Review

Application of helminths in the treatment of intestinal autoimmune diseases

Fatemeh Rezayat[1], Rasoul Roghanian[2*], AsgharAshrafi Hafez[3], Akram Azar-Abdar[4]

1. Department of Immunology, Medical School, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.
3. MD, Researcher, Cancer Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.
*. Corresponding Author: E-mail: rasoul_roghanian@yahoo.co.uk

(Received 9 November 2014; Accepted 14 May 2015)

Abstract

In some autoimmune diseases such as inflammatory bowel disease (IBD) excessive responses of Th1 and Th17 cells to commensal bacteria and self-antigens due to formation of progressive inflammation in tissues which in turn lead to severe pathologic effects like colitis. Parasitic infections could polarize the immune responses to Th2 cells activation and the pre-inflammatory suppressive agents in order to maintain helminthes in the host; therefore, they may have an important role in the immune modulation and suppression of the inflammation in patients with autoimmune disease. In this work, recent researches on the therapeutic applications of the helminthes have been reviewed. Considering the studies' results and according to the activate mechanisms of response to helminthes in the host, it can be concluded that helminthes infection reduces the inflammation in patients. Therefore, a new treatment for autoimmune disorders by helminthes should be introduced.

Keywords: Helminthes, Autoimmune Disorders, Colitis, Inflammatory Bowel Disease, Hygiene Hypothesis.

J Clin Exc 2015; 4(1): 14-33 (Persian).

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-02-24]

کاربرد برخی کرم‌های انگلی در درمان بیماری‌های خود ایمن روده‌ای

فاطمه رضایت[۱]، رسول روغنیان[۲*]، اصغر اشرفی حافظ[۳]، اکرم آذر آبدار[۴]

چکیده

در برخی بیماری‌های خود ایمن از جمله بیماری التهاب روده(Inflammatory Bowel Disease) پاسخ بیش از حد سلول‌های Th_1 و Th_{17} علیه میکروب‌های همزیست و یا آنتی‌ژن‌های خودی باعث ایجاد التهابات پیش‌رونده‌ای در بافت‌ها می‌شود که در نهایت عوارض پاتولوژیک شدیدی را به همراه خواهند داشت. با توجه به اینکه عفونت‌های انگلی سبب تغییر جهت پاسخ‌های ایمنولوژیک بدن به سمت فعال‌سازی سلول‌های Th_2 و سرکوب عوامل التهاب‌زا، به‌منظور حفظ بقای کرم انگل در بدن میزبان، می‌شود ممکن است کرم‌های انگل در تعدیل پاسخ‌های ایمنی و سرکوب التهاب در افراد مبتلا به بیماری‌های خود ایمن مؤثر باشند. در این بررسی به ارائه‌ی بخشی از تحقیقاتی که طی سال‌های اخیر در رابطه با استفاده‌ی درمانی از کرم‌های انگل جهت کنترل برخی بیماری‌های خود ایمن انجام شده، پرداخته شده است. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده در این مطالعات و بررسی مکانیسم‌های دخیل در مقابله با کرم‌های انگل در بدن میزبان، می‌توان به این نتیجه رسید که عفونت با کرم‌های انگل به‌طور قابل‌توجهی سبب کاهش عوارض و بهبود التهاب در بیماران مبتلا به اختلالات خود ایمن می‌شود. با استناد بر این یافته‌ها می‌توان درمان جدیدی را برای بیماری‌های خود ایمن با استفاده از کرم‌های انگل ارائه نمود.

واژه‌های کلیدی: کرم‌های انگل، اختلالات خود ایمن، کولیت، بیماری التهابی روده(IBD)، فرضیه بهداشت.

مقدمه

بیماری التهاب روده اختلال خود ایمن مزمنی است که حاصل شکل‌گیری پاسخ التهابی شدیدی در مقابل جمعیت میکروبی در ناحیه روده می‌باشد. IBD در انسان به دو فرم تقسیم می‌شود: کولیت همراه با زخم (UC: Ulcerative Colitis) و بیماری کرون (CD: Crohn's Disease). کولیت همراه با زخم در اثر التهاب ناشی از افزایش فعالیت سلول‌های Th_1 و Th_{17} ایجاد می‌شود که منجر به بروز زخم‌هایی در دیواره کولون می‌گردد.

بیماری کرون، التهابی ناشی از فعالیت بیش از حد سلول‌های Th_1 می‌باشد که در نهایت باعث آسیب دیواره روده شده و حتی می‌تواند تمام لوله گوارشی را نیز درگیر نماید(۱).

اتیولوژی IBD هنوز به‌طور دقیق مشخص نشده است و دانشمندان مجموعه‌ای از عوامل ژنتیکی، محیطی و ایمونولوژیک را در بروز این بیماری دخیل می‌دانند.

۱. گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.
۳. پزشک، پژوهشگر، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
*. نویسنده مسئول: اصفهان، هزارجریب، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی. Email: rasoul_roghanian@yahoo.co.uk
تاریخ دریافت: ۹۳/۸/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۴/۱/۲۷ تاریخ پذیرش: ۹۴/۲/۲۴

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-02-24]

جمعیت میکروبی روده نقطه شروع این التهاب در نظر گرفته می‌شود، زیرا اولین پاسخ‌های التهابی در ایجاد IBD علیه باکتری‌های همزیست و هم‌سفره‌ی روده میزبان شکل می‌گیرند(۱) و از دست رفتن تحمل ایمنی به فلور نرمال روده در اغلب این مبتلایان به‌عنوان یک مکانیسم پاتولوژیک در نظر گرفته می‌شود(۵-۲).

تاکنون گزینه‌های بسیاری به‌عنوان راه‌های درمانی برای IBD معرفی شده‌اند که از جمله آن‌ها می‌توان به مصرف ۵-آمینوسالیسیلات‌ها، کورتیکواستروئیدها، آنتی‌بیوتیک‌ها و برخی مواد بیولوژیک اشاره کرد(۷،۶). با این وجود IBD همچنان درمان قطعی ندارد(۸،۹). میزان بروز این بیماری به‌طور قابل‌توجهی به کیفیت زندگی بیماران بستگی دارد و شروع آن اغلب در دهه‌های دوم و سوم زندگی فرد می‌باشد(۱). IBD از جمله بیماری‌های خود ایمنی است که در فرضیه بهداشت[1] مورد بررسی قرار گرفته است.

در حدود ۲۵ سال پیش Strachan پیشنهاد داد که بروز عفونت در مراحل ابتدایی زندگی، می‌تواند کودکان را در برابر برخی از انواع ازدیاد حساسیت محافظت نماید(۱۰). طبق فرضیه بهداشت اولیه وی ابتلا به بیماری‌های عفونی در مراحل ابتدایی زندگی باعث تکامل هرچه بهتر سیستم ایمنی بدن می‌شود و نبود آن می‌تواند باعث بروز پاسخ‌های ایمنی نابجا گردد. این فرضیه باعث انجام یک سری مطالعات بالینی بر روی عفونت‌های انگلی در افراد مبتلا به IBD شامل بیماری کرون(۱۳-۱۱)، کولیت همراه با زخم(۱۱،۱۷-۱۴)؛ و اختلالات خود ایمن دیگر از جمله مالتیپل‌اسکلروزیس(۲۲-۱۸) و بیماری‌های آلرژیک مانند رینیت فصلی(۲۵-۲۳) شد. صنعتی شدن همراه با ارتقاء سطح بهداشت، بهسازی و شرایط درمانی باعث کاهش تماس مردم با عوامل عفونی مانند کرم‌های انگل(۲۶،۲۷) شده است. برای مثال شیوع عفونت کرم قلاب‌دار(نماتود روده‌ای) در کودکان آمریکای شمالی از ۶۵ درصد در سال ۱۹۱۰ به کمتر از ۲ درصد در سال ۱۹۸۰ کاهش‌یافته است(۲۸). این قضیه پیشنهاد می‌کند که کاهش تماس با کرم‌های انگل می‌تواند در افزایش حساسیت افراد به اختلالات ایمونولوژیک از قبیل IBD(۲۹)، آسم، اگزمای آتوپیک(۳۵-۳۰)، مالتیپل‌اسکلروزیس(۳۶)، بیماری‌های قلبی-عروقی(۳۷)، آرتریت روماتوئید(۳۸) و دیابت نوع یک(۴۰،۳۹) تأثیرگذار باشد(جدول شماره۱). این بیماری‌های خود ایمن بر اثر نقص عملکردی سیستم ایمنی بدن و یا پاسخ نابجا به عوامل غیر بیماری‌زا و سلول‌های خودی به وجود می‌آیند و می‌توانند مشکلاتی به‌مراتب بیشتر از بیماری‌های عفونی را برای انسان به بار آورند.

طی بررسی‌هایی که در سال‌های اخیر توسط دانشمندان سراسر جهان انجام گرفته است، مشخص شده که با کاهش حضور عوامل عفونی بخصوص کرم‌های انگل و به دنبال آن کاهش ابتلای مردم به بیماری‌های عفونی ناشی از محیط آلوده، شیوع بیماری‌های خود ایمن افزایش قابل‌ملاحظه‌ای داشته است(۲۹). مطالعات اپیدمیولوژیک، آزمایشگاهی و بالینی بسیاری(جدول شماره ۴) این ایده؛ مبنی بر اینکه کرم‌های انگل می‌توانند باعث محافظت میزبان خود در برابر اختلالات ایمونولوژیک شوند را تصدیق می‌نمایند(۶۴). به‌علاوه مطالعه بر روی مدل‌های موشی بیماری‌های ایمونوپاتولوژیک از جمله کولیت نیز آثار حفاظتی عفونت با کرم‌های انگل را اثبات کرده است(جدول شماره ۲) (۶۵)؛ البته همان‌طور که در نتایج حاصل از نمونه مطالعات ذکر شده در جداول نشان داده شده است در تعداد محدودی از مطالعات بالینی و تجربی نتایج تأییدکننده‌ای در این زمینه به دست نیامده است. به‌عنوان مثال استفاده از گونه‌های مقاوم Trichuris suis در مدل موشی کولیت برخلاف انتظار باعث تشدید عوارض پاتولوژیک کولیت شد(۶۶). همچنین Hymenolepis Diminuta با وجود تحریک پاسخ Th_2 هیچ اثر مثبتی

[1]- Hygiene Hypothesis

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-02-24]

در بهبود ضایعات کولیت و کاهش التهابات در مدل موشی کولیت نشان نداد(۶۷). با وجود مطالعات گسترده در این زمینه، هنوز مکانیسم‌های به کار گرفته شده توسط کرم‌های انگل برای این حفاظت به‌طور کامل شناسایی نشده‌اند. آنچه تاکنون مشخص شده، این است که کرم‌های انگل با رهاسازی یک سری مولکول‌های ایمونومدولاتور(تعدیل‌گر ایمنی)، باعث سرکوب پاسخ‌های ایمنی بدن میزبان می‌شوند(۶۴). بنابراین شناسایی دقیق مکانیسم‌های اثر کرم‌های انگل بر فرایندهای التهابی می‌تواند باعث دستیابی به یک راه‌کار درمانی مؤثر برای درمان مبتلایان به IBD شود.

