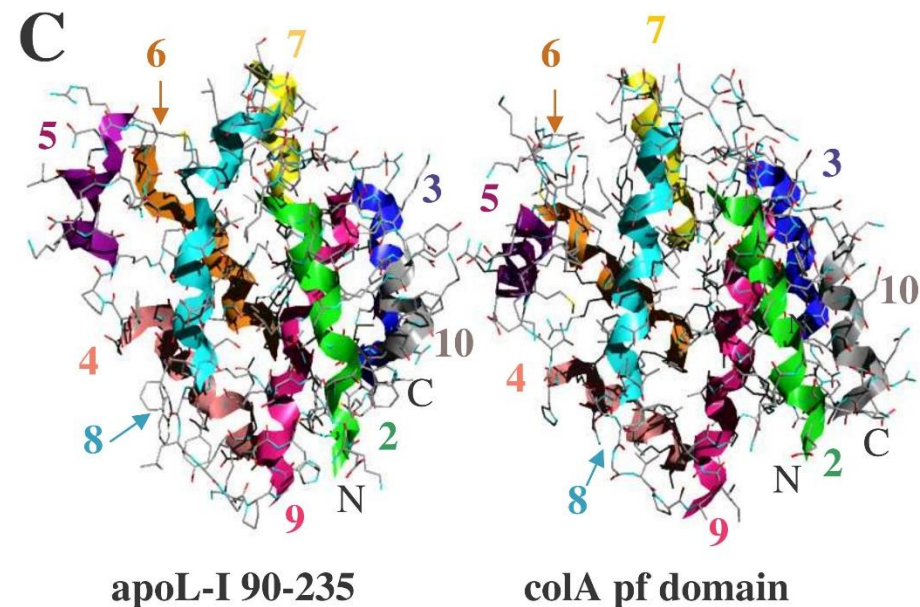
*->keekkndEkkaikD.....AveltvgfgdkigEklGaKYkkLakElA
++   ++++ +++D++ ++   ++++ +   +++l +   +LA+ +
apoL-I 77   EKVSTQNLLLLLLTDneawnGFVAAAELPRNEADELRKALDNLARQMI

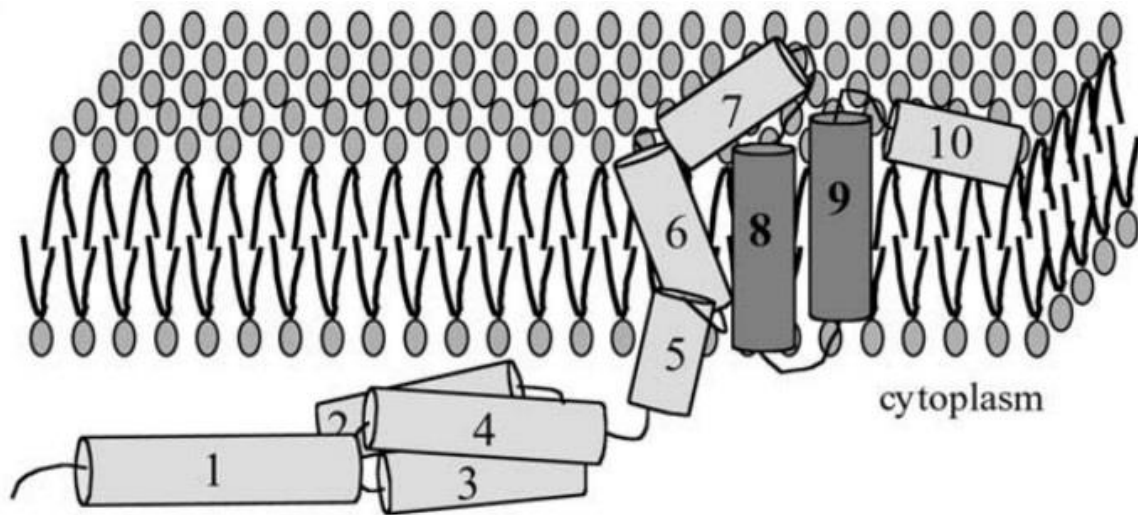
dkiKNFq..GKkIRsVdeAlasfeKlranlnkKinaaDRdAIvnALksvn
k KN +++G + R+           l+  + +K               +
apoL-I 124 MKDKNWHdkGQQYRNWF-----LKEFPRLKS-----K

aedmAnnlanlsKaFkvadkviklyDvreksiegyeTGNWrPLflelEsl
ted  + l++l+ +   + k +   ++v++ s+               +
apoL-I 151 LEDNIRRLRALADGVQKVHKGTIANVVSGSL-----S

