WIADOMOŚCI PARAZYTOLOGICZNE
T. 48 (1) 2002: 11–21

ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA RÓŻNYCH GATUNKÓW ŻYWICIELI OSTATECZNYCH NA INWAZJĘ *FASCIOLA HEPATICA*

LUIZA JEDLINA-PANASIUK

Instytut Parazytologii im. W. Stefańskiego, PAN,
ul. Twarda 51/55, 00-818 Warszawa

ABSTRACT. The immune response of various species to *Fasciola hepatica* infection. The trematode *F. hepatica* is an internal parasite of many species of animals including men. In ruminants, fasciolosis is an economically important disease often resulting in a chronic and sub-clinical infection. The mechanisms of immune responses of final hosts to this infection are still poorly understood. Experimental and clinical studies reported so far suggest that both humoral and cellular effectors of the immune response are important to control the duration of *F. hepatica* infection. However, there are considerable variation both inter-species and between various strains of the same species in regulation of the response as well as abilities to develop resistance to subsequent infections.

Key words: cellular response, *Fasciola hepatica* host, humoral response.

WSTĘP

Motylica wątrobowa (*Fasciola hepatica*), to wewnętrzny pasożyt człowieka i wielu gatunków zwierząt takich jak: bydło, owce, kozy, konie, jelenie, żubry, sarny, wiewiórki oraz strusie (Vaugham i wsp. 1997). U tych żywicieli ostatecznych motylica odbywa część rozwoju ontogenetycznego, kończącą się osiągnięciem dojrzałości płciowej. W przebiegu inwazji wyróżnia się dwa okresy: prepatentny i patentny. W trakcie okresu prepatentnego niedojrzałe płciowo przywry wędrują przez ścianę jelita do jamy otrzewnowej, a następnie przez miąższ wątroby do przewodów żółciowych; natomiast okres patentny obejmuje pobyt dojrzałych płciowo motylic w świetle przewodów żółciowych (Fairweather i wsp. 1998).

Przywry oddziałują na układ immunologiczny żywiciela, głównie poprzez antygeny ekskrecyjno-sekrecyjne oraz powierzchniowe, przy czym w trakcie migracji następują stałe zmiany aktywnych grup antygenów, związane ze zmianami morfologicznymi i fizjologicznymi, zachodzącymi głównie w tegumencie motylic. Ta ciągła zmiana struktury antygenowej pasożyta utrudnia układowi immunologicznemu żywiciela rozpoznanie i likwidację inwazji. W efekcie stymulacji różnymi antygenami prezentowanymi układowi immunologicznemu żywiciela w przebiegu inwazji zostaje on pobudzony do

uruchomienia zarówno komórkowych jak i humoralnych mechanizmów obronnych (Conchedda i wsp. 1997).

Zarówno powstawanie odpowiedzi immunologicznej jak i wzajemne powiązania różnych mechanizmów immunologicznych w przebiegu zarażenia są bardzo skomplikowane, co wynika przede wszystkim ze złożonego cyklu rozwojowego i zmienności antygenowej pasożyta. Innym czynnikiem wpływającym na rozwój odpowiedzi w przebiegu parazytoz są predyspozycje genetyczne żywiciela, ponieważ odporność poszczególnych żywicieli na inwazję różni się i może zależeć od wielu genów (Roitt i wsp. 1998).

Rodzaj odpowiedzi immunologicznej wywołanej inwazją helmintów jest związany również z miejscem wniknięcia i osiedlenia się pasożyta w organizmie żywiciela. Inna jest sekwencja zdarzeń na początku inwazji w układzie pokarmowym, czy na przykład w skórze lub w układzie oddechowym. Każdy z tych narządów charakteryzuje inna budowa morfologiczna, oraz funkcjonowanie lokalnych systemów odpornościowych, np. cerkarie *S. masoni* wnikają przez skórę, w której znajdują się makrofagi, neutrofile, eozynofile, tworzące pierwszą linę obrony (Roitt i wsp. 1998).