مکانیسم‌های ایمونومدولاتوری کرم‌های انگل در کنترل التهاب

۱. دندریتیک سل‌ها به‌عنوان اهداف تعدیلی نماتودها

دندریتیک‌سل‌ها(DCs)[2] قوی‌ترین سلول‌های پردازش کننده آنتی‌ژن هستند و محرک‌های اصلی برای شکل‌گیری پاسخ ایمنی تطبیقی می‌باشند. دندریتیک سل‌ها همانند سلول‌های T تنظیمی نقش تعیین‌کننده‌ای را در هدایت تمایز سلول‌های T در پاسخ به عوامل بیماری‌زا ایفا می‌کنند(۸۷).

در شرایط طبیعی DC ها و ماکروفاژها باعث تحریک سلول‌های Naïvet و تمایز این سلول‌های به سلول‌های T تنظیمی(Treg) که نقش مهمی را در برقراری همئوستازی و حفظ تلورانس روده دارند، می‌شوند. اما برخلاف این حالت در هنگام ابتلا به IBD، DC ها و ماکروفاژها باعث تمایز سلول‌های naïveT به سلول‌های T کمک‌کننده التهاب‌زای اجرایی شامل Th_1 و Th_{17} می‌شوند(۸۹،۸۸). فعال شدن این سلول‌ها باعث ایجاد شرایط التهابی می‌گردد.

سایتوکاین‌های التهابی از جمله IL-2، IL-12 و IFN-γ ترشح شده از سلول‌های Th_1 فعال، باعث تحریک ماکروفاژها جهت تولید مقادیر بالایی از سایتوکاین‌های التهابی دیگر مانند IL-2، IL-12 و IFN-γ می‌شوند(۸۹،۸۸).(شکل شماره ۱.A).

این سایتوکاین‌ها پاسخ ایمنی التهابی را از طریق افزایش تکثیر سلول‌های Th_1 و Th_{17} اجرایی و همچنین تحریک آزادسازی سایتوکاین‌هایی که باعث جذب سایر سلول‌های التهابی به موضع ملتهب می‌شوند، تشدید می‌نمایند(۹۰،۸۹). در زخم‌های فعال دیواره روده مبتلایان به IBD، تعداد DC ها فعال، بیان گیرنده‌های شبه Toll (TLRs)[3] و بیان مولکول‌های کمک محرک T افزایش می‌یابند. همچنین این سلول‌ها سطوح بالایی از سایتوکاین‌های التهابی شامل IL-12 و IL-23 را ترشح می‌کنند(۹۱). با توجه به این حقیقت که تولید IL-12/23 توسط DC ها تحریک پاسخ کولیت‌زای Th_1 و Th_{17} را در پی دارد، این نکته قابل‌توجه است که بسیاری از مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهند عفونت‌های نماتودی و محصولات نماتودها به‌طور مؤثری توانایی DCها را در تولید فاکتورهای التهاب‌زا کاهش می‌دهند. تیمار DC ها با محصولات ES[4] نماتودهای انگل به‌طور انتخابی تولید IL-12 را در اثر اتصال TLR به باکتری‌های هم‌زیست و یا بیان مولکول‌های کمک محرک (مانند CD_{80}، CD_{86} و CD_{40}) و مولکول‌های MHC II ارائه‌دهنده آنتی‌ژن را سرکوب می‌کند(۹۴-۹۲). به همین صورت DCهای مشتق شده از منوسیت‌های خونی نیز در بیماران آلوده به کرم قلاب‌دار Necatoramericanus دارای نقص عملکردی در تحریک فعالیت و تکثیر سلول‌های T هستند(۹۵). در مورد Trichuris muris مشاهده شده است که عفونت با این کرم باعث افزایش سریع تعداد DC ها در لامینا پروپریای روده بزرگ می‌شود(۹۶). بنابراین می‌توان به این نتیجه رسید که DC ها اهدافی برای مولکول‌های تعدیل‌گر ترشح شده توسط

[2]. Dendritic Cells

[3].Toll-Like Receptors

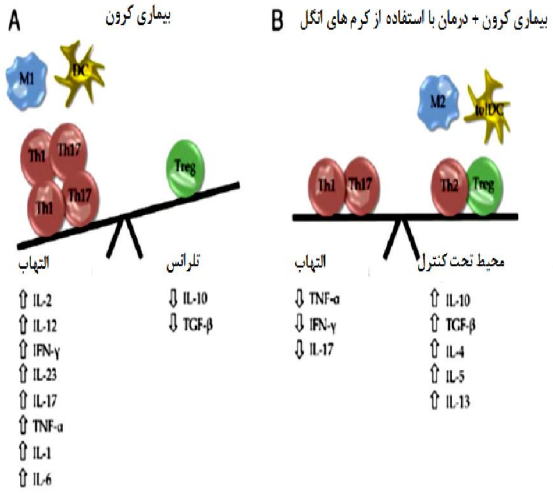
[4]. Excretory/Secretory

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-02-24]

T.muris و سایر نماتودهای روده‌ای هستند و احتمالاً به‌طور مستقیم در روده تعدیل می‌شوند.

۲. حمایت نماتودها از تولید سایتوکین‌های ضد التهابی:

سایتوکین‌های IL-10 و TGF-β واسطه‌های تنظیمی اصلی هستند که توسط بسیاری از سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی از جمله سلول‌های اپیتلیال، تولید می‌شوند و هر دو نقش تعیین‌کننده‌ای را در حفظ هموئوستاز ایمنی بدن برعهده دارند. این دو سایتوکین تولید سایتوکین‌های التهابی توسط سلول‌های ایمنی ذاتی و تمایز سلول‌های Th_1 را مهار نموده(۹،۶۷،۹۷) و از سوی دیگر باعث تحریک تمایز زیرگروه‌های تنظیمی سلول T می‌شوند(۹۸). موش‌های فاقد مسیرهای پیام‌رسانی TGF-β(۹۹) و یا دچار کمبود بیان IL-10(۹۸،۱۰۰)، به دلیل فعال‌سازی بیش از حد سلول‌های T التهاب‌زا و همچنین بیان بالای سایتوکین‌های التهابی به کولیت شدید مبتلا می‌شوند. سلول‌های T تنظیمی منابع مهم تولید این دو سایتوکین هستند(۱۰۱). IL-10 تولید شده توسط ماکروفاژهای روده‌ای باعث تحریک سلول‌های T تنظیمی $Foxp^{3+}$ همراه با رتینوئیک اسید و TGF-β می‌شود(۱۰۲). همچنین IL-10 مترشحه از ماکروفاژها نیز باعث حفظ بیان $Foxp^3$ در سلول‌های T تنظیمی در روده‌ی ملتهب می‌گردد(۹۸). عفونت‌های نماتودی باعث تحریک تولید IL-10 و TGF-β توسط سلول‌های T شده(۱۰۱) و این دو سایتوکاین باعث کاهش پاسخ‌های ایمنی حافظتی در برابر انگل‌ها و پاسخ‌های پاتولوژیک می‌شوند(۱۰۳). بنابراین IL-10 و TGF-β واسطه‌های اصلی در حفاظت تحریک‌شده با نماتودها در برابر التهاب روده هستند. عفونت Heligmosmoides Polygyrus باعث افزایش دندریتیک‌سل‌های بیان‌کننده‌ی IL-10 می‌شود که منجر به تحریک سلول‌های T تنظیمی و تولید IL-10 توسط سلول‌های T می‌گردند(۹۲). بنابراین ممکن است که تحریک تولید این سایتوکین‌ها نقطه‌ی مرکزی در مکانیسم‌های تعدیل IBD توسط کرم‌های انگل باشد(شکل B.۱).



شکل شماره ۱: پروفایل ایمنی طی بیماری کرون(A) و پروفایل ایمنی فرض شده برای شرایط پس از استفاده از کرم‌های انگل برای درمان بیماری کرون (B).

