

Regulacja immunologiczna w zarażeniach helmintami: ochrona przed alergią^{*)}

JUSTYNA RZEPECKA, MARIA DOLIGALSKA

Zakład Parazytologii Instytutu Zoologii Wydziału Biologii UW, ul. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa

Rzepecka J., Doligalska M.

Immune regulation during chronic nematode infections: protection from allergy

Summary

There has been a worldwide increase in the prevalence of allergy. Parasite infections may have a varied influence on the outcome of allergic reactions. Of particular interest is the possibility that helminth infections may lessen the intensity of allergy symptoms. This may occur due to the immune regulatory network evoked by helminths decreasing allergy through the action of regulatory T lymphocytes and cytokines such as IL-10 and TGF- β . The authors of the article discuss the latest research results in this field as well as laboratory studies describing the phenomena. The article also describes multiple mechanisms which may be utilized by helminths to mediate the suppression of allergy, and which involve regulatory lymphocytes and cytokines, helminthic molecules and polyclonal IgE.

Keywords: allergy, helminths

Szybki postęp ekonomiczny w krajach rozwiniętych zmienia standardy życia i przyczynia się do modyfikacji środowiska naturalnego. Niestety, wraz z poprawą warunków higienicznych, obserwuje się zwiększoną podatność ludzi na choroby spowodowane niektórymi czynnikami środowiskowymi. Patogeneza tych chorób wynika z nadmiernej lub niekontrolowanej odpowiedzi immunologicznej układu odpornościowego. Obecnie co piąty człowiek wykazuje kliniczne objawy nadwrażliwości, a liczba alergików na świecie co dekadę zwiększa się o ok. 50% (14). Tak gwałtowne zmiany epidemiologiczne sugerują, że zjawisko to jest uwarunkowane również przez inne czynniki niż tylko genetyczne. Problem ten stał się tematem szerokiej dyskusji epidemiologów i immunologów, a także został podjęty przez parazytologów w latach 90. ubiegłego wieku. W myśl „hipotezy higieny” (20), prawdopodobieństwo wystąpienia alergii wykazuje związek z liczbą i rodzajem zakażeń lub zarażeń przebytych w ciągu życia, szczególnie w okresie wczesnego dzieciństwa, kiedy to kształtują się ważne funkcje układu immunologicznego. Antagonistyczny wpływ chorób zakaźnych na rozwój alergii był początkowo tłumaczony w kontekście odpowiedzi immunologicznej regulowanej przez dwie przeciwstawne ścieżki odpowiedzi immunologicznej – Th1, indukowanej przez patogenne mikroorganizmy i Th2, warunkującej pojawienie się reakcji alergicznej. Obecnie coraz więcej danych wskazuje, że hamowanie alergii odbywa się poprzez aktywację limfocytów regulatorowych

i włączanie cytokinowej „sieci regulacyjnej” (16). Jako przyczynę wzmożonej zachorowalności na alergię, obok nielicznych infekcji wirusowych i bakteryjnych, podaje się coraz rzadsze zarażenia helmintami (30).

Helminy

Pasożytnicze helminty to wielokomórkowe zwierzęta wywodzące się od wolno żyjących *Metazoa*. Zwyczajowo zalicza się do nich płazińce (*Platyhelminthes*) i nicienie (*Nematoda*), których linie ewolucyjne rozdzieliły się przed 600 milionami lat. W obrębie tych odlegle spokrewnionych taksonów poszczególne gatunki pasożytów wykształciły szereg strategii umożliwiających im zarażanie i zasiedlanie różnych tkanek w żywicielu. Wspólną cechą zarażeń helmintami jest, że układ odpornościowy ssaków odpowiada na nie w sposób stereotypowy, mobilizując przede wszystkim limfocyty pomocnicze subpopulacji Th2. W odpowiedzi przeciw-pasożytniczej biorą udział także eozynofile, komórki tuczne i bazofile, tak charakterystyczne dla reakcji nadwrażliwości typu wczesnego (11).

