

Received: 25.01.2019  
Accepted: 04.07.2019  
Published: 2.12.2019

## Helmintoterapia – działanie lokalne i obwodowe na przykładzie nieswoistych stanów zapalnych jelit i stwardnienia rozsianego\*

Helminth therapy – local and systemic activity, on example of inflammatory bowel diseases and multiple sclerosis

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

Zakład Parazytologii, Instytut Zoologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski, Warszawa

### STRESZCZENIE

Choroby autoimmunizacyjne (CA) są coraz większym problemem zdrowotnym współczesnych społeczeństw. Ze względu na złożoną etiologię, wciąż brakuje skutecznej terapii schorzeń o podłożu autoimmunizacyjnym. Alternatywą dla obecnie dostępnych sposobów leczenia wydaje się helmintoterapia. Wiele badań na modelach laboratoryjnych i badań klinicznych z udziałem pacjentów wskazuje, że zarażenia pasożytami mogą hamować stany zapalne towarzyszące m.in. nieswoistym zapaleniom jelit i stwardnieniu rozsianemu. Na skuteczność terapii helmintami – głównie nicieniami jelitowymi – wpływa wiele czynników, w tym związków uwalnianych przez pasożyty w czasie inwazji. Mimo poprawy kondycji zdrowotnej pacjentów po zarażeniu nicieniami mechanizm hamujący stan zapalny i obniżający nasilenie choroby nie jest jeszcze wyjaśniony, a terapeutyczne zastosowanie żywych pasożytów nie bez powodu wywołuje wiele kontrowersji. Obecnie większość badaczy skupia się na poszukiwaniu wybranych czynników pochodzenia pasożytniczego. Wykorzystanie takich związków w terapii chorób autoimmunizacyjnych mogłoby być alternatywą dla stosowanych obecnie leków. Celem pracy jest podsumowanie i przedyskutowanie dotychczasowych badań nad helmintoterapią chorób autoimmunizacyjnych na przykładzie stwardnienia rozsianego i nieswoistych zapaleń jelit, a także wykorzystania związków pochodzenia pasożytniczego jako potencjalnych składników leków.

Słowa kluczowe:

helmintoterapia • choroby autoimmunizacyjne • pasożyty • nieswoiste zapalenia jelit • stwardnienie rozsiane

### SUMMARY

Autoimmunological diseases are an increasing problem nowadays in societies. Due to complex etiology, effective therapy against immune disorders is still needed. A promising alternative for the current methods of treatment can be helminthic therapy. Series of tests on animal models as well as clinical studies indicates that parasitic infection can inhibit inflammation in inflammatory bowel diseases and multiple sclerosis. Effectiveness of therapy with helminths, mainly gut nematodes depends on the activity of many compounds released during infection. Despite hopeful results, mechanisms activated by nematodes aren't explained yet, besides, therapeutically use of live parasites is controversial. Most of studies are focused on searching parasitic factors. The use of this compound in autoimmunological diseases could be an alternative for

\*Praca powstała w wyniku realizacji projektów badawczych: 2017/25/N/NZ6/01523 i 2013/09/B/NZ6/00653 finansowanych ze środków Narodowego Centrum Nauki.

<b>Keywords:</b>	current medicaments. The aim of current study is summarizing and discussing helminth therapy of autoimmune disorder on multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases examples as well as using parasitic compounds as a potential pharmaceutical component. <b>Helminthic therapy • autoimmune diseases • parasites • inflammatory bowel diseases • multiple sclerosis</b>
<b>GICID</b>	01.3001.0013.6092
<b>DOI:</b>	10.5604/01.3001.0013.6092
<b>Word count:</b>	5374
<b>Tables:</b>	2
<b>Figures:</b>	–
<b>References:</b>	63

**Adres autorki:** mgr Marta Maruszewska-Cheruiyot, Zakład Parazytologii, Instytut Zoologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski; ul. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa; e-mail: mmaruszewska@biol.uw.edu.pl

## CHOROBY AUTOIMMUNIZACYJNE

Choroby autoimmunizacyjne cechuje brak tolerancji układu odpornościowego w stosunku do własnych antygenów tzw. autoantygenów. Schorzenia o podłożu autoimmunizacyjnym występują głównie w krajach rozwiniętych Europy Zachodniej, Ameryki Północnej i Australii u osób w wieku 20–40 lat i dotyczą około 5% populacji ludzkiej krajów zachodnich [16]. Tylko w USA aż 7–10% mieszkańców cierpi na choroby autoimmunizacyjne, a dotyczą głównie kobiet [9]. Wysoki odsetek zachorowalności wśród osób tej grupy wynika m.in. z proporcji hormonów związanych z reprodukcją u płci żeńskiej; hormony płciowe, estrogeny i prolaktyna biorą udział w rozwoju stanu zapalnego, który najczęściej jest pierwotną przyczyną chorób o podłożu autoimmunizacyjnym [44]. Występowanie niektórych chorób autoimmunizacyjnych w różnych pokoleniach rodzin sugeruje istnienie wspólnego podłoża genetycznego. Coraz częściej jednak w rozwoju chorób autoimmunizacyjnych, oprócz uwarunkowań genetycznych, wskazuje się na istotną rolę czynników epigenetycznych. Jednym z nich są czynniki środowiskowe, a zwłaszcza dieta wpływająca na skład mikroflory jelitowej. Wymienia się palenie papierosów, rodzaj przyjmowanych leków i szczepień, aktywność fizyczną, stres, przebyte operacje wycięcia wyrostka robaczkowego, karmienie piersią, skażenie powietrza, ekspozycja na metale ciężkie i promienie UV [45]. Utrata tolerancji immunologicznej powoduje powstanie m.in. autoreaktywnych limfocytów T pomocniczych Th, które po rozpoznaniu autoantygenów przyczyniają się do niszczenia tkanek. Mechanizmy odpowiedzialne za rozwój choroby to zaburzenie apoptozy autoreaktywnych limfocytów T i/lub pojawienie się nowych antygenów. Dochodzi do tego procesu w wyniku nietypowych modyfikacji potranslacyjnych białek histonowych. Następuje to przez przyłączenie różnych dodatkowych cząsteczek lub grup funkcyjnych (takich jak: grupa metylowa, acetylowa, fosforanowa, białko ubikwi-

tyna) do aminokwasów: lizyny i argininy lub przetwarzania prawidłowych składników komórek, które poza nią zostaną rozpoznane jako obce [37].