۳. تحریک سلول‌های Th2:

یکی از ویژگی‌های حفاظت‌شده در عفونت‌های نماتودی، جهت‌دار شدن پاسخ ایمنی میزبان به سمت فعال شدن سلول‌های Th_2 و کنترل منفی پاسخ‌های وابسته به سلول‌های Th_1 است. تاکنون بسیاری از مطالعات با این هدف انجام شده است که مشخص شود پاسخ مرتبط با Th_2 ناشی از حضور نماتود، چگونه باعث سرکوب پاسخ‌های التهابی وابسته به سلول‌های Th_1 و Th_{17} در بیماران مبتلا به کولیت می‌گردد. عفونت با H.Polygyrus به‌طور بالقوه آثار حفاظتی را برای میزبان خود در برابر التهابات به دنبال دارد و التهاب را در انواعی از مدل‌های حیوانی از IBD مهار می‌کند. حضور این نماتود باعث تحریک تولید IL-4 و IL-10 توسط سلول‌های Th_2 شده که آثار ناشی از این سایتوکین‌ها بر موش‌های -/-IL-10 مبتلا به IBD بررسی شده‌است(۲). در تحقیقات اخیر به‌طور اختصاصی به بررسی نقش

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-02-24]

IL-13(سایتوکین مترشحه از Th_2 که اشتراکات عملکردی زیادی با IL-4 دارد) و IL-13Rα2 (گیرنده‌ی محلول برای IL-13 که سطح IL-13 فعال را در بدن کاهش می‌دهد) در مقابله با کولیت، طی عفونت با T.muris پرداخته شده است. در موش‌های مبتلا به کولیت که به این انگل آلوده بودند، حضور سطوح بالاتری از گیرنده‌ی IL-13Rα2 مشاهده شده است. افزایش در مقدار این گیرنده نشانگر فعال شدن پاسخ‌های ایمنی میزبان در جهت تولید IL-13 می‌باشد(۶۶). در موش‌های فاقد IL-10/IL-13Rα2، به دنبال فقدان گیرنده‌ی محدودکننده‌ی IL-13، مقدار این سایتوکاین در بدن افزایش‌یافته؛ که آثاری در بهبود کولیت ناشی از IL-17 و IFN-γ داشته است. همچنین افزایشی در مقدار IL-13 و کاهش در میزان IFN-γ خون، در عفونت با Trichinellaspiralis گزارش شده است(۶۱).

به‌طور کلی این داده‌ها مؤید تحریک قوی پاسخ‌های Th_2 توسط نماتودها هستند که در نهایت موجب مقابله با پاسخ‌های مسبب کولیت ناشی از پاسخ Th_1 و Th_{17} می‌شوند.

٤. اثر بر سلول‌های اپیتلیال روده و سایتوکین‌های مترشحه از این بافت

یکپارچگی لایه‌ی اپیتلیال شاخصه‌ی مهمی در جلوگیری از ایجاد پاسخ‌های التهابی علیه جمعیت باکتریایی همزیست در روده است(۱۰۴). عفونت با نماتود روده‌ای باعث ایجاد یک پاسخ ذاتی سریع می‌شود که در نتیجه آن پاسخ ایمنی ایجاد شده به سمت فعال شدن سلول‌های Th_2، به‌منظور بیرون راندن لاروها یا کرم بالغ پیش می‌رود. تحقیقات اخیر مشخص کرده است که چگونه سایتوکاین‌های مترشحه از اپیتلیال، مانند TSLP[5]، IL-25 و IL-33 پاسخ‌های ذاتی و تطبیقی را در جایگاه‌های مخاطی تحت تأثیر قرار می‌دهند و چگونه پاسخ‌های Th_2 را طی عفونت با نماتودهای روده‌ای گسترش می‌دهند(۱۰۴،۱۰۵). سایتوکاین‌های TSLP و IL-25 ترشح IL-12/23 را توسط دندریتیک‌سل‌ها کاهش می‌دهند و بنابراین باعث مختل شدن پاسخ‌های Th_1 می‌گردند(۱۰۶،۱۰۷). در غیاب TSLP، عفونت با T.muris باعث عوارض پاتولوژیک شدیدی همزمان با افزایش پاسخ‌های Th_1 و Th_{17} می‌شود(۱۰۷). تحقیقات مشابهی نشان داده است که موش‌های ناکارآمد در تولید TSLP، پاسخ‌های پاتولوژیک شدیدتری در حین ابتلا به کولیت ناشی از سدیم سولفات دکستران(DSS) ایجاد می‌کنند. همچنین بیوپسی‌های مبتلایان به بیماران کرون نیز کمبود بیان TSLP را نشان داده است(۱۰۸). تیمار ماکروفاژهای روده‌ای در مبتلایان به IBD، با سایتوکاین IL-25 سنتز IL-12/23 را در این افراد کاهش داده و نیز تزریق TSLP در مبتلایان مواجه با کمبود IL-25 نتایج مشابهی را به همراه داشته است(۱۰۹). از سوی دیگر IL-33 نیز به‌عنوان فاکتوری برای مختل کردن روند التهاب به‌خصوص در کولیت مرتبط با Th_2 مطرح می‌شود(۱۱۰) که البته در کولیت ناشی از DSS باعث تشدید التهاب می‌گردد(۱۱۱).

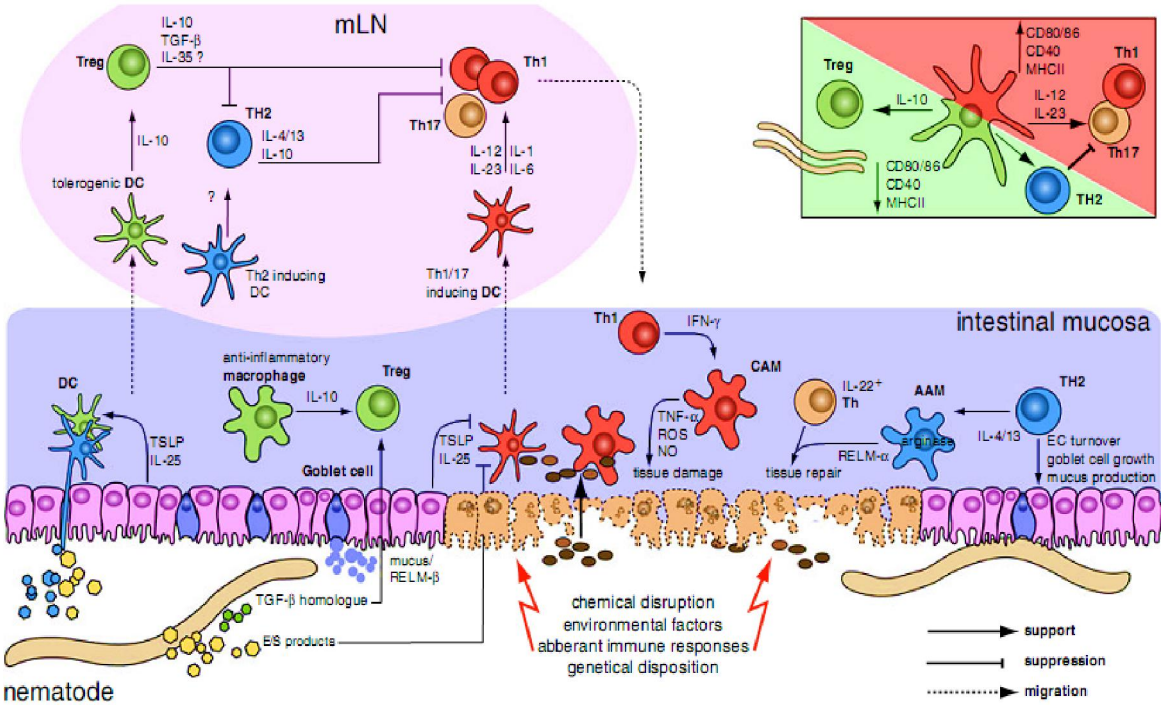
مولکول مؤثر دیگری که ذاتاً توسط اپیتلیوم روده، به‌طور معمول توسط سلول‌های جامی، در پاسخ به عفونت‌های کرمی تولید می‌شود، RELM-β[6] است. ترشح RELM-β با IL-13 و IL-4 تولید شده در سلول‌های ایمنی ذاتی اولیه و سلول‌های Th_2 تحریک می‌شود و مستقیماً به‌منظور دفاع علیه نماتودهای روده‌ای در میزبان گسترش‌یافته و به حسگرهای شیمیایی کرم‌ها متصل می‌گردد(۱۱۲). به‌علاوه، این مولکول باعث افزایش ترشح موسین از سلول‌های جامی و بهبود کولیت نوع TNBS در موش‌ها می‌شود. تحریک زودهنگام TSLP و IL-25 توسط عفونت نماتودی اجازه‌ی گسترش پاسخ‌های مخاطی کافی توسط Th_2 را

[5]. Thymic Stromal Lymphopoietin

[6]. Resistin-like molecule

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-02-24]

علیه انگل می‌دهد، درحالی‌که پاسخ‌های پاتولوژیک Th_1 و Th_{17} را سرکوب می‌کند(۱۱۳). بنابراین به نظر می‌رسد افزایش بیان فاکتورهای مشتق شده از بافت مانند TSLP، IL-25 و RELM-β تحریک‌شده با نماتودها، می‌تواند نشانگر نقش حفاظتی این انگل‌ها در مبتلایان به انواع کولیت باشد.



شکل شماره۲: نمایی از مکانیسم تعدیل IBD در عفونت با نماتودها(۱۱۴).

مطالعات انسانی

در جدول شماره ۳، فازهای مطالعاتی انجام شده و مورد برنامه‌ریزی در مورد شناخت جنبه‌های درمانی کرم‌های انگل برای بهبود شرایط التهابی در بیماری‌هایی از قبیل IBD آورده شده است.

بررسی‌های آزمایشگاهی بر روی مدل‌های موشی کولیت نشان داده‌اند که نماتودها داری آثار ایمونومدولاتوری هستند و باعث تحریک مسیرهای تنظیمی می‌شوند. مطالعات بالینی انجام شده بر روی مبتلایان به IBD درمان شده با تخم T.suis کاهش علائم بالینی و فعالیت بیماری را نشان داده‌اند(۱۲،۱۱). در اولین مطالعه T.suis گروه‌های کوچکی از مبتلایان به کولیت همراه با زخم و بیماری کرون به‌طور خوراکی ۲۵۰۰ تخم T.suis را دریافت کردند و هیچ عارضه جانبی در این افراد مشاهده نشد(۱۱). در ۳ نفر از ۴ بیمار دارای CD ظرف ۱۲ هفته بهبود مشاهده گردید.

