

Review

Application of helminths in the treatment of intestinal autoimmune diseases

Fatemeh Rezayat¹, Rasoul Roghanian^{2*}, AsgharAshrafi Hafez³, Akram Azar-Abdar⁴

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_rogghanian@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).

کاربرد برخی کرم‌های انگلی در درمان بیماری‌های خود ایمن روده‌ای

فاطمه رضایت^۱، رسول روغنیان^{۲*}، اصغر اشرفی حافظ^۳، اکرم آذرآبادر^۴

چکیده

در برخی بیماری‌های خود ایمن از جمله بیماری التهاب روده (Inflammatory Bowel Disease) پاسخ بیش از حد سلول‌های Th₁ و Th₁₇ 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 Th₂ 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 به‌دست آمده 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 قابل توجهی 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 کرون، التهابی ناشی از فعالیت بیش از حد سلول‌های Th₁ 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 ایمنولوژیک را در بروز این بیماری دخیل می‌دانند.

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 Th₁ و Th₁₇ ایجاد می‌شود که منجر به بروز زخم‌هایی در دیواره کولون می‌گردد.

۱. گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

۳. پزشکی، 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.

تاریخ دریافت: ۹۳/۸/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۴/۱/۲۷ تاریخ پذیرش: ۹۴/۲/۲۴

Email: rasoul.roghanian@yahoo.co.uk

از ۶۵ درصد در سال ۱۹۱۰ به کمتر از ۲ درصد در سال ۱۹۸۰ کاهش یافته است (۲۸). این قضیه پیشنهاد می‌کند که کاهش تماس با کرم‌های انگلی می‌تواند در افزایش حساسیت افراد به اختلالات ایمنولوژیک از قبیل IBD (۲۹)، آسم، آگزمای آتوپیک (۳۰-۳۵)، مالتیپل اسکلروزیس (۳۶)، بیماری‌های قلبی-عروقی (۳۷)، آرتریت روماتوئید (۳۸) و دیابت نوع یک (۳۹، ۴۰) تأثیرگذار باشد (جدول شماره ۱). 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 به مراتب 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 قابل ملاحظه‌ای داشته است (۲۹). مطالعات اپیدمیولوژیک، آزمایشگاهی و بالینی بسیاری (جدول شماره ۴) این ایده مبنی بر اینکه کرم‌های انگلی می‌توانند باعث محافظت میزبان خود در برابر اختلالات ایمنولوژیک شوند را تصدیق می‌نمایند (۶۴). به علاوه مطالعه بر روی مدل‌های موشی بیماری‌های ایمنوپاتولوژیک 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. به عنوان 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

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 به عنوان یک مکانیسم پاتولوژیک در نظر گرفته می‌شود (۵-۲).

تاکنون گزینه‌های بسیاری به عنوان راه‌های درمانی برای IBD معرفی شده‌اند که از جمله آن‌ها می‌توان به مصرف ۵-آمینوسالیسیلات‌ها، کورتیکواستروئیدها، آنتی‌بیوتیک‌ها و برخی مواد بیولوژیک اشاره کرد (۶، ۷). با این وجود IBD همچنان درمان قطعی ندارد (۸، ۹). میزان بروز این بیماری به طور قابل توجهی 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^۱ 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 مالتیپل اسکلروزیس (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 انگلی (۲۶، ۲۷) شده است. برای مثال شیوع عفونت کرم قلاب‌دار (نماتود روده‌ای) در کودکان آمریکای شمالی

^۱ - Hygiene Hypothesis

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 Th₁ و Th₁₇ 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)^۳ 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 Th₁ و Th₁₇ را در پی دارد، این نکته قابل توجه است که بسیاری از مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهند عفونت‌های نامتودی و محصولات نامتودها به طور مؤثری توانایی DC ها را در تولید فاکتورهای التهاب‌زا کاهش می‌دهند. تیمار DC ها با محصولات ES^۴ نامتودهای انگل به طور انتخابی تولید IL-12 را در اثر اتصال TLR به باکتری‌های هم‌زیست و یا بیان مولکول‌های کمک محرک (مانند CD₈₀، CD₈₆ و CD₄₀) و مولکول‌های MHC II ارائه‌دهنده آنتی‌ژن را سرکوب می‌کند (۹۲-۹۴). به همین صورت DC های مشتق شده از منوسیت‌های خونی نیز در بیماران آلوده به کرم قلاب‌دار *Necator americanus* 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