alsggAGYtLSaVaallFSallGstlgilGfAilmaGiiGillagvvgal
+ sg+      + V  l++++ G  l +l  +  ++      ++a+++g
apoL-I 184 ISSGIL-----TLVGMGLAPFTEGGSLVLLLEPGMELG-----ITAALTG--

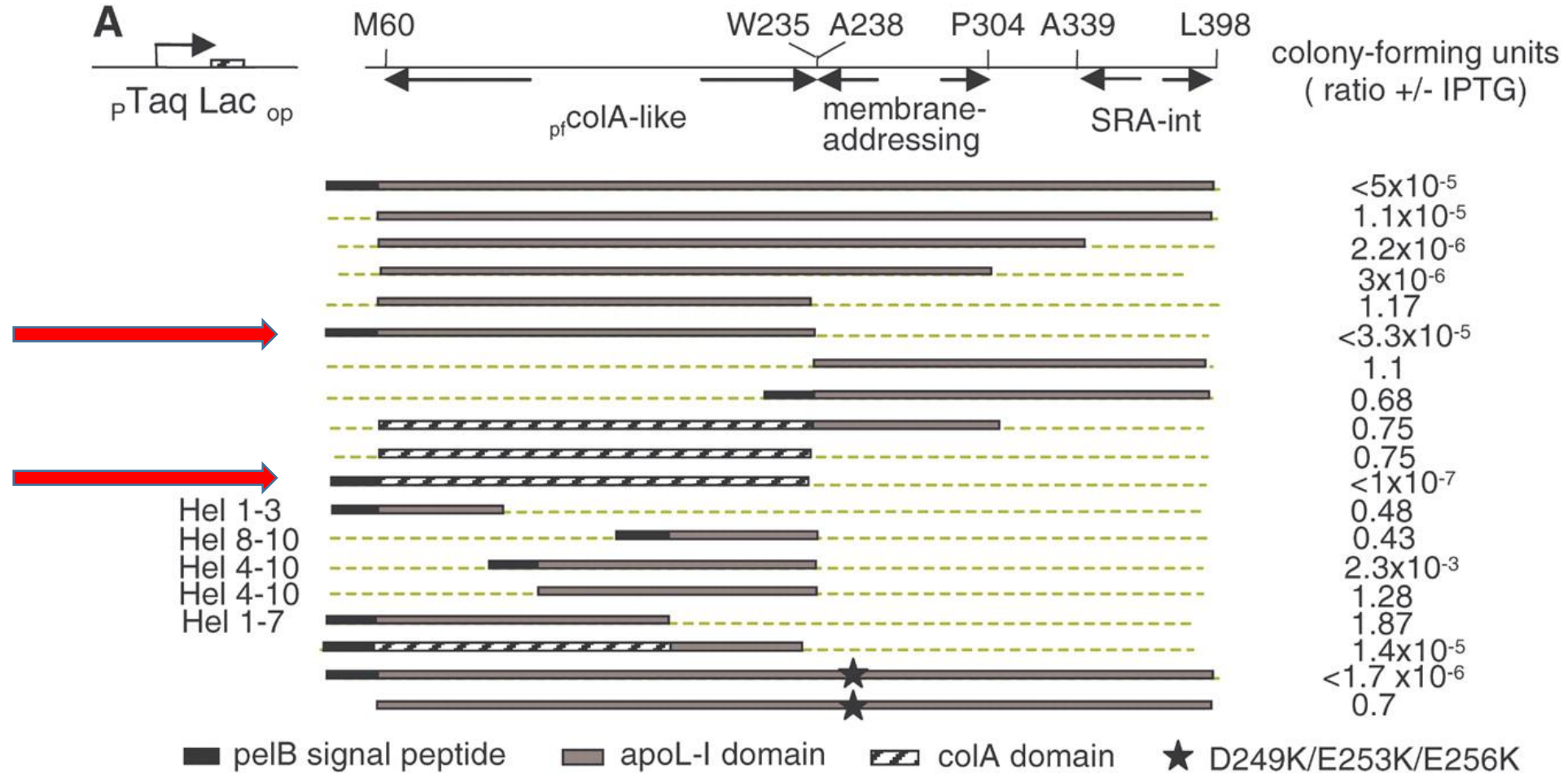
IDdkfveklNkli<-*
I  + ++   k++
apoL-I 223 ITSSTIDYGKKWW 235
    
```



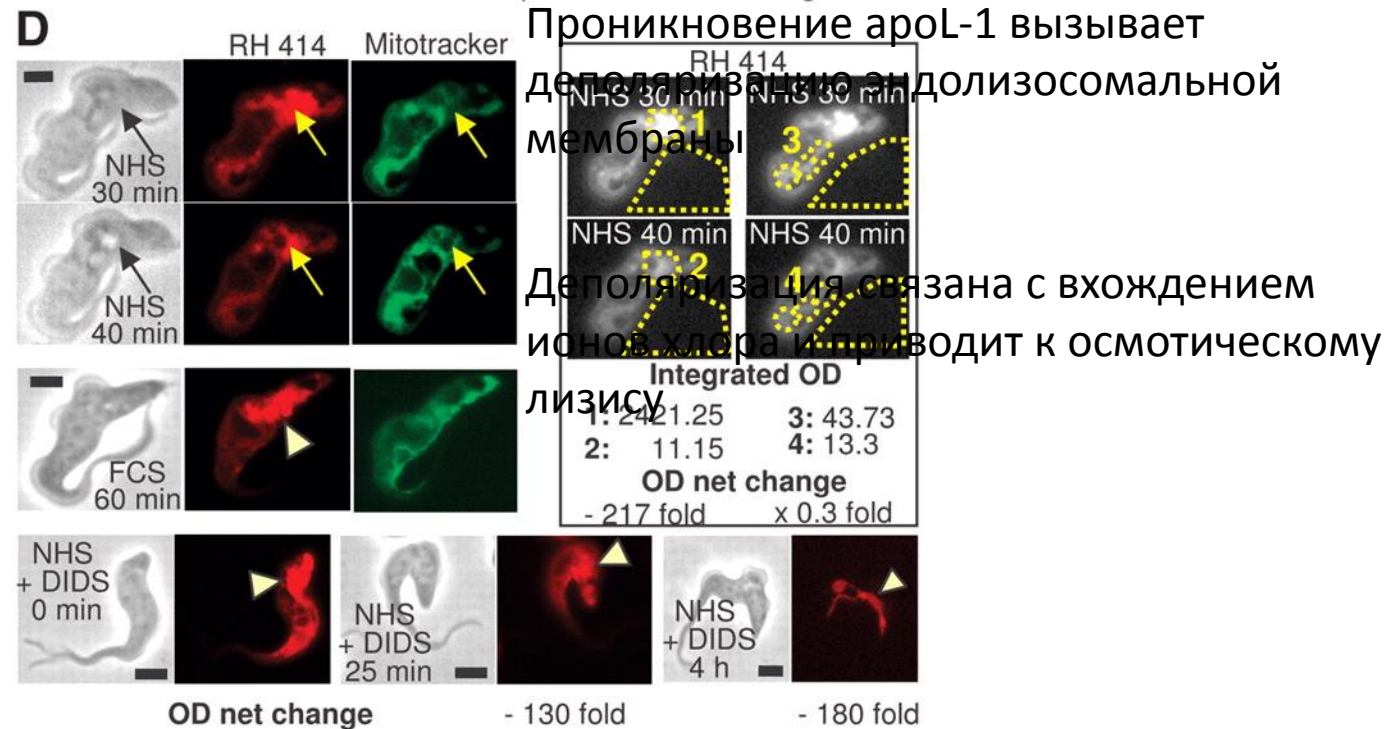


Бактериальные
колицины способны
образовывать поры в
мембране

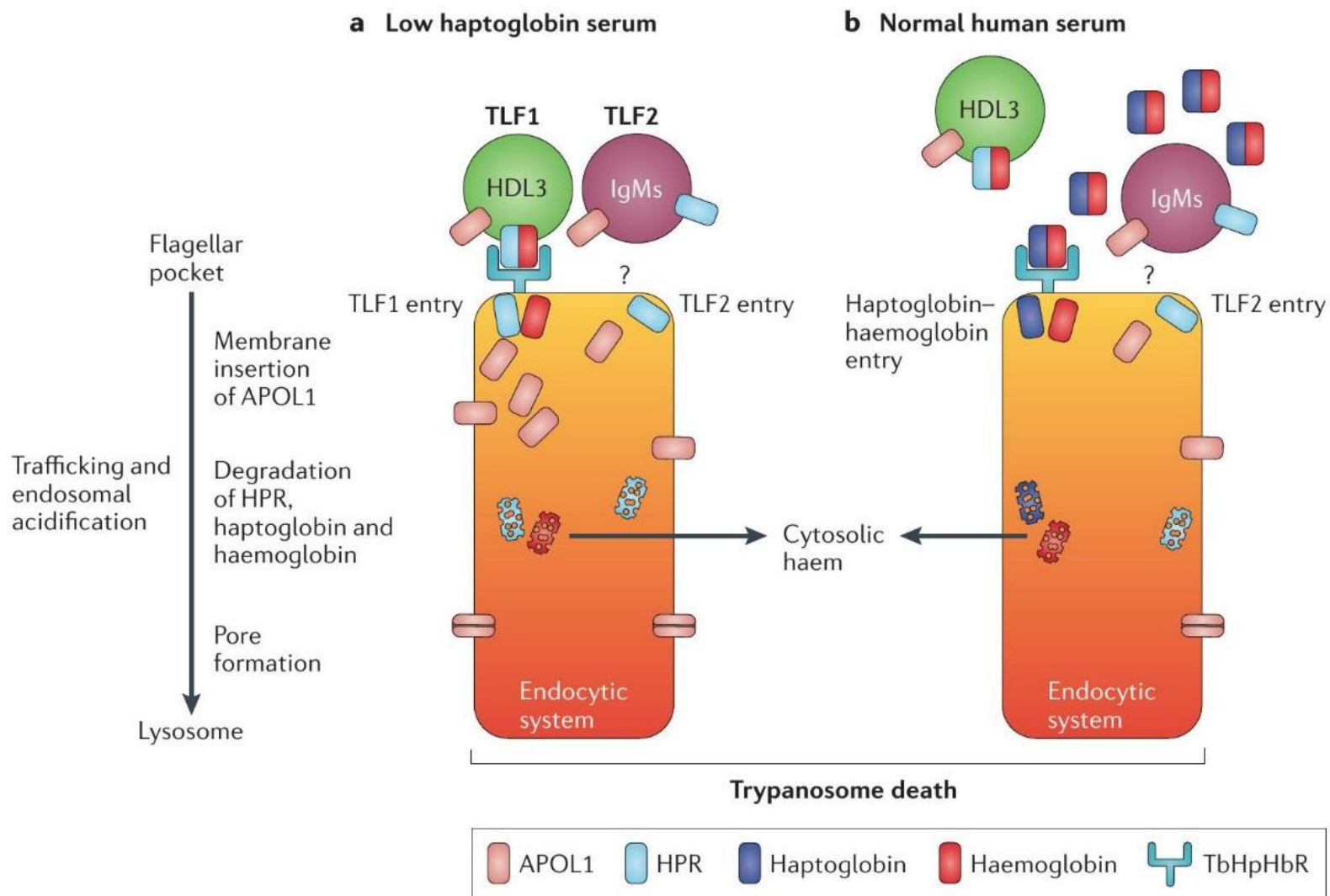
Колицин-подобная активность ApoL-1



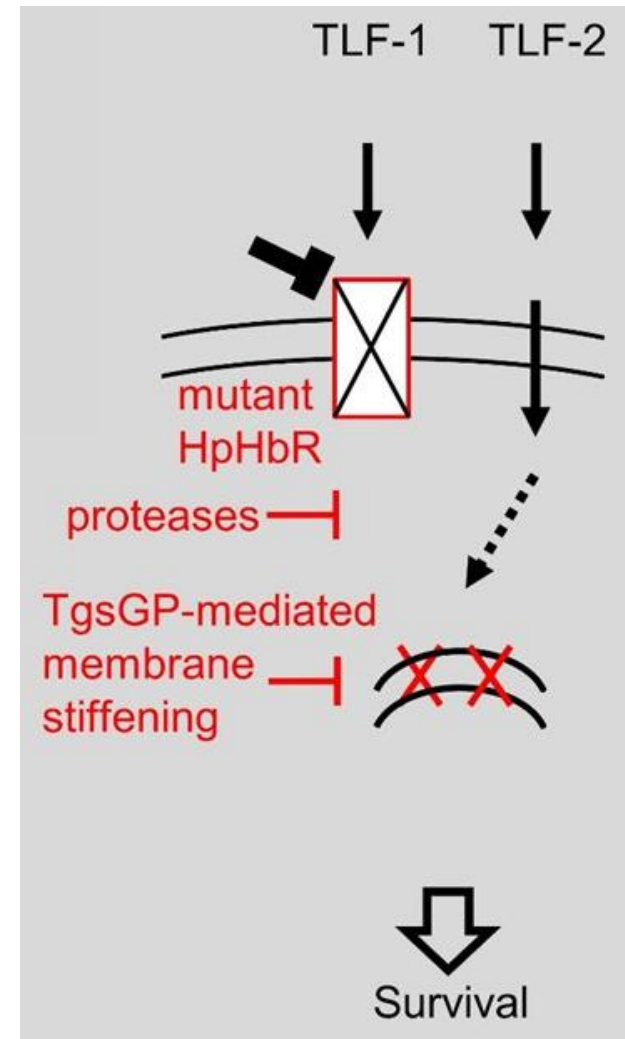
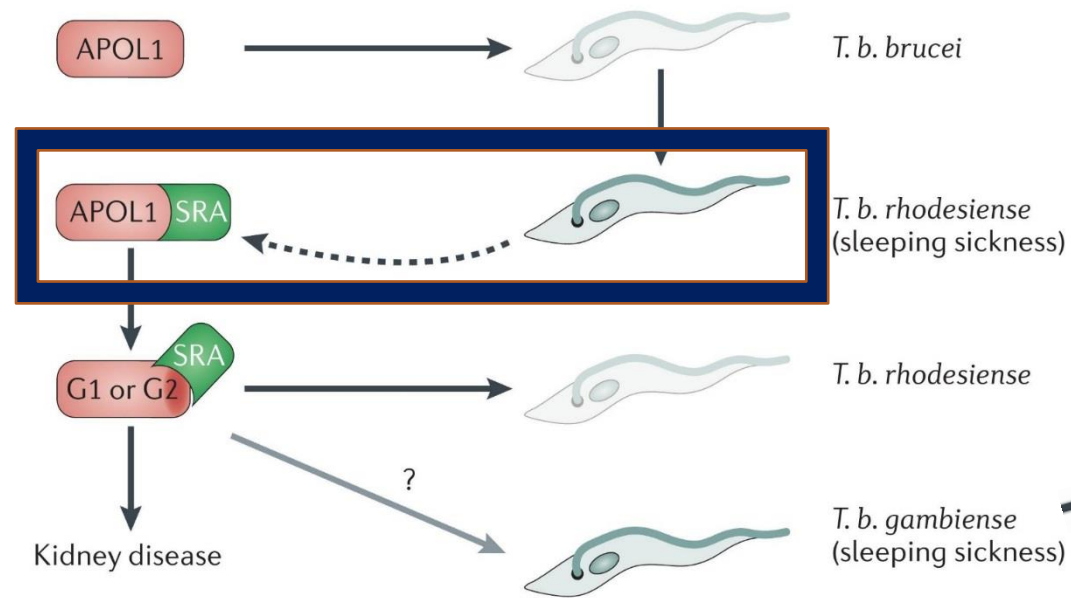
Клеточные эффекты ApoL-1