از آنجائی که انسان میزبان طبیعی T.suis نیست عفونت مزمنی در انسان ایجاد نمی‌نماید بنابراین به‌منظور ادامه روند بهبود لازم بود تجویز تخم‌ها هر سه هفته تکرار می‌شد. در دومین مطالعه، ۲۹ بیمار مبتلا به CD مطابق رژیم قبلی مورد درمان با T.suis قرار گرفتند و تقریباً ۸۰ درصد آن‌ها به این روش درمانی با ۷۳ درصد بهبودی پس از ۲۴ هفته پاسخ دادند. بدین دلیل که واکنش ایمنی در خون و نمونه‌های بیوپسی این بیماران اندازه‌گیری نشد، مکانیسم اثر T.suis در بهبود CD/UC ناشناخته باقی ماند(۱۲) (جدول شماره ۴). طبق اطلاعات

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-02-24]

گردآوری‌شده در مقالات مروری طبقه‌بندی‌شده، در مطالعات بالینی انجام شده در مورد کاربرد کرم‌های انگل به‌عنوان عوامل کنترل‌کننده التهابات خود ایمن تا سال ۲۰۱۲ تنها در ۳ درصد بیماران موردمطالعه در گروه‌های درمان شده با T.suis نتایج مغایری شامل افزایش درد شکمی و عدم بهبود زخم‌ها ثبت‌شده است(۱۱۶).

در مطالعه‌ای که اخیراً روی یک بیمار مبتلا به UC مقاوم به درمان‌های استاندارد انجام شده، آثار عفونت با T.trichura(گونه‌ای شبیه به T.suis و دارای قدرت بیماری‌زایی در انسان) مشخص گردید. بیمار پس از گذشت ۳ سال از دریافت دو دوز از تخم‌های بارور T.trichura، به بهبودی کامل دست یافت. این فرد دچار عفونت مزمن این کرم شد(۱۵). به دنبال عود کردن التهابات، به بیمار دوز سوم T.trichura داده شد که مجدداً باعث گسترش‌یافته‌های هیستوپاتولوژیک شد. براساس نتایج حاصل از این مطالعه مشخص شد که بهبودی پس از عفونت مجدد، با افزایش Th_2 و سلول‌های Th تولیدکننده IL-22 سیستمیک و روده‌ای همراه است. این درحالی است که تعداد سلول‌های Th تولیدکننده سایتوکاین‌های التهاب‌زا از جمله IFN-γ، IL-17 و TNF-α عمدتاً بدون تغییر می‌مانند(۱۵).IL-22، سایتوکاین تولید شده توسط سلول‌های Th_{17}، به‌عنوان عامل تقویت‌کننده یکپارچگی مخاطات شناخته می‌شوند که باعث افزایش ترشح موکوز توسط سلول‌های جامی و افزایش تکثیر سلول‌های اپیتلیال و در نهایت تحکیم سد دفاعی مخاطی می‌گردد(۱۱۷).

با توجه به داده‌های به دست آمده از این مطالعات فرضیه‌ای مطرح شد مبنی بر اینکه عفونت با T.trichuris باعث تحریک سلول‌های Th_2 و Th تولیدکننده IL-22 می‌شود که این سلول‌های اجرایی کاهش یکپارچگی مخاط را سبب می‌شوند. به‌منظور تحکیم و اثبات این فرضیه مطالعات تکمیلی بر روی بیماران بیشتری لازم می‌باشد.

مشکلات پیش رو در کاربرد درمانی کرم‌های انگل

با وجود اینکه عفونت با برخی کرم‌های انگل از جمله T.suis، T.trichura و N.americanus ممکن است باعث سرکوب التهابات کنترل‌ناپذیر شود، این نکته قابل‌توجه است که این کرم‌ها، می‌توانند برای میزبان خود بیماری‌زا محسوب شوند و عوارض جانبی زیادی را به همراه داشته باشند. عفونت شدید با کرم‌های قلاب‌دار (مانند N.americanus) یا کرم شلاقی T.trichiura می‌تواند منجر به ایجاد اسهال خونی، سوءتغذیه و کم‌خونی شود(۱۱۹). همچنین پاسخ‌های ایمنی Th_2 و T تنظیمی ایجاد شده در عفونت با نماتودها، ممکن است پیامدهای منفی را در مواجهه با عفونت‌های همزمان در بدن میزبان ایجاد نمایند. مشخص شده است که بلوکه شدن پاسخ التهابی Th_1 توسط کرم‌های انگل، حساسیت میزبان را به باکتری‌های پاتوژن روده‌ای، سل و عفونت‌های پلاسمودیومی افزایش می‌دهد(۸۶). بنابراین ایجاد عفونت با نماتودهای زنده در انسان، انتخاب ایده آلی برای درمان IBD نیست.

در مطالعه‌ای که در جهت کاهش آثار مخرب عفونت با کرم‌های بالغ در درمان IBD انجام گرفت، به‌جای کرم بالغ از تخم‌های T.suis استفاده شد زیرا فرض بر این بود که تخم‌های این انگل توانایی تبدیل به کرم بالغ و بارور را درون لومن روده انسان ندارند. اما در پایان، در روده بیمار مورد درمان، کرم بالغ و همچنین ضایعات ناشی از تحریک شدید پاسخ Th_2 مشاهده شد(۱۲۰).

هم‌اکنون بررسی پتانسیل کرم‌های انگل در ایجاد عوارض پاتولوژیک ناشی از عفونت انگلی و عفونت‌های ثانویه موضوع بسیاری از تحقیقاتی است که درزمینه‌ی استفاده‌ی درمانی از کرم‌ها انجام می‌شوند.

با توجه به عوارضی از جمله افزایش حساسیت فرد به باکتری‌های پاتوژن روده‌ای(۸۵،۸۶) و توبرکلوزیس(۱۲۱)

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-02-24]

و عفونت پلاسمودیومی(۱۲۲)، که در اثر حضور کرم در بدن فرد بیمار ایجاد می‌کند، می‌توان از محصولات ترشحی کرم‌های انگل که خاصیت تعدیل‌گری ایمنی را دارند مانند پروتئین‌های ES جهت درمان التهابات خود ایمن استفاده نمود. در این روش نحوه‌ی وارد کردن این مواد به بدن، مقدار و نوع این محصولات و مرحله‌ی مناسب در روند التهاب برای تأثیر آن‌ها باید مورد نظر قرار بگیرد که مسلماً در رابطه با هر یک از بیماری‌های خود ایمن و یا هر یک از کرم‌های انگل متفاوت خواهد بود. با انجام تحقیقات گسترده در این زمینه، امروزه محصولات ES نماتودها و دیگر کرم‌های انگل به‌عنوان داروهای ضدالتهاب مناسبی مطرح می‌شوند.

نتیجه‌گیری

با وجود تحقیقات انجام‌شده این روش درمانی هنوز گسترش زیادی نیافته و چندان موردتوجه قرار نگرفته است.

بررسی مکانیسم‌های کرم‌های انگل در تعدیل التهابات و تغییر ماهیت پاسخ‌های ایمنی نشانگر تأثیر قوی این موجودات در کنترل بیماری‌های خود ایمن یاد شده، می‌باشد. همان‌طور که اشاره شد این روش درمانی امروزه از مرحله‌ی بررسی‌های سلولی و مولکولی فراتر بالغ و یا تخم انگل و به دنبال آن تشدید پاسخ‌های Th_2 رفته و به‌صورت بالینی بر روی انسان، در حال انجام است. اما همچنان مطالعه درزمینه‌ی به حداقل رساندن موانع استفاده‌ی درمانی از کرم‌های انگل در کاهش التهابات ادامه دارد، زیرا با وجود شواهد محکم مبنی بر اینکه عفونت کرم‌های انگل از جمله T.suis، T.trichura و N.americanus می‌تواند باعث کاهش التهاب روده‌ای شود، پیش از اینکه این گزینه‌های درمانی ایمن(کرم‌های انگل) بتوانند به‌صورت کلینیکی امتحان شوند و برای ادامه استفاده تجاری گردند، به تحقیقات بسیار بیشتری بر روی ترکیبات نماتودی، پروتئین‌های ES و مکانیسم‌های فعال درگیر در مهار التهاب، نیاز است. به‌علاوه آینده درمانی IBD با کرم‌های انگل ممکن است به‌اندازه درمان‌های کنونی برای این بیماری، اختصاصی ژنتیک هر فرد شوند تا درمان مؤثرتری برای هر فنوتایپ IBD تعیین گردد.

آنچه مسلّم است این است که در سال‌های اخیر، از درمان با کرم‌های انگل به‌عنوان یکی از جدیدترین روش‌های درمانی بیماری‌های خود ایمن نام‌برده می‌شود و در آینده‌ای نزدیک به محبوبیت و شناخت کافی در بین مردم جهان دست خواهد یافت.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-02-24]

جدول شماره ۱. مطالعات انجام‌شده در مورداستفاده از کرم‌های انگل به‌منظور بهبود مدل‌های آزمایشگاهی برخی بیماری‌ها