در بهبود ضایعات کولیت و کاهش التهابات در مدل موشی کولیت نشان‌نداد (۶۷). با وجود مطالعات گسترده در این زمینه، هنوز مکانیسم‌های به کار گرفته شده توسط کرم‌های انگل برای این حفاظت به طور کامل شناسایی نشده‌اند. آنچه تاکنون مشخص شده، این است که کرم‌های انگل با رهاسازی یک سری مولکول‌های ایمنومدولاتور (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 ایمنومدولاتوری کرم‌های انگل در کنترل التهاب

۱. دندریتیک سل‌ها به عنوان اهداف تعدیلی نامتودها
دندریتیک سل‌ها (DCs)^۲ قوی‌ترین سلول‌های پردازش‌کننده 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 هموستازی و حفظ تلورانس روده دارند، می‌شوند. اما برخلاف این حالت در هنگام ابتلا به IBD، DC ها و ماکروفاژها باعث تمایز سلول‌های naïve T به سلول‌های T کمک‌کننده التهاب‌زای اجرایی شامل Th₁ و Th₁₇ 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 Th₁ فعال، باعث

³. Toll-Like Receptors

⁴. Excretory/Secretory

². Dendritic Cells

این سایتوکین‌ها نقطه‌ی مرکزی در مکانیسم‌های تعدیل IBD توسط کرم‌های انگل باشد (شکل ۱.B).

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 Th₁ را مهار نموده (۹۷،۶۷،۹) 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 (۱۰۰،۹۸)، 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 Foxp³⁺ همراه با رتینوئیک اسید و TGF- β

می‌شود (۱۰۲). همچنین IL-10 مترشحه از ماکروفاژها نیز

باعث حفظ بیان Foxp³ 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 سایتوکین 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

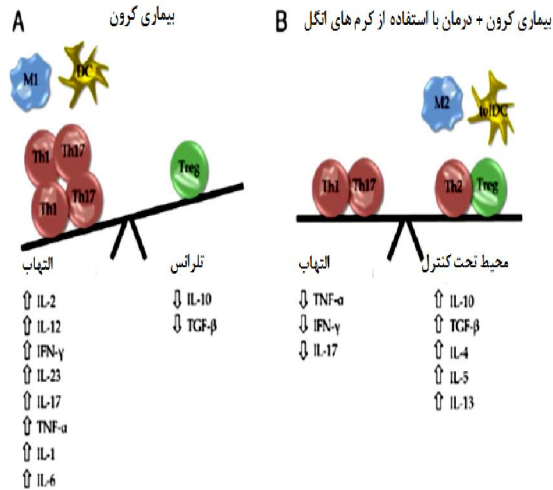
التهاب روده هستند. عفونت Heligmosmoides

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



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 Th₂ و کنترل منفی پاسخ‌های وابسته به سلول‌های Th₁ است. تاکنون بسیاری از مطالعات با این هدف انجام شده است که مشخص شود پاسخ مرتبط با Th₂ ناشی از حضور نماتود، چگونه باعث سرکوب پاسخ‌های التهابی وابسته به سلول‌های Th₁ و Th₁₇ 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 Th₂ شده که آثار ناشی از این سایتوکین‌ها بر موش‌های IL-10^{-/-} مبتلا به IBD بررسی شده است (۲). در تحقیقات اخیر به‌طور اختصاصی به بررسی نقش

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 دندریتیک سل‌ها 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 شدیدی 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 تریق 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، β -RELM⁺ است. ترشح β -RELM 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 گسترش یافته 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

IL-13 (سایتوکین مترشحه از Th_2 که اشتراکات عملکردی زیادی با IL-4 دارد) و IL-13R α 2 (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-13R α 2 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-13R α 2، به دنبال فقدان گیرنده‌ی محدودکننده‌ی IL-13، مقدار این سایتوکاین در بدن افزایش یافته؛ که آثاری در بهبود کولیت ناشی از IL-17 و γ -IFN داشته است. همچنین افزایش در مقدار IL-13 و کاهش در میزان γ -IFN خون، در عفونت با *Trichinella spiralis* 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.