Procesy aktywacji odpowiednich mechanizmów efektorowych są kontrolowane przez limfocyty CD4+, które przy pomocy cytokin decydują o dynamice procesów immunoregulacyjnych w czasie inwazji, mimo iż nie uczestniczą bezpośrednio w eliminacji pasożyta (Cywińska i Schollenberger 2000). W odpowiedzi na różne patogeny limfocyty T CD4+ różnicują się w kierunku efektorowych subpopulacji Th1 i Th2. Subpopulacja Th1, przez profil wydzielanych cytokin kontroluje odpowiedź komórkową typu 1 związaną z aktywacją makrofagów i rozwojem nadwrażliwości typu późnego. Limfocyty Th2 biorą udział w regulacji humoralnej związanej z aktywacją komórek B, wydzielaniem przeciwciał, mastocytozą i eozynofilią. Zarówno limfocyty Th1 jak i Th2 powstają z prekursorowych komórek Thp, które mogą ulec zróżnicowaniu w kierunku każdej z tych subpopulacji. Decydujący wpływ na pobudzenie proliferacji poszczególnych subpopulacji limfocytyów Th ma poziom cytokin w lokalnym mikrośrodowisku podczas pierwotnej aktywacji limfocytyów T (Fitch i wsp. 1993). W przypadku limfocytyów Th1 tym czynnikiem jest IL-12. Dla uruchomienia odpowiedzi Th2 konieczna jest obecność IL-4. Czynnikiem, który różnicuje subpopulacje limfocytów Th jest rodzaj wydzielanych cytokin. IL-2 i IFNγ są wydzielane przez limfocyty Th1, natomiast IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 oraz IL-13 przez limfocyty Th2 (Mosmann i Coffman 1989, Brancroft i wsp. 1998).

W większości przypadków pasożyty zewnątrzkomórkowe stymulują odpowiedź limfocytów Th2, gdzie głównym mediatorem jest IL-4 (Else i wsp. 1993, Urban i wsp. 1996).

Wewnątrz jelita funkcjami innych komórek sterują cytokiny wydzielane przez limfocyty T. Działają one na komórki efektorowe układu immunologicznego, zwiększając ich właściwości cytotoksyczne lub cytostatyczne, są czyn-

nikami wzrostowymi zwiększającymi liczbę komórek w ognisku zapalnym (eozynofilia, mastocytoza, nagromadzenie makrofagów), oddziałują też na komórki nielimfoidalne ściany jelita, co prowadzi do powstania środowiska niesprzyjającego pasożytowi (Grencis 1996).

Aktywacja limfocytów Th2 pociąga za sobą uruchomienie mechanizmów mogących przyczynić się do eliminacji pasożyta, takich jak: nagromadzenie komórek tucznych w błonie śluzowej jelita, eozynofilia miejscowa i obwodowa oraz wzrost poziomu przeciwciał IgE i swoistych dla pasożyta IgG1 w surowicy (Grencis 1993, Koyama i Ito 1996). Synteza IgE jest zależna od poziomu IL-4 i IL-13 (Finkelman i wsp. 1997, Brancroft i wsp. 1998), które stymulują różnicowanie komórek B i proces przełączania klas przeciwciał w kierunku IgE (Urban i wsp. 1996) oraz od IL-5, która stymuluje wydzielanie przeciwciał (Else i Grencis 1991, Korenanga i wsp. 1991). Przeciwciała mogą uszkadzać pasożyty bezpośrednio lub pośrednio. Działanie bezpośrednie polega na hamowaniu rozwoju larw (przeciwciała przeciw antygenom powierzchniowym), neutralizacji proteaz pasożyta umożliwiających penetrację tkanek żywiciela i zapobieganiu linieniu larw. Działanie pośrednie wynika z aktywacji układu dopełniacza, stymulacji fagocytozy przez makrofagi oraz udziału w cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC).

ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA MYSZY

Ponieważ myszy są żywicielami bardzo wrażliwymi na zarażenie *F. hepatica* i inwazja kilku metacerkarii może doprowadzić do śmierci żywiciela tego gatunku, zebranie znaczących danych wymaga użycia dużej liczby zwierząt do doświadczeń, dlatego też jest niewiele prac dotyczących wywołania odporności u tych gryzoni, a w dodatku uzyskane przez kolejnych badaczy wyniki są niejednoznaczne i często sprzeczne z wcześniejszymi doniesieniami.

Wczesne prace Langa (1967, 1968, 1974) oraz Langa i wsp. (1967) wskazywały na to, że myszy zarażone dwukrotnie przywrami rozwijały znaczny stopień odporności na kolejną inwazję. Lang i Doren (1972), stwierdzili, że 20–24 dniowe przywry nie wywołały znaczącego mechanizmu ochronnego w przeciwieństwie do 10–11 dniowych przywr. Obserwowano, że do powierzchni znajdujących się w jamie otrzewnowej uczulonych myszy przywr przyłączały się po 4 godz. eozynofile, neutrofile i limfocyty. Po 18 godz. komórki te ulegały degranulacji, a następnie gromadziły się na powierzchni tegumentu pasożyta. Bennett i wsp. (1980), Harness i wsp. (1973, 1975, 1976) również obserwowali pewien stopień odporności na ponowne zarażenie u myszy ale był on bardzo zróżnicowany w zależności od szczepu myszy.

