

Helminy mistrzami modulacji układu odpornościowego żywiciela

Marta Maruszewska-Cheruiyot, Katarzyna Donskow-Łysoniewska,
Maria Doligalska

DOI: 10.24131/3247.180204

Streszczenie:

Choroby pasożytnicze, w tym helmintozy obok zakażeń bakteryjnych i wirusowych stanowią znaczący problem epidemiologiczny na całym świecie. Helminy zawdzięczają swój sukces zdolności do długotrwałego utrzymywania się w organizmie żywicielskim, która jest efektem modulacji odpowiedzi immunologicznej. Pasożytnicze robaki wykorzystują wiele strategii, które chronią je przed atakiem układu odpornościowego. Helminy unikają, hamują i zmieniają przebieg reakcji, co przekłada się na osłabienie obrony a nawet tolerancję obecności patogena. Dzięki tym właściwościom, helminy i ich produkty wydalniczo-wydzielnicze mogą być wykorzystane w opracowaniu nowych terapii chorób o podłożu autoimmunizacyjnym i alergii.

Słowa kluczowe: helminy, immunomodulacja, układ immunologiczny, *Helimgosomoides polygyrus*

otrzymano: 23.03.2018; przyjęto: 27.07.2018; opublikowano: 31.08.2018



mgr Marta Maruszewska-Cheruiyot: Zakład Parazytologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski



dr Katarzyna Donskow-Łysoniewska: Zakład Parazytologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski

Wprowadzenie

Pasożytnictwo to antagonistyczna interakcja dwóch gatunków, w której jeden organizm czerpie korzyści, a drugi ponosi straty. Pasożyty są wszechobecne i mają swoich przedstawicieli w każdym z królestw organizmów. Ogromne znaczenie w medycynie człowieka mają helminy pasożytnicze: wielokomórkowe robaki, do których zalicza się między innymi tasiemce (*Cestoda*), przywry (*Trematoda*) oraz nicienie (*Nematoda*). Nicieniami zarażającymi człowieka są powszechnie występujące: glista (*Ascaris lumbricoides*), włosogłówka (*Trichuris trichiura*) oraz tęgoryjce (*Necator americanus* i *Ancylostoma duodenale*) (wg Światowej Organizacji Zdrowia). Nicienie jelitowe wywołują objawy związane z zaburzeniem funkcji przewodu pokarmowego, takie jak biegunka i bóle brzucha oraz ogólne osłabianie organizmu. W przypadku współwystępowania dużej liczby robaków w jednym żywicielu, zarażenie pasożytem może prowadzić do śmierci. Człowiek zaraża się formami inwazyjnymi nicieni – jajami (*Ascaris lumbricoides* i *Trichuris trichiura*), larwami (*Ancylostoma duodenale*) obecnymi w skażonym pożywieniu lub po aktywnej inwazji larw tęgoryjczyków z gleby do skóry. Najbardziej niebezpiecznymi przywrami dla człowieka są przywry krwi z rodzaju *Schistosoma*, do zarażenia tymi pasożytami dochodzi w środowisku wodnym.

Dzięki rozwojowi medycyny, powszechności stosowania leków oraz przestrzegania zasad higieny w krajach rozwiniętych ograniczono występowanie helmintoz. Natomiast w krajach rozwijających się liczba zarażeń jest nadal bardzo wysoka. Helminy zarażają



prof. dr hab. Maria Doligalska: Zakład Parazytologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski

miliardy ludzi i udomowione zwierzęta, stwarzając problemy ekonomiczne na całym świecie (Colley i wsp. 2001). Szacuje się, że nawet 24% populacji ludzkiej jest zarażonych tylko przez nicienie jelitowe, a schistosomatoza występuje nawet u 100 mln osób. Schorzenia wywołane przez robaki jelitowe są zaliczane do tak zwanych „zaniedbanych chorób tropikalnych” (ang. *neglected tropical diseases*), wyróżnionych przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO). Helminy swój niebywały sukces zawdzięczają nie tylko łatwemu rozprzestrzenianiu się, ale także kontrolowaniu odpowiedzi immunologicznej żywiciela, czyli immunomodulacji. Wiele patogenów ukrywa się przed układem odpornościowym żywiciela, z którego zasobów korzystają. Z tego powodu helminy uważane są za mistrzów immunoregulacji, zmieniających warunki środowiska, w których żyją. Skutecznie zahamowana reakcja zapalna oszczędza pasożyty i wskazuje na uruchomienie mechanizmów, które mogą być wykorzystane do opracowania terapii chorób autoimmunizacyjnych lub alergii.

Immunomodulacja

Cechą układu pasożyt-żywiciel jest długi czas ewolucyjnego rozwoju umożliwiającą dopasowanie molekularne i metaboliczne pasożyta do żywiciela. Tak ścisła interakcja między patogenem i żywicielem jest regulowana zarówno przez produkty genów pierwszego jak i drugiego. Immunosupresja, czyli hamowanie odpowiedzi immunologicznej oraz immunoregulacja przynoszą znaczne korzyści pasożytom i są decydujące w ich walce o przetrwanie. Hamowanie reakcji obronnej żywiciela ułatwia inwazję pasożyta, zwiększa jego przeżywalność, co przekłada się na większy sukces rozrodczy, a zatem możliwość zamknięcia cyklu życiowego.