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

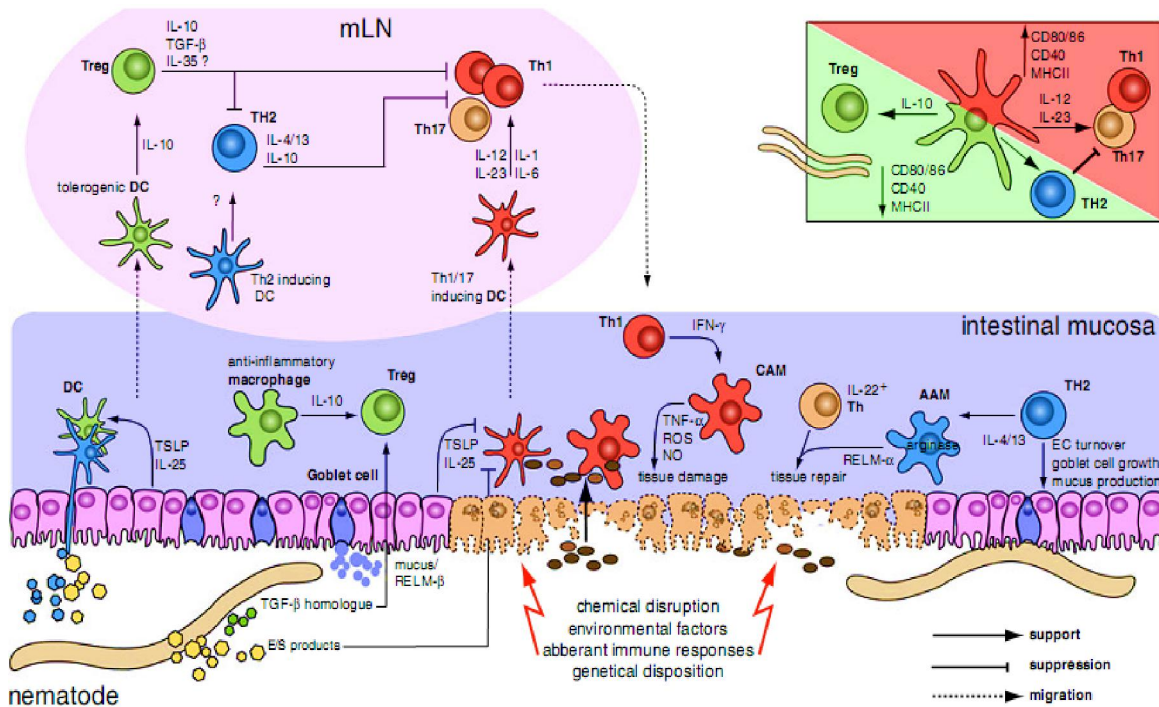
یکپارچگی لایه‌ی اپیتلیال شاخصه‌ی مهمی در جلوگیری از ایجاد پاسخ‌های التهابی علیه جمعیت باکتریایی همزیست در روده است (۱۰۴). عفونت با نماتود روده‌ای باعث ایجاد یک پاسخ ذاتی سریع می‌شود که در نتیجه آن پاسخ ایمنی ایجاد شده به سمت فعال شدن سلول‌های Th_2 ، به‌منظور بیرون راندن لاروها یا کرم بالغ پیش می‌رود. تحقیقات اخیر مشخص کرده است که چگونه سایتوکاین‌های مترشحه از اپیتلیال، مانند TSLP⁵، IL-25 و IL-33 پاسخ‌های ذاتی و تطبیقی را در جایگاه‌های مخاطی تحت تأثیر قرار می‌دهند و

⁶. Resistin-like molecule

⁵. Thymic Stromal Lymphopoietin

می‌تواند نشانگر نقش حفاظتی این انگل‌ها در مبتلایان به انواع کولیت باشد.