Nie opracowano dotychczas skutecznego zwalczania chorób autoimmunizacyjnych. Ze względu na zbyt szeroki zakres działania leków, które mogą być toksyczne dla zdrowych komórek, leczenie jest trudne i często tylko objawowe. Z tego powodu pacjenci wymagają stałego monitorowania także pod kątem zagrożeń onkologicznych [25]. Na podstawie coraz częściej opisywanych przypadków zachorowań, opracowanie nowych metod opartych o swoiste antygenowo leczenie wydaje się najbardziej skuteczne w terapii tych chorób.

## STWARDNIENIE ROZSIANE

Stwardnienie rozsiane (SM) (łac. *sclerosis multiplex*, SM, ang. multiple sclerosis, MS) to idiopatyczna przewlekła choroba autoimmunizacyjna i neurodegeneracyjna o złożonym mechanizmie. Objawy neurologiczne związane z uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego określa się jako rzuty choroby. Należą do nich niedowłady piramidowe, zaburzenia czucia, widzenia, koordynacji i zaburzenia kontroli zwieraczy. Nasilenie i częstotliwość występowania rzutów może być zróżnicowana. Wyróżnia się trzy podstawowe postaci choroby: emitująco-rzutową, wtórnie przewlekłą i pierwotnie przewlekłą oraz rzutowo-przewlekłą postacią pośrednią. SM najczęściej rozpoczyna się od postaci emitująco-rzutowej, która następnie przechodzi w przewlekłą bez rzutów, ale z postępującą niewydolnością neurologiczną [54]. SM jest jedną z najczęstszych przyczyn bardzo ciężkiego inwalidztwa, będąc oprócz urazów i dziecięcego porażenia mózgowego, trzecią przyczyną inwalidztwa u ludzi młodych. Stwardnienie rozsiane występuje głównie w krajach rozwiniętych Europy Zachodniej, Ameryki Północnej i Australii u osób w wieku 20–40 lat. Szacunkowa zachorowalność na SM na świecie wynosi

15–180/100 tys. osób. W USA szacuje się na 400 tys. osób chorych [63]. W Polsce brakuje regularnych ogólnokrajowych badań epidemiologicznych, ale zachorowalność stwierdza się 45–92/100 tys. osób z tendencją wzrostu, zwłaszcza u kobiet [49]. SM, podobnie jak inne choroby o podłożu autoimmunizacyjnym, rozwija się w wyniku działania czynników środowiskowych i genetycznych. Patogeneza choroby jest uwarunkowana nieprawidłową reakcją układu odpornościowego na własny antygen – glikoproteinę mieliny oligodendrocytów. We wczesnych i w pełni rozwiniętych zmianach narządowych dominują limfocyty T pomocnicze typu 1 (type 1 helper T cells, Th1) (CD4+ i CD8+), które przez wydzielane cytokiny aktywują szlaki molekularne, powodujące wzbudzenie i utrzymanie stanu zapalnego [40]. Cytokiny o największym znaczeniu patologicznym w przebiegu SM to interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), czynnik martwicy nowotworu- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), IL-12 oraz IL-17, których stężenie znacznie zwiększa się we krwi oraz w płynie rdzeniowo-mózgowym u pacjentów dotkniętych chorobą. IFN- $\gamma$  i TNF- $\alpha$  biorą udział w niszczeniu oligodendrocytów, a także stymulują astrocyty i mikroglej do pełnienia funkcji komórek prezentujących antygen, co w znacznym stopniu przyczynia się do rozwoju stanu zapalnego w obrębie centralnego układu nerwowego. Wykazano, że IL-17 uczestniczy w rozwoju SM zarówno lokalnie, jak i obwodowo [39]. Wskazuje się również istotną funkcję IL-6 w rozwoju SM. IL-6 bierze udział w regulacji ekspresji cząstek adhezyjnych, co zwiększa migrację leukocytów przez barierę krew-mózg [36]. W ostrej fazie SM obserwuje się wzrost poziomu cytokin o aktywności prozapalnej przy jednoczesnym spadku liczby cytokin regulatorowych. Uważa się, że zaburzenie równowagi między odpowiedzią regulatorową a zapalną to podstawowy proces w rozwoju SM [59]. Natomiast w czasie remisji choroby następuje wzrost cytokin charakterystycznych dla odpowiedzi limfocytów T pomocniczych typu 2 (type 2 helper T cells, Th2) -IL-4 i o aktywności regulatorowej wytwarzanych przez limfocyty T regulatorowe (regulatory T cells, Treg) – IL-10 i TGF- $\beta$  [33]. Obecnie w leczeniu chorych z SM stosuje się głównie glikokortykosteroidy, które u osób z ciężkim przebiegiem choroby są podawane dożylnie, co znacznie obniża sprawność chorego. W postaci rzutowo-remisyjnej z co najmniej jednym rzutem rocznie do leczenia włącza się leki immunomodulujące i immunosupresyjne. Przykładem mogą być beta-interferony o silnym działaniu przeciwzapalnym – octan glatirameru, cytostatyki, leki przeciwnowotworowe, natalizumab – przeciwciało monoklonalne przeciw cząsteczce adhezyjnej VLA-4 zmniejszające migrację leukocytów do przestrzeni śródmiąższowej mózgu [34, 54], fingolimod – blokujący receptory 1-fosforanu s핑ozyny typu 1, 3, 5 (S1P1, 3, 5; sphingosine 1-phosphate) na limfocytach T i B oraz na komórkach nerwowych OUN, co ogranicza migrację limfocytów z węzłów chłonnych do krwi obwodowej [34]. Leczenie objawowe polega na podawaniu środków zmniejszających spastyczność, hamujących zaburzenia czynności zwieraczy, leków cholinolitycznych i cholinomimetyków wspoma-

gających lub hamujących pracę pęcherza moczowego. W związku z występowaniem wtórnych objawów choroby, które nie wynikają bezpośrednio z demielinizacji, prowadzona jest farmakoterapia nerwobóli, depresji i zmęczenia [34]. Leczenie jest najskuteczniejsze w fazie rzutów choroby, natomiast w przypadkach zarówno pierwotnie przewlekłe postępującej postaci choroby, jak i wtórnie postępującej, nie ma w pełni skutecznej terapii, a badania kliniczne nad nowymi lekami zakończyły się niepowodzeniem [47].