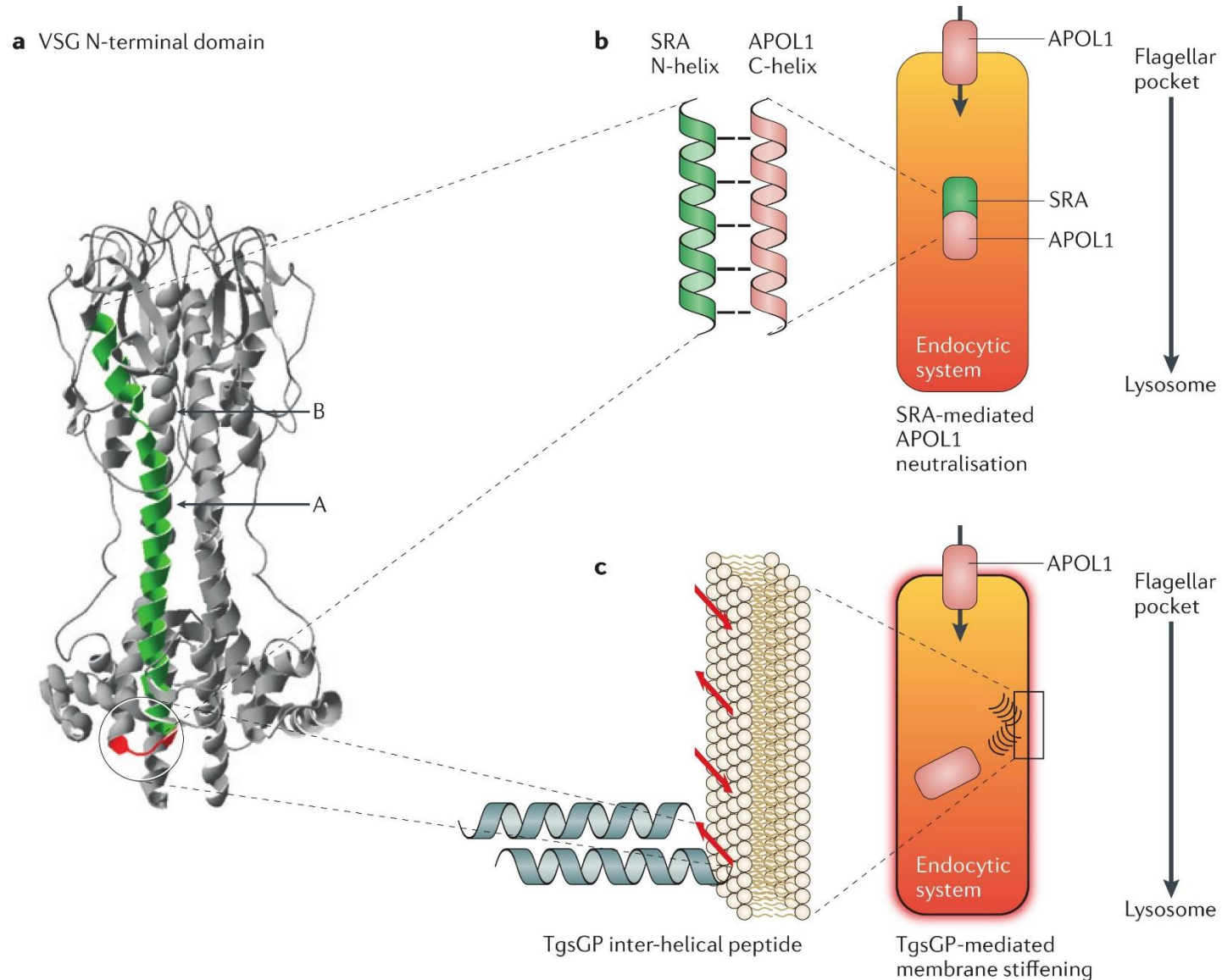
Механизм действия трипанолитического фактора APO1



Гонка вооружений между трипаносомами и человеком



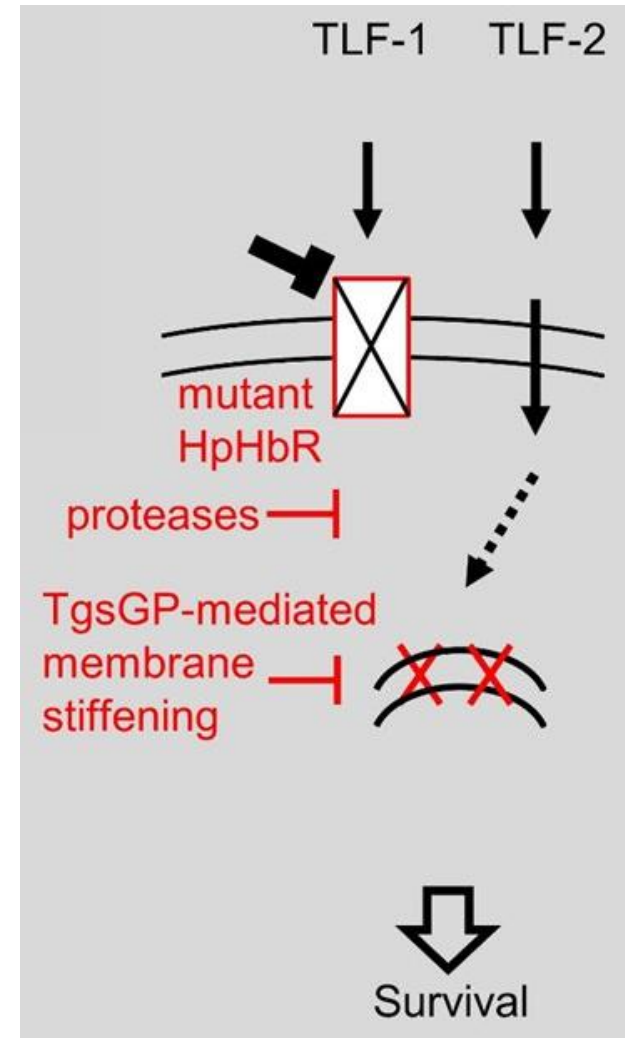
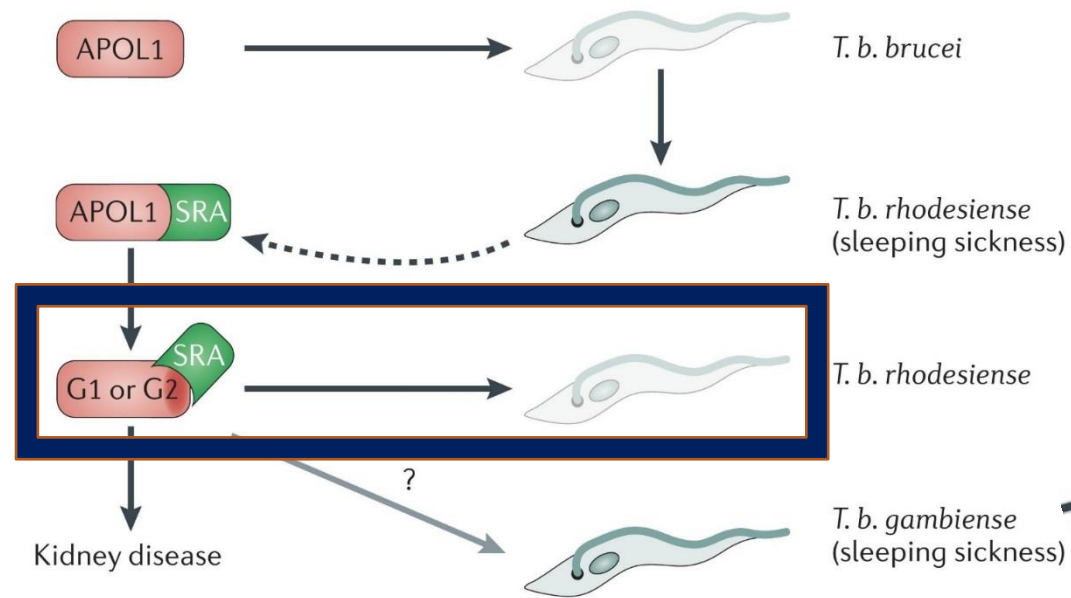
Устойчивость трипаносом к APOL1



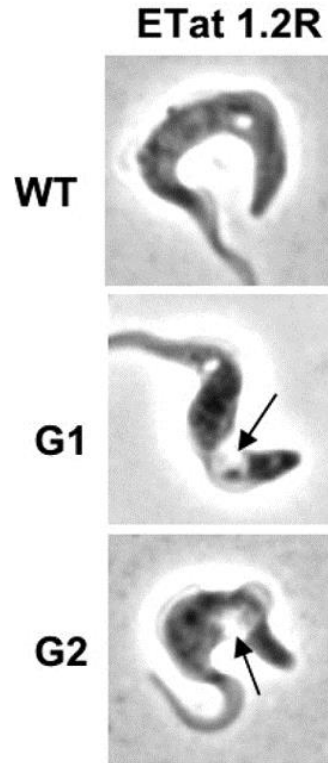
**Trypanosoma brucei
rhodesiense**

**Trypanosoma brucei
gambiense**

Гонка вооружений между трипаносомами и человеком

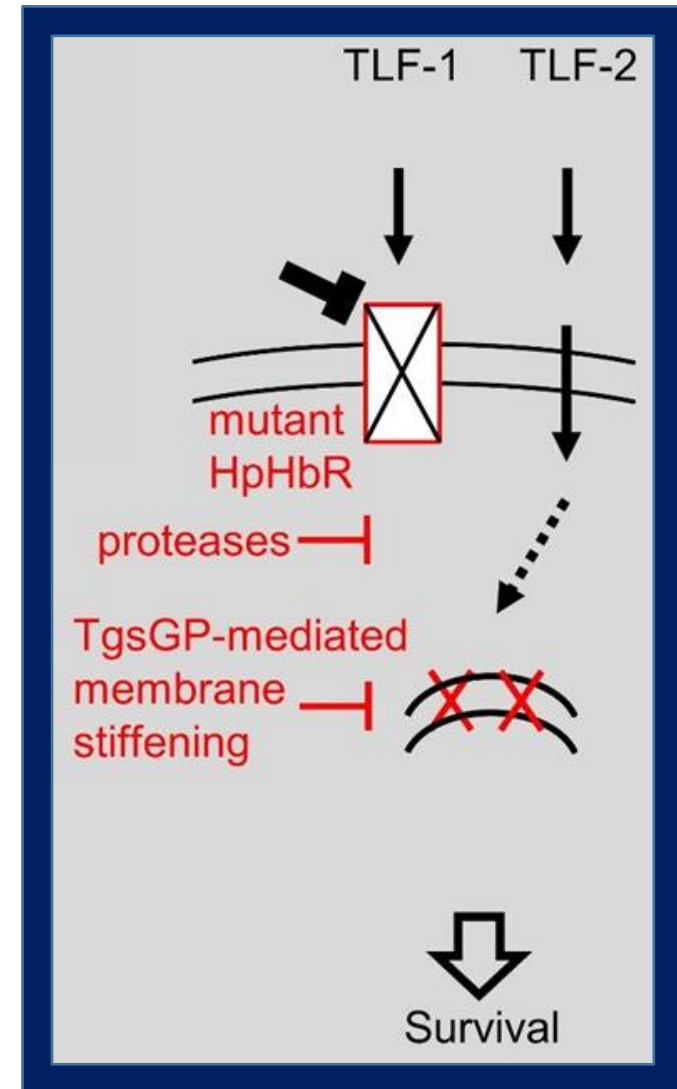
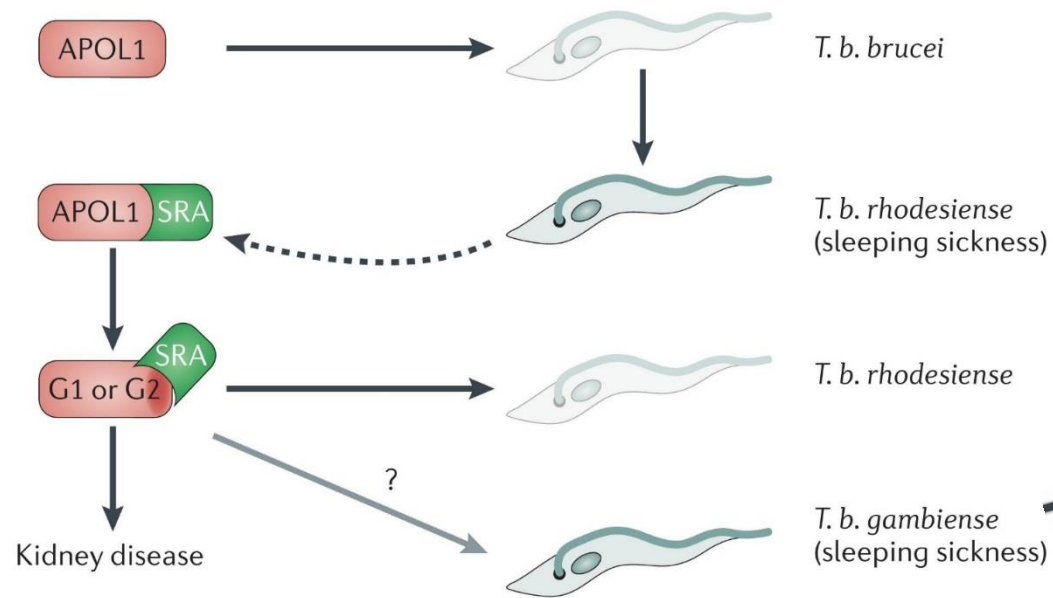


G1 и G2 аллели ApoL1 способны лизировать *T. b. rhodesiense*.

