



Wpływ makrobiomu na odpowiedź alergiczną

Macrobiome in modulating allergy responses

SUMMARY

Although hygiene hypothesis was published over 30 years ago, the exact mechanisms how helminths modify immune response to survive in the host remain elusive. The recent studies showed the protective influence of products secreted by helminths on allergic response development. Advanced knowledge regarding adaptive strategies of the helminths offers an opportunity to develop novel therapies, and substances secreted by helminths may be used as effective drugs for allergic diseases. However, promising results of these substances were performed in animal models, so further studies are required to translate these findings into clinical practice.

This review aims to summarize the recent discoveries of the role of microbiome and its modulating role on immune response of the host as well as potential to use in the development of new drugs for allergies.

Mimo, że od opublikowania hipotezy higienicznej minęło 30 lat, nadal pozostaje wiele do wyjaśnienia w zakresie poznania mechanizmów modyfikacji odpowiedzi immunologicznej, które wykorzystują pasożyty, by przetrwać w organizmie gospodarza. Najnowsze badania wykazały protekcyjny wpływ substancji pochodzenia pasożytniczego na rozwój alergii. Szersza wiedza dotycząca strategii przystosowawczych pasożytów stwarza szansę opracowania nowych metod terapeutycznych, a substancje produkowane przez pasożyty mogą być wykorzystane jako nowe efektywne leki w chorobach alergicznych. Należy jednak wziąć od uwagę, że większość badań opublikowanych do tej pory była wykonywana na modelach zwierzęcych, i w związku z tym konieczne jest przeprowadzenie prób klinicznych, aby potwierdzić skuteczność tych substancji u ludzi.

Niniejszy przegląd podsumowuje najnowsze odkrycia dotyczące roli makrobiomu i wydzielanych substancji na modyfikację odpowiedzi immunologicznej i ich potencjalne zastosowanie w opracowaniu nowych leków na alergię.

Szczepankiewicz A.: Wpływ makrobiomu na odpowiedź alergiczną, 2019, 4; 29-31

Badania dotyczące roli infekcji pasożytami (głównie robakami) na modyfikację odpowiedzi immunologicznej przeżywają swój renesans, mimo, że minęło 30 lat od sformułowania hipotezy higienicznej. Hipoteza ta zakładała, że niska ekspozycja na antygeny bakteryjne i wirusowe w okresie wczesnego dzieciństwa uniemożliwia stymulację odpowiedzi Th1, faworyzując odpowiedź Th2, związaną z chorobami alergicznymi [1, 2].

W nurcie tych założeń przeprowadzono w ostatnim czasie wiele badań nad związkiem między zakażeniami pasożytami wielokomórkowymi tzw. makrobiomem a rozwojem chorób alergicznych, poszukując odpowiedzi na pytanie, czy ograniczenie występowania zakażeń pasożytami w krajach rozwiniętych może być przyczyną „epidemii” chorób związanych nie tylko z nadwrażliwością układu immunologicznego takich jak choroby alergiczne, ale również chorób autoimmunologicznych (np. cukrzyca typu I, wrzodziejące zapalenie jelita).

Pierwsze doniesienia o wpływie infekcji pasożytniczych na supresję układu odpornościowego pochodzą

z lat 60. ubiegłego wieku, zaobserwowano wówczas niższą zachorowalność na choroby autoimmunologiczne u chorych z Nigerii zakażonych pasożytami [3]. W przeciwieństwie do mikroorganizmów oraz organizmów jednokomórkowych, robaki nie namnażają się szybko, ich strategią na przetrwanie jest modyfikacja odpowiedzi immunologicznej, by wytworzyć tolerancję immunologiczną w organizmie gospodarza [4].

Wiąże się z to z potencjalnymi korzyściami takimi jak niższe ryzyko chorób z nadwrażliwości np. alergii, ale również ryzykiem np. brakiem odpowiedzi immunologicznej na szczepionki lub infekcje bakteryjne [5, 6].

Makrobiom w alergii

Liczne prace epidemiologiczne i eksperymentalne zasugerowały supresyjny wpływ infekcji pasożytniczej na układ odporności wrodzonej w chorobach alergicznych, m.in. poprzez stymulację limfocytów T regulatorowych oraz indukcję sekrecji interleukiny 10 zarówno w badaniach klinicznych [7-9] jak i na modelu zwierzęcym astmy [10-12].