Odpowiedź immunologiczna przeciwko helmintom może mieć różny przebieg i zależy od gatunku pasożyta. Najczęściej wzbudzana jest odpowiedź Th2, czyli związana z aktywnością limfocytów T pomocniczych typu drugiego, które mają za zadanie wspierać odpowiedź humoralną – produkcję przeciwciał. Cytokiny wydzielane przez limfocyty Th2: IL-4, IL-5, IL-13, IL-9 i IL-10 pobudzają limfocyty B do produkcji przeciwciał klasy IgE oraz wzbudzają odpowiedź eozynofili i komórek tucznych, których zadanie polega na usunięciu pasożyta. (MacDonald wsp., 2002). Chroniąc się przed atakiem układu odpornościowego żywiciela, helminty uruchamiają szereg różnorodnych strategii, które hamują fazę ostrą a następnie kontrolują poziom reakcji w fazie przewlekłej zarażenia.

Unikanie indukcji odpowiedzi immunologicznej

Helminty potrafią skutecznie ukrywać się przed odpowiedzią immunologiczną żywiciela. Jedną z metod unikania ataku ze strony układu odpornościowego, jest utrudnienie dostępu do ciała pasożyta komórkom efektorowym żywiciela. Strategia ta jest szczególnie efektywnie wykorzystywana przez tasiemce, które mogą być niewidzialne dla żywiciela przez lata a nawet dziesięciolecia. Przykładem takiego pasożyta może być *Echinococcus granulosus*. Stadium larwalne tego tasiemca jest czynnikiem chorobotwórczym echinokokozy nazywanej również bąblowicą czy hydatidozą. Choroba ta może rozwinąć się u bydła, jak również u człowieka jako żywiciela przypadkowego (Brunetti i wsp., 2012). Larwy bąblowca mają postać pęcherzy wypełnionych płynem, które najczęściej lokują się w narządach o najsłabszej odpowiedzi immunologicznej: wątroby i płuc. W ciągu dziesięcioleci mogą osiągnąć rozmiany sięgające nawet 30 cm średnicy. Przez ten czas są praktycznie nierozpoznawane przez układ odpornościowy żywicie-

la. Dodatkowo larwę otacza kapsuła kolagenowa, którą wytwarza żywiciel pod wpływem substancji produkowanych przez tasiemca. Twór ten w znaczący sposób utrudnia migrację komórek immunologicznie kompetentnych, co dodatkowo utrudnia pozbycie się pasożyta (Díaz i wsp., 2011).

Mimikra molekularna

Jednym z głównych zadań układu odpornościowego jest odróżnianie jego własnych cząsteczek od pochodzących z zewnątrz i nieprawidłowych, które mogą stanowić zagrożenie. Cząsteczki rozpoznawane przez układ odpornościowy nazywane są antygenami. Za rozpoznawanie „własnych” antygenów od „obcych” odpowiada główny układ zgodności tkankowej MHC (ang. *major histocompatibility complex*); jest to zespół białek odpowiedzialny za prezentację antygenów limfocytom T. Pasożyty upodabniają się do organizmu, w którym żyją, poprzez ekspresję cząstek identycznych bądź podobnych do cząstek żywiciela. Odtwarzanie związków wytwarzanych przez żywiciela, np. białek pełniących istotne funkcje obronne, w celu unikania ataku ze strony układu immunologicznego nazywa się mimikrą molekularną. Helminty mogą produkować białka identyczne z białkami żywicieli, w tym ssaków. Możemy wyróżnić tu białka strukturalne takie jak miozynę i tropomiozynę, enzymy oraz białka regulatorowe, receptory czy czynniki wzrostu. Identyczna sekwencja aminokwasowa niektórych białek wynikać może nie tylko z ewolucyjnego utrwalenia, ale także mechanizmów obronnych pasożyta. Występowanie analogicznych sekwencji genów kodujących białka strukturalne pomiędzy pryzmami z rodzaju *Schistosoma* i ślimakami, które są żywicielami pośrednimi dla tego pasożyta jest przykładem mimikry molekularnej (Dissous i Capron, 1995). Dodatkowo zaobserwowano, że pasożyty mogą wytwa-

rać homologi cytokin, za pomocą których regulują odpowiedź żywiciela. Przykładem mogą być filarie produkujące TGF- β (Gomez-Escobar i wsp., 2000), cytokiny o aktywności przeciwzapalnej. Gen kodujący homolog TGF- β zidentyfikowano także u *Schistosoma mansoni* (Shoemaker i wsp., 1992). Wśród wielu pasożytniczych nicieni rozpoznano homologi czynnika hamującego migrację makrofagów MIF (ang. *macrophage migration inhibitory factor*), który pełni istotną rolę w kontroli rozwoju stanu zapalnego u ssaków. *Brugia malayi*, *Trichinella spiralis* czy *Ancylostoma ceylanicum* to tylko kilka przykładów nicieni, które wykorzystują homologi MIF w obronie przed atakiem ze strony układu odpornościowego żywiciela (Vemeire i wsp., 2008).