Dojrzałe limfocyty T po opuszczeniu grasicy różnicują się pod wpływem długotrwałej stymulacji antygenem w limfocyty subpopulacji Th1 i Th2, które wydzielają odmienne cytokiny (17). Limfocyty Th1 produkują IFN- γ , limfotoksynę i IL-2, stymulują produkcję IgG2a oraz wspomagają odpowiedź typu komórkowego. Limfocyty Th2 produkują IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 i IL-13 i stymulują naciek komórek tucznych i eozynofiliów oraz syntezę przeciwciał klasy IgG1 i IgE. W aspekcie funkcjonowania układu odpornościowego istotna jest wza-

^{*)} Opracowanie wykonane w ramach projektu badawczego KBN 3 P04C 101 25 i badań własnych UW 501/68-1680/49.

jemna regulacja aktywności limfocytów Th1 i Th2. Na przykład, IL-12 produkowana przez limfocyty Th1 hamuje aktywność limfocytów Th2, a z kolei IL-4 może obniżać odpowiedź typu komórkowego, wspomaganą przez limfocyty Th1. Antygeny helmintów silnie i wybiórczo aktywują limfocyty pomocnicze Th2. Obecnie bardzo intensywnie poszukuje się substancji pochodzenia pasożytniczego wzbudzających tę ścieżkę swoistej odpowiedzi immunologicznej. Właściwość taką posiadają m.in. białko lub białka wydzielane przez nicienia jelitowego *Nippostrongylus brasiliensis* modyfikowane resztami cukrowymi (13).

Dokładny i uniwersalny mechanizm obronny w zarażeniach helmintami, zarówno u ludzi, jak i u zwierząt nie jest poznany. Uważa się, że tylko niektóre komponenty odpowiedzi Th2 biorą udział w zwalczaniu poszczególnych gatunków helmintów oraz ich stadiów rozwojowych. Dotychczas najlepiej poznano mechanizm obronny doprowadzający do usunięcia nicieni żołądkowo-jelitowych z przewodu pokarmowego żywiciela. Podczas tej reakcji obronnej IL-3 i IL-9 regulują funkcje komórek tucznych, IL-4R i IL-13 stymulują mięśnie gładkie jelita do skurczów, a IL-13 powoduje zwiększone wydzielanie śluzu przez komórki śluzowe jelita. Wzrost przepuszczalności nabłonka w jelicie, zahamowanie absorpcji glukozy zależne od jonów wapnia i zwiększona kurczliwość mięśni gładkich jelita tworzą środowisko niesprzyjające zasiedlaniu jelita przez nicienie i przyspieszają proces ich usuwania (23).

Helminty ewoluowały ze swymi żywicielami i większość pasożytów zdołała dopasować się molekularnie do swych żywicieli. Wyrazem tego są mechanizmy regulacyjne i hamujące odpowiedź obronną. Czas przeżycia pasożyta jest wydłużony pomimo silnej antygenowości helmintów. Dzięki mechanizmom regulacyjnym żywiciel jest chroniony przed niszczącą go patologią pojawiającą się pod wpływem ciągłej stymulacji układu odpornościowego antygenami pasożyta.

Helminty zarażają obecnie dwie trzecie populacji ludzkiej i występują powszechnie w otoczeniu człowieka od tysięcy lat. Osłabiają w istotny sposób kondycję fizyczną i intelektualną dzieci i osób dorosłych. Potrzeba opracowania skutecznych metod ich zwalczania jest zatem oczywista, jednakże w świetle danych epidemiologicznych i doświadczalnych wydaje się, że helminty mogą mieć również wpływ na prawidłowe funkcjonowanie układu odpornościowego, osłabiając nadmierne reakcje immunologiczne. Od niedawna prowadzi się próby leczenia alergików, zarażając ich helmintami (8).

Alergie

Choroby alergiczne, takie jak katar sienny, astma czy atopowe zapalenie skóry wprawdzie mają odmienny obraz kliniczny, ale wynikają z podobnych mechanizmów immunologicznych. Są one regulowane przez limfocyty CD4+ Th2, które wydzielają niezbędne do przebiegu reakcji alergicznych cytokiny: IL-4, IL-5 i IL-13.