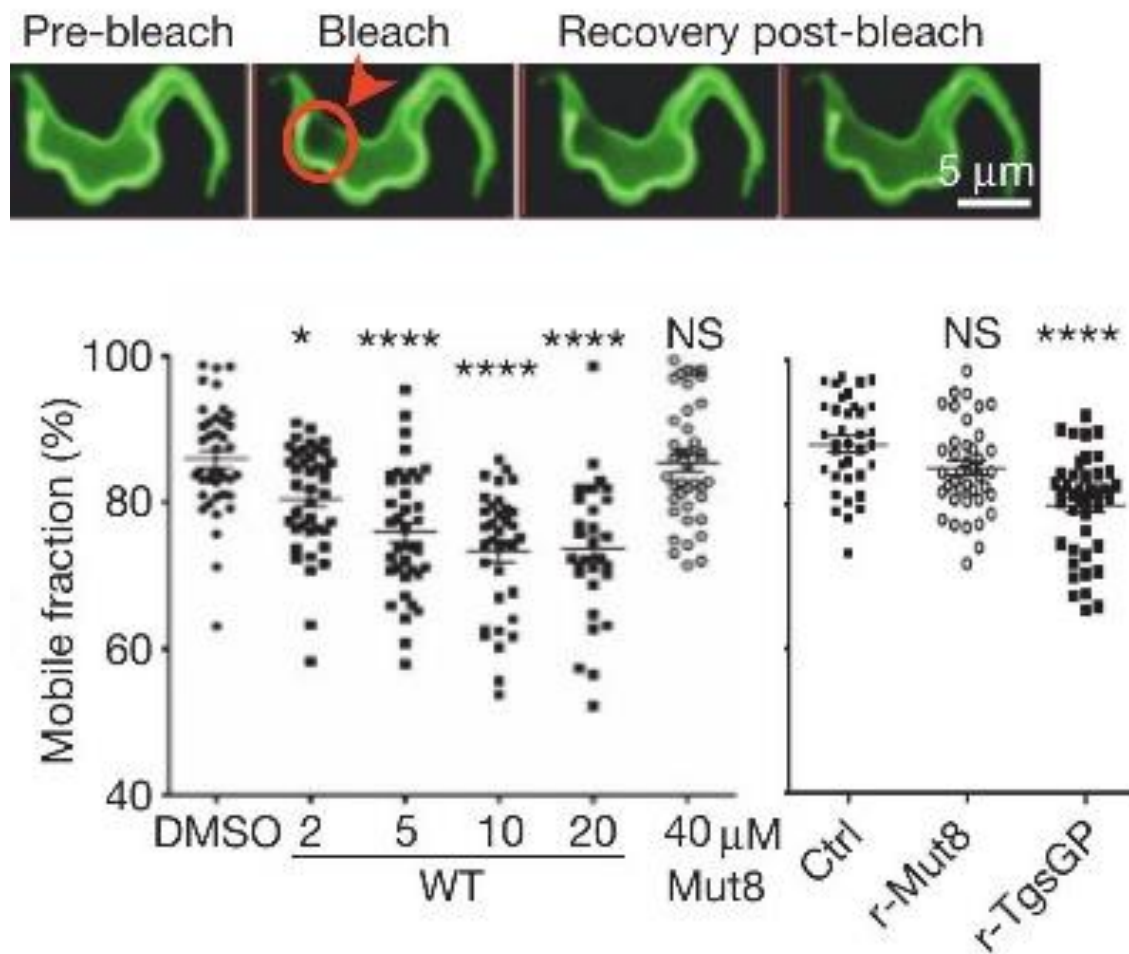


Но эти же аллели ассоциированы с высоким риском заболевания почек и распространены у Афро-американцев. У европейцев и азиатов эти аллели отсутствуют.

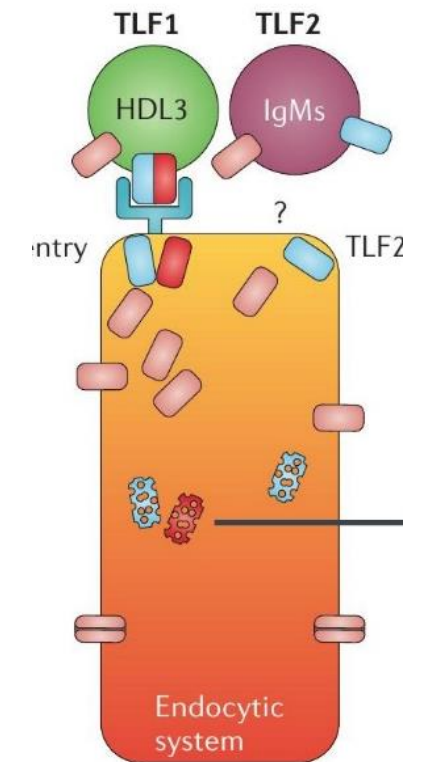
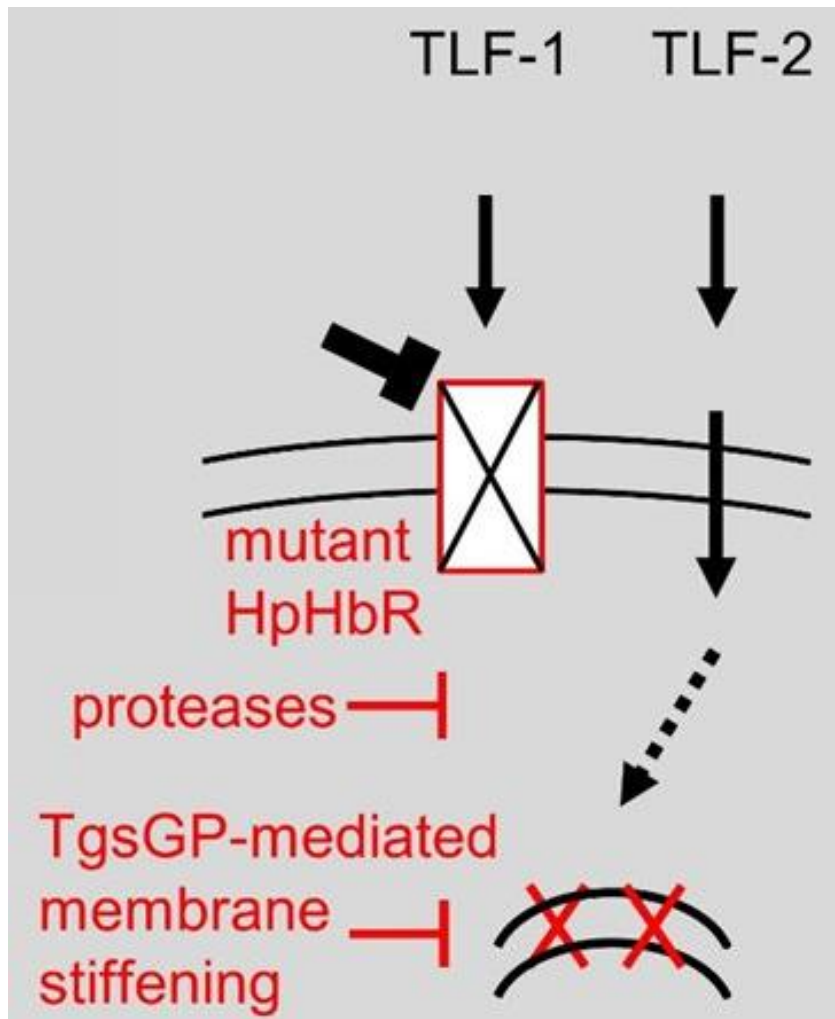
Гонка вооружений между трипаносомами и человеком



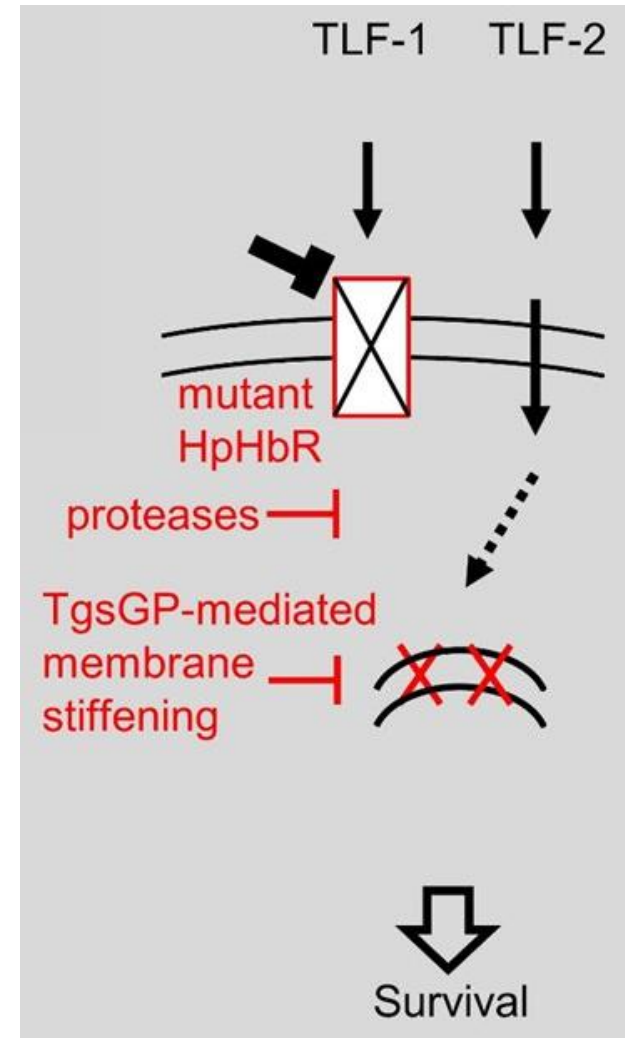
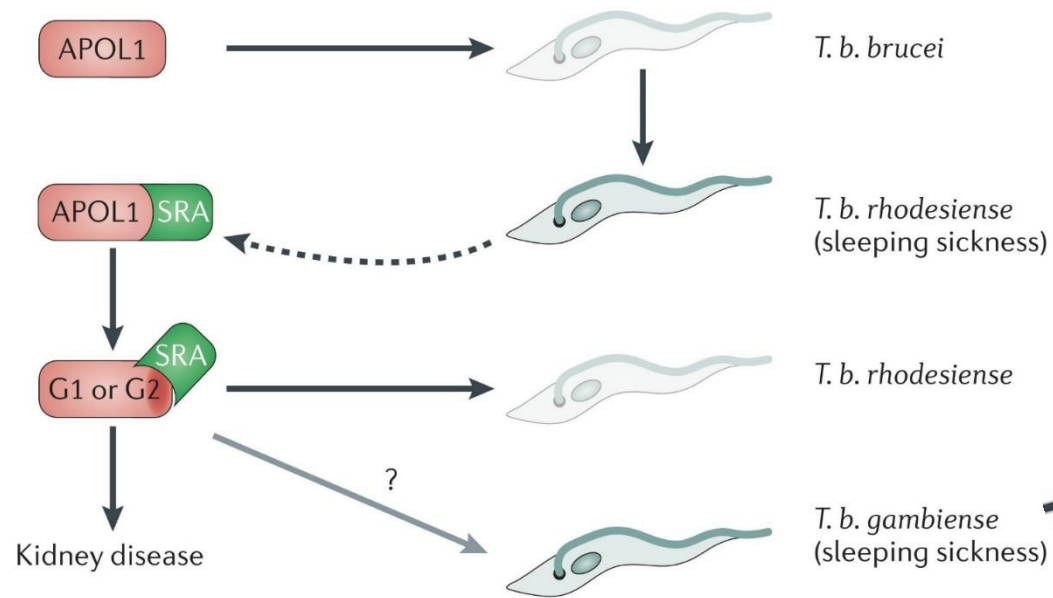
TgsGP изменяет физические свойства мембраны, что не позволяет AroL1 встроиться в нее



Модель резистентности *Trypanosoma brucei* gambiense к человеческой сыворотке