مدل	کرم انگل	نتیجه	منبع
انسفالومیلیت خود ایمن تجربی (EAE)	*Schistosoma mansoni*	حفاظت در برابر EAE سرکوب IL-12p40، IFN-γ و TNF-α افزایش IL-10، IL-4 و TGF-β	۴۱ ۴۲
	Trichinellaspiralis	حفاظت در برابر EAE سرکوب IFN-γ و IL-17 افزایش IL-10، IL-4 و سلول های $TregFoxp3^{+}$	۴۳
	Heligmosomoides polygyus	انتقال سلول های $BCD4-CD19^{+}$دخیل در حفاظت در برابر EAE	۴۴
	Fasciolahepatica	مهار پاسخ های Th1 و Th17 همراه با کاهش علائم EAE	۴۵
دیابت نوع ۱	*H. polygyrus*	حفاظت در برابر دیابت نوع ۱ مهار انسولیت پانکراتیک افزایش IL-4، IL-10 و IL-13 در غدد لنفاوی مزانتریک و پانکراتیک	۴۶ ۴۷
	S. mansoni	مهار دیابت در موش NOD توسط آنتی ژن های محلول تخم افزایش سلول های +TFoxp3 و AMM	۴۸
	T. spiralis	ترشح IL-4 از طحال (بدون تغییر در تولید IL-10 و IFN-γ	۴۶
آرتریت روماتوئید	*H. polgyrus bakeri*	MRL/lprmice	۴۹
	Nippostrongylus brasiliensis	کاهش بروز آرتریت در Perplasia Synovialhy	
	S.mansoni	سنتز کلاژن/ CFA بهبود وابسته دوز در آرتریت پلی رتیکولار کاهش IFN-γ و TNF-α همراه با افزایش IL-4 و IL-10	۵۰
	Acanthocheilonema viteae	بهبود آرتریت کاهش IFN-γ و TNF-α همراه با افزایش IL-10	۵۱
	Schistosomajaponicum	افزایش IL-10 و کاهش IFN-γ،TNF-α،IL-6 و IL-1B در عفونت اولیه	۵۲
آلرژی/ آسم	*H. polygyrus*	بهبود وضعیت التهابی ریه‌ها	۵۳
	S.mansoni	حفاظت در برابر آنافیلاکسی سیستمیک فعال از طریق سلول های B ترشح کننده IL-10 کاهش IL-5 ناشی از تحریک آلرژن. افزایش تولید IL-10 و TGF-β حفاظت در برابر واکنش بیش از حد مجاری هوایی از طریق تحریک سلول‌های+BregCD19+IL-10 افزایش سلول های +TCD4+ Foxp3	۵۴ ۵۵ ۵۶ ۵۷
	T. spiralis	حداقل ارتشاح سلولی به درخت برونشیال سرکوب AHR افزایش حضور سلول های Treg در غدد لنفاوی ریه	۵۸
بیماری التهابی روده (IBD)	*S. mansoni*	بهبود کولیت TNBSهمراهبا کاهش IFN-γ و افزایش IL-4 فعالیت بیشتر ماکروفاژهای +F4/80	۵۹،۵۶
	H.polygyrusbakeri	تعدیل فعالیت DC های روده ای براثر کاهش پاسخ IL-17 و IFN-γ	۶۰
	T. spiralis	کاهش شدت کولیت DNBS و افزایش IL-4و IL-13	۶۱
	Hymenolepisdiminuta	کاهش شدت کولیت DNBS با اثر IL-10	۶۲،۶۳

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-02-24]

جدول شماره ۲: کرم‌های انگل در مدل های موشی التهاب روده

مدل کولیت/ گونه	کرم انگل	نتیجه	مکانیسم عمل	منبع
TNBS colitis				
BALB/c	آنتی ژن تخم *chistosoma Mansoni*	مهار کولیت	▪ سرکوب پاسخ Th1 ▪ افزایش پاسخ های Th2 و Treg	۵۹
BALB/c	*Heligmosomoides polygyrus bakeri*	مهار کولیت	▪ سرکوب پاسخ Th1 ▪ افزایش پاسخ ماست سل ها	۶۸
Swiss OF1	پروتئین های *S.mansoni*	مهار کولیت	▪ مهار پاسخ های Th1 و Th17 ▪ افزایش تولید IL-10 و TGF-β	۶۹
BALB/c	تخم های *Schistotoma japonicum*	مهار کولیت	مهار IFN-γ و افزایش پاسخ IL-10	۷۰
BALB/c	تخم های *S.japonicum*	مهار کولیت	تحکیم عملکرد سد دفاعی اپیتلیال	۷۱
BALB/c	پروتئین 53kD *Trichinella spiralis*	مهار کولیت	▪ کاهش IFN-γ و TNF-α سرمی و افزایش IL-4 و IL-13 در سرم ▪ کاهش IL-6 و TNF-α در روده	۷۲
DNBS colitis				
C57BL/6	*T. spirialis*	مهار کولیت	▪ تحریک پاسخ Th2 ▪ مهار پاسخ Th1	۶۱
BALB/c	*Hymenolepis diminuta*	مهار کولیت	▪ مهار پاسخ Th1 ▪ تحریک تولید IL-4 و IL-10 ▪ حفاظت وابسته به IL-10	۶۲
BALB/c	عصاره *H. diminuta*	مهار کولیت	▪ کاهش تولید TNF-α ▪ تشدید پاسخ IL-4 و IL-10	۷۳
C57BL/6	آنتی ژن *T. spiralis*	مهار کولیت	▪ سرکوب پاسخ IL-1B ▪ افزایش پاسخ TGF-β و IL-13	۷۴
DSS colitis				
BALB/c	*H. diminuta*	بهبود انتقال یون ها، بدون تغییر در هیستولوژی	احتمالاً با افزایش پاسخ Th2	۷۵
BALB/c	*S. mansoni*	مهار کولیت	به واسطه تحریک ماکروفاژهای F4/80+	۵۶
NMRI	*S. mansoni*	محافظت در برابر کولیت (اما نیازمند عفونت حقیقی است)	کاهش تولید TNF-α	۷۶
BALB/c	پروتئین های *Ancylostoma ceylanicum*	مهار کولیت	مهار پاسخ های Th1 و Th17	۷۷
C57BL/6	کیستاتین *Acanthocheilonema viteae*	مهار کولیت	تحریک جانبی ماکروفاژهای فعال شده	۷۸
C57BL/6	پروتیئن شبه-MIF*Anisakis simplex*	مهار کولیت	▪ مهار پاسخ های Th1، TNF-α و IL-13 ▪ افزایش پاسخ های Treg (Foxp3+)، IL-13 و TGF-β	۷۹
IL10$^{-/-}$ colitis				
C57BL/6	*H. polygyrus bakeri*	محافظت در برابر کولیت پیشرونده	تعیین نشده	۲۹
C57BL/6	*H. polygyrus bakeri*	تیمار کولیت ثابت	▪ مهار گردش IL-12p40 و Th1 ▪ تحریک سلول های TregFoxp3+	۸۰
C57BL/6	*H. polygyrus bakeri*	تیمار کولیت ثابت	مهار Th17 از طریق تحریک IL-4 و IL-10	۲
C57BL/6	*Trichuris muris* ناپایدار	حفاظت در برابر کولیت پیشرونده	تعیین نشده	۲۹
C57BL/6	*T. muris* مقاوم	تشدید کولیت	تحریک سیگنالینگ آنتاگونیست IL-13R برای بلاکه کردن IL-13	۶۶
TGF-β RIIDN colitis				
C57BL/6	*H. polygyrus bakeri*	بدون تأثیر بر کولیت	▪ تحریک تولید IL-10 و کنترل کولیت ▪ با وجود سیگنالینگ TGF-β	۶۷
Transfer colitis				
C57BL6	*H. polygyrus bakeri*	تیمار کولیت ثابت	تحریک سلول T تنظیمی CD8+	۸۱
C57BL6	*H. polygyrus bakeri*	حفاظت در برابر کولیت	تحریک جانبی دندریتیک سل های تولروژنیک	۸۲،۶۰
C57BL/6, IL10-/- OT2	*H. polygyrus bakeri*	حفاظت در برابر کولیت ناشی از آنتی ژن	▪ مهار پاسخ های Th1 و Th17 ▪ افزایش IL-10 و Foxp3	۸۳
Oxazolone colitis				
BALB/C	*H. diminuta*	تشدید کولیت	تحریک گردش Th2	۸۴
BALB/C	*H. diminuta*	تشدید کولیت	تحریک IL-15 و سلول انوزینوفیل	۶۳
Infectious colitis – Citrobacter rodentium				
BALB/C	*H. polygyrus bakeri*	تشدید عفونت سیتروباکتر	افزایش گردش Th2	۸۵
BALB/C	*H. polygyrus bakeri*	تشدید عفونت سیتروباکتر	تحریک جانبی ماکروفاژهای فعال شده و تولید IL-10	۸۶

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-02-24]

جدول شماره ۳: مراحل تحقیقاتی انجام شده روی کرم درمانی در بیماری IBD(۱۱۵).

فاز مطالعه	تعریف مختصر	وضعیت کرم درمانی برای IBD
T0	شناسایی راه کار جدید برای درمان مبتلایان به IBD	▪ مطالعات اپیدمیولوژیک در مورد رابطه معکوس کرم ها و IBD - در حال انجام ▪ مطالعه در مورد آثار کرم‌ها در مدل‌های حیوانی IBD– در حال انجام ▪ شناسایی *Trichurissuis* و *Necatoramericanus* به عنوان عوامل بالقوه درمانی - انجام شده
T1	دست یابی به یک برنامه کاربردی ویژه در مبتلایان به IBD	▪ فاز I و II مطالعات بالینی در مورد *T. suis* در IBD–انجام شده ▪ فاز I و II مطالعات بالینی در مورد *A. americanus* در IBD–انجام شده
T2	گسترش و دستیابی به شواهد مبتنی بر تجربه و تکرار	▪ گسترش تهیه دستورالعمل هایی برای طبی کردن *T. suis*– انجام شده ▪ فاز IIb و III مطالعات بالینی در مورد *T.suis* در IBD– در حال انجام
T3	پیشرفت راهبردهای تجربی برای استاندارد کردن درمان	▪ فاز IV مطالعات بالینی در مورد *T.suis*– در آینده ▪ بررسی و شناسایی موانع –در آینده
T4	تعیین تأثیر این اکتشاف در سلامت بیماران	▪ بررسی نهایی کرم هاب انگل در IBD– در آینده ▪ برآورد هزینه/ خطر/ سود (کیفی) –در آینده

جدول شماره ٤. نمونه هایی از مطالعات بالینی انجام شده در مورد استفاده از کرم های انگل در درمان IBD

کرم انگل	نتیجه	منبع
suis.T	▪ نتایج ناسازگاری در CD یا UC مشاهده نشد ▪ CD: ۱۲ هفته پس از دوز واحد از تخم T.suis ۷۵ درصد بهبود همراه با میزان ۶۶ درصد عود مجدد ▪ UC: ۱۲ هفته پس از دوز واحد از تخم T.suis ۱۰۰ درصد بهبود همراه با ۳۳ درصد عود مجدد	۱۱
	▪ ۷۵/۹ درصد از مبتلایان به CD پس از ۱۲ هفته پاسخ دادند؛ ۶۵/۵ درصد دچار عود مجدد شدند. ▪ ۷۹/۳ درصد از مبتلایان به CD پس از ۲۴ هفته پاسخ دادند؛ ۷۲ درصد دچار عود مجدد شدند.	۱۲
	▪ ۴۳/۳ درصد مبتلایان به UC پس از ۱۲ هفته پاسخ دادند در مقایسه با ۱۶/۷ درصد پاسخ در گروه کنترل (دارو نما) ▪ تفاوت قابل توجهی در میزان بهبود بین دو گروه های تحت درمان مشاهده نشد.	۱۴
Trichuris trichiura	▪ عفونت با بهبود بالینی و ترمیم مخاط در ارتباط بود. ▪ افزایش سلول های +IL-17 و +IL-22 در مقایسه با کولیت بدون درمان مشاهده شد.	۱۱۸