Zupełnie odmienne wyniki uzyskali Chapman i Mitchell (1982) w eksperymencie, w którym poddali powtórnej inwazji kilka szczepów myszy (BALB/c, CBA/H, C57/BL i C3H/He) uprzednio zarażonych metacerkariami motylicy. Nie zaobserwowali redukcji populacji przywr z zarażenia powtór-

nego, co doprowadziło ich do wniosku, że myszy te nie rozwijają odporności na ponowne zarażenie. Nawet dawki 10–30 metacerkarii nie indukowały odporności na ponowne zarażenie. Ostatnio przeprowadzone badania (O'Neil i wsp. 1998) wykazały, że u myszy szczepu BALB/c aktywowana jest głównie odpowiedź typu Th2, charakteryzująca się wysokim poziomem cytokin IL-4 i IL-5. Znacznie słabsza jest u tych myszy odpowiedź typu Th1, charakteryzująca się wytwarzaniem cytokin IL-2 i IFNγ. Myszy szczepu 129SV/EV również wykazywały głównie odpowiedź typu Th2, ale w porównaniu ze szczepem BALB/c produkowały mniejszą ilość IL-4, natomiast więcej IL-2 i IL-5. Szczep C57/BL charakteryzował się niższym poziomem IL-4 i znaczącą produkcją IFNγ. Zarażenie wywołało u wszystkich szczepów myszy produkcję przeciwciał IgG1 i IgG2a, które są powiązane z odpowiedzią limfocytów Th2. Analiza tych wyników sugeruje, że szczepy wytwarzające odpowiedź zależną od Th2 (129SV/EV i BALB/c) są bardziej wrażliwe na zarażenie niż szczep C57/BL, produkujący IFN-γ. Sugeruje to, że odpowiedź limfocytów Th1 sprzyja uzyskaniu odporności na zarażenie *F. hepatica* u myszy.

ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA SZCZURÓW

Liczne eksperymenty wykazały, że szczury mogą wykształcać wysoki stopień odporności na ponowne zarażenie metacercariami *F. hepatica*. Zaledwie jedna metacerkaria podana drogą pokarmową wywoływała odpowiedź obronną zapewniającą aż 76% redukcję populacji przywr z powtórnego zarażenia (Hayes i wsp. 1973). Rajasekariah i Howell (1978) badali zdolność jaj, metacerkarii, przywr młodocianych oraz dorosłych przywr wszczepianych podskórnie do wywoływania odporności szczurów na ponowne zarażenie, i stwierdzili, że jedynie dorosłe robaki nie stymulowały znaczącego stopnia odporności. Jakkolwiek szczury po pierwszym zarażeniu nabywają odporność na następne inwazje, to nie są one zdolne do usunięcia robaków z pierwszego zarażenia.

Wyniki niektórych badań sugerują, że ściana jelita jest istotną barierą podczas przechodzenia młodocianych przywr (NEJs) do jamy otrzewnowej u zarażonych szczurów, dzięki mechanizmom efektorowym złożonym z przeciwciał sekrecyjnych (IgA) i niespecyficznie pobudzającymi odpowiedź (Hayes i Mitrovic 1977, Rajasekariah i Howell 1977, Doy i wsp. 1978, Doy i Huges 1982). Zabijanie za pośrednictwem odpowiedzi komórkowej NEJs podanych dootrzewnowo wymaga udziału eozynofilów, neutrofilów i limfocytów (Davies i Goose 1981). Doy i wsp. (1978) zaobserwowali, że wątroby zarażonych wcześniej szczurów nie były uszkadzane po zarażeniu doustnym, podczas gdy wątroby szczurów zarażonych dootrzewnowo ulegały znacznym uszkodzeniom. Dalsze badania dostarczyły kolejnych dowodów odpowiedzi immunologicznej w jelicie. Bezgrasicze „nagie" szczury (Nu/Nu) wykazywały taką samą odporność na doustne zarażenie metacerkariami jak haterozygoty (Nu/+).

Jednak „nagie" szczury (Nu/Nu) wykazywały małą odporność na zarażenie dootrzewnowe w porównaniu z heterozygotami (Nu/+) (Doy i Hughes 1982). Autorzy ci sugerują, że u szczurów występują dwa mechanizmy odporności: niezależny od limfocytów T w ścianie jelita oraz grasiczozależny mechanizm, odpowiedzialny za niszczenie przywr w jamie otrzewnowej i parenchymie wątroby. Najnowsze badania sugerują, że za odpowiedź w ścianie jelita mogą być odpowiedzialne występujące wyłącznie w jelicie i nie podlegające wpływowi grasicy limfocyty T$\gamma\delta$ (Saito i wsp. 1998).