Astma, choroba objawiająca się stanem zapalnym w dolnych drogach oddechowych, charakteryzuje się

wzrostem aktywności czynników wydzielanych przez limfocyty Th2. W mysim modelu astmy stan zapalny płuc rozwija się tylko po transferze specyficznych wobec alergenu limfocytów subpopulacji Th2, a nie Th1. Podatność osób na astmę, podobnie jak atopia i oporność na zarażenie glistą ludzką, *Ascaris lumbricoides*, jest związana ze zmiennością w obrębie genu kodującego cytokiny IL-4, IL-5 i IL-13 (19). IL-4 pełni kluczową rolę w alergii, gdyż aktywuje limfocyty Th2, reguluje syntezę IgE i migrację eozynofiliów do tkanek oraz moduluje aktywność komórek tucznych. Również IL-5 i IL-13 odgrywają rolę w alergii i chociaż nie wzbudzają specyficznej odpowiedzi na alergen, to są odpowiedzialne za przebieg reakcji zapalnej w tkance.

Symptomy alergii mogą być hamowane przy użyciu leków przeciwhistaminowych, przejściowo blokujących uwalnianie mediatorów stanu zapalnego, a także za pomocą glikokortykosteroidów hamujących odpowiedź limfocytów T i B. W leczeniu alergii stosuje się również odczulanie, czyli immunoterapię alergenem. W przebiegu tej kuracji obserwuje się zmiany wielu parametrów immunologicznych, w tym tzw. dewiację immunologiczną. Towarzyszy jej intensywna aktywacja limfocytów T regulatorowych, co zapobiega rozwojowi odpowiedzi limfocytów Th2, specyficznych wobec alergenu (24).

Helminty i alergie

Zarażenia helmintami mogą zarówno indukować, nasilać, jak i hamować procesy alergiczne. Zależy to od cech reakcji wzbudzanych przez pasożyty, statusu immunologicznego żywiciela oraz od uwarunkowań środowiskowych i epidemiologicznych na danym terenie. W przebiegu zarażeń helmintów można wyróżnić dwie fazy, które charakteryzują się odmiennym nasileniem odpowiedzi immunologicznej. Faza ostra rozwija się na początku zarażenia u wszystkich żywicieli. Związana jest z silną odpowiedzią układu odpornościowego i często doprowadza do uśmiercenia lub usunięcia pasożyta. Zarażenie przechodzi w fazę przewlekłą, jeżeli pasożyt zaadaptuje się, co związane jest z długotrwałym unikaniem skutków reakcji układu odpornościowego. Sprzyja temu ewolucyjne dopasowanie układu pasożyt-żywiciel (4).

Faza ostra zarażenia charakteryzuje się wzmożoną aktywnością limfocytów Th2, która zarówno w swoistych – dopasowanych, jak i nieswoistych – niedopasowanych układach pasożyt-żywiciel, może wzbudzać lub nasilać mechanizmy alergiczne. Stadia inwazyjne przywry ptasiej *Trichobilharzia spp.* często penetrują skórę żywicieli niespecyficznych, do których należy np. człowiek i powodują silny stan zapalny (*dermatitis*) przy pierwszym i powtórnym zarażeniu. Larwy nicienia *Anisakis spp.* dostają się do przewodu pokarmowego człowieka po konsumpcji surowej ryby. Drażą one ścianę jelita, wywołując naciek eozynofiliów, perforację narządu i silną reakcję alergiczną. Uśmiercone larwy tego pasożyta również przyczyniają się do alergii pokarmowych, występujących w wyniku reakcji krzyżowych

między antygenami *Anisakis spp.* i innych gatunków nicieni. Larwy *Toxocara canis*, pasożyta specyficznego psów, u żywicieli przypadkowych, np. u człowieka i myszy doświadczalnych wywołują zmiany w płucach podobne do stwierdzanych podczas astmy (24).