Zmienność antygenowa

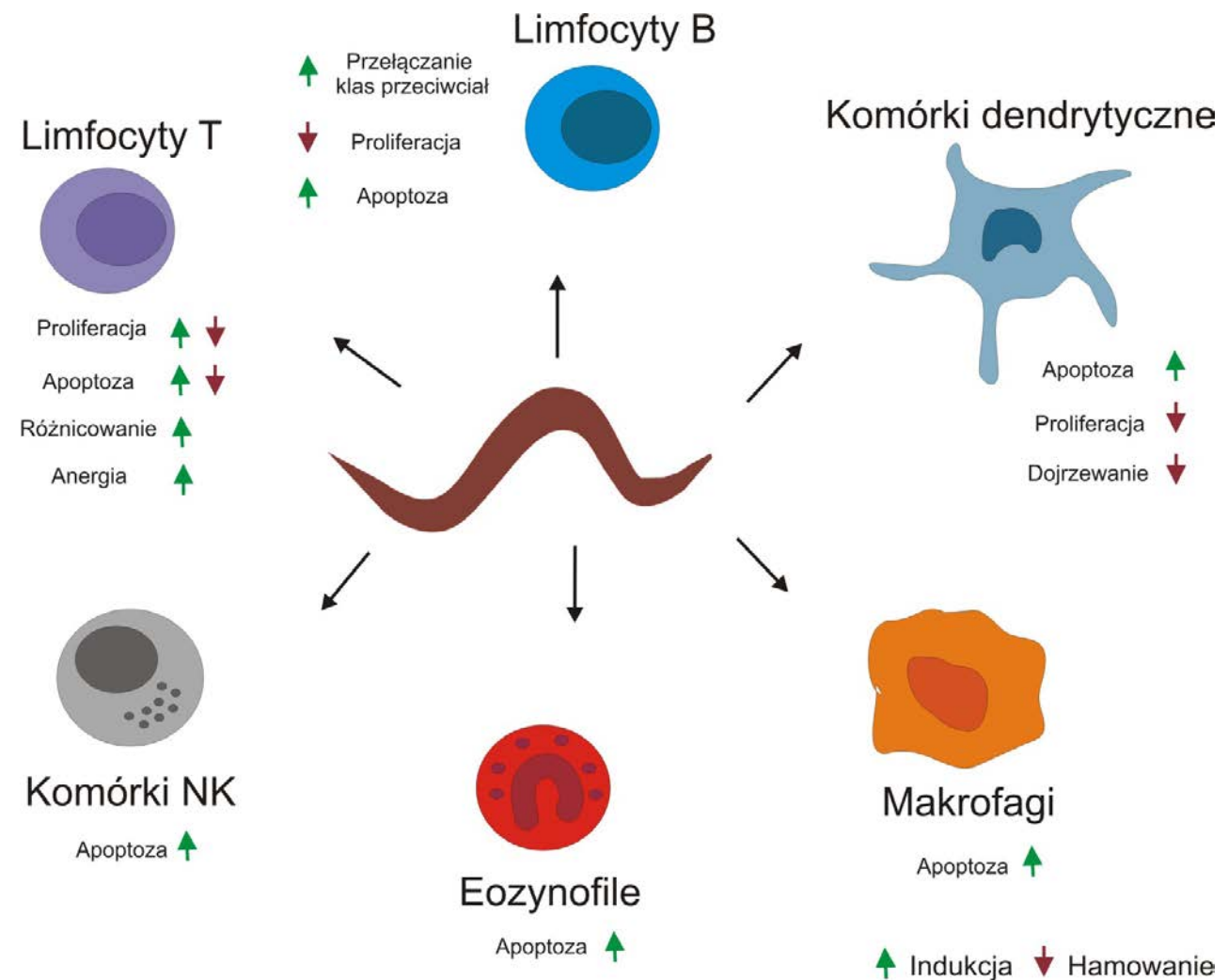
W cyklu życiowym wielu helmintów często dochodzi do zmiany żywiciela, lokalizacji w organizmie, co związane jest z pojawieniem się kolejnego stadium rozwojowego pasożyta. Każde z tych stadiów cechuje indywidualny wzór molekularny stanowiący o zmiennej antygenowości pasożyta podczas rozwoju. Przemieszczenie się przez tkanki żywiciela pasożyta często wiąże się ze zmianą antygenów powierzchniowych, co znacznie utrudnia rozwinięcie skuteczniejszej reakcji obronnej. Układ odpornościowy wytwarza swoiste cząsteczki i komórki w określonym czasie. Jeśli pasożyt dokonuje szybszej wymiany antygenów nim rozwinie się odpowiedni poziom reakcji obronnej, wówczas żywiciel nie nadąży za zmianami, co przekłada się na sukces inwazji. U mikrofilarii zaobserwowano, że różne osobniki prezentują odmienne antygeny powierzchniowe. W rezultacie, część z nich zostaje usunięta z organizmu, a część unika ataku ze strony układu odpornościowego żywiciela i przeżywa (Ravindran, i wsp., 1994). Dodatkowo te same mikrofilarie potrafią w bardzo krótkim czasie

wymienić antygeny powierzchniowe i ponownie stać się niewidocznymi dla układu odpornościowego żywiciela (Maizels i wsp., 2002).

Zjawisko zmienności antygenowej stanowi duże wyzwanie dla wakcynologii. Konstrukcja skutecznej szczepionki przeciwko helmintom w obliczu tak szerokiego wachlarza antygenów pojawiających się na ich powierzchni jest w tej chwili nieosiągalnym celem.