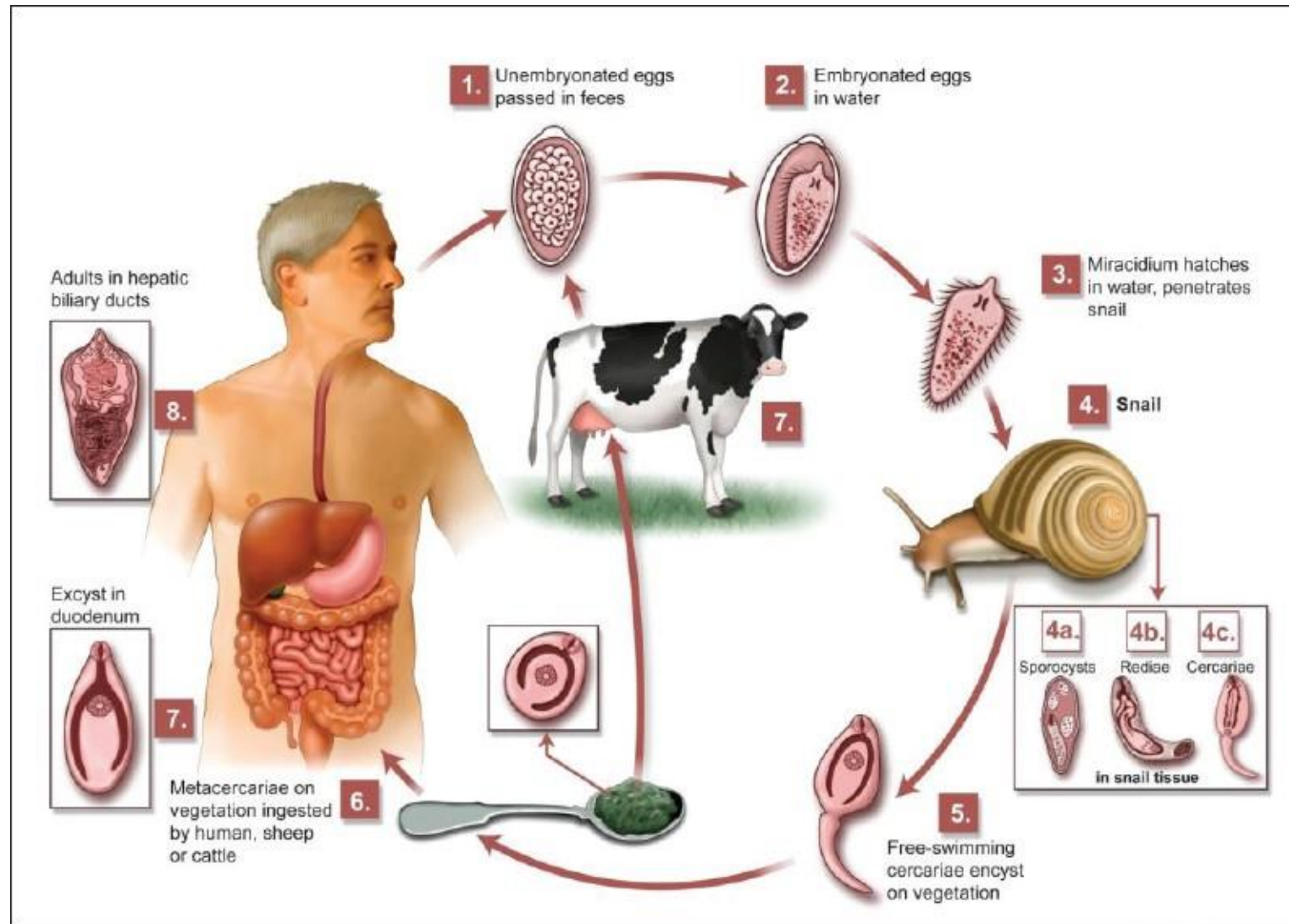
Гонка вооружений между трипаносомами и человеком



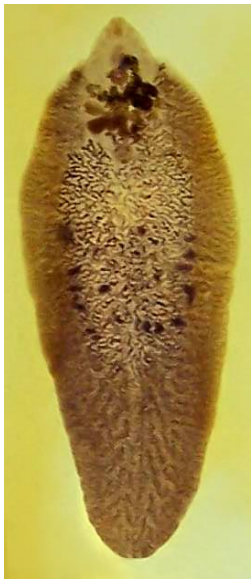


Часть II: Трематоды

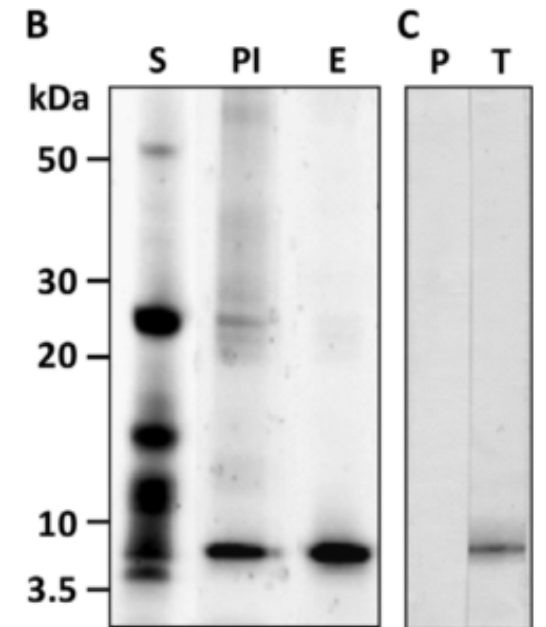
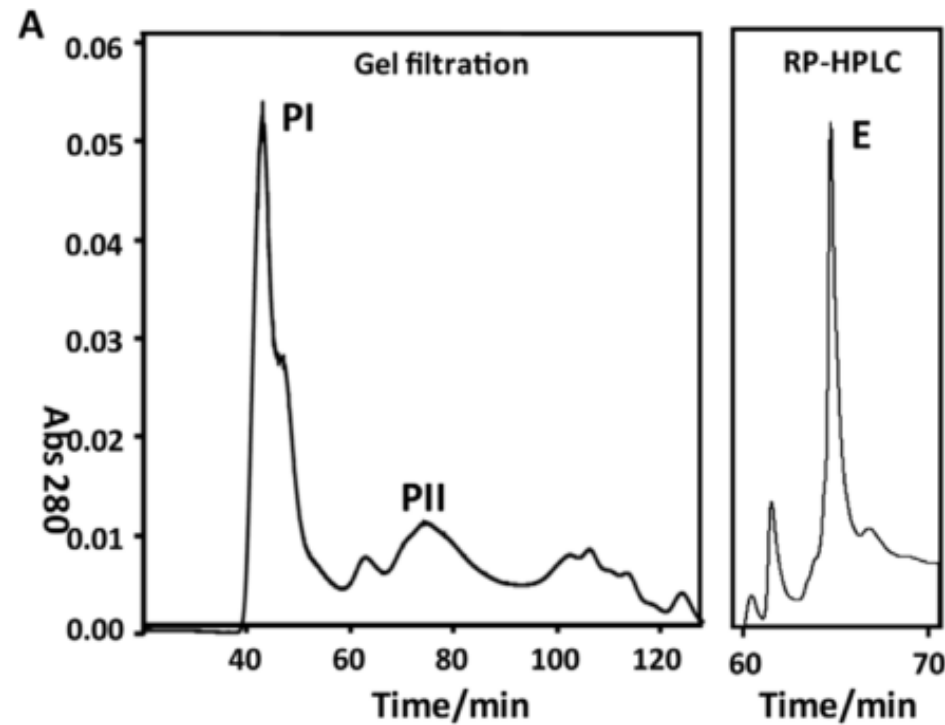
Жизненный цикл трематоды *Fasciola hepatica*



Обнаружение 8 кДа белка в ЭС продукте *F. hepatica*



Хроматография
ЭС-продукта



Сравнение первичной структуры

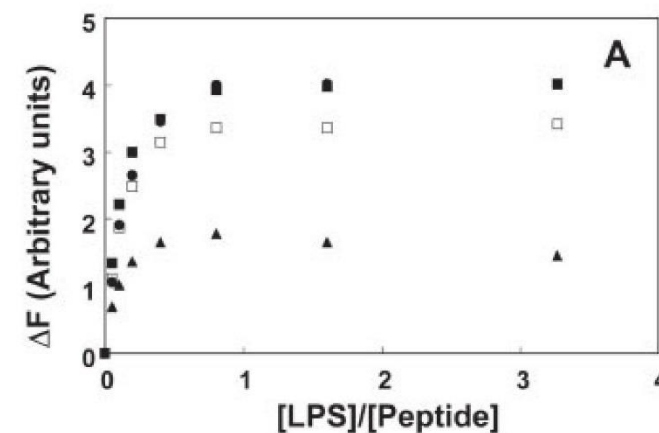
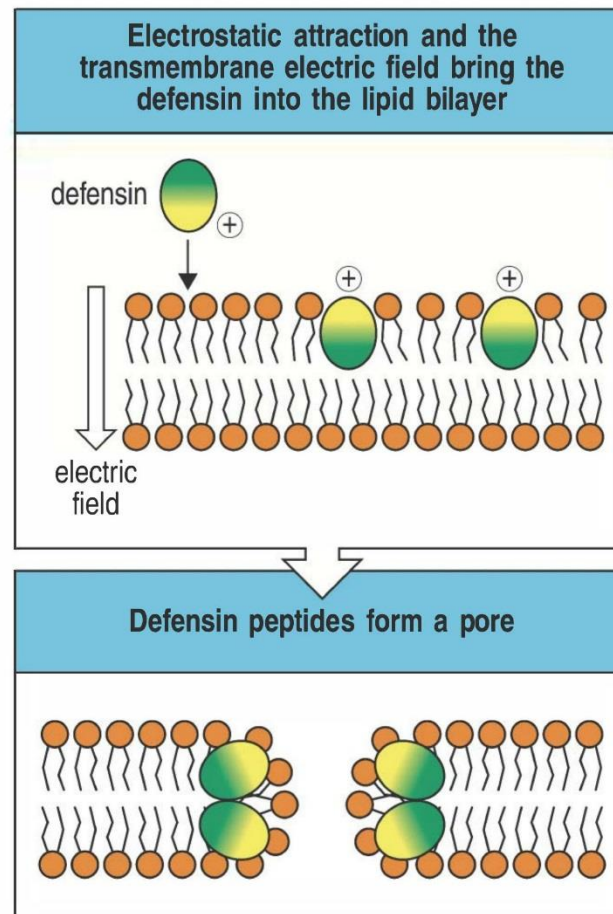
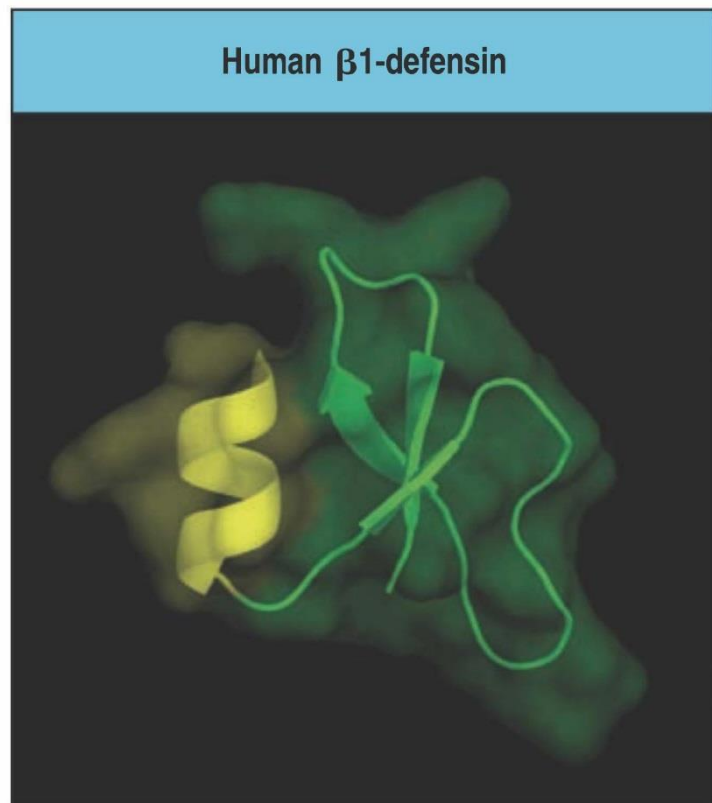
```