Liczne badania przeprowadzone najpierw wśród populacji ludzkiej, a następnie z użyciem dobrze poznanych modeli doświadczalnych dowiodły, że zarażenia helmintami mogą obniżać reakcje alergiczne. Wśród pierwszych doniesień na ten temat znalazły się wyniki badań van den Biggelaar i wsp. (25). Autorzy ci stwierdzili, że dzieci zarażone przywrą krwi *Schistosoma haematobium*, pomimo wysokiego miana przeciwciał specyficznych wobec alergenu, wykazują obniżony odczyn alergiczny w próbach skórnych. Dodatkowo, u zarażonych dzieci wykryto duże stężenia IL-10 w krwi, a poziom tej cytokiny negatywnie korelował z dodatnim wynikiem próby skórnej. Podobnie w innych badaniach epidemiologicznych, u pacjentów zarażonych nicieniami, kliniczne objawy alergii dolnych dróg oddechowych na alergen roztocza kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus* nie występowały lub były mniej nasilone (26). Dzieci z długotrwałym zarażeniem *A. lumbricoides* i *Ancylostoma duodenale* wykazywały słabszy odczyn alergiczny w testach skórnych (5).

Badania z użyciem modeli doświadczalnych pozwoliły szczegółowo badać ten fenomen. Zarażenie *Heligmosomoides polygyrus* myszy BALB/c jest doskonałym modelem do badań zjawisk immunoregulacji, ponieważ myszy są żywicielem specyficznym dla tego pasożyta, a zarażenie ma charakter chroniczny (6). Bashir i wsp. (3) wykazali, że odpowiedź immunologiczna na alergen orzeszków ziemnych jest zahamowana u myszy zarażonych tym nicieniem. W doświadczeniu stwierdzono zmniejszenie poziomu specyficznych wobec alergenu przeciwciał IgE oraz zmniejszenie stężenia IL-13 w surowicy zarażonych myszy. Natomiast podanie uczulonym, a jednocześnie zarażonym zwierzętom przeciwciał neutralizujących biologiczną aktywność IL-10 spowodowało wystąpienie reakcji immunologicznej na alergen o podobnym nasileniu jak u myszy niezarażonych. Wohlleben i wsp. (29) zaobserwowali hamowanie nacieku eozynofików do płuc i mniejsze stężenie eotaksyny, czynnika chemotaktycznego dla tych komórek, po indukcji alergenem u myszy będących w późnym okresie, ale nie w fazie ostrej zarażenia nicieniem jelitowym *N. brasiliensis*. U myszy zarażonych węgorkiem jelitowym, *Strongyloides stercoralis*, odpowiedź immunologiczna na alergen również cechowała się zmniejszeniem poziomu eotaksyny w płucach i obniżeniem specyficznej wobec alergenu odpowiedzi IgE (26).

Sposoby osłabiania reakcji alergicznych przez helminty

Helminty wykorzystują wiele mechanizmów, aby kontrolować procesy obronne żywiciela związane z aktywnością limfocytów Th2. Niejako przy okazji, regulacji tej podlegają również mechanizmy immunologiczne warunkujące alergię. Ten dobroczynny wpływ helmintów

jest uwarunkowany przede wszystkim aktywnością limfocytów regulatorowych (16). Limfocyty te posiadają właściwości supresyjne, tzn. blokują aktywację i funkcje innych limfocytów T (1). Wywodzące się z grasicy Treg o fenotypie CD4+CD25+ zwane są naturalnie występującymi. Stanowią ok. 10% wszystkich limfocytów CD4+ w krwi zdrowego człowieka i chronią przed chorobami autoimmunologicznymi, indukując tolerancję immunologiczną. Na ich powierzchni występują następujące receptory: łańcuch α receptora IL-2 (IL-2R) CD25, GITR (glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor family-related gene) i CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4). W obwodowej tkance limfatycznej Treg mogą być również indukowane z dziewiczych limfocytów T lub z grasiczych limfocytów regulatorowych po stymulacji obcymi antygenami prezentowanymi przez komórki dendrytyczne wydzielające IL-10. Limfocyty Treg mogą regulować odpowiedź immunologiczną przez bezpośredni kontakt z innymi komórkami układu odpornościowego lub pośrednio, poprzez cytokiny IL-10 i TGF- β (15). Interelukina 10 zmniejsza zdolność komórek tucznych do produkcji cytokin prozapalnych, obniża aktywność eozynofików i wydzielanie IL-5 przez limfocyty Th0 i Th2. Cytokina ta obniża ekspresję ϵ transkrypty i produkcję IgE, natomiast zwiększa ekspresję transkrypty $\gamma 4$ i produkcję IgG4.