Hamowanie odpowiedzi immunologicznej

Helminy są także mistrzami hamowania odpowiedzi immunologicznej, co skutkuje blokowaniem reakcji przeciwzapalnej i rozwinięciem tolerancji na pasożyta. Oddziaływania te mogą zachodzić na poziomie odpowiedzi komórkowej. Filarie hamują proliferację limfocytów oraz indukują anergię komórek układu immunologicznego, czyli brak aktywności w odpowiedzi na dany antygen, co skutkuje znacznym ograniczeniem reakcji odpornościowej. Dodatkowo niektóre helminy indukują proces apoptozy, czyli zaprogramowanej śmierci różnych populacji komórek efektorowych układu odpornościowego. Filaria Bancrofta (*Wuchereria bancrofti*), czynnik etiologiczny słoniowaczyny wzbudza apoptozę ludzkich limfocytów T CD4+ (Mishra i wsp., 2017). Tasiemiec *Echinococcus multicularis* wywołuje programowaną śmierć komórek dendrytycznych, które jako główna grupa komórek zdolnych do prezentacji antygeny, pełni kluczową rolę w rozwinięciu odpowiedzi przeciw pasożytniczej (Nono i wsp., 2012). Natomiast przywra, motylca wątrobowa (*Fasciola hepatica*) indukują apoptozę eozynofili, które odgrywają zasadniczą rolę w odpowiedzi przeciw wielokomórkowym pasożytom (Serradell i wsp., 2010). Jedną z istotnych strategii walki żywiciela z helmintami jest produkcja przeciwciał. Niektóre helminy wpływają na poziom produkcji przeciwciał, poprzez przełączenie ekspresji genów ko-



Ryc. 1. Schemat przedstawiający wpływ helmintów na komórki układu immunologicznego (wybrane mechanizmy)

dujących przeciwciała klasy IgE na przeciwciała IgG4. Te drugie, w przeciwieństwie do IgE nie biorą udziału indukcji procesów związanych z usunięciem pasożytów, a ich obecność świadczy o rozwinięciu tolerancji

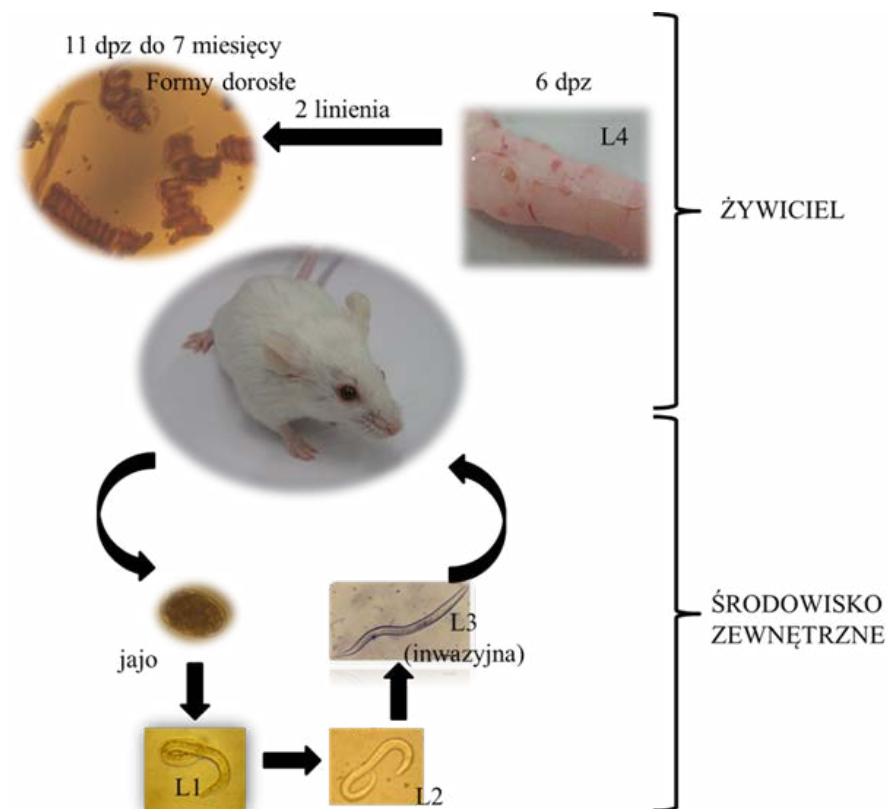
(Adjobimey i wsp., 2010). W trakcie zarażenia filariami notuje się znacznie większą produkcję przeciwciał IgG4 skierowanych przeciwko antygenom tych pasożytów w porównaniu do IgE (Hussin i wsp., 1987; Kurniawan

i wsp., 1993). Produkcja przeciwciał klasy IgE przez limfocyty B wynika ze wzrostu stężenia IL-4 i IL-13. Natomiast obecność cytokin regulatorowych IL-10 i TGF- β skutkuje przełączeniem klasy przeciwciał na IgG (Satoquina i wsp., 2008). Niektóre pasożyty hamują także aktywację limfocytów T. Inhibitory proteaz wytwarzane przez helminty zaburzają przetwarzanie peptydów w procesie prezentacji antygenów (Manoury i wsp., 2001). U filarii natomiast zidentyfikowano substancje – enzymy odpowiadające za ochronę nicieni przed reaktywnymi formami tlenu oraz elastazami, wydzielanymi przez neutrofile (Maizels i wsp., 2001).

