

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Mendlovic, F., Cruz, M., Díaz, J., Flores, M., Ávila, G., Perfiliev, M., Salazar, A., Arriaga, L., Ostrosky, P., & Flisser, A. (2017). *Orally administered Taenia solium calreticulin prevents experimental intestinal inflammation and is associated with a type 2 immune response*. Plos One, 12(10).

Resumen. Los antígenos de helmintos intestinales son inductores de respuestas de tipo 2 y pueden provocar respuestas inmunitarias reguladoras, lo que se refleja en una inflamación atenuada. Se han reportado varias proteínas de platelmintos con actividad antiinflamatoria. Hemos identificado, clonado y expresado la calreticulina de *Taenia solium* (rTsCRT) y hemos demostrado que induce predominantemente una respuesta tipo 2 caracterizada por la producción de IgG1, IL-4 e IL-5 en ratones. En este artículo reportamos la actividad antiinflamatoria de la rTsCRT en un conocido modelo experimental de colitis murina. A los ratones se les inmunizó por vía oral con rTsCRT purificada y la colitis fue inducida con ácido trinitrobenzeno sulfónico (TNBS). Se midieron los signos clínicos de la enfermedad, la inflamación macroscópica y microscópica del tejido, la producción de citocinas y la formación de micronúcleos, como marcadores de genotoxicidad, para evaluar el efecto de la inmunización con rTsCRT sobre la colitis inducida experimentalmente. La administración de rTsCRT antes de la instilación de TNBS redujo de forma significativa los parámetros inflamatorios, incluyendo las citocinas en fase aguda TNF- α , IL-1 β e IL-6. La inflamación atenuada se asoció con un aumento de la expresión local de IL-13 y de la producción sistémica de IL-10 y TGF- β . También se evitó el daño genotóxico producido por la respuesta inflamatoria. Los resultados muestran que el tratamiento oral con rTsCRT evita la inflamación excesiva inducida por TNBS en ratones y sugiere que la rTsCRT tiene propiedades inmunomoduladoras asociadas con la expresión de citocinas tipo 2 y reguladoras comúnmente observadas en otros helmintos.

Abstract. Intestinal helminth antigens are inducers of type 2 responses and can elicit regulatory immune responses, resulting in dampened inflammation. Several platyhelminth proteins with anti-inflammatory activity have been reported. We have identified, cloned and expressed the *Taenia solium* calreticulin (rTsCRT) and shown that it predominantly induces a type 2 response characterized by IgG1, IL-4 and IL-5 production in mice. Here, we report the rTsCRT anti-inflammatory activity in a well-known experimental colitis murine model. Mice were orally immunized with purified rTsCRT and colitis was induced with trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS). Clinical signs of disease, macroscopic and microscopic tissue inflammation, cytokine production and micronuclei formation, as a marker of genotoxicity, were measured in order to assess the effect of rTsCRT immunization on experimentally induced colitis. rTsCRT administration prior to TNBS instillation significantly reduced the inflammatory parameters, including the acute phase cytokines TNF- α , IL-1 β and IL-6. Dampened inflammation was associated with increased local expression of IL-13 and systemic IL-10 and TGF- β production. Genotoxic damage produced by the inflammatory response was also precluded. Our results show that oral treatment with rTsCRT prevents excessive TNBS-induced inflammation in mice and suggest that rTsCRT has immunomodulatory properties associated with the expression of type 2 and regulatory cytokines commonly observed in other helminths.