**Dr hab. n. med.
Aleksandra
Szczepankiewicz**

Pracownia Badań
Komórkowych
i Molekularnych Kliniki
Pneumonologii, Alergologii
Dziecięcej i Immunologii
Klinicznej UM
w Poznaniu

Kierownik Pracowni:
Dr hab. n. med.
Aleksandra
Szczepankiewicz

Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med.
Anna Bręborowicz

Słowa kluczowe:

alergia, robaki,
odpowiedź
immunologiczna,
makrobiom

Key words:

allergy, helminths,
immune response,
macrobiome

Kluczowym doświadczeniem potwierdzającym immunomodulujące właściwości pasożytów w alergii było badanie van den Biggelaar i wsp. [7], którzy wykazali, że u dzieci zarażonych przywrą zaobserwowano niższe ryzyko rozwoju alergii mierzonej jako reaktywność w testach skórnych. Związek ten potwierdzono w wielu późniejszych pracach wykazując wpływ różnych gatunków pasożytów na modyfikację alergicznego stanu zapalnego [13-16], chociaż ukazały się również prace negujące ten związek [17]. Ostatnio ukazały się wyniki obserwacji prospektywnej dużej populacji dzieci z Ekwadoru (obserwacja ponad 2000 dzieci od okresu noworodkowego do 5 lat), która potwierdziła niższy odsetek astmy i świszczącego oddechu u dzieci zarażonych robakami [18]. Obserwacje te potwierdzają również wyniki badania z Gabonu, w którym niemowlęta wyleczone z infekcji pasożytniczej częściej rozwijały objawy alergii w porównaniu do nieleczonych dzieci [19]. Warto jednak mieć również na uwadze doniesienia o reakcjach alergicznych na zakażenie pasożytem, przy czym opublikowane reakcje alergiczne dotyczyły tylko przypadków zakażenia pasożytami odzwierzęcymi [20, 21].

Wpływ makrobiomu na mikrobiom

Pasożyty jelitowe oraz bakterie i grzyby wchodzące w skład mikrobiomu żyją w tym samym środowisku [22-24], a kolonizacja bakteriami ma istotny wpływ na status układu immunologicznego dróg oddechowych [25]. Wraz z poszerzeniem wiedzy o roli mikrobiomu w kształtowaniu odpowiedzi immunologicznej, zaczęto również badać oddziaływanie między mikrobiomem a makrobiomem [26, 27]. Wiele badań potwierdziło wpływ zakażeń pasożytami na mikrobiom [28-30], między innymi na mysim modelu zakażenia *H. polygyrus* wykazano preferencyjną kolonizację jelita cienkiego przez *Lactobacillus* [31, 32]. Co więcej, myszy poddane ekspozycji na *Lactobacillus* były bardziej podatne na zakażenie nicieniem [32]. Na tym samym modelu wykazano również, że zakażenie *H. polygyrus*, poza zmniejszeniem alergicznego stanu zapalnego dróg oddechowych, stymulowało wzrost gatunków *Clostridium* w jelicie grubym, będącego źródłem krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych stymulujących populację limfocytów T regulatorowych poprzez receptor GPR41 [33]. Jednakże zakażenia robakami mogą również osłabiać funkcje bariery nabłonka zarówno w jelicie jak i w drogach oddechowych, aktywując odpowiedź alergiczną Th2 np. poprzez zwiększenie przepuszczalności nabłonka [34, 35].

Możliwości terapii substancjami produkowanymi przez makrobiota

Substancje wytwarzane przez pasożyty mogą, w formie syntetycznej lub rekombinowanej wykazywać działanie przeciwzapalne i przeciwalergiczne, podobnie jak ma to miejsce w czasie infekcji. Szereg badań wskazało potencjał tych substancji w kształtowaniu odpowiedzi immunologicznej [36-39]. Jedną z nich jest Hp-ARI (inhibitor wydzielania alarmin) wyizolowany z nicienia *H. polygyrus*, która hamuje funkcje interleukiny 33, uniemoż-

liwiając aktywację eozynofiliów w odpowiedzi na alergeny *Alternaria* [40, 41]. W badaniach *in vivo* Hp-ARI efektywnie hamowała odpowiedź alergiczną na *Alternaria*, nawet po podaniu na 24 godziny przez ekspozycją na alergen [42].

Wskazano również na immunomodulujący potencjał produktów wydzielanych przez pasożyty na funkcję alarmin nabłonkowych, aktywację komórek dendrytycznych, funkcje makrofagów oraz limfocytów T.

W pracy Zhang i wsp. [43] zaobserwowano, że peptyd SJMHE1, wytwarzany przez przywrę *Schistosoma japonicum*, hamował stan zapalny dróg oddechowych na modelu zwierzęcym, ograniczał naciekanie płuc przez komórki układu immunologicznego, a także zmniejszał odsetek limfocytów Th2 na korzyść limfocytów Th1 oraz T regulatorowych. Autorzy podsumowali, że peptyd ten może być wykorzystany do opracowania nowej terapii astmy i innych chorób alergicznych.