TGF- β hamuje odpowiedź limfocytów Th1 i Th2 poprzez obniżenie ekspresji czynników transkrypcyjnych odpowiedzialnych za ich różnicowanie: T-bet i GATA-3, kolejno. Hamuje również proliferację limfocytów CD4+ i CD8+ uniemożliwiając im wejście z fazy G0 w cykl komórkowy i przechodzenie w następujące po sobie rundy podziałów. Różne izoformy tego czynnika zmniejszają ekspresję receptorów Fc ϵ RI na ludzkich i mysich komórkach tucznych oraz hamują aktywację tych komórek zależną od IgE.

Aktywność limfocytów Treg może przyczyniać się do wydłużenia fazy przewlekłej zarażenia pasożytami oraz osłabiać szkodliwą dla żywiciela nadmierną odpowiedź immunologiczną skierowaną przeciw patogenom. U myszy zarażonych *Schistosoma mansoni* limfocyty T posiadające marker CD25+ są głównym źródłem IL-10, która hamuje zmiany patologiczne w wątrobie powstałe na skutek nadmiernej reakcji immunologicznej wobec antygenów jaj pasożyta (12). Neutralizacja IL-10 i TGF- β w hodowlach ludzkich limfocytów z krwi obwodowej znosiła obserwowany w czasie zarażenia *Onchocerca volvulus* brak wrażliwości limfocytów T na stymulację antygenami pasożyta (5). Po raz pierwszy również od pacjentów zarażonych *O. volvulus* wykazujących zahamowaną reaktywność limfocytów T wyizolowano klony limfocytów Treg specyficzne wobec antygenów pasożyta (7). Komórki te produkowały duże ilości IL-10 i TGF- β natomiast nie wydzielaly IL-2. Neutralizacja TGF- β w czasie zarażenia *H. polygyrus* znosiła wzbudzaną przez nicienia obwodową immunosupresję i obniżyła produkcję jaj pasożyta oraz przyspieszyła usuwanie go z jelita myszy (9). Pojawienie się

alergii jest ściśle zdeterminowane przez aktywność limfocytów Treg. Osobnicy zdrowi i alergiczni charakteryzują się swoistymi proporcjami pomiędzy liczbą i aktywnością specyficzną wobec alergenu limfocytów Treg i Th2 (2). Pacjenci z objawami alergii posiadają limfocyty Treg, które mają obniżoną zdolność supresjonowania odpowiedzi limfocytów T aktywowanych alergenem. Badania na modelach doświadczalnych potwierdziły udział tej subpopulacji komórek w hamowaniu alergii. Limfocyty T CD4⁺ indukowane do większej produkcji IL-10 i TGF- β hamowały stan zapalny i nadwrażliwość w płucach po podaniu alergenu (17). Ostatnio wykazano, że przeniesienie komórek o fenotypie CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ indukowanych w czasie zarażenia *H. polygyrus* do alergicznych myszy biorców hamuje stan zapalny w płucach (28).

Hipoteza blokujących IgE była pierwszą próbą wytłumaczenia hamowania alergii pod wpływem zarażeń helmintami i zakładała udział poliklonalnych IgE. W myśl teorii przeciwciała te mogłyby wysycić receptory Fc ϵ RI na komórkach tucznych i blokować wiązanie specyficznych IgE skierowanych zarówno przeciw antygenom pasożyta, jak i alergenom środowiskowym. Mechanizm taki mógłby zatem potencjalnie hamować degranulację komórek tucznych. Pewne badania epidemiologiczne wykazały, że wysoki poziom poliklonalnych IgE w surowicy pacjentów korelował z ochronnym wpływem helmintów na alergię (29). Zależności te jednak nie są tak jednoznaczne. Obecnie szczegółowe badania wykazują, że chociaż helminty stymulują produkcję niespecyficznych IgE, to przeciwciała te nie odgrywają roli w osłabianiu reakcji alergicznych u myszy i u ludzi (18).

