

HİDATİD KİST İMMÜNOLOJİSİ

12. BÖLÜM

Pamir ÇERÇİ¹

Giriş

Parazitlerin konağına başarıyla yerleşip yaşam döngüsüne başlayabilmesi ve sonrasında çoğalabilmesi için konağın bağışıklık sisteminden gizlenmesi veya korunması gereklidir. Bu nedenle çeşitli parazitler konağın immünolojik cevabının şiddetini düzenleyici karşıt mekanizmalar geliştirmiştir. Bir parazit sağlıklı bir konakta bağışıklık sistemi tarafından tespit edildiğinde ilk başta “T Helper-1” (Th-1) lenfosit aracılı bir yanıt oluşur. Ardından “T Helper-2” (Th-2) lenfosit aracılı daha baskın olan immünolojik cevap gelişir. Parazitler bu yanıtı, inflamasyon üzerinde baskılayıcı etkileri olan interlökin-10 (IL-10) ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (Transforming Growth Factor Beta, TGF- β) salgılayan CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T regulatuar (T-reg) lenfositlerin sayısını çoğaltan uyarılar aracılığıyla düzenleme çalışır ⁽¹⁾.

Echinococcus granulosus, normal şartlarda ortaya çıkarması gereken inflamasyonu sınırlı tutmak adına mükemmel sayılabilecek çeşitli uyum mekanizmalarına sahiptir. Parazitin sağkalımı bu mekanizmalar sayesinde konağın bağışıklık hücrelerinden saklanabilmesine bağlıdır.

Echinococcus Granulosus'ün İmmün Sistem Üzerindeki Etkileri

Bulaşıcı hastalıklar sırasında ortaya çıkan bağışıklık yanıtının şiddeti ve şekli değişken bir özellik gösterir. Bu özellik uygun savunma stratejisinin uyarlanmasında konağa önemli bir avantaj sağlar. Th-1 ve Th-2 hücreler, önceden belirlenmiş fenotipler olmaktan ziyade çeşitli sitokinler tarafından yönetilen çok aşamalı farklılaştırıcı bir sürecin sonucunda gelişirler. Burada önemli olan nokta immün sistem ile etkileşime geçen parazitin bu farklılaşma üzerinde yaptığı etkilerdir.

E. granulosus konağın bağışıklık yanıtını etkisiz hale getirmek için pasif kaçış ve immün modülasyon mekanizmalarını kullanır. Pasif kaçış, parazitin meydana getirdiği hidatid kist sayesinde immün hücrelerin hasar verici mekanizmalarından korunması yoluyla gerçekleşir. İmmün modülasyonda ise parazit, salgıladığı bazı moleküller ile konağın bağışıklık yanıtını kendi lehine olacak şekilde düzenlemeye çabalar. Bu moleküller immün sistemin antijen sunumu, hücre çoğalması, hücre aktivasyonu ve antikor üretimi gibi mekanizmalarını sekteye uğratarak bağışıklık hücrelerini de apoptoza sürükler ⁽²⁾.

¹ Uzman Doktor (Alerji ve Klinik İmmünoloji Hastalıkları), Eskişehir Şehir Hastanesi, Eskişehir, Türkiye, pamir.cerci@saglik.gov.tr

nu üzerine olan etkisinin incelendiği bir hayvan deneyinde ise, sıvının enjekte edildiği farelerde T-reg hücre yanıtının kuvvetlenmesi ile hava yolu inflamasyonunun baskılandığı gösterilmiştir ⁽³⁶⁾.

Sonuç

Hidatid kist enfestasyonunun akıbeti konağın bağışıklık yanıtı ve parazitin bu yanıtı yönetmedeki başarısı arasındaki mücadele sonucunda belirlenir. Dendritik hücreler ile parazit arasındaki etkileşim, parazit tarafından indüklenen bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde anahtar bir role sahiptir. Parazit enfestasyonunun aşamalarını anlamada *E. Granulosus'un* salgıladığı ve açığa çıkardığı metabolitler hakkında detaylı bilgiler edinmek önemlidir. Hastalık sürecindeki immünolojik mekanizmaların aydınlatılması hidatid kist tedavisinde kullanılan ilaçların ve aşıların daha da geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Gelecekte yapılacak immünolojik çalışmalar, bu metabolitlerin hangi mekanizmalarla konağın bağışıklık yanıtını düzenlendiğini açıkça ortaya koymak açısından değerli olacaktır.