Modyfikacja odpowiedzi immunologicznej

Pasożyty nie tylko unikają, ale także modyfikują odpowiedź immunologiczną. Przekierowanie reakcji obronnej może zachodzić bezpośrednio za pomocą cząstek powierzchniowych prezentowanych na powierzchni ciała helmintów lub związków wydzielanych przez pasożyty wchodzących w skład tzw. antygeny wydalniczo-wydzielniczego. Niektóre antygeny helmintów stymulują różnicowanie limfocytów T regulatorowych, które poprzez wydzielanie cytokin supresorowych (IL-10 i TGF- β) ograniczają rozwój odpowiedzi zapalnej (Maizels i wsp., 2004). Z drugiej strony obniżają proliferację i aktywność limfocytów Th2, wyspecjalizowanych w odpowiedzi na zarażenia pasożytnicze. Obserwuje się obniżenie poziomu produkcji cytokin IL-4 i IL-5 (Taylor i wsp., 2005). Modyfikacje mogą być związane nie tylko z limfocytami T. Cząstki lipidopodobne *Schistosoma* takie jak lyso-PS stanowią informację instruktażową pod wpływem której komórki dendrytyczne indukują różnicowanie limfocytów T regulatorowych (Van der Kleij i wsp., 2002). Homologi tych cząsteczek zidentyfikowano również u glisty świńskiej (*Ascaris suum*) (Silva i wsp., 2006). Natomiast związki produkowane

Ryc. 2. Cykl życiowy nicienia jelitowego myszy – *Heligmosomoides polygyrus* dpz – dni po zarażeniu.



przez filarie zwane cystatynami indukują produkcję cytokin przez makrofagi (Klotz i wsp., 2011) (Ryc. 1).

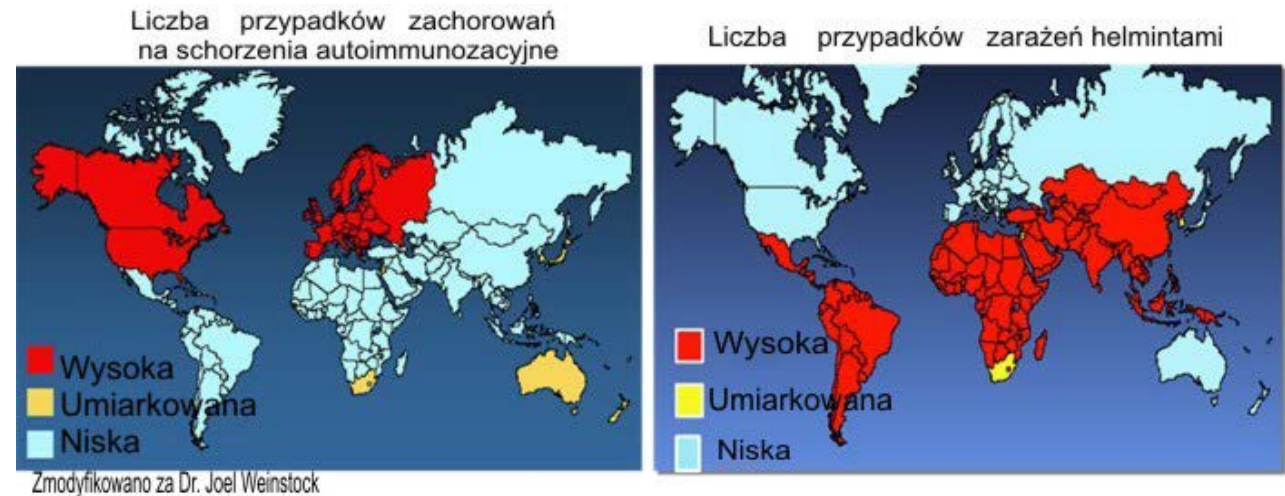
Heligmosomoides polygyrus jako modelowy nicien jelitowy w badaniach nad immunomodulacją

Badania nad mechanizmami modulującymi reakcje układu odpornościowego człowieka ze względów etycznych są utrudnione. Dlatego główne źródło wiedzy na temat immunosupresji wzbudzonej przez pasożyty stanowią układy modelowe. Jednym z takich układów jest

zarażenie myszy nicieniem jelitowym *Heligmosomoides polygyrus*. Nicien ten charakteryzuje się prostym i krótkim cyklem rozwojowym, dlatego jest on szeroko stosowany w badaniach nad zarażeniem tęgorójcem *Necator americanus* u ludzi (Mondroy i Enriquez, 1992). Oba te gatunki pod względem filogenetycznym należą do tego samego rzędu Strongylida (Gouy de Bellocq i wsp., 2001). Dodatkowo laboratoryjna hodowla *H. polygyrus* nie jest skomplikowana co znacznie ułatwia prowadzenie badań. W warunkach laboratoryjnych myszy zaraża się drogą pokarmową larwami stadium L3. Po 24 go-

dzinach od zarażenia larwy wnikają do błony śluzowej jelita cienkiego i tam po kilku dniach lineją do stadium L4. Migrujące komórki układu odpornościowego żywiciela tworzą wokół larwy granulomę. W 8 dniu po zarażeniu nicienie wychodzą na powierzchnię nabłonka jelitowego i dojrzewają do form dorosłych. Dorosłe samce i samice kopulują, następnie samice składają jaja, które są uwalniane do środowiska zewnętrznego wraz z kałem myszy. Z jaj wydostają się larwy L1, które po dwóch liniach osiągają stadium w larwy L3 – formy inwazyjnej pasożyta (Ryc. 2.).