## NIESWOISTE ZAPALENIA JELIT

Nieswoiste zapalenia jelit (NZJ) (inflammatory bowel disease, IBD) to grupa idiopatycznych, przewlekłych i nawracających chorób o podłożu autoimmunizacyjnym związanych ze stanem zapalnym przewodu pokarmowego. Najczęściej opisywanymi chorobami NZJ są Leśnińskiego-Crohna (ChLC) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego – colitis ulcerosa (WZJG). W ChLC objawy choroby mogą obejmować cały przewód pokarmowy, od jamy ustnej do odbytu, natomiast WZJG obejmuje głównie błonę śluzową okrężnicy. Obraz przewlekłego stanu zapalnego jelit jest opisywany jako powierzchniowe owrzodzenie, ziarnowatość, a także zniekształcenie naczyń krwionośnych w obrębie przewodu pokarmowego. W obrazie histologicznym obserwuje się naciek leukocytów prozapalnych do blaszki właściwej oraz wrzodzenie w obrębie krypt jelitowych. Charakterystyczne dla ChLC są przetoki lub granulomy (ziarniniaki) niewystępujące w obrazie WZJG. Zmiany patologiczne w przewodzie pokarmowym związane z NZJ powodują utratę masy ciała, biegunki, krwawienia z odbytu, bolesne parcia na stolec z nagłą potrzebą wypróżnienia do 20 razy dziennie [6]. Pacjenci chorujący na WZJG wykazują zwiększone ryzyko zachorowania na dysplazję nabłonka jelita grubego czy nowotwór okrężnicy. Choroby te dotyczą najczęściej młodych dorosłych. Szacuje się, że 0,1–15/100 tys. osób na świecie cierpi na ChLC, natomiast 0,5–24,5/100 tys. choruje na WZJG [53]. Etiologia NZJ nie została jeszcze wyjaśniona, jednak wśród przyczyn rozwoju tej grupy chorób wskazuje się zarówno czynniki genetyczne, jak i epigenetyczne. Do tej pory zidentyfikowano 163 geny, których produkty mogą wpływać na rozwój ChLC oraz WZJG [7]. Uważa się, że patogeneza NZJ jest wynikiem zaburzenia odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko bakteriom komensalnym przewodu pokarmowego człowieka, a w konsekwencji oddziaływania czynników środowiskowych i genetycznych. Stan zapalny towarzyszący nieswoistym zapaleniom jelit wynika z podwyższonej aktywności zarówno komórek odpowiedzi wrodzonej, jak i nabytej. Komórki prezentujące antygen, takie jak komórki dendrytyczne oraz makrofagi, pełnią istotną rolę w rozwoju odpowiedzi zapalnej błony śluzowej układu pokarmowego. W odpowiedzi na produkty bakterii komensalnych uruchamiana jest ścieżka sygnałowa związana z receptorami Toll-podobnymi (Toll-like receptors, TLR), co wywołuje wzmożone wytwarzanie cytokin o działaniu prozapalnym: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 oraz cytokin z rodziny IL-12 [43]. Interleu-

kina-6 wykazuje szczególnie dużą aktywność prozapalną, wpływając zarówno na komórki prezentujące antygen, jak i komórki efektorowe. Zwłaszcza kompleks IL-6 z rozpuszczalnym receptorem IL-6 (soluble IL-6 receptor, sIL-6R) zapobiega apoptozie limfocytów T znajdujących się w śluzówce jelit oraz aktywuje wytwarzanie cytokin prozapalnych przez tę populację komórek [2]. Podobnie TNF wpływa na różne typy komórek. Wykazano, że TNF indukuje wytwarzanie p metaloproteinazy przez miofibroblasty, aktywuje makrofagi oraz efektorowe limfocyty T, a także bezpośrednio uszkadza komórki nabłonkowe jelita [3, 17, 29]. U pacjentów z ChLC limfocyty Th1 są aktywowane do wytwarzania cytokin prozapalnych: IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  oraz IL-6 w przeciwieństwie do pacjentów cierpiących na WZJG; u których obserwuje się podwyższone wytwarzanie IL-5, zależną od limfocytów Th 2 [26]. U niektórych chorych na WZJG stwierdza się również dużą aktywność innej cytokiny Th2-zależnej, IL-13. Wykazano jej udział w patogenezie WZJG polegającej na destrukcji komórek nabłonkowych jelita i połączeń międzykomórkowych [27, 30]. Najnowsze badania nie potwierdzają podwyższonego wytwarzania IL-13 u pacjentów z WZJG [5], a niewielkie stężenie IL-4 u chorych sprawia, że udział odpowiedzi Th2 zależnej w rozwoju WZJG nie został w pełni potwierdzony. Zarówno ChLC, jak i WZJG wiążą się z aktywacją limfocytów T pomocniczych typu 17 (type 17 helper T cells, Th17), charakteryzujących się dużym wytwarzaniem cytokiny prozapalnej IL-17A [42]. Wciąż brakuje w pełni skutecznej terapii nieinwazyjnej przeciwko NZJ. Przebieg leczenia pacjentów cierpiących na tę grupę schorzeń wymaga indywidualnie opracowanej terapii. Wybór stosowanych farmaceutyków zależy od stopnia zaawansowania choroby oraz umiejscowienia zmian patologicznych [61]. Do najczęściej stosowanych leków zalicza się kortykosteroidy, a także mesalazynę i sulfalazynę – niesteroidowe leki przeciwzapalne hamujące chemotaksję leukocytów i wytwarzanie cytokin. W celu utrzymania remisji zaleca się leki o aktywności immunosupresyjnej i cytotoksycznej: azatiopurynę, 6-merkaptopurynę, przeciwciała chimeryczne (mysio-ludzkie) monoklonalne skierowane przeciwko TNF- $\alpha$ , natalizumab, przeciwciała monoklonalne przeciwko integrynie lub *Escherichia coli* szczep Nissle 1917 [34, 39]. Gdy zawodzi farmakoterapia i objawy choroby zaostają się, niezbędne może się okazać leczenie chirurgiczne. Wskazaniami do przeprowadzenia kolektomii mogą być: perforacja jelita, ostre krwotoki, toksyczne rozszerzenie okrężnicy, dysplazja lub zmiany nowotworowe jelita grubego. Operacyjne usunięcie okrężnicy jest obecnie jedyną skuteczną metodą w WZJG, co wynika z topiczności objawów w jelicie grubym. Natomiast w ChLC usunięcie okrężnicy nie gwarantuje, że choroba nie rozwinie się ponownie w obrębie innych odcinków przewodu pokarmowego.