Z doświadczeń Meeusena i Brandona (1994) porównujących sekrecję przeciwciał przez plazmocyty wyizolowane z krezkowych węzłów chłonnych (MLN), wątrobowych węzłów chłonnych (HLN) oraz śledziony (SLN) wynika, że podczas migracji postaci młodocianych z jelita do przewodów żółciowych w trakcie pierwszej inwazji, pobudzeniu ulegają jedynie HLN po przejściu przywr przez miąższ wątroby. Ponowne doustne zarażenie metacerkariami *F. hepatica* wywołało stymulację zarówno MLN jak i HLN. Sugeruje to, że odpowiedź MLN warunkuje uszkadzanie przywr w ścianie jelita, zaś HLN w wątrobie. Analiza przeciwciał występujących w surowicy zarażonych motylicą wątrobową szczurów wykazała, że poziom przeciwciał specyficznych: IgM, IgE, IgG1 oraz IgG2 wzrasta (Pfister i wsp. 1983, Poitou i wsp. 1992, 1993, Van Milligen i wsp. 1998). Autorzy ci zaobserwowali, że odpowiedź IgE była dwufazowa. Maksymalny poziom IgE obserwowano w 5 tygodniu po zarażeniu (tpz) i w 9 tpz. Wzrost IgG1 następował do 5 tpz a następnie pozostał wysoki, natomiast poziom IgG2a wzrastał stopniowo przez okres dziesięciu tygodni. W tym okresie stwierdzono również wzrost poziomu neutrofilów jak i eozynofilów. U szczurów IL-4 związana z odpowiedzią Th2 stymuluje produkcję przeciwciał IgG1, IgG2a oraz IgE, podczas gdy zależna od Th1 cytokina IFNγ stymuluje produkcję IgG2b (Lawrence i Denham 1993).

Inne badania wykazały znaczne zwiększenie poziomu przeciwciał z klas IgM i IgA reagujących z antygenami ekskrecyjno-sekrecyjnymi (E-S) młodocianych przywr w jelicie cienkim w 1–2 tpz, natomiast w surowicy krwi od 6 tpz obserwowano znaczący wzrost poziomu przeciwciał IgG rozpoznających antygeny E-S produkowane przez dorosłe przywry (Wędrychowicz i Turner 1987). W 12 tpz następuje ogromne zwiększenie udziału procentowego eozynofilów w jamie otrzewnowej szczurów – do około 30% w przypadku pierwotnej inwazji i nawet 50% w inwazji wtórnej. Produkcja wolnych rodników przez leukocyty otrzewnej wzrasta znacznie w przebiegu inwazji wtórnej, ale nie pierwotnej (Smith i wsp. 1992).

Dane te sugerują, że odpowiedź immunologiczna zarażonych przywrami szczurów wymaga zaangażowania zarówno limfocytów Th1 jak i limfocytów Th2. Silniej aktywowana jest jednak odpowiedź limfocytów Th2 (Poitou i wsp. 1993, Pfister 1994).

ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA BYDŁA

Reakcja układu odpornościowego bydła na inwazję *F. hepatica* w wielu aspektach wykazuje podobieństwo do reakcji szczurów. Badania Browna i wsp. (1994) sugerują, że komórki CD4+ są bardzo ważne w odpowiedzi immunologicznej podczas chronicznej infekcji bydła. Natomiast Mc Cole i wsp. (1998) wykazali, że w ostrej fasciolozie bydła występuje zaangażowanie zarówno limfocytów CD4+ jak i CD8+. Produkcję cytokin typu 1, tj. INFγ stwierdzono w 2–5 tpz, po czym następował jej spadek (Clery i Mulcahy 1998). Głównym izotypem przeciwciał występujących w toku inwazji jest IgG1 przy równoczesnym bardzo niskim poziomie specyficznych IgG2 (Bossaert i wsp. 2000a). W przebiegu inwazji obserwowano znaczną eozynofilię nieskorelowaną z liczbą przywr w wątrobie, a dominantę odpowiedzi immunologicznej w przebiegu inwazji *F. hepatica* u bydła stanowiła reakcja nadwrażliwości typu I, która jest związana z pobudzeniem limfocytów z subpopulacji Th2 (Bossaert i wsp. 2000b).

ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA OWIEC

Wszystkie dotychczas zebrane dane sugerują, że owce nie rozwijają odporności na ponowne zarażenie *F. hepatica* (Haroun i Hillyer 1986). Są one podatne na powstające uszkodzenia wewnątrz organizmu podczas przemieszczania się przywr z jelita do jamy otrzewnowej, co w rezultacie prowadzi do śmierci. Badania specyficznej odpowiedzi immunologicznej na zarażenie wykazały produkcję przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom E-S *F. hepatica* już w 2 tpz. (Zimmermann i wsp. 1982, Bouteille i wsp. 1984, Cornelissen i wsp. 1992).