References

1. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature 2007; 448:427–434.
2. Elliott DE, Metwali A, Leung J, Setiawan T, Blum AM, Ince MN, et al. Colonization with Heligmosomoides polygyrus suppresses mu-cosal IL-17 production. J Immunol 2008;181: 2414–2419.
3. Scharl M, Rogler G. Inflammatory bowel disease: dysfunction of autophagy? 2012; 30: 12–19.
4. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. N Engl JMed 2002; 347: 417–429.
5. Braus NA, Elliott DE. Advances in the pathogenesis and treatment of IBD. Clin Immunol 2009; 132: 1–9.
6. Morrison G, Headon B, Gibson P.Update in inflammatory bowel disease. Aust Fam Physician 2009; 38: 956–961.
7. De VroeyB, Colombel JF. IBD in 2010: optimizing treatment and minimizing adverse events. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 8: 74–76.
8. McSorley HJ, Hewitson JP, Maizels RM. Immunomodulation by helminth parasites: defining mechanisms and mediators. Int J Parasitol 2013; 43: 301–310.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-02-24]

9. Pedersen J, CoskunM, Soendergaard C, SalemM, Nielsen OH. Inflammatory pathways of importance for management of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2014; 20: 64–77.
10. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ 1989; 299: 1259–1260.
11. Summers RW, Elliott DE, Qadir K, Urban Jr, Thompson R, Weinstock JV. Trichuris suis seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2034–2041.
12. Summers RW, Elliott DE, Urban Jr, Thompson R, Weinstock JV. Trichuris suis therapy in Crohn's disease. Gut 2005; 54: 87–90.
13. 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.
14. Summers RW, Elliott DE, Urban Jr, Thompson RA, Weinstock JV. Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. Gastroenterol 2005; 128: 825–832.
15. Broadhurst MJ, Leung JM, Kashyap V, McCune JM, Mahadevan U, McKerrow JH, Loke P. IL-22+ CD4+ T cells are associated with therapeutic Trichuris trichiura infection in an ulcerative colitis patient. Sci Transl Med 2010; 2: 60-88.
16. Daveson AJ, Jones DM, Gaze S, McSorley H, Clouston A, Pascoe A, et al. Effect of hookworm infection on wheat challenge in celiac disease – a randomised double-blinded placebo controlled trial. PLoS 2011; 6:e17366.
17. McSorley HJ, Gaze S, Daveson J, Jones D, Anderson RP, Clouston A, et al. Suppression of inflammatory immune responses in celiac disease by experimental hookworm infection. PLoS 2011; 6: e24092.
18. Correale J, Farez M. Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. Ann Neurol 2007; 61: 97–108.
19. Correale J, Farez MF. The impact of parasite infections on the course of multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2011; 233: 6–11.
20. Correale J, Farez M, Razzitte G. Helminth infections associated with multiple sclerosisinduce regulatory B cells. Ann Neurol 2008; 64: 187–199.
21. Fleming JO. Helminths and multiple sclerosis: will old friends give us new treatments for MS? J Neuroimmunol 2011; 233: 3–5.
22. Benzel F, Erdur H, Kohler S, Frentsch M, Thiel A, Harms L, et al. Immune monitoring of Trichuris suis egg therapy in multiple sclerosis patients. J Helminthol 2012; 86: 339–347.
23. Blount D, Hooi D, Feary J, Venn A, Telford G, Brown A, et al. Immunologic profiles of persons recruited for a randomized, placebocontrolled clinical trial of hookworm infection. Am J Trop Med Hyg 2009; 81: 911–916.
24. Feary J, Venn A, Brown A, Hooi D, Falcone FH, Mortimer K, et al. Safety of hookworm infection in individuals with measurable airway responsiveness: a randomized placebo-controlled feasibility study. Clin Exp Allergy 2009; 39: 1060–1068.
25. Bager P, Arnved J, Ronborg S, Wohlfahrt J, Poulsen LK, Westergaard T, et al. Trichuris suis ova therapy for allergic rhinitis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled clinical trial. J Allergy Clin Immunol 2010; 125:123–130.
26. Feillet H, Bach JF. Increased incidence of inflammatory bowel disease: the price of the decline of infectious burden? Curr Opin Gastroenterol 2004; 20: 560–564.
27. Elliott DE, Summers RW, Weinstock JV. Helminths as governors of immune-mediated inflammation. Int J Parasitol 2007; 37: 457–464.
28. Elliott DE, Weinstock J V. Helminth-host immunological interactions: prevention and control of immune-mediated diseases. Ann N Y Acad Sci 2012; 1247: 83–96.
29. Elliott DE, Urban JJ, Argo C K, Weinstock JV. Does the failure to acquire helminthic parasites predispose to Crohn's disease? FASEB J 2000; 14: 1848–1855.
30. van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, et al. Decreased atopy in children infected with Schistosoma haematobium: a role for parasite-induced interleukin-10. Lancet 2000; 356: 1723–1727.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-02-24]

31. Cooper PJ, Chico ME, RodriguesLC, Ordonez M, Strachan D, Griffin GE, et al. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 995–1000.
32. Rautava S, Ruuskanen O, Ouwehand A, Salminen S, Isolauri E. The hygiene hypothesis of atopic disease—an extended version. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 38: 378–388.
33. van den Biggelaar AH, Rodrigues LC, van Ree R, van der Zee JS, Hoeksma-Kruize YC, Souverijn JH, et al. Long-term treatment of intestinal helminthes increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. J Infect Dis 2004; 189: 892–900.
34. Yazdanbakhsh M, Wahyuni S. The role of helminth infections in protectionfrom atopic disorders. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005; 5: 386–391.
35. Wordemann M, Diaz RJ, Heredia LM, ColladoMadurga AM, Ruiz Espinosa A, Prado R C, et al. Association of atopy, asthma, allergic rhinoconjunctivitis, atopic dermatitis and intestinal helminth infections in Cuban children. Trop Med Int Health 2008; 13: 180–186.
36. Fleming JO. Helminth therapy and multiple sclerosis. Int J Parasitol 2013; 43: 259–274.
37. Magen E, Borkow G, Bentwich Z, Mishal J, Scharf S. Can worms defend our hearts? Chronic helminthic infections may attenuate the development of cardiovascular diseases. Med Hypotheses 2005; 64: 904–909.
38. Hunter MM, Wang A, Parhar K S, Johnston MJ, Van Rooijen N, Beck PL, et al. In vitro-derived alternatively activated macrophages reduce colonic inflammation in mice. Gastroenterology 2010; 138: 1395–1405.
39. Cooke A, Zaccone P, Raine T, Phillips JM, Dunne DW. Infection and autoimmunity: are we winning the war, only to lose the peace? Trends Parasitol 2004; 20: 316–321.
40. Zaccone P, Burton O, Miller N, Jones FM, Dunne DW, Cooke A. Schistosoma mansoni egg antigens induce Treg that participate in diabetes prevention in NOD mice. Eur J Immunol 2009; 39: 1098–1107.
41. La Flamme AC, Ruddenklau K, Backstrom BT. Schistosomiasis decreases central nervous system inflammation and alters the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis. Infect. Immunol 2003; 71: 4996–5004.
42. Sewell D, Qing Z, Reinke E, Elliot D, Weinstock J, Sandor M, Fabry Z. Immunomodulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by helminth ova immunization. Int Immunol 2003; 15: 59–69.
43. Gruden-Movsesijan A, Ilic N, Mostarica-Stojkovic M, Stosic-Grujicic S, Milic M, Sofronic-Milosavljevic L. Mechanisms of modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by chronic Trichinella spiralis infection in dark agouti rats. Parasite Immunol 2010; 32: 450–459.
44. Wilson MS, Taylor MD, O'Gorman MT, Balic A, Barr TA, Filbey K, Anderton SM, Maizels RM. Helminth-induced CD19+CD23hi B cells modulate experimental allergic and autoimmune inflammation. Eur J Immuol 2010; 40: 1682–1696.
45. Walsh KP, Brady MT, Finlay CM, Boon L, Mills KH. Infection with a helminth parasite attenuates autoimmunity through TGF-beta-mediated suppression of Th17 and Th1 responses. J Immunol 2009; 183: 1577–1586.
46. Saunders KA, Raine T, Cooke A, Lawrence CE. Inhibition of autoimmune type 1 diabetes by gastrointestinal helminth infection. Infect Immun 2007; 75: 397–407.
47. Liu Q, Sundar K, Mishra PK, Mousavi G, Liu Z, Gaydo A, Alem F, Lagunoff D, Bleich D, Gause WC. Helminth infection can reduce insulitis and type 1 diabetes through CD25- and IL-10-independent mechanisms. Infect Immun 2009; 77: 5347–5358.
48. Zaccone P, Burton OT, Gibbs S, Miller N, Jones FM, Dunne DW, Cooke A. Immune modulation by Schistosoma mansoni antigens in NOD mice. Effects on both innate and adaptive immune systems. J Biomed Biotechnol 2010; 795210.
49. Salinas-Carmona MC, de la Cruz-Galicia G, Pérez-Rivera I, Solís-Soto JM, Segoviano-Ramirez JC, Vázquez AV, Garza MA. Spontaneous arthritis in MRL/lpr mice is aggravated by Staphylococcus aureus and ameliorated by Nippostrongylus brasiliensis