Kaynaklar

1. Fallon, P. G., Mangan, N. E. Suppression of TH2-type allergic reactions by helminth infection. *Nature reviews Immunology*. 2007;7(3):220-230. DOI: 10.1038/nri2039
2. Siracusano, A., Delunardo, F., Teggi, A., et al. Cystic echinococcosis: aspects of immune response, immunopathogenesis and immune evasion from the human host. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2012;12(1):16-23. DOI: 10.2174/187153012799279117
3. MacDonald, A. S., Maizels, R. M. Alarming dendritic cells for Th2 induction. *The Journal of experimental medicine*. 2008;205(1):13-17. DOI: 10.1084/jem.20072665
4. Diaz, A., Ferreira, A. M., Nieto, A. *Echinococcus granulosus*: interactions with host complement in secondary infection in mice. *Experimental parasitology*. 1995;80(3):473-482. DOI: 10.1006/expr.1995.1059
5. Diaz, A., Fernandez, C., Pittini, A., et al. The laminated layer: Recent advances and insights into *Echinococcus* biology and evolution. *Experimental parasitology*. 2015;158:23-30. DOI: 10.1016/j.exppara.2015.03.019
6. Diaz, A., Casaravilla, C., Allen, J. E., et al. Understanding the laminated layer of larval *Echinococcus* II: immunology. *Trends in parasitology*. 2011;27(6):264-273. DOI: 10.1016/j.pt.2011.01.008
7. Diaz, A. Immunology of cystic echinococcosis (hydatid disease). *British medical bulletin*. 2017;124(1):121-133. DOI: 10.1093/bmb/ldx033
8. Grubor, N. M., Jovanova-Nesic, K. D., Shoenfeld, Y. Liver cystic echinococcosis and human host immune and autoimmune follow-up: A review. *World J Hepatol*. 2017;9(30):1176-1189. DOI: 10.4254/wjh.v9.i30.1176
9. Semnani, R. T., Venugopal, P. G., Mahapatra, L., et al. Induction of TRAIL- and TNF-alpha-dependent apoptosis in human monocyte-derived dendritic cells by microfilariæ of *Brugia malayi*. *Journal of immunology*. 2008;181(10):7081-7089. DOI: 10.4049/jimmunol.181.10.7081
10. Rigano, R., Profumo, E., Bruschi, F., et al. Modulation of human immune response by *Echinococcus granulosus* antigen B and its possible role in evading host defenses. *Infection and immunity*. 2001;69(1):288-296. DOI: 10.1128/IAI.69.1.288-296.2001
11. Virginio, V. G., Taroco, L., Ramos, A. L., et al. Effects of protozoales and AgB from *Echinococcus granulosus* on human neutrophils: possible implications on the parasite's immune evasion mechanisms. *Parasitology research*. 2007;100(5):935-942. DOI: 10.1007/s00436-006-0366-x
12. Gottstein, B., Soboslay, P., Ortona, E., et al. Immunology of Alveolar and Cystic Echinococcosis (AE and CE). *Adv Parasitol*. 2017;96:1-54. DOI: 10.1016/bs.apar.2016.09.005
13. Kanan, J. H., Chain, B. M. Modulation of dendritic cell differentiation and cytokine secretion by the hydatid cyst fluid of *Echinococcus granulosus*. *Immunology*. 2006;118(2):271-278. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2006.02375.x
14. Heath, D. D., Robinson, C., Shakes, T., et al. Vaccination of bovines against *Echinococcus granulosus* (cystic echinococcosis). *Vaccine*. 2012;30(20):3076-3081. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.02.073
15. Paredes, R., Godoy, P., Rodriguez, B., et al. Bovine (*Bos taurus*) humoral immune response against *Echinococcus granulosus* and hydatid cyst infertility. *Journal of cellular biochemistry*. 2011;112(1):189-199. DOI: 10.1002/jcb.22916
16. Mourglia-Ettlin, G., Marques, J. M., Chabalgoity, J. A., et al. Early peritoneal immune response during *Echinococcus granulosus* establishment displays a biphasic behavior. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(8):e1293. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001293