## HELMINTOTERAPIA

Choroby wywołane przez tasiemce, nicienie i przywry to grupa schorzeń dotykająca miliony ludzi i zwierząt na całym świecie. Z powodu aktywacji komórek odpowiedzi wrodzonej przez receptory rozpoznania immu-

nologicznego – PRR (pattern recognition receptor) i wzbudzonego typu odpowiedzi immunologicznej, pasożyty te łączone są w jedną grupę funkcjonalną tzw. helminty [48]. Helmintozy w krajach zachodnich nie stanowią zagrożenia epidemiologicznego, jednak w krajach rozwijających się wciąż są przyczyną problemów medycznych i ekonomicznych. Szerokie rozprzestrzenienie się helmintów wynika m.in. z ich właściwości immunosupresyjnych i immunoregulacyjnych, dzięki którym hamowana jest odpowiedź obronna żywiciela, co wspomaga zarażenie. Zarówno badania laboratoryjne, jak i epidemiologiczne potwierdzają zaobserwowaną prawie 50 lat temu odwrotną korelację między częstością występowania alergii chorób autoimmunizacyjnych z pasożytami [28]. Zjawisko to było podstawą wysunięcia tzw. hipotezy higieny [62] i hipotezy „starych przyjaciół” [50], w myśl których prawdopodobieństwo wystąpienia tych chorób wynika z częstości i rodzaju przebytych zakażeń, podczas których układ odpornościowy żywiciela uczy się tolerowania sygnałów pasożytniczych. Dane kliniczne i badania na zwierzęcych modelach chorób zapalnych i autoimmunizacyjnych wykazały, że zarażenia helmintami hamują rozwój procesów alergicznych, autoimmunizacyjnych, a nawet neurodegeneracyjnych w stwardnieniu rozsianym [35, 55]. Mechanizm regulacji kontrolowany przez helminty nie jest w pełni wyjaśniony. Odpowiedź immunologiczna zdrowego żywiciela na obecność nicieni jelitowych charakteryzuje się odpowiedzią limfocytów Th2 oraz wzmożonym wytwarzaniem cytokin IL-3, -4, -5, -9, -10 oraz IL-13. Obserwuje się również wzrost liczby bazofilów, komórek tucznych, eozynofiliów, alternatywnie aktywowanych makrofażów oraz przeciwciał klasy IgG1, IgG4, a także IgE [1, 38]. Nicienie także przyczyniają się do aktywacji limfocytów T regulatorowych, które przez wytwarzanie cytokin IL-10 i TGF- $\beta$  hamują reakcję zapalną w organizmie żywiciela. Antygeny nicieni wzbudzają odpowiedź immunologiczną polegającą na indukcji odpowiedzi Th2 i Treg przy jednoczesnym hamowaniu odpowiedzi limfocytów subpopulacji Th1 i Th17, co tylko częściowo wyjaśnia terapeutyczny wpływ zarażenia u pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi – Th2-zależnymi [24]. Jednak na wynik terapeutyczny zarażenia żywymi pasożytami, czyli tzw. aktywnych inwazji, wpływa suma aktywności wielu czynników przez nie wydzielanych. To powoduje, że mechanizm wzbudzany przez pasożyty w procesie immunoregulacji jest trudny do określenia. Mimo niepełnej wiedzy o oddziaływaniu immunomodulującym helmintów podejmuje się próby leczenia pacjentów z NZJ i SM żywymi nicieniami: włosogłówką świńską *Trichuris suis* czy tęgorzyjcem amerykańskim *Necator americanus*. *T. suis* jest naturalnym pasożytem jelita ślepego i grubego świni, mimo to możliwe jest zarażenie człowieka, a larwy tego nicienia utrzymują się w ludzkim przewodzie pokarmowym przez kilka tygodni. W czasie terapii konieczne jest wielokrotne wprowadzanie jaj nicienia do organizmu pacjenta, a nieswoistość gatunkowa żywiciela ogranicza występowanie niepożądanych skutków zarażenia. *N. americanus* jest pasożytem jelita cienkiego człowieka.

W naturalnych warunkach zarażenie larwami inwazyjnymi nicienia następuje przez skórę. W czasie migracji larwy docierają do płuc, a następnie do jelita cienkiego, gdzie osiągają dojrzałość płciową. W przewodzie pokarmowym żywiciela przeżywają nawet kilka lat, bez wzbudzenia lokalnych zmian; jednak *N. americanus* odżywia się krwią i może powodować anemię [31].

### BADANIA KLINICZNE W LECZENIU CHORYCH ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM ŻYWYMI PASOŻYTAMI

Pierwsze badanie z udziałem pacjentów chorych na SM przeprowadzono w Instytucie Neurologii w Argentynie i polegało na ponad czteroletniej obserwacji osób z naturalną inwazją pasożytniczą z udziałem pacjentów chorych na SM. Osoby borykające się z SM, i jednocześnie zarażone helmintami, wykazywały istotnie łagodniejszy przebieg choroby z mniejszą liczbą rzutów w porównaniu do pacjentów, którzy nie byli zarażeni. Helminty, jakie zidentyfikowano u badanych osób to tasieniec karłowaty (*Hymenolepis nana*) oraz nicienie: włosogłówka ludzka (*Trichuris trichiura*), glista ludzka (*Ascaris lumbricoides*), węgorzek jelitowy (*Strongyloides stercoralis*) i owsik ludzki (*Enterobius vermicularis*). Limfocyty T-swoiste wobec mieliny, izolowane z krwi zarażonych pacjentów wytwarzały więcej IL-10 i TGF- $\beta$  oraz mniej IL-12 i IFN- $\gamma$ , w porównaniu do osób niezarażonych. Zaobserwowano także pobudzenie odpowiedzi limfocytów T o fenotypie CD25(+), CD4(+),

FoxP3(+) [11]. Wyniki te wskazują na istotny udział komórek Treg w mechanizmie ograniczania zmian/objawów neurodegeneracyjnych towarzyszących SM; pacjentów obserwowano przez 90 miesięcy. W ramach badań zaobserwowano, że usunięcie helmintów po podaniu leków przeciw pasożytniczych powodowało pogorszenie stanu zdrowia pacjentów. Po trzech miesiącach od zastosowania leków przeciw pasożytniczych u pacjentów chorych na SM zaobserwowano spadek liczby limfocytów Treg CD25(+), CD4(+), FoxP3(+), obniżenie stężenia IL-10 i TGF- $\beta$  oraz wzrost IL-12 i IFN- $\gamma$  [12]. Wyniki pierwszych badań klinicznych zastosowania żywych nicieni w terapii SM opublikowano w 2011 r. Pacjenci co 14 dni przez 12 tygodni otrzymywali dawkę 2500 jaj *T. suis*. Terapia była dobrze tolerowana przez pacjentów, a u części chorych zaobserwowano poprawę stanu zdrowia. Odnotowano również podwyższone stężenie IL-4 i IL-10 we krwi pacjentów poddanych terapii [23]. W innym badaniu 10 pacjentów z SM otrzymywało wielokrotną dawkę *T. suis*. Zarażenie było dobrze tolerowane z nielicznymi przypadkami pojawienia się łagodnych działań niepożądanych, nie zaobserwowano jednak wpływu zarażenia na przebieg choroby [60]. Natomiast w 2017 r. Fleming i wsp. opublikowali wyniki badań przeprowadzonych u 16 pacjentów z SM, którym podano wielokrotną dawkę *T. suis*. Podczas terapii włosogłówką, metodą rezonansu magnetycznego (MR), badano zmiany anatomiczne w mózgu chorych. Badanie wykonano w ciągu 5 miesięcy: przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia. Terapia nicie-