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-02-24]

infections. Autoimmunity 2009; 42: 25–32.
50. Osada Y, Shimizu S, Kumagai T, Yamada S, Kanazawa T. Schistosoma mansoni infection reduces severity of collagen-induced arthritis via downregulation of pro-inflammatory mediators. Int J Parasitol 2009; 39: 457–464.
51. McInnes IB, Leung BP, Harnett M, Gracie JA, Liew FY, Harnett W. A novel therapeutic approach targeting articular inflammation using the filarial nematode-derived phosphorylcholine-containing glycoprotein ES-62. J Immunol 2003; 171: 2127–2133.
52. Song X, Shen J, Wen H, Zhong Z, Luo Q, Chu D, Qi Y, Xu Y, Wei W. Impact of Schistosoma japonicum infection on collagen-induced Arthritis in DBA/ 1 mice. A murine model of human rheumatoid arthritis. PLoS 2011; e23453.
53. Wilson MS, Taylor MD, Balic A, Finney CA, Lamb JR, Maizels RM. Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T cells. J Exp Med 2005; 202: 1199–1212.
54. Mangan NE, Fallon RE, Smith P, van Rooijen N, McKenzie AN, Fallon PG. Helminth infection protects mice from anaphylaxis via IL-10-producing B cells. J Immunol 2004; 173: 6346–6356.
55. Mangan NE, van Rooijen N, McKenzie AN, Fallon PG. Helminth-modified pulmonary immune response protects mice from allergen-induced airway hyperresponsiveness. J Immunol 2006; 176: 138–147.
56. Smits HH, Hammad H, van Nimwegen M, Soullie T, Willart MA, Lievers E, et al. Protective effect of Schistosoma mansoni infection on allergic airway inflammation depends on the intensity and chronicity of infection. J Allergy Clin Immunol 2006; 120: 932–940.
57. Amu S, Saunders SP, Kronenberg M, Mangan NE, Atzberger A, Fallon PG. Regulatory B cells prevent and reverse allergic airway inflammation via FoxP3-positive T regulatory cells in a murine model. J Allergy Clin Immunol 2010; 125:1114–1124.
58. Park HK, Cho MK, Choi SH, Kim YS, Yu HS. Trichinella spiralis: infection reduces airway allergic inflammation in mice. Exp Parasitol 2011; 127: 539–544.
59. Elliott DE, LiJ, Blum A, Metwali A, Qadir K, Urban JF, Weinstock JV. Exposure to schistosome eggs protects mice from TNBS-induced colitis. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol 2003; 284: 385–391.
60. Blum AM, Hang L, Setiawan T, Urban JP, Stoyanoff KM, Leung J, et al. Heligmosomoides polygyrus bakeri induces tolerogenic dendritic cells that block colitis and prevent antigen-specific gut T cell responses. J Immunol 2012; 189: 2512–2520.
61. Khan WI, Blennerhasset PA, Varghese AK, Chowdhury SK, Omsted P, Deng Y, et al. Intestinal nematode infection ameliorates experimental colitis in mice. Infect Immun 2002; 70: 5931–5937.
62. Hunter MM, Wang A, Hirota CL, McKay DM. Neutralizing anti-IL-10 antibody blocks the protective effect of tapeworm infection in a murine model of chemically induced colitis. J Immunol 2005; 174: 7368–7375.
63. Wang A, Fernando M, Leung G, Phan V, Smyth D, McKay DM. Exacerbation of oxazolone colitis by infection with the helminth Hymenolepis diminuta: involvement of IL-5 and eosinophils. Am J Pathol 2010; 177: 2850–2859.
64. Ruyssers NE, DeWinter BY, De Man J G, Loukas A, Herman A G, Pelckmans P A, et al. Worms and the treatment of inflammatory bowel disease: are molecules the answer? Clin Dev Immunol 2008; 567314.
65. McSorley HJ, Maizels RM. Helminth infections and host immune regulation. Clin Microbiol Rev 2012; 25: 585–608.
66. WilsonMS, Ramalingam TR, Rivollier A, Shenderov K, Mentink-Kane MM,Madala SK, et al. Colitis and intestinal inflammation in IL10−/− mice results fromIL-13Ralpha2-mediated attenuation of IL-13 activity. Gastroenterol 2011; 140: 254–264.
67. Ince MN, Elliott DE, Setiawan T,Metwali A, Blum A, Chen HL, et al. Role of T cell TGF-beta signaling in intestinal cytokine responses and helminthic immune modulation. Eur J Immunol 2009; 39: 1870–1878.
68. Sutton TL, Zhao A,Madden KB, Elfrey JE, Tuft BA, Sullivan CA, et al. Anti-inflammatory mechanisms of enteric Heligmosomoides polygyrus infection

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-02-24]

against trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in a murine model. Infect Immun 2008; 76: 4772–4782.
69. Ruyssers NE, De Winter BY, De Man JG, Loukas A, Pearson MS, Weinstock JV, et al. Therapeutic potential of helminth soluble proteins in TNBS-induced colitis in mice. Inflamm Bowel Dis 2009; 15: 491–500.
70. Zhao Y, Zhang S, Jiang L, Jiang J, Liu H. Preventive effects of Schistosoma japonicum ova on trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis and bacterial translocation in mice. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 1775–1780.
71. Xia CM, Zhao Y, Jiang L, Jiang J, Zhang SC. Schistosoma japonicum ova maintains epithelial barrier function during experimental colitis. World JGastroenterol 2011; 17: 4810–4816.
72. Du L, Tang H, Ma Z, Xu J, Gao W, Chen J, et al. The protective effect of the recombinant 53-kDa protein of Trichinella spiralis on experimental colitis in mice. Dig Dis Sci 2011; 56: 2810–2817.
73. Johnston MJ,Wang A, Catarino ME, Ball L, Phan VC, MacDonald JA, et al. Extracts of the rat tapeworm, Hymenolepis diminuta, suppress macrophage activation in vitro and alleviate chemically induced colitis in mice. Infect Immun 2010; 78: 1364–1375.
74. Motomura Y, Wang H, Deng Y, El-Sharkawy RT, Verdu EF, Khan WI. Helminth antigen-based strategy to ameliorate inflammation in an experimental model of colitis. Clin Exp Immunol 2009; 155: 88–95.
75. Reardon C, Sanchez A, Hogaboam CM, McKay DM. Tapeworm infection reduces epithelial ion transport abnormalities in murine dextran sulfate sodiuminduced colitis. Infect Immun 2001; 69: 4417–4423.
76. Bodammer P, Waitz G, Loebermann M, Holtfreter MC, Maletzki C, Krueger MR, et al. Schistosoma mansoni infection but not egg antigen promotes recovery from colitis in outbred NMRI mice. Dig Dis Sci 2011; 56: 70–78.
77. Cancado GG, Fiuza JA, de Paiva NC, Lemos LC, Ricci ND, Gazzinelli-Guimaraes PH, et al. Hookworm products ameliorate dextran sodium sulfate-induced colitis in BALB/c mice. Inflamm. Bowel Dis 2011; 17: 2275–2286.
78. Schnoeller C, Rausch S, Pillai S, Avagyan A, Wittig BM, Loddenkemper C, Hamann A, et al. A helminth immunomodulator reduces allergic and inflammatory response by induction of IL-10-producing macrophages. J Immunol 2008; 180: 4265–4272.
79. Cho MK, Lee CH, Yu HS. Amelioration of intestinal colitis by macrophage migration inhibitory factor isolated from intestinal parasites through toll-like receptor 2. Parasite Immunol 2011; 33: 265–275.
80. Elliott DE, Setiawan T, Metwali A, Blum A, Urban Jr JF, Weinstock JV. Heligmosomoides polygyrus inhibits established colitis in IL-10-deficient mice. Eur. J. Immunol 2004; 34: 2690–2698.
81. Metwali A, Setiawan T, Blum AM, Urban J, Elliott DE, Hang L, Weinstock JV. Induction of CD8+ regulatory T cells in the intestine by Heligmosomoides polygyrus infection. Am J Physiol 2006; 291: G253-G259.
82. Hang L, Setiawan T, Blum AM, Urban J, Stoyanoff K, Arihiro S, et al. Heligmosomoides polygyrus infection can inhibit colitis through direct interaction with innate immunity. J Immunol 2010; 185: 3184–3189.
83. Leung J, Hang L, BlumA, Setiawan T, Stoyanoff K, Weinstock J. Heligmosomoides polygyrus abrogates antigen-specific gut injury in a murine model of inflammatory bowel disease. Inflamm. Bowel Dis 2012; 18: 1447–1455.
84. Hunter MM, Wang A, McKay DM. Helminth infection enhances disease in a murine TH2 model of colitis. Gastroenterology 2007; 132: 1320–1330.
85. Chen CC, Louie S, McCormick B, Walker WA, Shi HN. Concurrent infection with an intestinal helminth parasite impairs host resistance to enteric Citrobacter rodentium and enhances Citrobacter-induced colitis in mice. Infect Immun 2005; 73: 5468–5481.
86. Chen CC, Louie S, McCormick BA, Walker WA, Shi HN. Helminthprimed dendritic cells alter the host response to enteric bacterial infection. J Immunol 2006; 176: 472–483.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-02-24]