hCAP18  MKTQRDGHSLGRWSLVLLLLGLVMPLAIIAQVLSYKEAVLRAIDGINQRSSDANLYRLLD 60
FhHDM-1  -----MRFIVLLCLAEVLLAAYVEA----- 24
          *: ::* * :::: : *

hCAP18  LDPRPTMDGDPDTPKPVSFVTVKETVCPRTTQQSPEDCDFKKDGLVKRCMGTVTNLNQARGS 120
FhHDM-1  -----RPSEESRE--KLRESG--RKMVKALR-DAVTKA 66
          * :::* * ::::* :: : :: : . :

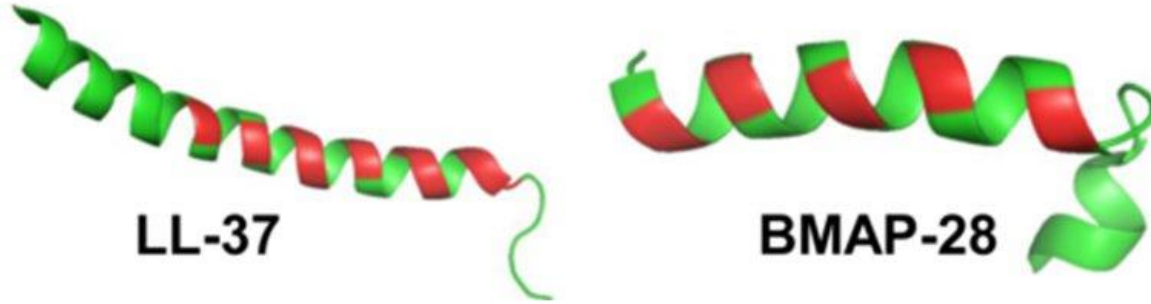
          ↓

hCAP18  FDISCDKDNKRFBALLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLVPTES 170
FhHDM-1  YEKARD-----RAMAYLAKDNLGEKITEVITILLNRLTDRLEKYAGN--- 90
          :: : *      *:: : :: *** : .. ::*:.* *:: . .