Obniżenie odpowiedzi immunologicznej organizmu przy wzmożonej ekspozycji na rozmaite antygeny można tłumaczyć w kategorii homeostazy fizjologicznej. Brak wysokiej reaktywności układu odpornościowego wynika zapewne z jego ograniczonej pojemności funkcjonalnej. W przypadku współwystępowania kilku czynników wzbudzających procesy immunologiczne, układ nie jest w stanie efektywnie kontrolować ich przebiegu. Pojawiające się kompetycja lub podzielność reakcji może przyczyniać się do osłabienia objawów alergii, gdy towarzyszą im zarażenia helmintów. Szczegółowe wyjaśnienie mechanizmów regulacji i kompetycji immunologicznej w warunkach naśladujących naturalny stan reaktywności układu odpornościowego będzie miało istotne znaczenie w kontrolowaniu chorób zapalnych i nie może być pominięte w opracowywaniu szczepionek zarówno u człowieka, jak i zwierząt hodowlanych.

Piśmiennictwo

- Akdis M., Blaser K., Akdis C. A.: T regulatory cell in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005, 116, 961-968.
- Akdis M., Verhagen J., Taylor A., Karamloo F., Karagiannidis C., Cramer R., Thunberg S., Deniz G., Valenta R., Fiebig H., Kegel C., Disch R., Schmidt-Weber C. B., Blaser K., Akdis C. A.: Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J. Exp. Med.* 2004, 11, 1567-1575.
- Bashir M. E., Andersen P., Fuss I. J., Shi H. N., Nagler-Anderson C.: An enteric helminth infection protects against an allergic response to dietary antigen. *J. Immunol.* 2002, 15, 3284-3292.