**Tabela 1.** Podsumowanie badań klinicznych z wykorzystaniem żywych nicieni w leczeniu stwardnienia rozsianego

Schemat badania	Wyniki	Piśm.
Obserwacja 12 pacjentów z SM i helmintozą.	Niższa liczba rzutów. limfocyty T specyficzne wobec mieliny, izolowane z krwi pacjentów zarażonych produkowały więcej IL-10 i TGF- $\beta$ oraz mniej IL-12 i IFN- $\gamma$ , w porównaniu do osób niezarażonych. Indukcja limfocytów T o fenotypie CD25(+)CD4(+)FoxP3(+)	[11]
Podanie leków przeciw pasożytniczych 4 pacjentom z SM i helmintozą.	Pogorszenie stanu pacjentów. Spadek liczby limfocytów T regulatorowych CD25(+) CD4(+) FoxP3(+), poziomu IL-10 i TGF- $\beta$ oraz wzrost poziomu IL-12 i IFN- $\gamma$	[12]
5 pacjentów co 14 dni przez 12 tygodni otrzymywało dawkę 2500 jaj <i>T. suis</i> .	U części chorych zaobserwowano poprawę stanu zdrowia. Podwyższony poziom IL-4 i IL-10 we krwi pacjentów poddanych terapii	[23]
10 pacjentów z SR otrzymało wielokrotną dawkę <i>T. suis</i> .	Wszystkie dawki dobrze tolerowane. Brak wpływu zarażenia na postęp choroby	[60]
16 pacjentów z SR otrzymało wielokrotną dawkę <i>T. suis</i> .	Brak skutków ubocznych terapii. U większości chorych zaobserwowano poprawę stanu zdrowia. Zmniejszenie uszkodzeń mózgu w obrazie MRI. Wzrost liczby limfocytów T regulatorowych	[22]

niem nie wywołała poważnych skutków, a u zarażonych pacjentów zaobserwowano istotną poprawę struktury mózgu w obrazowaniu MR oraz wzrost liczby limfocytów Treg CD25(+), CD4(+), FOXP3(+) we krwi obwodowej [22] (tab. 1). W 2016 r. zakończono badania (NCT01413243 [30, 32, 51]), których wyniki nie są znane. W tym samym roku ukończono badanie II fazy, w którym pacjentów z SM zarażono larwami *N. americanus* (NCT01470521 [8]). Rezultaty pracy nie zostały jak dotąd opublikowane.

### BADANIA KLINICZNE W LECZENIU NIESWOISTYCH ZAPALEŃ JELIT ŻYWYMI NICIENIAMI

Pierwsze badanie kliniczne z wykorzystaniem nicieni jelitowych przeciwko NZJ, a dokładniej nicienia *T. suis* przeprowadzono u małej liczby pacjentów cierpiących na WZJG oraz ChLC [56]. Pacjentom z pierwszej badanej grupy podano doustnie pojedynczą dawkę 2500 żywych jaj pasożyta. Następnie ich obserwowano co 2 tygodnie w ciągu 12 tygodni. Druga grupa badana otrzymywała jaja inwazyjne w tej samej dawce co 21 dni przez 28 tygodni. W wyniku przeprowadzonych badań u pacjentów nie odnotowano działań niepożądanych zastosowanej terapii, a wielokrotna dawka spowodowała poprawę stanu zdrowia wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu. Obiecujące wyniki skłoniły badaczy do rozszerzenia badania wśród większej liczby pacjentów; 29 chorych na ChLC otrzymało jaja pasożyta co 21 dni przez 24 tygodnie. U 21 pacjentów zaobserwowano remisję choroby w odpowiedzi na zarażenie [58]. Podobne badanie przeprowadzono wśród 59 chorych na WZJG. Analogiczną dawkę 2500 jaj podano pacjentom co 14 dni przez 12 tygodni. U 43% chorych zaobserwowano poprawę stanu zdrowia [57]. Następne badanie miało na celu ustalenie bezpiecznej jednorazowej dawki jaj *T. suis*.

Pacjentom z ChLC podano pojedynczą dawkę 500, 2500 lub 7500 jaj pasożyta. Wszystkie dawki były dobrze tolerowane przez osoby biorące udział w badaniu, wielkość dawki nie miała wpływu na rozwój objawów związanych z obecnością *T. suis* w przewodzie pokarmowym pacjentów [52].

W innym badaniu pacjentom cierpiącym na ChLC podawano odpowiednio jednorazowo lub wielokrotnie dawkę 25–50 larw inwazyjnych *N. americanus*. Obecność pasożyta wiązała się z wystąpieniem objawów niepożądanych, takich jak: świąd, enteropatia i eozynofilia. Mimo to u większości pacjentów odnotowano ogólną poprawę stanu zdrowia [14] (Tabela 2).

### DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE HELMINTOTERAPII

Wyniki przedstawionych badań klinicznych wskazują na duży potencjał helmintoterapii w NZJ i SM. Zarażenie *N. americanus* wywołało wiele działań niepożądanych u chorych na ChLC, jednak w badaniu klinicznym u chorych z celiakią, leczonych z wykorzystaniem tego samego pasożyta, zarażenie było dobrze tolerowane przez pacjentów [13, 15]. Prowadzone jest badanie kliniczne z wykorzystaniem *N. americanus* w leczeniu celiakii (NCT02754609). Mimo udowodnionego działania terapeutycznego helmintoterapii, nadal pozostaje wiele wątpliwości związanych z zastosowaniem tego sposobu leczenia na szeroką skalę. Zahamowanie objawów choroby następuje tylko w okresie czynnej inwazji, a usunięcie nicieni powoduje nawrót zmian zapalnych charakterystycznych dla choroby [22]. Dla wielu pacjentów terapia biologiczna pasożytami jest nieakceptowalna i powoduje dyskomfort psychiczny. Pomijając aspekt etyczny, istnieje wiele względów praktycznych,

**Tabela 2.** Podsumowane badań klinicznych z wykorzystaniem żywych nicieni w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit

Schemat badania	Wyniki	Piśm.
Pojedyncza dawka 2500 żywych jaj <i>T. suis</i> lub wielokrotna dawka co 3 tyg. przez 28 tyg. podawane pacjentom: 3 z WZJG i 4 z ChLC.	Brak skutków ubocznych. Remisja u wszystkich pacjentów po podaniu wielokrotnej dawki.	[56]
Dawka wielokrotna 2500 jaj <i>T. suis</i> podawana 29 pacjentom z WZJG co 3 tyg. przez 24 tyg.	Brak skutków ubocznych. Remisja u 72,4% pacjentów.	[57]
Dawka wielokrotna 2500 jaj <i>T. suis</i> podawana 54 pacjentom z ChLC co 2 tyg. przez 12 tyg.	Brak skutków ubocznych. Remisja u 43,3% pacjentów.	[58]
Pojedyncza dawka 500, 2500 lub 7500 jaj <i>T. suis</i> 36 pacjentom z ChLC.	Wszystkie dawki dobrze tolerowane. Wielkość dawki nie wpływała na reakcję ze strony układu pokarmowego.	[52]
Pojedyncza lub wielokrotna dawka 25-50 larw L3 <i>N. americanus</i>	Świąd, enteropatia, eozynofilia. Poprawa stanu u większości pacjentów.	[14]

które wpływają na skuteczność terapii. W fazie tkankowej zarażenia, larwy migrują i mogą zasiedlać różne narządy, wzbudzając reakcję zapalną. Jednak podanie ograniczonej liczby larw nie jest wystarczające do osiągnięcia skutków terapeutycznych. Ponadto wzbudzana przez nicienie ogólnoustrojowa immunosupresja o szerokim zakresie może wpływać na skuteczność innych przyjmowanych przez pacjenta leków przeciwzapalnych i sprzyjać zapadalności na inwazję i infekcje [10]. Sukces przetrwania nicieni w żywicielu wynika ze skuteczności wydzielanych czynników immunomodulujących, a te z powodu wywołanej supresji mogą zaburzyć homeostazę i zwiększać podatność komórek na transformację onkogeną [18, 20, 46]. Reakcje te są bardzo czułe i mogą być znamienne w skutkach także dla pasożyta, np. zwiększając jego wirulencję. Badania wskazują na protekcyjny wpływ stanu zapalnego wobec pasożyta; zwiększoną liczbę nicieni zasiedlających jelito stwierdzono u zwierząt chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita w porównaniu do zwierząt zdrowych zarażonych [19].

### CZYNNIKI POCHODZENIA PASOŻYTNICZEGO W TERAPII CHOROÓB AUTOIMMUNIZACYJNYCH

Mimo wielu obaw związanych z terapią żywymi nicieniami, jest to obecnie bardzo obiecująca metoda leczenia pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi, takimi jak NZJ i SM. Alternatywą dla zarażenia helmintami może być wykorzystanie izolowanych związków pochodzenia pasożytniczego o wykazanym działaniu terapeutycznym. Obecnie prowadzi się intensywne badania w kierunku poszukiwań produktów helmintów, które mogłyby zostać wykorzystane jako leki lub szczepionki terapeutyczne w chorobach autoimmunizacyjnych i alergii. Przykładem takiego związku jest rekombinowana glutationowa S-transferaza P28GST, białko zidentyfikowane u przywr krwi *Schistosoma mansoni* [4]. Wykazano, że P28GST moduluje odpowiedź immunologiczną przez zwiększenie wytwarzania cytokin związanych z odpowiedzią Th2 zależną oraz redukuje objawy WZJG w eksperymentalnym modelu mysim [21]. Rozpoczyna się badanie kliniczne II fazy (NCT02281916), w którym pacjentom z ChLC będą podane 3 dawki po 100 µg białka P28GST w miesięcznych odstępach [32].

### PIŚMIENICTWO

[1] Allen J.E., Maizels R.M.: Diversity and dialogue in immunity to helminths. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011; 11: 375–388

[2] Atreya R., Mudter J., Finotto S., Müllberg J., Jostock T., Wirtz S., Schütz M., Bartsch B., Holtmann M., Becker C., Strand D., Czaja J., Schlaak J.F., Lehr H.A., Autschbach F. i wsp.: Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis *in vivo*. *Nat. Med.*, 2000; 6: 583–588

[3] Atreya R., Zimmer M., Bartsch B., Waldner M.J., Atreya I., Neumann H., Hildner K., Hoffman A., Kiesslich R., Rink A.D., Rau T.T., Rose-John S., Kessler H., Schmidt J., Neurath M.F.: Antibodies against tumor necrosis factor (TNF) induce T-cell apoptosis in patients with inflammatory bowel diseases via TNF receptor 2 and intestinal CD14<sup>+</sup> macrophages. *Gastroenterology* 2011; 141: 2026–2038

Dzięki zastosowaniu izolowanych produktów helmintów, pacjent mógłby uniknąć zarażenia żywymi pasożytami. Jednak wstępne zastosowanie izolowanego białka pochodzenia pasożytniczego w zwierzęcych modelach chorób o podłożu autoimmunizacyjnym przyniosło mniej obiecujące rezultaty niż pierwotnie zakładano. Nicienie są źródłem różnorodnych czynników obecnych na powierzchni kutykuli oraz w produktach wydalinco-wydzielniczych, których właściwości immunomodulujące i immunogenne oczekują na rozpoznanie. Ponadto, badania sekwencji genomicznych i proteomiczne wykazują, że wiele z nich nie jest homologiczna z już opisanymi u innych gatunków [32, 41].

### PODSUMOWANIE

Nie ulega wątpliwości, że mechanizm terapeutycznego wpływu helmintów jest złożony i należy poszukiwać innych rozwiązań wykorzystujących czynniki pochodzenia pasożytniczego o najwyższym potencjale immunomodulującym w terapii biologicznej chorób autoimmunizacyjnych. Jest to jedno z wyzwań współczesnej medycyny, poszukującej środków przeciwzapalnych, zwłaszcza że nie opracowano jeszcze skutecznego sposobu zwalczania chorób alergicznych i autoimmunizacyjnych, w tym SM i NZJ. Zachowawcza terapia farmakologiczna z zastosowaniem leków steroidowych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych w SM jest umiarkowanie skuteczna, dotyczy głównie postaci choroby z rzutami i ma wiele działań niepożądanych. W przypadkach zarówno pierwotnie przewlekłe postępującej postaci choroby, jak i wtórnie postępującej, nie ma skutecznej terapii, a badania kliniczne proponowanych leków zakończyły się niepowodzeniem [47]. Sytuacja z NZJ jest podobna, a jedyną skuteczną metodą walki WZJG jest kolektomia. Dlatego obecnie proponuje się terapie celowane, polegające na wzbudzaniu selektywnych reakcji przeciwzapalnych jako optymalną opcję terapeutyczną, która mogłaby znacznie poprawić rokowania chorych. W ramach badań nad helmintami wytypowano wiele takich związków o aktywności immunoregulatorowej i immunosupresyjnej, a pierwsze z nich są już testowane w ramach badań klinicznych. Jednak przeprowadzenie wielu badań jest niezbędne, aby leki oparte na produktach pasożytniczych były ogólnie dostępne dla pacjentów.