```

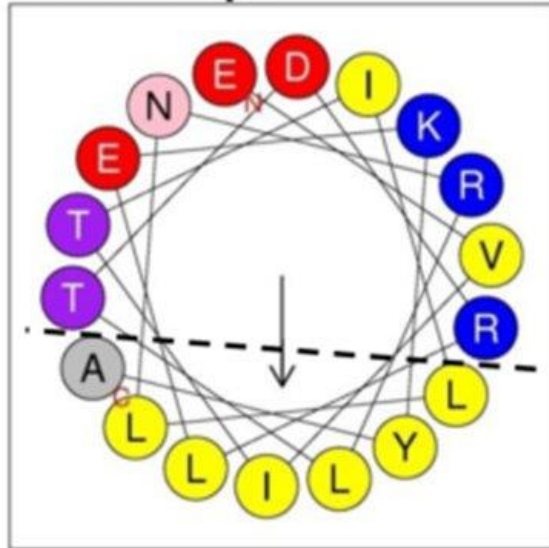

Дефензины – молекулы врожденного иммунитета млекопитающих



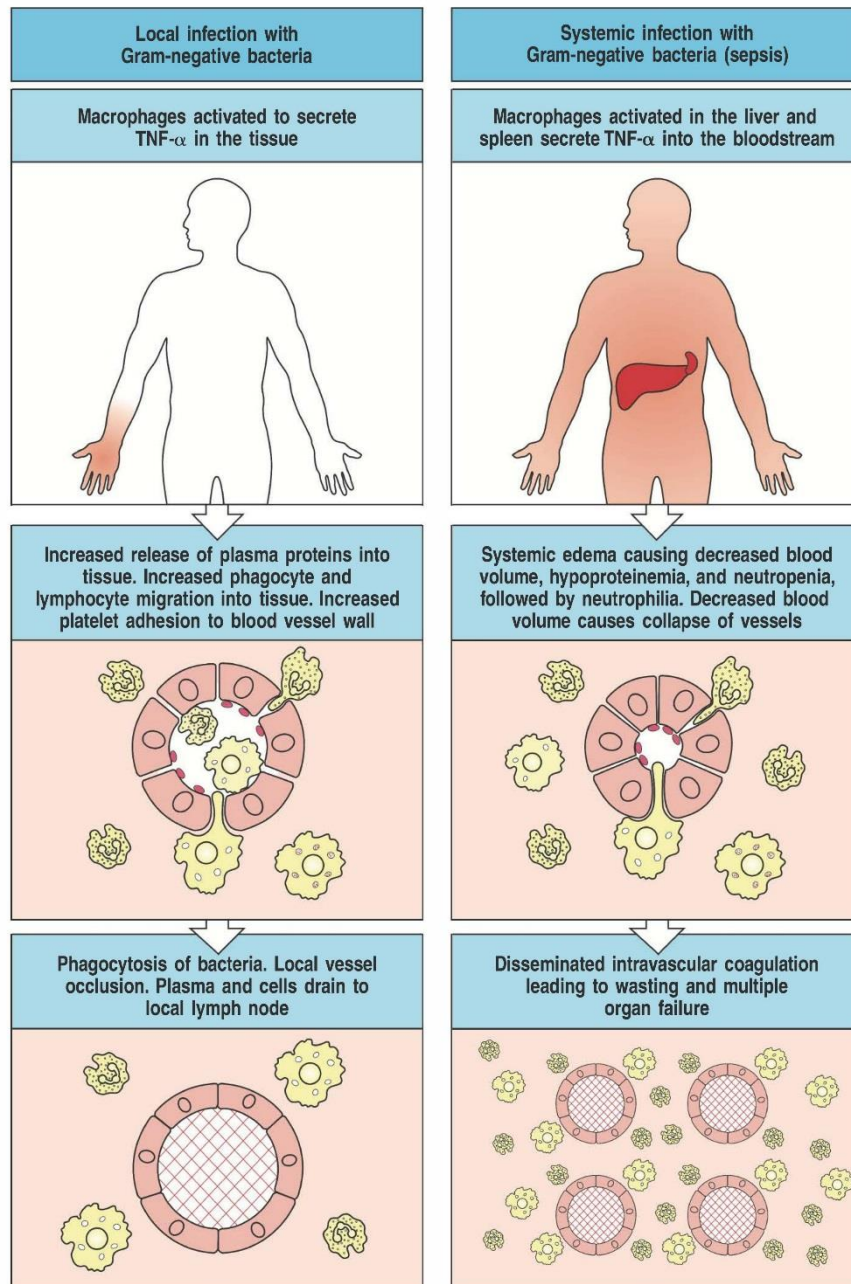
Человеческий дефензин
связывает LPS



FhHDM-1p2



- Аналоги трематод имеют схожую вторичную структуру
- HDM гельминтов также могут связывать LPS и также обладают противовоспалительным эффектом

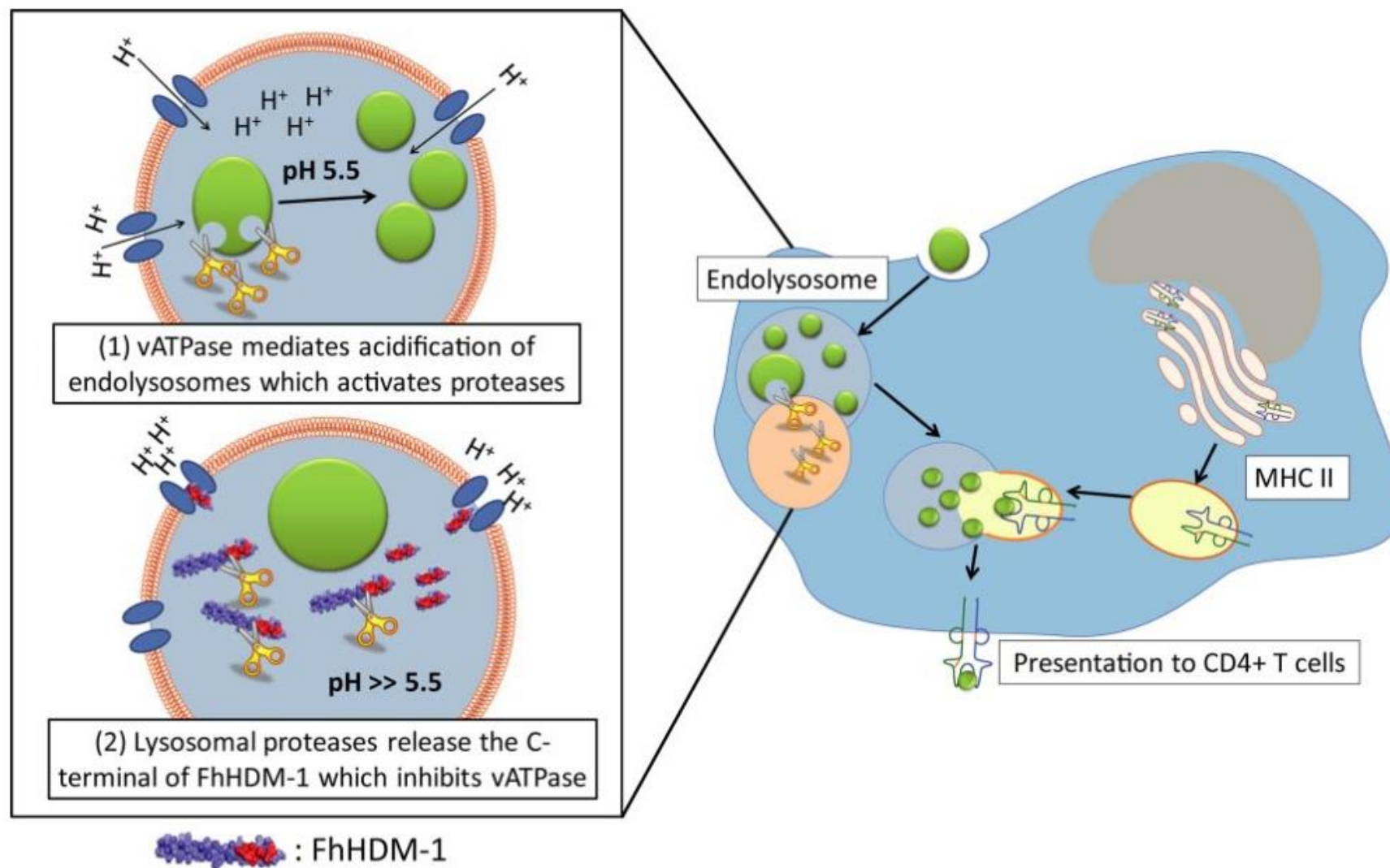


Мигрирующий паразит
не вызывает
септического шока, хотя
должен

	Кателицидины млекопитающих	Кателицидины гельминтов
Связывание LPS	+	+
Антимикробная активность	+	—
Токсичность для клеток млекопитающих	+	—
Супрессия секреции провоспалительного цитокина TNF в макрофагах	+	+
Изменение секреции иммуноглобулинов активированных В-клетками	+	+

Свойства кателицидинов и их миметиков

Механизм действия FhHDM на антигенное представление макрофагами



HDM белки *Opisthorchis felineus*

gi|325513923|gb|ADZ24001.1|/1-70 1 ----- RPSEESREKLRESGRKMVK 19
cds.c59929_g1_i1/m.3086/1-105 1 TPFATTSVVTQLRRNMRLTVFICLVLVLFVAHAEARPNEETRAKLRESGQKLWA 54

secondary structure

gi|325513923|gb|ADZ24001.1|/1-70 20 ALRDAVTKAYEKARDRAMAYLAKDNLGEKITEVITILLNRLTDRLEKYAGN 70
cds.c59929_g1_i1/m.3086/1-105 55 AVLSAVKKCAERFKQRVEEYLEKDNLGEKIAEIIKILSERLTKRIENYVKE 105

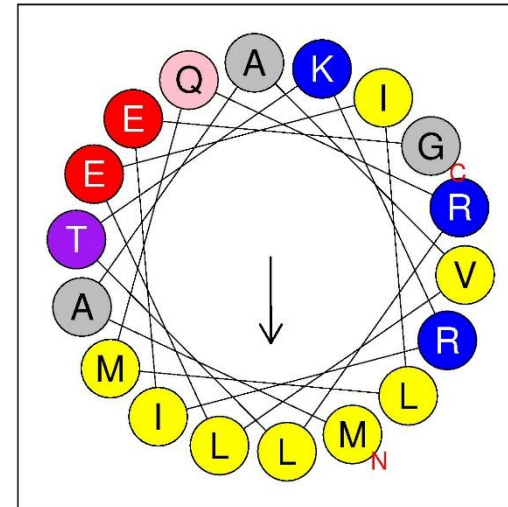
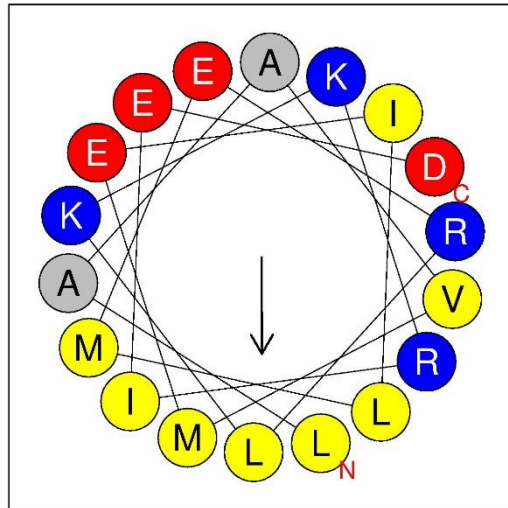
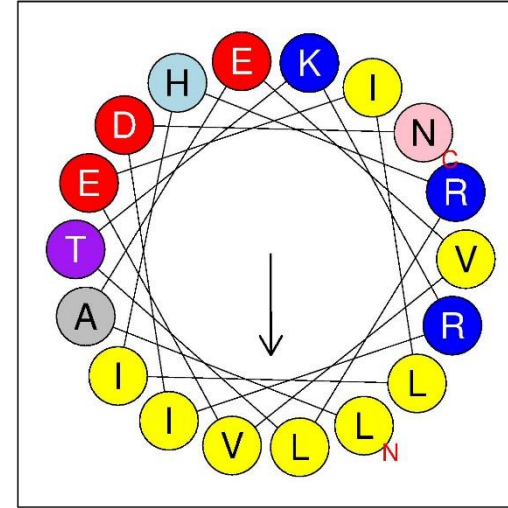
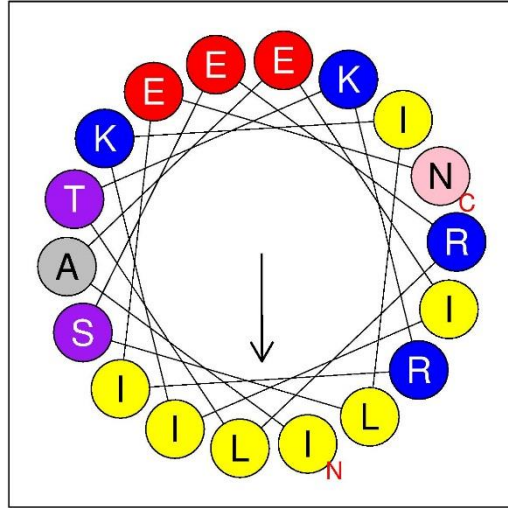
secondary structure

aphipatic helix

Обнаружено четыре гомолога

Транскрипт	Экспрессия во взрослой стадии	Экспрессия в метацеркарии
c59929_g1	111083	797
c48329_g1	403	~0
c56757_g1	~0	13183
c89292_g1	~0	1088

Амфипатическая структура HDM *O. felineus*





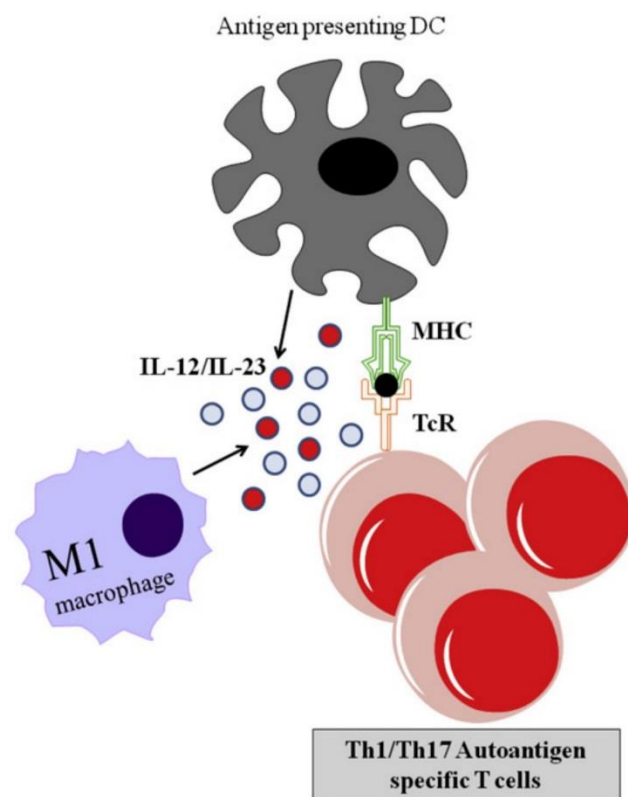
Можно ли использовать паразита для
своих нужд?

