

## Pasożytnicze robaki jako leki

### Parasitic helminths as medicines

Henryka Długońska

Zakład Immunoparazytologii, Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej, Uniwersytet Łódzki, ul. Banacha 12/16, 90-237 Łódź; E-mail: hdlugo@biol.uni.lodz.pl

**ABSTRACT.** Many recent epidemiologic and experimental data showed immunomodulatory action of several helminths. Of particular interest have been the results demonstrating that helminths infections are able to inhibit the development of autoimmune processes and pathology in animal experimental models, and probably in humans. The article presents and discusses selected aspects of this novel therapeutic approach which seems particularly important for combat a dramatic rise in the incidence of allergy and autoimmune diseases in the West.

**Key words:** helminths, immunopathology, immunomodulation, drugs

#### Wprowadzenie

Alergie typu I z udziałem przeciwciał klasy IgE są w krajach rozwiniętych problemem o narastającym znaczeniu medycznym i społecznym [1]. Jak podaje raport Unii Europejskiej [2], w roku 2015 co drugi Europejczyk będzie cierpiał z powodu schorzeń o podłożu alergicznym. Przeprowadzone ostatnio w Polsce badania ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) wykazały, że objawy reakcji alergicznych deklaruje ok. 40% populacji, a aktywna forma występuje u 1/4 Polaków. Dramatyczny wzrost przypadków alergii jest związany ze zmianą środowiska przyrodniczego człowieka [3]. Zwraca także uwagę, że częstość różnych schorzeń alergicznych jest wyższa u osób żyjących w miastach niż na wsi. Na przykład Tomaszewska i wsp. [4] przeprowadzając badania w wybranych rejonach Polski zaobserwowali, iż alergiczny katar nosa występuje u 21–23% mieszkańców miast i tylko u 12% mieszkańców wsi. Ponadto stwierdzono, że osoby nieatopowe, w odróżnieniu od atopowych (z genetyczną skłonnością do nadmiernego wytwarzania IgE i reakcji alergicznych), są znacznie częściej zarażone pasożytniczymi robakami, a więc infekcje helmintami chronią ludzi przed alergią [5]. Nie wszyscy zgadzają się z tym wnioskiem. Na przykład

Zacharia i Sherman [6] sądzą, że nastąpiło odwrócenie przyczyny i skutku, ale samej zależności nie podważają, a tylko kwestionują zwrot wektora. Poczynione obserwacje nasunęły myśl, aby wykorzystać robaki w terapii alergii.

#### Robaki, limfocyty Th2, alergia

Układ odpornościowy ssaków ewoluował pod wpływem selektywnej presji czynników infekcyjnych, zarówno bakteryjnych, wirusowych, jak i pasożytniczych. Pierwotną funkcją limfocytów pomocniczych subpopulacji TH2 (ang. T helper 2) było zwalczanie zarażeń robakami, przez silną stymulację syntezy przeciwciał IgE i włączenie się ich w eliminację tych dużych, zewnątrzkomórkowych pasożytów, szczególnie na drodze cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC, ang. antibody cell-mediated cytotoxicity) z udziałem eozynofiliów, które wykazują ekspresję receptora dla fragmentu Fc IgE. Aktywność antypasożytnicza eozynofiliów jest wzmacniana przez mediatory uwalniane z komórek tucznych, bójcze działanie aktywowanej kaskady komplementu i intensywne wydzielanie śluzu przez komórki kubkowe w jelitach. W nieobecności robaków, system immunologiczny może stać się nadreaktywny w stosunku do naturalnych (pyłki ro-

ślin, pleśnie czy jady owadów błonkoskrzydłych) lub sztucznych komponentów, co prowadzi do reakcji alergicznych. W tym przypadku odpowiedź organizmu nie jest więc ochronna, adaptacyjna, ale patologiczna. Stanowi ona „zwichnięcie” ewolucyjne, przysłowiowy „skok w bok” układu odpornościowego w nieobecności partnera (robaka). Oddziaływanie żywiciel-pasożytniczy robak nie jest jednostronne, ale obustronne, a pomiędzy pasożytnictwem a mutualizmem znajduje się wielość międzygatunkowych relacji. W wyniku koewolucji żywicieli i robaków, zmniejszeniu uległy średnie koszty pasożytnictwa i selektywna presja na odporność przeciw infekcjom, a warunkowo „przyjazne” robaki ewoluują głównie w kierunku mutualistycznych interakcji z żywicielem [7]. W określonych warunkach, infekcja robakami może być korzystna dla żywiciela, ponieważ dostarcza nowej funkcji. Na przykład zaobserwowano, że przy braku witaminy B6 (pirydoksyny) w pożywieniu świdrowce z rodzaju *Trypanosoma*, dostarczając gryzoniom tej witaminy, łagodzą przebieg inwazji poprzez wzmocnienie statusu odpornościowego żywicieli, które jak wszystkie ssaki nie prowadzą biosyntezy pirydoksyny [8,9]. Z drugiej strony, inwazja pasożyta może zmienić ukształtowaną już wcześniej w życiu osobniczym reaktywność immunologiczną żywiciela.