[4] Balloul J.M., Sondermeyer P., Dreyer D., Capron M., Grzych J.M., Pierce R.J., Carvalho D., Lecocq J.P., Capron A.: Molecular cloning of a protective antigen of schistosomes. *Nature* 1987; 326: 149–153

[5] Biancheri P., Di Sabatino A., Ammoscato F., Facciotti F., Caprioli F., Curciarello R., Hoque S.S., Ghanbari A., Joe-Njoku I., Giuffrida P., Rovedatti L., Geginat J., Corazza G.R., MacDonald T.T.: Absence of a role for interleukin-13 in inflammatory bowel disease. *Eur. J. Immunol.*, 2014; 44: 370–385

[6] Brandtzaeg P., Haraldsen G., Rugtveit J.: Immunopathology of human inflammatory bowel disease. *Springer Semin. Immunopathol.*, 1997; 18: 555–589

[7] Cleynen I., Boucher G., Jostins L., Schumm L.P., Zeissig S., Ahmad T., Andersen V., Andrews J.M., Annes V., Brand S., Brant S.R., Cho J.H., Daly M.J., Dubinsky M., Duerr R.H. i wsp.: Inherited determi-

nants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet* 2016; 387: 156-167

[8] Clinical Trials. <https://clinicaltrials.gov/> (09.01.2019)

[9] Cooper G.S., Bynum M.L., Somers E.C.: Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J. Autoimmun.*, 2009; 33: 197-207

[10] Correale J.: Helminth/parasite treatment of multiple sclerosis. *Curr. Treat. Options Neurol.*, 2014; 16: 296

[11] Correale J., Farez M.: Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 2007; 61: 97-108

[12] Correale J., Farez M.F.: The impact of parasite infections on the course of multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.*, 2011; 233: 6-11

[13] Croese J., Giacomini P., Navarro S., Clouston A., McCann L., Dougall A., Ferreira I., Susianto A., O'Rourke P., Howlett M., McCarthy J., Engwerda C., Jones D., Loukas A.: Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015; 135: 508-516

[14] Croese J., O'Neil J., Masson J., Cooke S., Melrose W., Pritchard D., Speare R.: A proof of concept study establishing *Necator americanus* in Crohn's patients and reservoir donors. *Gut* 2006; 55: 136-137

[15] Daveson A.J., Jones D.M., Gaze S., McSorley H., Clouston A., Pascoe A., Cooke S., Speare R., Macdonald G.A., Anderson R., McCarthy J.S., Loukas A., Croese J.: Effect of hookworm infection on wheat challenge in celiac disease - a randomised double-blinded placebo controlled trial. *PLoS One* 2011; 6: e17366

[16] Davidson A., Diamond B.: Autoimmune diseases. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 340-350

[17] Di Sabatino A., Pender S.L., Jackson C.L., Prothero J.D., Gordon J.N., Picariello L., Rovedatti L., Docena G., Monteleone G., Rampton D.S., Tonelli F., Corazza G.R., MacDonald T.T.: Functional modulation of Crohn's disease myofibroblasts by anti-tumor necrosis factor antibodies. *Gastroenterology* 2007; 133: 137-149

[18] Donskow K., Dreia N., Doligalska M.: *Heligmosomoides bakeri* antigen rescues CD4-positive T cells from glucocorticoid-induced apoptosis by Bcl-2 protein expression. *Parasite Immunol.*, 2011; 33: 158-169

[19] Donskow-Lysoniewska K., Bien J., Brodaczevska K., Krawczak K., Doligalska M.: Colitis promotes adaptation of an intestinal nematode: a *Heligmosomoides polygyrus* mouse model system. *PLoS One* 2013; 8: e78034

[20] Donskow-Lysoniewska K., Brodaczevska K., Doligalska M.: *Heligmosomoides polygyrus* antigens inhibit the intrinsic pathway of apoptosis by overexpression of survivin and Bcl-2 protein in CD4 T cells. *Prion* 2013; 7: 319-327

[21] Driss V., El Nady M., Delbeke M., Rousseaux C., Dubuquoy C., Sarazin A., Gatault S., Dendooven A., Riveau G., Colombel J.F., Desreumaux P., Dubuquoy L., Capron M.: The schistosome glutathione S-transferase P28GST, a unique helminth protein, prevents intestinal inflammation in experimental colitis through a Th2-type response with mucosal eosinophils. *Mucosal Immunol.*, 2016; 9: 322-335

[22] Fleming J., Hernandez G., Hartman L., Maksimovic J., Nace S., Lawler B., Risa T., Cook T., Agni R., Reichelderfer M., Luzzio C., Rolak L., Field A., Fabry Z.: Safety and efficacy of helminth treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of the HINT 2 clinical trial. *Mult. Scler.*, 2019; 25: 81-91

[23] Fleming J.O., Isaak A., Lee J.E., Luzzio C.C., Carrithers M.D., Cook T.D., Field A.S., Boland J., Fabry Z.: Probiotic helminth administration in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 1 study. *Mult. Scler.*, 2011; 17: 743-754

[24] Flohr C., Quinnell R.J., Britton J.: Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease? *Clin. Exp. Allergy* 2009; 39: 20-32

[25] Franks A.L., Slansky J.E.: Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. *Anticancer Res.*, 2012; 32: 1119-1136

[26] Fuss I.J., Neurath M., Boirivant M., Klein J.S., de la Motte C., Strong S.A., Fiocchi C., Strober W.: Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN- $\gamma$ , whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J. Immunol.*, 1996; 157: 1261-1270

[27] Fuss I.J., Strober W.: The role of IL-13 and NK T cells in experimental and human ulcerative colitis. *Mucosal Immunol.*, 2008; 1: S31-S33

[28] Greenwood B.M.: Autoimmune disease and parasitic infections in Nigerians. *Lancet* 1968; 2: 380-382

[29] Günther C., Martini E., Wittkopf N., Amann K., Weigmann B., Neumann H., Waldner M.J., Hedrick S.M., Tenzer S., Neurath M.F., Becker C.: Caspase-8 regulates TNF- $\alpha$ -induced epithelial necroptosis and terminal ileitis. *Nature* 2011; 477: 335-339

[30] Heller F., Florian P., Bojarski C., Richter J., Christ M., Hillenbrand B., Mankertz J., Gitter A.H., Bürgel N., Fromm M., Zeitz M., Fuss I., Strober W., Schulzke J.D.: Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005; 129: 550-564

[31] Helmbly H.: Human helminth therapy to treat inflammatory disorders- where do we stand? *BMC Immunol.*, 2015; 16: 12