W odpowiedzi na przewlekłą inwazję nicienia zwiększa się populacja alternatywnie aktywnowanych makrofaów a także produkcja przeciwciał klasy IgG i IgE (Reynolds et al., 2012). Interakcja pomiędzy nicieniem i żywicielem prowadzi do aktywacji limfocytów Th2 związanych z odpowiedzią przeciwpasożytniczą oraz T regulatorowych odpowiedzialnych za rozwinięcie tolerancji. Aktywność wymienionych populacji komórek wiąże się ze zwiększoną produkcją cytokin IL-4, IL-10 oraz TGF- β (Finlay i wsp., 2014). Zdolność pasożyta do utrzymania się w żywicielu przez miesiące a nawet lata, zależy przede wszystkim od związków o aktywności immunomodulacyjnej wydzielanych przez pasożyta (Hewitson i wsp., 2009). Substancje te są celem wielu badań nad lekami o aktywności przeciwpasożytniczej (Harnett i Harnett 2009). Antygeny wydzielniczo-wydalnicze *H. polygyrus* mogą modulować odpowiedź układu odpornościowego żywiciela na wiele sposobów. Wykazano, że związki wydzielane przez pasożyta mogą hamować aktywację komórek dendrytycznych (Segura i wsp., 2007; Massacand i wsp., 2009) oraz aktywować limfocyty T regulatorowe (Grainger i wsp., 2010). W celu poznania związków produkowanych przez nicienia, przeprowadzono analizy proteomiczne i zastosowano technologie z wykorzystaniem sekwencjonowania nowej generacji, które umożliwiły identyfikację



Ryc. 3. Porównanie występowania przypadków zachorowań na schorzenia autoimmunizacyjne i zarażeń helmintami

setek białek wchodzących w skład antygeny wydzielniczo-wydalniczego *H. polygyrus* (Hewitson i wsp., 2011; Moreno i wsp., 2011; Hewitson i wsp., 2013).

Właściwości terapeutyczne helmintów

Rozwój medycyny w XX. w znacznym stopniu doprowadził do zmniejszenia liczby przypadków zarażeń helmintami, w szczególności na terenie krajów rozwiniętych, jednocześnie zaobserwowano wzrost częstości występowania chorób autoimmunizacyjnych i alergii (Ryc. 3). Badacze powiązali te dwa zjawiska ze sobą i próbują wyjaśnić je za pomocą tzw. „Hipotezy higieny”. Koncepcja ta potwierdzona wynikami badań epidemiologicznych wskazuje, że przestrzeganie zasad higieny i lepsze warunki sanitarne oraz ograniczenie kontaktu z patogenami, w tym wielokomórkowymi pasożytami, może przyczynić się do zaburzenia homeostazy immunologicznej (Okada i wsp., 2010). Zachwianie równo-

wagi może prowadzić do rozwoju chronicznego stanu zapalnego towarzyszącego wielu chorobom cywilizacyjnym, w tym schorzeń o podłożu autoimmunizacyjnym i alergii. W wyniku długotrwałej ewolucyjnie „współpracy” pasożyta z jego żywicielem, obok patologicznych skutków zarażenia, można zaobserwować wpływ helmintów na utrzymanie homeostazy immunologicznej. Dlatego wydaje się, że odtworzenie pierwotnego biomu towarzyszącego człowiekowi z wykorzystaniem pasożytniczych robaków lub ich produktów może przywrócić równowagę odpowiedzi odpornościowej. Co więcej ochrona przed rozwojem nadmiernej reakcji zapalnej stanowi atrakcyjną opcję terapeutyczną chorób autoimmunizacyjnych. W wyniku zarażenia myszy wspomnianym już nicieniem *H. polygyrus* obserwowano cofanie się objawów takich chorób jak wrzodziejące zapalenie jelita grubego (Elliott i wsp., 2004; Sutton i wsp., 2008; Donskow-Łysoniewska i wsp., 2012a), cukrzycy 1 typu (Saunders i wsp., 2007; Liu i wsp., 2009), reuma-

toidalnego zapalenia stawów (Salinas-Carmona i wsp., 2009) a także eksperymentalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia – zwierzęcego modelu stwardnienia rozsianego (Donskow-Lysoniewska i wsp., 2012b). Dotychczas przeprowadzono także badania kliniczne z udziałem pacjentów cierpiących na wrzodziejącą zapalenie jelita grubego i chorobę Leśniowskiego-Crohna, należące do grupy schorzeń nazywanych nieswoistymi zapaleniami jelit. Pacjenci w ramach terapii zostali zarażeni nicieniami: włosogłówką świnią (*Trichuris suis*) lub tęgoryjcem amerykańskim (*Necator americanus*). Zastosowana terapia skutkowała znaczną poprawą stanu zdrowia chorych (Summers i wsp., 2005; Croese i wsp., 2006; Sandborn i wsp., 2013) jednak mechanizm cofania się objawów pozostaje nieznanym (Hembley, 2015). Mimo obiecujących wyników helminoterapia wywołuje wiele kontrowersji, dlatego też wydaje się, że wykorzystanie czynników pasożytniczych w leczeniu chorób o podłożu autoimmunizacyjnym jest lepszą alternatywą dla czynnej inwazji po zarażeniu pacjentów pasożytami.

Praca powstała w wyniku realizacji projektu badawczego o nr 2017/25/N/NZ6/01523 i 2013/09/B/NZ6/00653 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki

Literatura

- Adjobimey T, Hoerauf A (2010). Induction of immunoglobulin G4 in human filariasis: an indicator of immunoregulation. *Ann Trop Med Parasitol*. 104:455–464.
- Allen JE, Lawrence RA, Maizels RM (1996). APC from mice harboring the filarial nematode, *Brugia malayi*, prevent cellular proliferation but not cytokine production. *Int Immunol*. 8:143–151.
- Boros DL (1989). Immunopathology of *Schistosoma mansoni* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2(3): 250–269.
- Brunetti E, White AC Jr (2012). Cestode infestations: hydatid disease and cysticercosis. *Infect Dis Clin North Am*. 26:421–435. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2012.02.001>.
- Colley DG, LoVerde PT, Savioli L (2001). Medical helminthology in the 21st century. *Science* 293:1437–1438.
- Croese J, O'Neil J, Masson J, Cooke S, Melrose W, Pritchard D, Speare R. (2006). A proof of concept study establishing *Necator americanus* in Crohn's patients and reservoir donors. *Gut*. 55(1), 136–137. <http://doi.org/10.1136/gut.2005.079129>.
- Díaz A, Casaravilla C, Allen JE, Sim RB, Ferreira AM (2011). Understanding the laminated layer of larval *Echinococcus*. *II. Immunology Trends Parasitol*. 27:264–273. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2011.01.008>.
- Dissous C, Capron A (1995). Convergent evolution of tropomyosin epitopes. *Parasitol Today*. 11:45–46.
- Donskow-Lysoniewska K, Krawczak K, Doligalska M (2012). *Heligmosomoides polygyrus*: EAE remission is correlated with different systemic cytokine profiles provoked by L4 and adult nematodes. *Exp Parasitol*. 132:243–248. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exppara.2012.07.009>.
- Donskow-Lysoniewska K, Majewski P, Brodaczewski K, Jozwicka K, Doligalska M (2012). *Heligmosomoides polygyrus* fourth stages induce protection against DSS induced colitis and change opioid expression in the intestine. *Parasite Immunol*. 34:536–546 a.
- Elliott DE, Setiawan T, Metwali A, Blum A, Urban JF Jr, Weinstock JV (2004). *Heligmosomoides polygyrus* inhibits established colitis in IL-10-deficient mice. *Eur J Immunol*. 34:2690–2698.
- Finlay CM, Walsh KP, Mills KH, (2014). Induction of regulatory cells by helminth parasites: exploitation for the treatment of inflammatory diseases. *Immunol Rev*. 259:206–30. DOI: 10.1111/imr.12164.
- Gomez-Escobar N, Gregory WF, Maizels RM (2000). Identification of tgh-2, a filarial nematode homolog of *Caenorhabditis elegans* daf-7 and human transforming growth factor expressed in microfilarial and adult stages of *Brugia malayi*. *Infect Immun*. 68:6402–6410.
- Gouy de Bellocq J, Ferte H, Depaquit J, Justine JL, Tillier A, Durette-Desset MC (2001). Phylogeny of the *Trichostrongylina* (Nematoda) inferred from 28S rDNA sequences. *Mol Phylogenet Evol*. 19:430–442.
- Grainger JR, Smith KA, Hewitson JP, McSorley HJ, Harcus Y, Filbey KJ, Finney CAM, Greenwood EJD, Knox DP, Wilson MS, Belkaid Y, Rudensky AY, Maizels RM (2010). Helminth secretions induce de novo T cell Foxp3 expression and regulatory function through the TGF- β pathway. *J Exp Med*. 207:2331–2341.
- Harnett W, Harnett MM (2010). Helminth-derived immunomodulators: can understanding the worm produce the pill? *Nat Rev Immunol*. 10:278–284.
- Helmby H (2015). Human helminth therapy to treat inflammatory disorders - where do we stand? *BMC Immunol*. 16:12. DOI: 10.1186/s12865-015-0074-3.
- Hewitson JP, Grainger JR, Maizels RM (2009). Helminth immunoregulation: the role of parasite secreted proteins in modulating host immunity. *Mol Biochem Parasitol*. 167:1–11.
- Hewitson JP, Harcus Y, Murray J, van Agtmaal M, Filbey KJ, Grainger JR, Bridgett S, Blaxter ML, Ashton PD, Ashford DA, Curwen RS, Wilson RA, Dowle AA, Maizels RM (2011). Proteomic analysis of secretory products from the model gastrointestinal nematode *Heligmosomoides polygyrus* reveals dominance of Venom Allergen-Like (VAL) proteins. *Journal of Proteomics*. 74:1573–1594.
- Hewitson JP, Ivens AC, Harcus Y, Filbey KJ, McSorley HJ, Murray J, Bridgett S, Ashford D, Dowle AA, Maizels RM (2013). Secretion of protective antigens by tissue-stage nematode larvae revealed by proteomic analysis and vaccination-induced sterile immunity. *PLoS Pathogens*. 2013;9(8):e1003492. doi:10.1371/journal.ppat.1003492.
- Hussain R, Grögl M, Ottesen EA (1987). IgG antibody subclasses in human filariasis. Differential subclass recognition of parasite antigens correlates with different clinical manifestations of infection. *J Immunol*. 139:2794–2798.
- Klotz C, Ziegler T, Figueiredo AS, Rausch S, Hepworth MR, Obsivac N, Sers C, Lang R, Hammerstein P, Lucius R, Hartmann S (2011). A helminth immunomodulator exploits host signaling events to regulate cytokine production in macrophages. *PLoS Pathog*. 7 DOI:10.1371/journal.ppat.1001248.
- Kurniawan A, Yazdanbakhsh M, van Ree R, Aalberse R, Selkirk ME, Partono F, Maizels RM (1993). Differential expression of IgE and IgG4 specific antibody responses in asymptomatic and chronic human filariasis. *J Immunol*. 150:3941–3950.
- Liu Q, Sundar K, Mishra PK, Mousavi G, Liu Z, Gayda A, Alem F, Lagunoff D, Bleich D, Gause WD (2009). Helminth infection can reduce insulinitis and type 1 diabetes through CD25- and IL-10- independent mechanisms. *Infect Immun*. 77:5347–58 DOI:10.1128/IAI.01170-08.
- MacDonald AS, Araujo MI, Pearce EJ (2002). Immunology of parasitic helminth infections. *Infect Immun*. 70(2): 427–433.
- Maizels RM, Kurniawan-Atmadja A (2002). Variation and polymorphism in helminth parasites. *Parasitology*. 125:S25–37.
- Massacand JC, Stettler RC, Meier R, Humphreys NE, Grecis RK, Marsland BJ, Harris NL (2009). Helminth products bypass the need for TSLP in Th2 immune responses by directly modulating dendritic cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106:13968–13973.
- Mishra R, Panda SK, Sahoo PK, Satapathy AK (2017). Increased Fas ligand expression of peripheral B-1 cells correlated with CD4+ T cell apoptosis in filarial infected patients. *Parasite Immunol*. 39:e12421 DOI: 10.1111/pim.12421.
- Monroy FG, Enriquez FJ (1992). *Heligmosomoides polygyrus*: a model for chronic gastrointestinal helminthiasis. *Parasitol Today*. 8:49–54.
- Moreno Y, Gros PP, Tam M, Segura M, Valanparambil R, Geary TG,