- Cooper P. J.: Can intestinal helminth infections (geohelminths) affect the development and expression of asthma and allergic disease? *Clin. Exp. Immunol.* 2002, 128, 398-404.
- Cooper P. J., Mancero T., Espinel M., Sandoval C., Lovato R., Guderian R. H., Nutman T. B.: Early human infection with *Onchocerca volvulus* is associated with an enhanced parasite-specific cellular immune response. *J. Infect. Dis.* 2001, 183, 1662-1668.
- Cywińska A., Baś M., Schollenberger A.: *Heligmosomoides polygyrus* infection in mice – a model for intestinal nematode parasitosis. *Medycyna Wet.* 2004, 60, 673-784.
- Doetze A., Satoguina J., Burchard G., Rau T., Loliger C., Fleischer B., Hoerauf A.: Antigen-specific cellular hyporesponsiveness in a chronic human helminth infection is mediated by T(h)3/T(r)1-type cytokines IL-10 and transforming growth factor-beta but not by a T(h)1 to T(h)2 shift. *Int. Immunol.* 2000, 5, 623-630.
- Doligalska M., Borowik M. M.: Prognozowanie transmisji pasożytów wywołanych przez helminty. *Medycyna Wet.* 2004, 60, 227-231.
- Doligalska M., Rzepecka J., Drela N., Donskow K., Gerwel-Wronka M.: The role of TGF- β in mice infected with *Heligmosomoides polygyrus*. *Parasite Immunol.* 2006, w druku.
- Falcone F. H., Pritchard D. I.: Parasite role reversal: worms on trial. *Trends Parasitol.* 2005, 21, 157-160.
- Finkelman F. D., Shea-Donohue T., Goldhill J., Sullivan C. A., Morris S. C., Madden K. B., Gause W. C., Urban J. F.: Cytokine regulation of host defense against parasitic gastrointestinal helminths: lessons from studies with rodent models. *Ann. Rev. Immunol.* 1997, 15, 505-533.
- Hesse M., Piccirillo C. A., Belkaid Y., Pruffer J., Mentink-Kane M., Leusink M., Cheever A. W., Shevach E. M., Wynn T. A.: The pathogenesis of schistosomiasis is controlled by cooperating IL-10-producing innate effector and regulatory T cells. *J. Immunol.* 2004, 172, 3157-3166.
- Holland M. J., Harcus Y. M., Riches P. L., Maizels R. M.: Proteins secreted by the parasitic nematode *Nippostrongylus brasiliensis* act as adjuvants for Th2 responses. *Eur. J. Immunol.* 2000, 30, 1977-1987.
- ISAAC. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998, 351, 1225-1232.
- Larski Z.: Osiągnięcia w badaniach mechanizmów odporności. *Medycyna Wet.* 2006, 62, 123-126.
- Maizels R. M.: Infections and allergy-helminths, hygiene and host immune regulation. *Curr. Opin. Immunol.* 2005, 17, 656-661.
- Mosman T., Sad S.: The expanding universe of T cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol. Today* 1996, 17, 138-146.
- Oh J. W., Seroogy C. M., Meyer E. H., Akbari O., Berry G., Fathman C. G., Dekruyff R. H., Umetsu D. T.: CD4 T-helper cells engineered to produce IL-10 prevent allergen-induced airway hyperreactivity and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002, 110, 460-468.
- Peisong G., Yamasaki A., Mao X. Q., Enomoto T., Feng Z., Gloria-Bottini F., Bottini E., Shirakawa T., Sun D., Hopkin J. M.: An asthma-associated genetic variant of STAT6 predicts low burden of ascaris worm infestation. *Genes Immun.* 2004, 5, 58-62.
- Strachan D. P.: Hay fever, hygiene, and household size. *Br. Med. J.* 1989, 299, 1259-1280.
- Pinelli E., Whithagen C., Fonville M., Verlaan A., Dormans J., van Loveren H., Nicoll G., Maizels R. M., van der Giessen J.: Persistent airway hyper-responsiveness and inflammation in *Toxocara canis*-infected BALB/c mice. *Clin. Exp. Allergy* 2005, 35, 826-832.
- Selassie F. G., Stevens R. H., Cullinan P., Jones P., Harris J., Ayres J. G., Newman Taylor A. J.: Total and specific IgE (house dust mite and intestinal helminths) in asthmatics and controls from Gondar, Ethiopia. *Clin. Exp. Allergy* 2000, 30, 356-358.
- Shea-Donohue T., Sullivan C., Finkelman F. D., Madden K. B., Morris S. C., Goldhill J., Pineiro-Carrero V., Urban J. F. Jr.: The role of IL-4 in *Heligmosomoides polygyrus*-induced alterations in murine intestinal epithelial cell function. *J. Immunol.* 2001, 15, 2234-2239.
- Till S. J., Francis J. N., Nouri-Aria K., Durham S. R.: Mechanisms of immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004, 113, 1025-1034.
- van den Biggelaar A., van Ree R., Rodrigues L. C., Lell B., Deelder A. M., Kremsner P. G., Yazdanbakhsh M.: Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet* 2000, 18, 1723-1727.
- Wang C. C., Nolan T. J., Schad G. A., Abraham D.: Infection of mice with the helminth *Strongyloides stercoralis* suppresses pulmonary allergic responses to ovalbumin. *Clin. Exp. Allergy* 2001, 31, 495-503.
- Wills-Karp M., Santeliz J., Karp C. L.: The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nature Reviews.* 2001, 1, 69-75.
- Wilson M. S., Taylor M. D., Balic A., Finney C. A., Lamb J. R., Maizels R. M.: Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T cells. *J. Exp. Med.* 2005, 202, 1199-1212.
- Wohlleben G., Trujillo C., Muller J., Ritze Y., Grunewald S., Tatsch U., Erb K.: Helminth infection modulates the development of allergen-induced airway inflammation. *Int. Immunol.* 2004, 16, 585-596.
- Yazdanbakhsh M., van den Biggelaar A., Maizels R. M.: Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. *Trends Immunol.* 2001, 22, 371-377.

Adres autora: mgr Justyna Rzepecka, ul. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa; e-mail: jrzepecka@biol.uw.edu.pl