17. Pan, W., Zhou, H. J., Shen, Y. J., et al. Surveillance on the status of immune cells after *Echinococcus granulosus* protoscoleces infection in Balb/c mice. *PLoS One*. 2013;8(3):e59746. DOI: 10.1371/journal.pone.0059746
18. Rigano, R., Ioppolo, S., Ortona, E., et al. Long-term serological evaluation of patients with cystic echinococcosis treated with benzimidazole carbamates. *Clin Exp Immunol*. 2002;129(3):485-492. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2002.01925.x
19. Girelli, G., Teggi, A., Perrone, M. P., et al. Anti-erythrocyte autoimmunization in hydatid disease. *International Journal of Clinical and Laboratory Research*. 1993;23(1-4):113-115.
20. Aslan, M., Saribas, S., Polat, E., et al. Can cystic echinococcosis trigger autoimmunity? *AFRICAN JOURNAL OF MICROBIOLOGY RESEARCH*. 2009;3(11):787-790.
21. De Rosa, F. G., Amoroso, A., Teggi, A., et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in echinococcus granulosus hydatid disease. *Human immunology*. 2001;62(10):1122-1126.
22. Tuxun, T., Wang, J. H., Lin, R. Y., et al. Th17/Treg imbalance in patients with liver cystic echinococcosis. *Parasite immunology*. 2012;34(11):520-527. DOI: 10.1111/j.1365-3024.2012.01383.x
23. Khelifi, L., Soufli, I., Labsi, M., et al. Immune-protective effect of echinococcosis on colitis experimental model is dependent of down regulation of TNF-alpha and NO production. *Acta tropica*. 2017;166:7-15. DOI: 10.1016/j.actatropica.2016.10.020
24. Soufli, I., Toumi, R., Rafa, H., et al. Crude extract of hydatid laminated layer from *Echinococcus granulosus* cyst attenuates mucosal intestinal damage and inflammatory responses in Dextran Sulfate Sodium induced colitis in mice. *J Inflamm (Lond)*. 2015;12:19. DOI: 10.1186/s12950-015-0063-6
25. Ortona, E., Margutti, P., Vaccari, S., et al. Elongation factor 1 beta/delta of *Echinococcus granulosus* and allergic manifestations in human cystic echinococcosis. *Clin Exp Immunol*. 2001;125(1):110-116. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2001.01569.x
26. Ben Jomaa, S., Haj Salem, N., Hmila, I., et al. Sudden death and hydatid cyst: A medicolegal study. *Leg Med (Tokyo)*. 2019;40:17-21. DOI: 10.1016/j.legalmed.2019.07.001
27. Gelincik, A., Ozseker, F., Buyukozturk, S., et al. Recurrent anaphylaxis due to non-ruptured hepatic hydatid cysts. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;143(4):296-298. DOI: 10.1159/000100576
28. Delunardo, F., Ortona, E., Margutti, P., et al. Identification of a novel 19 kDa *Echinococcus granulosus* antigen. *Acta tropica*. 2010;113(1):42-47. DOI: 10.1016/j.actatropica.2009.09.003
29. Paredes, R., Jimenez, V., Cabrera, G., et al. Apoptosis as a possible mechanism of infertility in *Echinococcus granulosus* hydatid cysts. *Journal of cellular biochemistry*. 2007;100(5):1200-1209. DOI: 10.1002/jcb.21108
30. Bienvenu, A. L., Gonzalez-Rey, E., Picot, S. Apoptosis induced by parasitic diseases. *Parasites & vectors*. 2010;3:106. DOI: 10.1186/1756-3305-3-106
31. Mokhtari Amirmajdi, M., Sankian, M., Eftekharezadeh Mashhadi, I., et al. Apoptosis of human lymphocytes after exposure to hydatid fluid. *Iran J Parasitol*. 2011;6(2):9-16.
32. Zhong, X., Song, X., Wang, N., et al. Molecular identification and characterization of prohibitin from *Echinococcus granulosus*. *Parasitology research*. 2016;115(2):897-902. DOI: 10.1007/s00436-015-4846-8
33. Daneshpour, S., Kefayat, A. H., Mofid, M. R., et al. Effect of Hydatid Cyst Fluid Antigens on Induction of Apoptosis on Breast Cancer Cells. *Advanced biomedical research*. 2019;8:27. DOI: 10.4103/abr.abr_220_18
34. Gao, X. Y., Zhang, G. H., Huang, L. Modulation of human melanoma cell proliferation and apoptosis by hydatid cyst fluid of *Echinococcus granulosus*. *Onco Targets Ther*. 2018;11:1447-1456. DOI: 10.2147/OTT.S146300
35. Karadayi, S., Arslan, S., Sumer, Z., et al. Does hydatid disease have protective effects against lung cancer? *Molecular biology reports*. 2013;40(8):4701-4704. DOI: 10.1007/s11033-013-2565-8
36. Kim, H. J., Kang, S. A., Yong, T. S., et al. Therapeutic effects of *Echinococcus granulosus* cystic fluid on allergic airway inflammation. *Experimental parasitology*. 2019;198:63-70. DOI: 10.1016/j.exppara.2019.02.003