Wiele wyników wskazuje, że najważniejszym czynnikiem wydzielanym przeciwko antygenom E-S jest duża ilość przeciwciał IgM. Wysoki poziom tych przeciwciał wywołany przez *F. hepatica* został wcześniej opisany u szczurów (Wędrychowicz i Turner 1987, Poitou i wsp. 1993). Uważa się, że ciągłe uwalnianie antygenów przywry może tłumaczyć wysoki poziom IgM obserwowany w ciągu całej inwazji (Chauvin i wsp. 1995).

Odpowiedź humoralna skierowana przeciwko antygenom E-S *F. hepatica* (FhESP) była podobnie nasilona jak specyficzna odpowiedź komórkowa na te antygeny (FhESP). Oba typy odpowiedzi immunologicznej działały jednak krócej i słabiej w grupie zarażonej dwukrotnie w ciągu 2–5 tygodni po drugim zarażeniu, niż w grupie zarażonej raz w takim samym czasie. Dane te pokazują, że obserwowana specyficzna odpowiedź immunologiczna była mniejsza podczas powtórnej infekcji, ponieważ przywry unikały specyficznych mechanizmów odpowiedzi. Ponadto obserwowano szybszy wzrost przywr pochodzących z drugiej inwazji, co wskazywało na zmianę rozwoju pasożyta po drugim zarażeniu.

Badanie lokalnej reakcji immunologicznej oraz procesów zapalnych zachodzących w wątrobie zarażonych owiec pokazuje, że we wczesnym stadium zarażenia występuje naciek eozynofilów i limfocytów T CD4+, ale 4 miesiące po zarażeniu występuje wyraźne przemieszczenie limfocytów T CD8+ i komórek Tγδ (Meeusen i wsp. 1995). Badania te sugerują, że cytokiny wydzielane przez Th2 regulują odpowiedź miejscową w ostrej fazie inwazji (wędrówki przywr przez miąższ wątroby) natomiast regulacja odpowiedzi w fazie chronicznej odbywa się prawdopodobnie przy pomocy odmiennych mechanizmów.

Dalsze badania powinny skupić się na obserwacji interakcji pasożyt-żywiciel, a szczególnie na zależności pasożyt-limfocyty oraz wyjaśnieniu wpływu pierwszego zarażenia na kontrolowanie drugiego (Chauvin i wsp. 1995).

ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA LUDZI

Człowiek może być żywicielem przypadkowym *F. hepatica* pasożytującej głównie u zwierząt roślinożernych. Inwazje tego pasożyta nierzadko występują u ludzi we Francji, Portugalii oraz Hiszpanii. W Ameryce Południowej fascioloza ludzi jest poważnym problemem, szczególnie w Boliwii i Peru. W Polsce stwierdza się ją sporadycznie.

W rozpoznaniu klinicznym fasciolozy można rozróżnić następujące okresy:

- faza wylęgania: rozpoczynająca się od momentu połknięcia metacerkarii, do ukazania się pierwszych symptomów. Trwa ona od kilku dni do 2–3 miesięcy a czasem i dłużej. Okres ten zależy od liczby połkniętych metacerkarii i odpowiedzi immunologicznej żywiciela;
- faza ostra: występująca podczas przejścia przywry do przewodów żółciowych trwająca 2–4 miesiące (Mas Coma i wsp. 1998). Obserwuje się bóle brzucha, wymioty, pokrzywkę, podwyższenie temperatury oraz drgawki. Charakterystyczne dla tej fazy jest powiększenie wątroby i duży odczyn eozynofilowy;
- faza ukryta: czyli osiągnięcie dojrzałości płciowej przez pasożyta;
- faza chronicznej inwazji (Mas Coma i wsp. 1998);

Podczas zarażenia *F. hepatica* u ludzi zwykle obserwuje się wysoki poziom przeciwciał specyficznych, IgG, IgM oraz IgE (Chen i Mott 1990). U 48% zarażonych pacjentów występuje specyficzne IgE (Chen i Mott 1990). Poziom specyficznych IgE jest skorelowany z liczbą jaj przywr wydalanych z kałem żywiciela, oraz z wiekiem pacjenta (Mas Coma i wsp. 1998).

Ostatnio O'Neill i wsp. (1998) zbadali podczas zarażenia przywrami poziom produkcji przeciwciał swoistych dla antygenów ekskrecyjno-sekrecyjnych (E-S), proteinazy cysteinowej L: catepsyny L1 (CL 1) i homogenatu otrzymanego z przywr (LFH). Wykazali oni, że dla antygenów E-S i CL 1 głównymi wytworzonymi klasami były IgG1 oraz IgG4.

F. hepatica wywołuje u ludzi głównie drugi typ odpowiedzi immunologicznej w odpowiedzi na infekcję, jednak ten rodzaj odpowiedzi jest niewystarczający, aby organizm człowieka nabył odporność na zarażenie *F. hepatica*. Z przedstawionych badań wynika, że gatunek żywiciela, a u zwierząt laboratoryjnych szczep, może warunkować różne rodzaje odpowiedzi immunologicznej. Są one przedstawione w Tabeli 1.