### **Infekcja helmintami a przebieg chorób o podłożu immunologicznym na modelach zwierzęcych**

Szczególnie dużo prac poświęcono chorobom autoimmunizacyjnym (reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca typu I czy stwardnienie rozsiane), które w krajach wysoko rozwiniętych, podobnie jak alergię, występują z coraz większą częstotliwością, co trudno tłumaczyć tylko zmianą podatności genetycznej populacji. Prace Zacccone i wsp. [10] oraz McKaya [11] zestawiają tabelarycznie dotychczasowe obserwacje dotyczące wpływu doświadczalnych inwazji na przebieg alergii i chorób autoimmunizacyjnych u gryzoni. Stosując przywry lub nicienie zaobserwowano znaczące złagodzenie lub wygaszenie objawów chorobowych, u podstaw czego leżały rozmaite systemy efektorowe. Stwierdzono m.in. ekspansję makrofagów o fenotypie immunosupresyjnym lub immunoregulacyjnym oraz limfocytów regulatorowych (CD4+CD25+Foxp3+), obniżenie wytwarzania limfokin prozapalnych Th1 (IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL- $\beta$ , IL-13) i podwyższenie poziomu limfokin Th2 (IL-4 i IL-10). Prosta informacja dotycząca

wzrostu poziomu IL-10 nie może być jednak przełożona na terapię u ludzi, bo na przykład wprowadzenie IL-10 drogą uogólnioną okazało się niepowodzeniem w przypadku nieswoistego zapalenia jelit u ludzi [12]. Prawdopodobnie kluczem sukcesu byłoby zadziaływanie IL-10 w odpowiednim czasie i miejscu organizmu. Potrzebne jest więc ustalenie roli immunomodulacyjnej każdej z cząsteczek regulatorowych indywidualnie oraz wzbudzenie pamięci immunologicznej u żywicieli niepermissywnych, tak aby komponenty terapeutycznego robaka mogły indukować odpowiedź pamięciową i mechanizmy immunoregulacyjne. Budowa chemiczna robaków jest złożona, zależna od płci i stadium rozwojowego. Wiele komponentów somatycznych, ale także wydzielanych ma aktywność immunomodulującą [10]. Spośród tych ostatnich znane są np. białka wiążące retinoidy, w stosunku do których niektóre robaki, jak *Onchocerca volvulus*, są auksotrofami. Wiążąc retinol (w podskórnych guzach stężenie retinolu jest 8x wyższe niż w otaczających tkankach), niezbędny jako kofaktor aktywacji limfocytów T, obniżają reaktywność immunologiczną żywiciela [13]. Wydzielana przez filarie glikoproteina ES-62 wykazuje bardzo szerokie spektrum aktywności immunomodulacyjnej, związanej m.in. z dojrzewaniem komórek dendrytycznych, polaryzacją odpowiedzi w kierunku Th2 i zahamowaniem wytwarzania prozapalnych monokin [14,15].

Należy jednakże nadmienić, że robaki nie są narzędziem uniwersalnym i mogą pogarszać przebieg niektórych chorób np. zapalenia jelita indukowanego oksazolonom, co wykazano z użyciem *Hymenolepis diminuta* u myszy [16]. Czasami sam pasożyt, jak np. *Ascaris lumbricoides*, może mieć działanie alergizujące, co wyklucza z góry jego potencjalne terapeutyczne użycie [17].

Ponadto trzeba pamiętać, że gryzonie jako modele doświadczalne są niezwykle cennym obiektem badań, ale ich reaktywność immunologiczna nie odzwierciedla w pełni odczynowości ludzi, dlatego też dane uzyskane u gryzoni powinny być interpretowane bardzo ostrożnie w odniesieniu do kliniki człowieka.

### **Zastosowanie robaków w terapii chorób u ludzi**

Randomizowane kontrolowane badanie w Gabonie wykazało, że eliminacja jelitowych pasożytów z rodzaju *Ascaris* i *Trichuris* u dzieci w wieku szkolnym prowadziła do wzrostu wrażliwości

na roztocze kurzu domowego, co by potwierdzało, że obecność robaków chroni przed alergią [18]. Dotychczas wykonano nieliczne pilotowe badania polegające na zarażeniu w celu terapeutycznym, z wykorzystaniem jaj nicieni: *Trichuris suis* [19] i *Necator americanus* [20]. Oba badania wykazały poprawę stanu klinicznego i parametrów immunologicznych znacznej części pacjentów, z minimalnym działaniem ubocznym w postaci niewielkiej eozynofilii u pacjentów traktowanych *Necator americanus*.