	Кателицидины млекопитающих	Кателицидины гельминтов
Связывание LPS	+	+
Антимикробная активность	+	—
Токсичность для клеток млекопитающих	+	—
Супрессия секреции провоспалительного цитокина TNF в макрофагах	+	+
Изменение секреции иммуноглобулинов активированных В-клетками	+	+

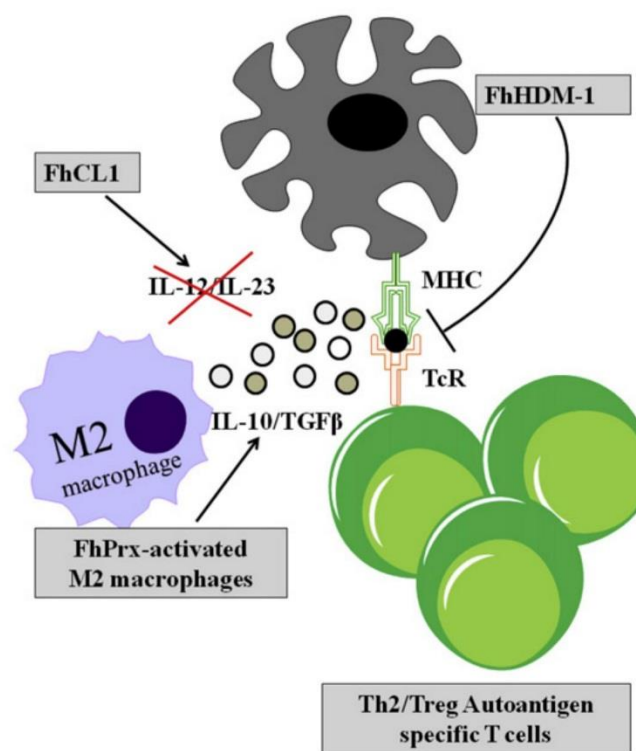
Свойства кателицидинов и их миметиков

Потенциальное использование секрета гельминтов для лечения аутоиммунных заболеваний

A. Expansion of auto-antigen specific immune responses

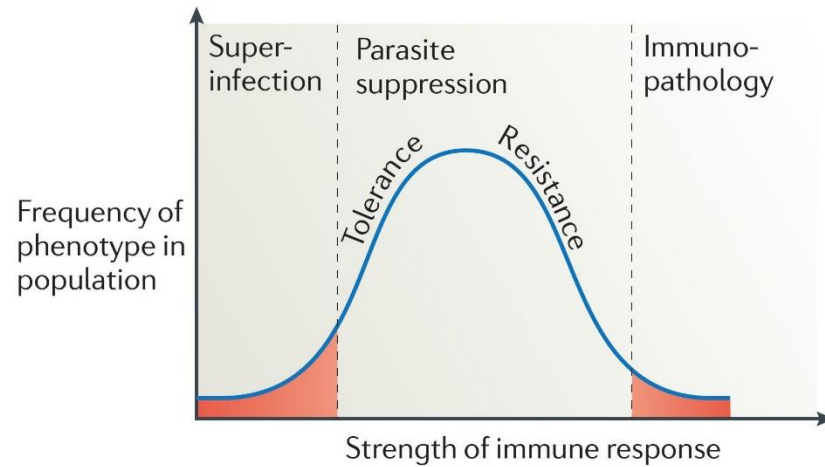


B. *Fasciola*-mediated modulation of auto-antigen specific immunity

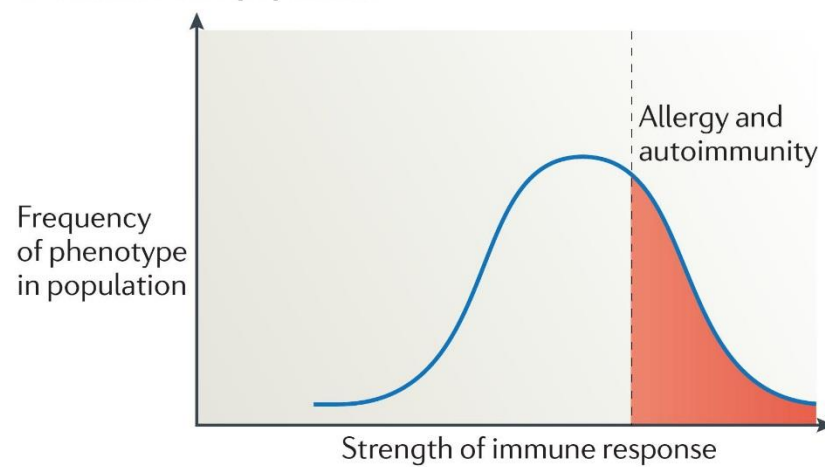


Гигиеническая теория аутоиммунных заболеваний

a Parasite-infested population



b Parasite-free population



INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Trichuris suis therapy in Crohn's disease

R W Summers, D E Elliott, J F Urban Jr, R Thompson, J V Weinstock

Gut 2005;54:87-90. doi: 10.1136/gut.2004.041749

See end of article for
authors' affiliations

Correspondence to:
Dr R W Summers, James A
Clifton Center for Digestive
Diseases, Department of
Internal Medicine,
University of Iowa Roy J
and Lucille A Carver
College of Medicine, 200
Hawkins Drive, Iowa City,
IA 52242, USA;
robert-summers@
uiowa.edu

Revised version received
28 March 2004
Accepted for publication
9 April 2004

Background: Crohn's disease is common in highly industrialised Western countries where helminths are rare and uncommon in less developed areas of the world where most people carry worms. Helminths diminish immune responsiveness in naturally colonised humans and reduce inflammation in experimental colitis. Thus exposure to helminths may help prevent or even ameliorate Crohn's disease.

Aims: The aim of the study was to determine the safety and possible efficacy of the intestinal helminth *Trichuris suis* in the treatment of patients with active Crohn's disease.

Patients: Twenty nine patients with active Crohn's disease, defined by a Crohn's disease activity index (CDAI) ≥ 220 were enrolled in this open label study.

Methods: All patients ingested 2500 live *T suis* ova every three weeks for 24 weeks, and disease activity was monitored by CDAI. Remission was defined as a decrease in CDAI to less than 150 while a response was defined as a decrease in CDAI of greater than 100.

Results: At week 24, 23 patients (79.3%) responded (decrease in CDAI > 100 points or CDAI < 150) and 21/29 (72.4%) remitted (CDAI < 150). Mean CDAI of responders decreased 177.1 points below baseline. Analysis at week 12 yielded similar results. There were no adverse events.

Conclusions: This new therapy may offer a unique, safe, and efficacious alternative for Crohn's disease management. These findings also support the premise that natural exposure to helminths such as *T suis* affords protection from immunological diseases like Crohn's disease.

Probiotic helminth administration in relapsing–remitting multiple sclerosis: a phase I study

JO Fleming¹, A Isaak², JE Lee³, CC Luzzio¹, MD Carrithers¹,
TD Cook⁴, AS Field⁵, J Boland² and Z Fabry²

Multiple Sclerosis Journal
17(6) 743–754
© The Author(s) 2011
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1352458511398054
msj.sagepub.com



Abstract

Background: Probiotic treatment strategy based on the hygiene hypothesis, such as administration of ova from the non-pathogenic helminth, *Trichuris suis*, (TSO) has proven safe and effective in autoimmune inflammatory bowel disease.

Objective: To study the safety and effects of TSO in a second autoimmune disease, multiple sclerosis (MS), we conducted the phase I Helminth-induced Immunomodulatory Therapy (HINT I) study.

Methods: Five subjects with newly diagnosed, treatment-naïve relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS) were given 2500 TSO orally every 2 weeks for 3 months in a baseline versus treatment control exploratory trial.

Results: The mean number of new gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging (MRI) lesions (n-Gd+) fell from 6.6 at baseline to 2.0 at the end of TSO administration, and 2 months after TSO was discontinued, the mean number of n-Gd+ rose to 5.8. No significant adverse effects were observed. In preliminary immunological investigations, increases in the serum level of the cytokines IL-4 and IL-10 were noted in four of the five subjects.

Conclusion: TSO was well tolerated in the first human study of this novel probiotic in RRMS, and favorable trends were observed in exploratory MRI and immunological assessments. Further investigations will be required to fully explore the safety, effects, and mechanism of action of this immunomodulatory treatment.

Keywords

cytokines, hygiene hypothesis, immunomodulation, multiple sclerosis, probiotic, *Trichuris*, whipworm

Date received: 3rd December 2010; revised: 8th December 2010; accepted: 22nd December 2010

Гельминты как средство
борьбы с аутоиммунным
склерозом