[32] Hewitson J.P., Ivens A.C., Harcus Y., Filbey K.J., McSorley H.J., Murray J., Bridgett S., Ashford D., Dowle A.A., Maizels R.M.: Secretion of protective antigens by tissue-stage nematode larvae revealed by proteomic analysis and vaccination-induced sterile immunity. *PLoS Pathog.*, 2013; 9: e1003492

[33] Imam S.A., Guyton M.K., Haque A., Vandenbark A., Tyor W.R., Ray S.K., Banik N.L.: Increased calpain correlates with Th1 cytokine profile in PBMCs from MS patients. *J. Neuroimmunol.*, 2007; 190: 139-145

[34] Indeks Leków, <https://indeks.mp.pl/> (09.01. 2019)

[35] Leonardi I., Frey I., Rogler G.: Helminth therapy for organic diseases? *Transl. Res.*, 2015; 166: 586-601

[36] Linker R.A., Lühder F., Kallen K.J., Lee D.H., Engelhardt B., Rose-John S., Gold R.: IL-6 transsignalling modulates the early effector phase of EAE and targets the blood-brain barrier. *J. Neuroimmunol.*, 2008; 205: 64-72

[37] Lu Q.: The critical importance of epigenetics in autoimmunity. *J. Autoimmun.*, 2013; 41: 1-5

[38] Maizels R.M., Hewitson J.P., Smith K.A.: Susceptibility and immunity to helminth parasites. *Curr. Opin. Immunol.*, 2012; 24: 459-466

[39] Matusевич D., Kivisäkk P., He B., Kostulas N., Ozenci V., Fredrikson S., Link H.: Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 1999; 5: 101-104

[40] McFarland H.F., Martin R.: Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat. Immunol.*, 2007; 8: 913-919

[41] Mulvenna J., Hamilton B., Nagaraj S.H., Smyth D., Loukas A., Gorman J.J.: Proteomics analysis of the excretory/secretory component of the blood-feeding stage of the hookworm, *Ancylostoma caninum*. *Mol. Cell. Proteomics* 2009; 8: 109-121

[42] Neurath M.F.: Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2014; 14: 329-342

[43] Ng S.C., Benjamin J.L., McCarthy N.E., Hedin C.R., Koutsoumpas A., Plamondon S., Price C.L., Hart A.L., Kamm M.A., Forbes A., Knight S.C., Lindsay J.O., Whelan K., Stagg A.J.: Relationship between human intestinal dendritic cells, gut microbiota, and disease activity in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2011; 17: 2027-2037

[44] Ngo S.T., Steyn F.J., McCombe P.A.: Gender differences in autoimmune disease. *Front. Neuroendocrinol.*, 2014; 35: 347-369

[45] Niewiadomski O., Studd C., Wilson J., Williams J., Hair C., Knight R., Prewett E., Dabkowski P., Alexander S., Allen B., Dowling D., Connell W., Desmond P., Bell S.: Influence of environmental factors in the development of inflammatory bowel diseases. *J. Intern. Med.*, 2016; 46: 669-676



- [46] Packham G., Stevenson F.K.: Bodyguards and assassins: Bcl-2 family proteins and apoptosis control in chronic lymphocytic leukaemia. *Immunology* 2005; 114: 441-449
- [47] Palasik W.: Zespół zmęczeniowy, depresja i zaburzenia funkcji poznawczych – podstawowe czynniki zmieniające jakość życia chorych ze stwardnieniem rozsianym. *Aktualn. Neurol.*, 2009; 9: 267-271
- [48] Perrigoue J.G., Marshall F.A., Artis D.: On the hunt for helminths: innate immune cells in the recognition and response to helminth parasites. *Cell Microbiol.*, 2008; 10: 1757-1764
- [49] Potemkowski A.: Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna. *Aktualn. Neurol.*, 2009; 9: 91-97
- [50] Rook G.A., Adams V., Hunt J., Palmer R., Martinelli R., Brunet L.R.: Mycobacteria and other environmental organisms as immunomodulators for immunoregulatory disorders. *Springer Semin. Immunopathol.*, 2004; 25: 237-255
- [51] Rosche B., Wernecke K.D., Ohlraun S., Dörr J.M., Paul F.: *Trichuris suis* ova in relapsing-remitting multiple sclerosis and clinically isolated syndrome (TRIOMS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 112
- [52] Sandborn W.J., Elliott D.E., Weinstock J., Summers R.W., Landry-Wheeler A., Silver N., Harnett M.D., Hanauer S.B.: Randomised clinical trial: the safety and tolerability of *Trichuris suis* ova in patients with Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2013; 38: 255-263
- [53] Satsangi J., Silverberg M.S., Vermeire S., Colombel J.F.: The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-753
- [54] Selmaj K.: Stwardnienie rozsiane. Termedia, Poznań 2006
- [55] Smallwood T.B., Giacomini P.R., Loukas A., Mulvenna J.P., Clark R.J., Miles J.J. Helminth immunomodulation in autoimmune disease. *Front. Immunol.*, 2017; 8: 453
- [56] Summers R.W., Elliott D.E., Qadir K., Urban J.F.Jr., Thompson R., Weinstock J.V.: *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003; 98: 2034-2041
- [57] Summers R.W., Elliott D.E., Urban J.F. Jr., Thompson R.A., Weinstock J.V.: *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 2005; 128: 825-832
- [58] Summers R.W., Elliott D.E., Urban J.F. Jr., Thompson R., Weinstock J.V.: *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut*, 2005; 54: 87-90
- [59] van Boxel-Dezaire A.H., Hoff S.C., van Oosten B.W., Verweij C.L., Dräger A.M., Adèr H.J., van Houwelingen J.C., Barkhof F., Polman C.H., Nagelkerken L.: Decreased interleukin-10 and increased interleukin-12p40 mRNA are associated with disease activity and characterize different disease stages in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 1999; 45: 695-703
- [60] Voldsgaard A., Bager P., Garde E., Åkeson P., Leffers A.M., Madsen C.G., Kapel C., Roepstorff A., Thamsborg S.M., Melbye M., Siebner H., Søndergaard H.B., Sellebjerg F., Sørensen P.S.: *Trichuris suis* ova therapy in relapsing multiple sclerosis is safe but without signals of beneficial effect. *Mult. Scler.*, 2015; 21: 1723-1729
- [61] Wehkamp J., Götz M., Herrlinger K., Steurer W., Stange E.F.: Inflammatory bowel disease: Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2016; 113: 72-82
- [62] 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: 372-377
- [63] Zwiibel H.L., Smrcka J.: Improving quality of life in multiple sclerosis: an unmet need. *Am. J. Manag. Care* 2011; 17: S139-S145

---

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.