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،



شکل شماره ۲: نمایی از مکانیسم تعدیل IBD در عفونت با نماتودها (۱۱۴).

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 به منظور 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

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 ایمنومودولاتوری 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 (۱۱، ۱۲). در اولین مطالعه *T. suis* گروه‌های کوچکی از مبتلایان به کولیت همراه با زخم و بیماری کرون به‌طور خوراکی ۲۵۰۰ تخم

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 قابل توجه 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، به جای 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 در زمینه‌ی استفاده‌ی درمانی از کرم‌ها انجام می‌شوند. با توجه به عوارضی از جمله افزایش حساسیت فرد به باکتری‌های پاتوژن روده‌ای (۸۶، ۸۵) و توپرکلوژیس (۱۲۱)

گردآوری شده در مقالات مروری طبقه‌بندی شده، در مطالعات بالینی انجام شده در مورد کاربرد کرم‌های انگل به عنوان عوامل کنترل‌کننده التهابات خود ایمن تا سال ۲۰۱۲ تنها در ۳ درصد بیماران مورد مطالعه در گروه‌های درمان شده با *T. suis* نتایج مغایری شامل افزایش درد شکمی و عدم بهبود زخم‌ها ثبت شده 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 گسترش یافته‌های 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 $IFN-\gamma$ ، IL-17 و $TNF-\alpha$ عمدتاً بدون تغییر می‌مانند (۱۵). IL-22، سایتوکاین تولید شده توسط سلول‌های Th_{17} ، به عنوان 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. به منظور تحکیم و اثبات این فرضیه مطالعات تکمیلی بر روی بیماران بیشتری لازم می‌باشد.

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 نامتوده‌ها 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 نامتودی، 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 مسلم 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.