87. MacDonald AS, Maizels RM. Alarming dendritic cells for Th2 induction. J Exp Med 2008;205:13–17.
88. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. Lancet 2007; 369: 1627–1640.
89. Rutella S, Locatelli F. Intestinal dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2011; 17: 3761–3775.
90. Neuman MG. Immune dysfunction in inflammatory bowel disease. Transl Res 2007; 149: 173–186.
91. Niess JH. Role of mucosal dendritic cells in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2008;14: 5138–5148.
92. Balic A, Smith KA, Harcus Y, Maizels RM. Dynamics of CD11c(±) dendritic cell subsets in lymph nodes draining the site of intestinal nematode infection. Immunol Lett 2009;127:68–75.
93. Li Z, Liu G, Chen Y, Liu Y, Liu B, Su Z. The phenotype and function of naturally existing regulatory dendritic cells in nematode-infected mice. Int J Parasitol 2011;49:1129–1137.
94. Segura M, Su Z, Piccirillo C, Stevenson MM. Impairment of dendritic cell function by excretory-secretory products: a poten- tial mechanism for nematode-induced immunosuppression. Eur J Immunol 2007;37:1887–1904
95. Fujiwara RT, Cancado GG, Freitas PA, Santiago HC, Massara CL, Dos Santos CO, et al. Necator americanus infection: a possible cause of altered dendritic cell differentiation and eosinophil profile in chronically infected individuals. PLoS Negl Trop Dis 2009; 3:399.
96. Cruickshank SM, Deschoolmeester ML, Svensson M, Howell G, Bazakou A, Logunova L, et al. Rapid dendritic cell mobilization to the large intestinal epithelium is associated with resistance to Trichuris muris infection. J Immunol 2009;182:3055– 3062.
97. Doligalska M, Rzepecka J, Drela N, Donskow K, Gerwel-Wronka M. The role of TGF-beta in mice infected with Heligmoso- moides polygyrus. Parasite Immunol 2006;28: 387–395.
98. Murai M, Turovskaya O, Kim G, Madan R, Karp CL, Cheroutre H, et al. Interleukin 10 acts on regulatory T cells to maintain expression of the transcription factor Foxp3 and suppressive function in mice with colitis. Nat Immunol 2009; 10:1178–1184.
99. Fahlen L, Read S, Gorelik L, Hurst SD, Coffman RL, Flavell RA, et al. T cells that cannot respond to TGF-beta escape control by CD4(±)CD25(±) regulatory T cells. J Exp Med 2005;201:737–746.
100. Asseman C, Mauze S, Leach MW, Coffman RL, Powrie F. An essential role for interleukin 10 in the function of regulatory T cells that inhibit intestinal inflammation. J Exp Med 1999;190: 995– 1004.
101. Monteleone G, Boirivant M, Pallone F, MacDonald TT. TGF- beta1 and Smad7 in the regulation of IBD. Mucosal Immunol 2008;1:S50–S53.
102. Denning TL, Wang YC, Patel SR, Williams IR, Pulendran B. Lamina propria macrophages and dendritic cells differentially induce regulatory and interleukin 17-producing T cell responses. Nat Immunol 2007;8: 1086–1094.
103. Doetze A, Satoguina J, Burchard G, Rau T, Loliger C, Fleischer B, et al. 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;12:623–630.
104. Saenz SA, Taylor BC, Artis D. Welcome to the neighborhood: epithelial cell-derived cytokines license innate and adaptive immune responses at mucosal sites. Immunol Rev 2008; 226: 172–190.
105. Price AE, Liang HE, Sullivan BM, Reinhardt RL, Eisley CJ, Erle DJ, et al. Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107: 11489–11494.
106. Massacand JC, Stettler RC, Meier R, Humphreys NE, Grencis RK, Marsland BJ, et al. Helminth products bypass the need for TSLP in Th2 immune responses by directly modulating dendritic cell function. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:13968–13973.
107. Taylor BC, Zaph C, Troy AE, Du Y, Guild KJ, Comeau MR, et al. TSLP regulates intestinal immunity and inflammation in mouse models of

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-02-24]

helminth infection and colitis. J Exp Med 2009;206:655–667.
108. Rimoldi M, Chieppa M, Salucci V, Avogadri F, Sonzogni A, Sampietro GM, et al. Intestinal immune homeostasis is regulated by the cross-talk between epithelial cells and dendritic cells. Nat Immunol 2005;6:507–514.
109. Caruso R, Sarra M, Stolfi C, Rizzo A, Fina D, Fantini MC, et al. Interleukin-25 inhibits interleukin-12 production and Th1 cell-driven inflammation in the gut. Gastroenterology 2009;136:2270–2279.
110. Seidelin JB, Rogler G, Nielsen OH. A role for interleukin-33 in T(H)2-polarized intestinal inflammation? Mucosal Immunol 2011;4:496–502.
111. Imaeda H, Andoh A, Aomatsu T, Uchiyama K, Bamba S, Tsujikawa T, Naito Y, Fujiyama Y Interleukin-33 suppresses Notch ligand expression and prevents goblet cell depletion in dextran sulfate sodium-induced colitis. Int J Mol Med 2011; 28:573–578.
112. Herbert DR, Yang JQ, Hogan SP, Groschwitz K, Khodoun M, Munitz A, et al. Intestinal epithelial cell secretion of RELM-beta protects against gastrointestinal worm infection. J Exp Med 2009; 206: 2947–2957.
113. Krimi RB, Kotelevets L, Dubuquoy L, Plaisancie P, Walker F, Lehy T, et al. Resistin-like molecule beta regulates intestinal mucous secretion and curtails TNBS- induced colitis in mice. Inflamm Bowel Dis 2008; 14:931–941.
114. Grainger JR, Smith KA, Hewitson JP, McSorley HJ, Harcus Y, Filbey KJ. Helminth secretions induce de novo T cell Foxp3 expression and regulatory function through the TGF-beta pathway. J Exp Med 2010;207:2331–2341.
115. Khoury MJ, Gwinn M, Yoon PW, Dowling N, Moore CA, Bradley L. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? Genet Med 2007; 9: 665–674.
116. Garg SK, Croft AM, Bager P. Helminth therapy (worms) for induction of remission in inflammatory bowel disease (Review). The Cochrane Library 2014; 1: 1-34.
117. Eyerich S, Eyerich K, Cavani A, Schmidt-Weber C. IL-17 and IL-22: siblings, not twins. Trends Immunol 2010; 31:354–361.
118. Pullan RD, Thomas GA, Rhodes M, Newcombe RG, Williams GT, Allen A, Rhodes J. Thickness of adherent mucus gel on colonic mucosa in humans and its relevance to colitis. Gut 1994; 35: 353–359.
119. Whelan R, Hartmann S, Rausch S. Nematode modulation of inflammatory bowel disease. Protoplasma 2012;249:871–886.
120. Kradin RL, Badizadegan K, Auluck P, Korzenik J, Lauwers GY. Iatrogenic Trichuris suis infection in a patient with Crohn disease. Arch Pathol Lab Med 2006;130: 718–720.
121. Potian JA, Rafi W, Bhatt K, McBride A, Gause WC, Salgame P. Preexisting helminth infection induces inhibition of innate pulmonary anti-tuberculosis defense by engaging the IL-4 receptor pathway. J Exp Med 2011; 208:1863–1874.
122. Tetsutani K, Ishiwata K, Ishida H, Tu L, Torii M, Hamano S, Himeno K, Hisaeda H. Concurrent infection with Heligmosomoides polygyrus suppresses anti-Plasmodium yoelii protection partially by induction of CD4(±)CD25(±)Foxp3(±) Treg in mice. Eur J Immunol 2009; 39:2822–2830.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-02-24]

سؤالات

۱- اصلی‌ترین مکانیسم عمل کرم‌های انگل در تعدیل التهابات روده‌ای کدم است؟

الف) فعال کردن پاسخ های Th_2 و افزایش ترشح IL-4 و IL-10

ب) برانگیختن سلول‌های Th_9 و Treg

ج) سرکوب پاسخ های ایمنی هومورال

د) افزایش IFN-γ و کاهش TGF-β

۲- فرضیه بهداشت اولین مرتبه توسط چه کسی مطرح شد؟

الف) Wilson

ب) Strachan

ج) Elliott

د) Summers

۳- تغییرات فنوتیپی دندریتیک سل ها در روده مبتلایان به IBD چگونه است؟

الف) کاهش بیان مولکول‌های کمک محرک

ب) افزایش بیان مولکول‌های سرکوب‌گر ایمنی در سطح‌شان

ج) کاهش بیان TLR ها

د) افزایش بیان مولکول های MHC II

۴. مطالعات بالینی بمنظور بررسی کاربرد درمانی کدامیک از کرم‌های انگل انجام شده است؟

الف) Taenia solium

ب) Schistosoma mansoni

ج) Trichuris suis

د) Hymenolepis nana

۵. کرم‌های انگل از طریق تغییر غلظت کدام سایتوکاین‌ها آثار ضد التهابی خود را اعمال می‌کنند؟

الف) افزایش IL-4 و IL-12

ب) افزایش IL-2، IL-23 و IL-1β

ج) افزایش IL-10 و TGF-β

د) افزایش IL-4 و IFN-γ

۶- کدام گزینه جزء مکانیسم‌های تعدیل‌گری کرم های انگل نمی‌باشد؟

الف) تحریک ترشح مخاط توسط سلول‌های اپیتلیال

ب) کاهش جریان خون به نواحی ملتهب بدن

ج) تغییر پروفایل سایتوکاینی با افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی

د) تأثیر بر عملکرد دندریتیک‌سل‌ها

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-02-24]

۷- از جمله عوارض جانبی احتمالی ناشی از درمان التهابات خودایمن با کرم‌های انگل کدام است؟

الف) ابتلا به عفونت‌های پلاسمودیومی و سل

ب) بروز آلرژی‌های پوستی

ج) مشکلات ناباروری

د) افزایش زمینه ابتلا به سرطان‌های لوله گوارشی

۸- مطالعه و بررسی کاربردهای درمانی کرم‌های انگل تاکنون تا چه سطحی به انجام رسیده است؟

الف) تجاری شدن محصولات ترشحی کرم‌های انگل به عنوان دارو

ب) فاز II مطالعات بالینی و مطالعات اپیدمولوژیک

ج) فاز III و IV مطالعات بالینی

د) مطالعات آزمایشگاهی روی مدل های موشی و فاز IV مطالعات بالینی

۹- آثار کرم‌های انگل بر مخاط روده کدام گزینه را شامل نمی‌شود؟

الف) افزایش تولید سایتوکاین های IL-25 و IL-33 توسط اپیتلیال

ب) افزایش ترشح TSLP

ج) بهبود یکپارچگی سلول‌های لایه اپیتلیال

د) افزایش فعالیت سلول‌های اپیتلیال به عنوان APC

۱۰-کرم‌های انگل به عنوان گزینه های درمانی برای کدامیک از بیماری‌های زیر مطرح نمی‌باشند؟

الف) آرتریت روماتوئید

ب) بیماری التهابی روده

ج) دیابت بی مزه

د) آسم آلرژیک

د) چاقی

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2024-02-24]