## Podsumowanie

Inwazje pasożytnicze mogą w korzystny sposób zmieniać odczynowość immunologiczną ludzi lub zwierząt chorych na schorzenia alergiczne lub autoimmunizacyjne. Badania na doświadczalnych gryzoniach wykazały lecznicze działanie wielu infekcji robakami, zarówno przywrami (*Schistosoma mansoni*), jak i nicieniami (*Trichuris muris*, *Heligmosomoides polygyrus*, *Trichinella spiralis* i innymi). Użycie żywych robaków u ludzi jako leków jest kontrowersyjne, podobnie jak użycie żywych owadów błonkoskrzydłych do sprawdzania skuteczności odczulania na ich jad. Inna niekontrowersyjna już możliwość to poznanie czynników immunomodulujących u robaków, zidentyfikowanie ich cząsteczek lub reakcji docelowych i na tej podstawie opracowanie nowych środków oraz strategii terapeutycznych.

## Literatura

- [1] Seaton A., Godden D.J., Brown K. 1994. Increase in asthma: a more toxic environment or more susceptible population. *Thorax* 49: 171-174.
- [2] The status of health in the European Union: towards to healthier Europe. 2007. EUGLOREH.
- [3] Piekarska B., Samoliński B.K., Furmańczyk K. 2009. Stan środowiska przyrodniczego a występowanie alergii i astmy w Polsce – wyniki ECAP. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 90: 316-321.
- [4] Tomaszewska A., Raciborski FR., Samel-Kowalik P., Samoliński B. 2007. Frequency of allergic rhinitis in selected regions in Poland. City vs countryside analysis. *Otolaryngologia Polska* 61: 550-553.
- [5] Yazdanbakhsh M., Kremsner P.O., van Ree R. 2002. Allergy, parasites, the hygiene hypothesis. *Science* 296: 490-494.
- [6] Zacharia B., Sherman P. 2003. Atopy, helminths, and cancer. *Medical Hypotheses* 60: 1-5.
- [7] Fellous S., Salvaudon L. 2008. How can your parasite become your allies? *Trends in Parasitology* 25: 62-66.
- [8] Munger J.C., Holmes J.C. 1988. Benefits of parasitic infection: a test using a ground squirrel-trypanosome system. *Canadian Journal of Zoology* 66: 221-227.
- [9] Stopffel S.A., Rodenko B., Schweingruber A.M., Mäser P., de Koning H.P., Schweingruber M.E. 2006. Biosynthesis and uptake of thiamine (vitamin B1) in bloodstream form *Trypanosoma brucei brucei* and interference of the vitamin with melarsen oxide activity. *International Journal for Parasitology* 36: 229-236.
- [10] Zaccane P., Burton O.T., Cooke A. 2007. Interplay of parasite-driven immune responses and autoimmunity. *Trends in Parasitology* 24: 35-42.
- [11] McKay D.M. 2008. The therapeutic helminth? *Trends in Parasitology* 25: 109-114.
- [12] Steinhardt H. 2001. Clinical perspectives – biologics in IBD: what's all the fuss. *The Canadian Journal of Gastroenterology* 15: 799-804.
- [13] Bradley J.E., Nirmalan N., Kläger S.L., Faulkner H., Kennedy M.W. 2001. River blindness: a role for parasite retinoid-binding proteins in the generation of pathology? *Trends in Parasitology* 17: 471-475.
- [14] Deehan M.R., Harnett W., Harnett M.M. 2001. A filarial nematode-secreted phosphorylcholine-containing glycoprotein uncouples the B cell antigen receptor from extracellular signal-regulated kinase-mitogen-activated protein kinase by promoting the surface Ig-mediated recruitment of Src homology 2 domain-containing tyrosine phosphatase-1 and Pac-1 mitogen-activated kinase-phosphatase. *Journal of Immunology* 166: 7462-7468.
- [15] Harnett M.M., Melendez A.J., Harnett W. 2010. The therapeutic potential of the filarial nematode-derived immunomodulator, ES-62 in inflammatory disease. *Clinical and Experimental Immunology* 159: 256-267.
- [16] Hunter M.M., Wang A., McKay D.M. 2007. Helminths infection enhances disease in a murine TH2 model of colitis. *Gastroenterology* 132: 1320-1330.
- [17] Palmer L.J., Celedón J.C., Weiss S.T., Wang B., Fang Z., Xu X. 2002. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with increased risk of childhood asthma and atopy in rural China. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 165: 1489-1493.
- [18] van den Biggelaar A.H., Rodrigues L.C., van Ree R., van der Zee J.S., Hoeksma-Kruize Y.C., Souverein J.H., Missinou M.A., Borrmann S., Kremsner P.G., Yazdanbakhsh M. 2004. Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. *Journal of Infectious Diseases* 189: 892-900.
- [19] Summers R.W., Elliott D.E., Urban J.F., Jr., Thompson R.A., Weinstock J.V. 2005. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 128: 825-832.

[20] Mortimer K., Brown A., Feary J., Jagger C., Lewis S., Antoniak M., Pritchard D., Britton J. 2006. Dose-ranging study for trial of therapeutic infection with *Necator americanus* in humans. *American Journal of*

*Tropical Medicine and Hygiene* 75: 914-920.

*Wpłynęło 7 stycznia 2010*

*Zaakceptowano 20 lutego 2010*