Tabela 1. Odpowiedź immunologiczna na inwazję *F. hepatica* ze względu na gatunek i szczep żywiciela

Gatunek	Szczep	Typ odpowiedzi na zarażenie pierwotne	Izotypy przeciwciał	Odporność na ponowne zarażenie
Mysz	BALB/c	Th2 > Th1 IL4↑, IL5↑, natomiast IL2↓ i IFNγ↓	IgG1 i IgG2a	Brak (są bardzo wrażliwe)
	C57/BL	Th1 > Th2 IL4↓ natomiast IFNγ↑	IgG1 i IgG2a	Niewielka (są mniej wrażliwe)
	129SV/EV	Th2 > Th1 IL4 mniej niż u BALB/c, IL5 i IL2 więcej niż u BALB/c	IgG1 i IgG2a	Brak (są bardzo wrażliwe)
Szczur	(Nu/Nu)	Th2 > Th1	IgM, IgA, IgE, IgG1, IgG2a	Duża odporność na zarażenie doustne, ale mała na zarażenie dootrzewnowe
	(Nu/+)	Th2 > Th1	IgM, IgA, IgE, IgG1, IgG2a	Duża odporność na zarażenie doustne oraz większa odporność na zarażenie dootrzewnowe niż u szczepu (Nu/Nu)
Owca	—	Th2→Th1 (Th2 tak samo nasilona jak specyficzna odpowiedź komórkowa)	IgG1↑, IgM	Brak
Bydło	—	Th2 Nadwrażliwość typu I	IgG1↑, oraz IgG2a↓	Duża
Człowiek	—	Th2	Ig M↑, Ig E↑, IgG: IgG1↑ i IgG4↑	Brak danych

Objaśnienia: ↑ – wzrasta, ↓ – maleje, → – przechodzi w, > – dominuje ... typ odpowiedzi

LITERATURA

Bennet C.E., Huges D.L., Harnes E. 1980. *Fasciola hepatica*: Changes in tegument during killing of adult flukes surgically transferred to sensitised rats. *Parasite Immunology* 2: 38–55.

Bossaert K., Farnir, F., Leclipteux T., Protoz M., Lonneux J.-F., Losson B., 2000a. Humoral immune response in calves to single-dose, trickle and challenge infections with *Fasciola hepatica*. *Veterinary Parasitology* 87: 103–123.

Bossaert K., Jacquinet E., Saunders J., Farnir F., Losson B. 2000b. Cell-mediated immune response in calves to single-dose, trickle, and challenge infections with *Fasciola hepatica*. *Veterinary Parasitology* 88: 17–34.

Bouteille B., Darde M.L., Nicolas J.A., Pestre-Alexandre M. 1984. Diagnostic serologique de la distomatose experimentale du Mouton. *Bulletin de la Société Française de Parasitologie* 3: 65–68.

Brancroft A.J., McKenzie A.N.J., Grencis R.K. 1998. A critcal role for IL-13 in resistance to intestinal nematode infection. *Journal of Immunology* 160: 3453–3461.

Brown W.C., Davis W.C., Dobbelaere D.A.E., Rice-Ficht A.C. 1994. CD4+ T-cell clones obtained from cattle chronically infected with *Fasciola hepatica* and specific for adult worm antigen express both unrestricted and Th2 cytokine profiles. *Infection and Immunity* 62: 818–827.

Chapman C.B., Mitchell G.F. 1982. *Fasciola hepatica*: Comparative studies on fascioliasis in rats and mice. *International Journal for Parasitology* 12: 81–91.

Chauvin A., Bouvet G., Boulard C. 1995. Humoral and cellular responses to *Fasciola hepatica* experimental primary and secondary infection in sheep. *International Journal for Parasitology* 25: 1227–1241.

Chen M. G., Mott K. E. 1990. Progress in morbidity due to *Fasciola hepatica* infection. *Tropical Disease Bulletin* 87: 1–37.

Clery D.G. and Mulcahy G. 1998. Lymphocyte and cytokine responses of young cattle during primary infection with *Fasciola hepatica*. *Research in Veterinary Science* 65: 169–171.

Conchedda M., Bortoletti G., Gabriele F., Wakelin D., Palmas C. 1997. Immune response to the cestode *Hymenolepis nana*: cytokine production during infection with eggs or cyst. *International Journal for Parasitology* 27: 321–327.

Cornelissen J.B., De Leeuw W. A., Van der Heijden P. J. 1992. Comparison of an indirect haemagglutination assay and an ELISA for diagnosing *Fasciola hepatica* in experimentally and naturally infected sheep. *Veterinary Quarterly* 14: 152–156.