جدول شماره ۱. مطالعات انجام شده در مورد استفاده از کرم‌های انگل به منظور بهبود مدل‌های آزمایشگاهی برخی بیماری‌ها			
منبع	نتیجه	کرم انگل	مدل
۴۱ ۴۲	حفاظت در برابر EAE سرکوب TNF- α و IFN- γ ، IL-12p40 افزایش IL-10، IL-4 و TGF- β	<i>Schistosoma mansoni</i>	انسفالومیلیت خود ایمن تجربی (EAE)
۴۳	حفاظت در برابر EAE سرکوب IFN- γ و IL-17 افزایش IL-10، IL-4 و سلول‌های TregFoxp3 ⁺	<i>Trichinella spiralis</i>	
۴۴	انتقال سلول‌های CD19 ⁺ BCD4 در حفاظت در برابر EAE	<i>Heligmosomoides polygyrus</i>	
۴۵	مهار پاسخ‌های Th1 و Th17 همراه با کاهش علائم EAE	<i>Fasciola hepatica</i>	
۴۶ ۴۷	حفاظت در برابر دیابت نوع ۱ مهار انسولین پانکراتیک افزایش IL-4، IL-10 و IL-13 در غدد لنفاوی مزانتریک و پانکراتیک	<i>H. polygyrus</i>	
۴۸	مهار دیابت در موش NOD توسط آنتی ژن‌های محلول تخم افزایش سلول‌های TregFoxp3 ⁺ و AMM	<i>S. mansoni</i>	دیابت نوع ۱
۴۶	ترشح IL-4 از طحال (بدون تغییر در تولید IL-10 و IFN- γ)	<i>T. spiralis</i>	
۴۹	MRL/lpr mice	<i>H. polygyrus bakeri</i>	
۵۰	کاهش بروز آرتریت در Periplasia Synovialhy سنتر کلاژن / CFA بهبود وابسته دوز در آرتریت پلی رتیکولار کاهش IFN- γ و TNF- α همراه با افزایش IL-4 و IL-10	<i>Nippostrongylus brasiliensis</i> <i>S. mansoni</i>	آرتریت روماتوئید
	۵۱	بهبود آرتریت کاهش IFN- γ و TNF- α همراه با افزایش IL-10	
۵۲	افزایش IL-10 و کاهش IFN- γ ، TNF- α ، IL-6 و IL-1B در عفونت اولیه	<i>Schistosoma japonicum</i>	آلرژی / آسم
۵۳	بهبود وضعیت التهابی ریه‌ها	<i>H. polygyrus</i>	
۵۴ ۵۵ ۵۶ ۵۷	حفاظت در برابر آنافیلاکسی سیستمیک فعال از طریق سلول‌های 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 سلول‌های TCD4+ Foxp3+	<i>S. mansoni</i>	
۵۸	حداقل ارتشاح سلولی به درخت برونشیا سرکوب AHR افزایش حضور سلول‌های Treg در غدد لنفاوی ریه	<i>T. spiralis</i>	
۵۹، ۵۶	بهبود کولیت TNBS همراه با کاهش IFN- γ و افزایش IL-4 فعالیت بیشتر ماکروفاژهای F4/80+	<i>S. mansoni</i>	
۶۰	تعدیل فعالیت DC های روده ای بر اثر کاهش پاسخ IFN- γ و IL-17	<i>H. polygyrus bakeri</i>	
۶۱	کاهش شدت کولیت DNBS و افزایش IL-4 و IL-13	<i>T. spiralis</i>	
۶۲، ۶۳	کاهش شدت کولیت DNBS با اثر IL-10	<i>Hymenolepis diminuta</i>	

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

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	<ul style="list-style-type: none"> 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 <i>Trichuris suis</i> و <i>Necator americanus</i> به عنوان عوامل بالقوه درمانی - انجام شده
T1	دست یابی به یک برنامه کاربردی ویژه در مبتلایان به IBD	<ul style="list-style-type: none"> فاز I و II مطالعات بالینی در مورد <i>T. suis</i> در IBD - انجام شده فاز I و II مطالعات بالینی در مورد <i>A. americanus</i> در IBD - انجام شده
T2	گسترش و دستیابی به شواهد مبتنی بر تجربه و تکرار	<ul style="list-style-type: none"> گسترش تهیه دستورالعمل‌هایی برای طبی کردن <i>T. suis</i> - انجام شده فاز IIb و III مطالعات بالینی در مورد <i>T. suis</i> در IBD - در حال انجام
T3	پیشرفت راهبردهای تجربی برای استاندارد کردن درمان	<ul style="list-style-type: none"> فاز IV مطالعات بالینی در مورد <i>T. suis</i> - در آینده بررسی و شناسایی موانع - در آینده
T4	تعیین تأثیر این اکتشاف در سلامت بیماران	<ul style="list-style-type: none"> بررسی نهایی کرم هاب انگل در IBD - در آینده برآورد هزینه / خطر / سود (کیفی) - در آینده

جدول شماره ۴: نمونه‌هایی از مطالعات بالینی انجام شده در مورد استفاده از کرم های انگل در درمان IBD		
کرم انگل	نتیجه	منبع
suis.T	<ul style="list-style-type: none"> نتایج ناسازگاری در CD یا UC مشاهده نشد ۱۲ هفته پس از دوز واحد از تخم <i>T. suis</i> ۷۵ درصد بهبود همراه با میزان ۶۶ درصد عود مجدد UC: ۱۲ هفته پس از دوز واحد از تخم <i>T. suis</i> ۱۰۰ درصد بهبود همراه با ۳۳ درصد عود مجدد 	۱۱
	<ul style="list-style-type: none"> 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
	<ul style="list-style-type: none"> 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
<i>Trichuris trichiura</i>	<ul style="list-style-type: none"> 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

- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448:427-434.
- 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.
- Scharl M, Rogler G. Inflammatory bowel disease: dysfunction of autophagy? 2012; 30: 12-19.
- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl JMed* 2002; 347: 417-429.
- Braus NA, Elliott DE. Advances in the pathogenesis and treatment of IBD. *Clin Immunol* 2009; 132: 1-9.
- Morrison G, Headon B, Gibson P. Update in inflammatory bowel disease. *Aust Fam Physician* 2009; 38: 956-961.
- De Vroey B, Colombel JF. IBD in 2010: optimizing treatment and minimizing adverse events. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 74-76.
- McSorley HJ, Hewitson JP, Maizels RM. Immunomodulation by helminth parasites: defining mechanisms and mediators. *Int J Parasitol* 2013; 43: 301-310.

9. Pedersen J, Coskun M, Soendergaard C, Salem M, 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 sclerosis induce 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, Frensch 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, placebo-controlled 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.

31. Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, 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 protection from atopic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 386–391.
35. Wordemann M, Diaz RJ, Heredia LM, Collado Madurga 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, Zaccane 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. Zaccane 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 Immunol* 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 insulinitis and type 1 diabetes through CD25- and IL-10-independent mechanisms. *Infect Immun* 2009; 77: 5347–5358.
48. Zaccane 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*

- 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. Ruysers 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 from IL-13 α 2-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- β 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

- against trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in a murine model. *Infect Immun* 2008; 76: 4772–4782.
69. Ruysers 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 J Gastroenterol* 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 sodium-induced 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, Blum A, 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. Helminth-primed dendritic cells alter the host response to enteric bacterial infection. *J Immunol* 2006; 176: 472–483.

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 potential 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, Coffinan 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, Coffinan 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, Eislely 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, Grecis 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

- 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.

سؤالات

- ۱- اصلی‌ترین مکانیسم عمل کرم‌های انگل در تعدیل التهابات روده‌ای کدام است؟
 الف) فعال کردن پاسخ‌های Th_2 و افزایش ترشح IL-4 و IL-10
 ب) برانگیختن سلول‌های Th_9 و Treg
 ج) سرکوب پاسخ‌های ایمنی همورال
 د) افزایش $IFN-\gamma$ و کاهش $TGF-\beta$
- ۲- فرضیه بهداشت‌اولین مرتبه توسط چه کسی مطرح شد؟
 الف) Wilson
 ب) Strachan
 ج) Elliott
 د) Summers
- ۳- تغییرات فنوتیپی دندریتیک سل‌ها 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 مولکول‌های 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 $IL-1\beta$
 ج) افزایش IL-10 و $TGF-\beta$
 د) افزایش IL-4 و $IFN-\gamma$
- ۶- کدام گزینه جزء مکانیسم‌های تعدیل‌گری کرم‌های انگل نمی‌باشد؟
 الف) تحریک ترشح مخاط توسط سلول‌های اپیتلیال
 ب) کاهش جریان خون به نواحی ملتهب بدن
 ج) تغییر پروفایل سایتوکاینی با افزایش سایتوکاین‌های ضد التهابی
 د) تأثیر بر عملکرد دندریتیک سل‌ها

- 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 ترشحي کرم‌های انگل به عنوان دارو
ب) فاز II مطالعات بالینی و مطالعات اپیدمیولوژیک
ج) فاز III و IV مطالعات بالینی
د) مطالعات آزمایشگاهی روی مدل‌های موشی و فاز IV مطالعات بالینی
- ۹- آثار کرم‌های انگل بر مخاط روده کدام گزینه را شامل نمی‌شود؟
الف) افزایش تولید سایتوکاین‌های 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 گزینه‌های درمانی برای کدامیک از بیماری‌های زیر مطرح نمی‌باشند؟
الف) آرتريت روماتوئید
ب) بیماری التهابی روده
ج) دیابت بی‌مزه
د) آسم آلرژیک
د) چاقی