- Stevenson MM (2011). Proteomic analysis of excretory secretory products of *Heligmosomoides polygyrus* assessed with next-generation sequencing transcriptomic information. *PLoS Negl Trop Dis.* 5:e1370.
- Nono J K, Pletinckx K, Lutz MB, Brehm K (2012). Excretory/secretory-products of *Echinococcus multilocularis* larvae induce apoptosis and tolerogenic properties in dendritic cells in vitro. *PLoS Negl Trop Dis.* 6:e1516. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001516.
- Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF (2010). The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol.* 160(1):1-9. doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04139.x.
- Ravindran B, Satapathy AK, Sahoo PK (1994). Bancroftian filariasis - differential reactivity of antisheath antibodies in microfilariae carriers. *Parasite Immuno.* 16:321-323.
- Reynolds L, Filbey KJ, Maizels RL (2012). Immunity to the model intestinal helminth parasite *Heligmosomoides polygyrus*. *Semin Immunopathol.* 34(6):829-846.
- Salinas-Carmona MC, de la Cruz-Galicia G, Perez-Rivera I, Solis-Soto, JM, Segoviano-Ramirez JC, Vazquez AV, Garza MA (2009). Spontaneous arthritis in MRL/ lpr mice is aggravated by *Staphylococcus aureus* and ameliorated by *Nippostrongylus brasiliensis* infections. *Autoimmunity.* 42:25-32. DOI:10.1080/08916930802228290.
- Sandborn WJ, Elliott DE, Weinstock J, Summers RW, Landry-Wheeler A, Silver N, Harnett MD, Hanauer SB (2013). Randomised clinical trial: the safety and tolerability of *Trichuris suis* ova in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 38:255-263.
- Satoguina JS, Adjobimey T, Arndts K, Hoch J, Oldenburg J, Layland LE, Hoerauf A (2008). Tr1 and naturally occurring regulatory T cells induce IgG4 in B cells through GITR/GITR-L interaction, IL-10 and TGF- β . *Eur J Immunol.* 38:3101-3113.
- Saunders KA, Raine T, Cooke A, Lawrence CE (2007). Inhibition of autoimmune type 1 diabetes by gastrointestinal helminth infection. *Infect Immun.* 75:397-407. DOI:10.1128/IAI.00664-06.
- Segura M, Su Z, Piccirillo C, Stevenson MM (2007). Impairment of dendritic cell function by excretory-secretory products: a potential mechanism for nematode-induced immunosuppression. *Eur J Immunol.* 37:1887-1904.
- Serradell MC, Guasconi L, Masih DT (2009). Involvement of a mitochondrial pathway and key role of hydrogen peroxide during eosinophil apoptosis induced by excretory-secretory products from *Fasciola hepatica*. *Mol Biochem Parasitol.* 163, 95-106. doi: 10.1016/j.molbiopara.2008.10.005.
- Shoemaker CB, Ramachandran H, Landa A, dos Reis MG, Stein LD (1992). Alternative splicing of the *Schistosoma mansoni* gene encoding a homologue of epidermal growth factor receptor. *Mol Biochem Parasitol.* 53:17-32.
- Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, Thompson RA, Weinstock JV (2005). *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 128:825-832.
- Sutton TL, Zhao A, Madden KB, Elfrey JE, Tuft BA, Sullivan CA, Urban JF Jr (2008). Antiinflammatory mechanisms of enteric *Heligmosomoides polygyrus* infection against trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in a murine model. *Infect Immun.* 76:4772-4782.
- Vermeire JJ, Cho Y, Lolis E, Bucala R, Cappello M (2008). Orthologs of macrophage migration inhibitory factor from parasitic nematodes. *Trends in Parasitology.* 24(8):355-363 DOI: 10.1128/IAI.00744-07.

Helminths as masters of modulation of host immune system

Marta Maruszewska-Cheruiyot, Katarzyna Donskow-Łysoniewska, Maria Doligalska

Parasitic disorders including helminthiasis as well as bacterial and viruses are significant epidemiological problem all over the world. Helminth success depends on ability to survive long in the host organism, as a result of immunological response modulation. Parasitic worms use many strategies, which protect them against immunological system attack. Helminths avoid, inhibit and change reaction process, then the defense becomes weak hence result in parasite tolerance. These features make helminths and their excretory-secretory products useful in new autoimmune diseases and allergy therapies.

Key words: Helminths, immunomodulation, immune system, *Heligmosomoides polygyrus*