Cywińska A., Schollenberger A. 2000. Regulacja odpowiedzi immunologicznej na inwazje nicieni jelitowych u myszy. *Wiadomości Parazytologiczne* 4: 421–431.

Davies C., Goose J. 1981. Killing of newly excysted juveniles of *Fasciola hepatica* in sensitized rats. *Parasite Immunology* 3: 81–96.

Doy T.G., Hughes D.L. 1982. *In vitro* cell adherence to newly excysted *Fasciola hepatica*: failure to efect their subsequent development in rats. *Research in Veterinary Science* 32: 118–120.

Doy T.G., Hughes D.L., Harness E. (1978). Resistance of the rat to reinfection with *Fasciola hepatica* and the possible involvement of intestinal eosinophil leucocytes. *Research in Veterinary Science* 25: 41–44.

Else K.J., Grencis R.K. 1991. Cellular immune responses to the murine nematode parasite *Trichuris muris*. I. Differential cytokine production during acute or chronic infection. *Immunology* 72: 508–513.

Else K.J., Entwistle G.M., Grencis R.K. 1993. Correlatinons between worm burden and markers of Th1 and Th2 cell subset induction in an inbred strain of mouse infected with *Trichuris muris*. *Parasite Immunology* 10: 595–600.

Finkelman F.D., Shea-Donohue T. Goldhill J., Sullivan C.A., Morris S.C., Madden B., Gause W.C., Urban J.F. Jr. 1997. Cytokine regulation of host defense against parasite gastrointestinal nematodes: lessons from studies with rodent models. *Annual Review of Immunology* 1: 505–533.

Fairweather I., Threadgold L.T., Hanna R.E.B. 1998. Development of *Fasciola hepatica* in the mammalian host. In: Fasciolosis (Eds. J.P. Dalton). CABI Publishing 47–103.

Fitch W., Mckisic D.W., Lancki D.W., Gajewski T.F. 1993. Differential regulation murine T lymphocyte subsets. *Annual Reviev of Immunology* 11: 29–48.

Grencis R.K. 1993. Cytokine-mediated regulation of intestinal helminth infections: the *Trichuris muris* model. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 87: 643–647.

Grencis R.K. 1996. T cell and cytokine basis of host variability in response to intestial nematode infections. *Parasitology* 112: 31–37.

Harness E., Doy T.G., Hughes D.L. 1973. The recovery after oral infection of immature *Fasciola hepatica* from the peritoneal cavity of two strains of mice. *Research in Veterinary Science* 15: 393–395.

Harness E., Doy T.G., Hughes L.D. 1975. The early detection of an immune response in mice to liver fluke *Fasciola hepatica. Parasitology* 71: XIII.

Harness E., Hughes D.L., Doy T.G. 1976. The demonstration of pre-hepatic immune response to *Fasciola hepatica* in the mouse. *International Journal for Parasitology* 6: 15–17.

Haroun E.M., Hillyer G.V. 1986. Resistance to fasciolasis – a review. *Veterinary Parasitology* 20: 63–93.

Hayes T.J., Bailer J., Mitrovic M. 1973. Immunity to *Fasciola hepatica* in rats: the effect of two different levels of primary exposure on superinfection. *Journal of Parasitology* 59: 810–812.

Hayes T.J., Mitrovic M. 1977. The early expression of protective immunity to *Fasciola hepatica* in rats. *Journal of Parasitology* 63: 584–587.

Korenaga M., Hitoshi I., Yamaguchi N., Sato Y., Takatsu T., Tada I. 1991. The role of interleukin-5 in protective immunity to *Strongyloides venezuelensis* infection in mice. *Immunology* 72: 502–507.

Koyama K., Ito Y. 1996. Comparative studies on immune responses to infections in susceptible B10. BR mice infected with different strains of the murine nematode parasite *Trichuris muris. Parasite Immunology* 18: 257–263.

Lang B.Z. 1967. Host-parasite relationships of *Fasciola hepatica* in the white mouse. II. Studies on acquired immunity. *Journal of Parasitology*, 53: 21–30.

Lang B.Z. 1968. Acquired immunity to *Fasciola hepatica* in the laboratory white mouse. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 17: 516–567.

Lang B.Z. 1974. Host-parasite relationships of *Fasciola hepatica* in the white mouse. V. Age of fluke responsible for the induction of acquired immunity. *Journal of Parasitology* 60: 90–92.

Lang B.Z., Doren N.O. 1972. Host-parasite relationships of *Fasciola hepatica* in the white mouse. IV. Studies on worm transfer and the induction of acquired immunity by worms of different ages. *Journal of Parasitology* 58: 84–87.

Lang B.Z., Larch J.E., Waetherly N.F., Goulson H.T. 1967. Demonstration of immunity to *Fasciola hepatica* in recipient mice given peritoneal exudate cells. *Journal of Parasitology* 53: 3208–209.

Lawrence R.A., Denham P.A. 1993. Stage and isotype specific immune responses in a rat model of filariosis. *Parasite Immunology* 15: 429–439.

Mas-Coma S., Bargues M.D., Esteban J.G. 1998. Human fasciolosis. In: Fasciolosis (Eds. J.P. Dalton). CABI Publishing, 411–434.

McCole D.F., Doherty M.L., Baird A.W.C., Torgeson P. R. 1998. Local immune responses in colon from cattle infected with *Fasciola hepatica. International Journal for Parasitology* 1733–1737.

Meeusen E.N.T., Brandon M.R. 1994. The use of antibody-secreting cell probes to reveal tissue-restricted immune responses during infection. *European Journal of Immunology* 24: 469–474.

Meeusen E.N.T., Lee C.S., Rickard M.D., Brandon M. R.1995. Cellular responses during liver fluke infection of sheep and its evasion by the parasite. *Parasite Immunology* 17: 37–45.

Mossman T.R., Coffman R.L. 1989. Th1 i Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different funtional properties. *Annual Reviev of Immunology* 7: 145–173.

O'Neil S.M., Parkinson M., StraussW., Angels R., Dalton J.P. 1998. Immunodiagnosis of *Fasciola hepatica* infection (fasciolosis) in a human population in the Bolivian Altiplano using purified cathepsin L cysteine proteinase. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 58: 417–423.

Pfister K. 1994. Role of IgE in fascioliasis. *Preventative Veterinary Medicine* 2: 359–370.

Pfister K., Turner K., Currie A., Hall E., Jarrett E.E. 1983. IgE production in rat fascioliasis. *Parasite Immunology* 5: 587–593.

Poitou I., Baeza E., Boulard C. 1992. Humoral and cellular immune responses in rats during a primary infestation with *Fasciola hepatica*. *Veterinary Parasitology* 45: 59–71.

Poitou I., Baeza E., Boulard C. 1993. Kinetic responses of parasite-specific antibody isotypes, blood leucocyte pattern and lymphocyte subsets in rats during primary infestation with *Fasciola hepatica*. *Veterinary Parasitology* 49: 179–190.

Rajasekariah G.R., Howell M.J. 1977. The fate of *Fasciola hepatica* metacerkariae following challenge infection of immune rats. *Journal of Helminthology* 51: 289–294.

Rajasekariah G.R., Howell M.J. 1978. *Fasciola hepatica*: role of devopmental stages in the rat's resistance to challenge. *Experimental Parasitology* 44: 233–238.

Roitt I.M., Brostoff J., Male, D. K. 1998. Odporność na inwazje pierwotniaków i robaków. W: Immunologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL i Wydawnictwo Medyczne Słotwiński Verlag 243–262.

Saito H., Kanamori Y., Takemori T., Nariuchi H., Kubota E., Takahashi-Iwanaga H., Iwanaga T., Ishikawa H. 1998. Generation of intestial T cells from progenitors residing in gut cryptopatches. *Science* 280: 275–278.

Smith N.C., Ovington K.S., Boray J.C. 1992. *Fasciola hepatica*: free radical generation by peritoneal leukocytes in challenged rodents. *International Journal for Parasitology* 22: 281–286.

Urban J.F., Fayer R. Sulliyan C., Goldhill J., Shea-Donohue T., Madden K., Morris S.C., Katona I.M., Gause W., Ruff M., Mansfield L. S., Finkelman F.D. 1996. Local Th1 and Th2 responses to parasitic infection in the intestine: regulation by INF-gamma and IL-4. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 54: 337–344.

Vaughan J.L., Charles J.A., Boray J.C. 1997. *Fasciola hepatica* infection in farmed emus (*Dromaius novaehollandiae*). *Australian Veterinary Journal* 75: 811–813.

Van Millingen F.J., Cornelissen J.B.W.J., Hendriks I.M., Gaasenbeek C.P.H., Bokhout B.A. 1998. Protection to *Fasciola hepatica* in the gut mucosa of immune rats is associated with infiltrates of eosinophils, IgG1 and IgG2a antibodies around the parasites. *Parasite Immunology* 20: 285–292.

Wędrychowicz H., Turner K. 1987. Antibody isotypes involved in local and systemic humoral responses of rats to primary infection with *Fasciola hepatica*. *Acta Parasitologica Polonica* 32: 369–382.

Zmmermann G.L., Jen L.W., Cerro J.E., Farnsworth K. L., Wescott R.B. 1982. Diagnosis of *Fasciola hepatica* infections in sheep by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Veterinary Research* 43: 2097–2100.