Właściwości immunomodulujące posiadają również substancje wydzielane przez inną przywrę, motylicę wątrobową (FHES), które wykazały działanie protekcyjne względem rozwoju alergii u myszy z astmą alergiczną indukowaną albuminą jaja kurzego [44].

Ponadto, substancje te ograniczały wytwarzanie śluzu oraz rekrutację eozynofiliów i limfocytów do dróg oddechowych i hamowały odpowiedź Th2 u badanych zwierząt.

Z kolei w pracy Siying i wsp. [45] badano rozpuszczalne produkty wydzielane przez robaki *Trichinella spiralis*. Wykazano, że ekstrakty te stymulowały produkcję limfocytów T regulatorowych, a także zwiększały wydzielanie IL-10 oraz TGF- β , a także wpływały na stężenie cytokin zapalnych ograniczając alergiczny stan zapalny. Identyfikacja składników ekstraktu o działaniu przeciwzapalnym może być pomocna w opracowaniu nowych terapii.

W pracy Gao i wsp. [46] analizowano wpływ infekcji *H. polygyrus* na stan zapalny dróg oddechowych na mysim modelu astmy indukowanej albuminą jaja kurzego. Zaobserwowano zmniejszone naciekanie dróg oddechowych komórkami zapalnymi, a także zwiększoną odpowiedź limfocytów B i T regulatorowych. Ponadto, transfer adoptywny tych limfocytów ograniczał stan zapalny na mysim modelu astmy alergicznej, potwierdzając oddziaływanie immunologiczne między zakażeniem pasożytniczym a astmą alergiczną.

- Właściwości immunomodulujące posiadają również ekstrakty wyizolowane z pasożyta gatunku *Ascaris*, modelu zwierzęcym astmy alergicznej wykazano hamowanie stanu zapalnego i supresję odpowiedzi humoralnej i komórkowej [47-50].

- Natomiast płynny ustrojowy pasożytów hamowały rozwój alergicznego stanu zapalnego śluzówki poprzez wpływ na funkcję komórek dendrytycznych i makrofagów [51-54].

- Wskazano również na potencjalne możliwości wykorzystania rekombinowanych białek pochodzących od pasożytów w terapii przeciwzapalnej.



W pracy Coronado i wsp. [55] zaobserwowano, że zastosowanie rekombinowanego inhibitora proteaz (rAl-CPI) indukowało wytwarzanie IL-10 oraz TGF- β w mysiej linii makrofagów oraz ograniczało rozwój alergicznego stanu zapalnego w drogach oddechowych oraz odpowiedź Th2 obwodowo u myszy z astmą alergiczną indukowaną ekstraktem roztoczy kurzu domowego (ang. house dust mite, *HDM*) [56].

Podsumowanie

Podsumowując, najnowsze badania wykazały protekcyjny wpływ szeregu substancji pochodzenia paso-

żytniczego na rozwój alergii. Szersza wiedza dotycząca strategii przystosowawczych pasożytów stwarza szansę opracowania nowych metod terapeutycznych, a substancje produkowane przez pasożyty mogą być wykorzystane jako nowe efektywne leki w chorobach alergicznych.

Należy jednak wziąć od uwagę, że większość badań opublikowanych do tej pory była wykonywana na modelach zwierzęcych, i w związku z tym konieczne jest przeprowadzenie prób klinicznych, aby potwierdzić skuteczność tych substancji u ludzi.

Prace nadesłano

5.11.2019

Zaakceptowano do druku 14.11.2019

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299(6710): p. 1259-60. 2. Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, and van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002; 296(5567): p. 490-4. 3. Greenwood BM. Autoimmune disease and parasitic infections in Nigerians. *Lancet* 1968; 2(7564): p. 380-2. 4. Maizels RM and Yazdanbakhsh M. Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. *Nat Rev Immunol* 2003; 3(9): p. 733-44. 5. Salgame P, Yap GS, and Gause WC. Effect of helminth-induced immunity on infections with microbial pathogens. *Nat Immunol* 2013; 14(11): p. 1118-1126. 6. DiNardo AR, Nishiguchi T, Mace EM i wsp. Schistosomiasis Induces Persistent DNA Methylation and Tuberculosis-Specific Immune Changes. *J Immunol* 2018; 201(1): p. 124-133. 7. van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC i wsp. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet* 2000; 356(9243): p. 1723-7. 8. Araujo MI, Hoppe B, Medeiros M, Jr. i wsp. Impaired T helper 2 response to aeroallergen in helminth-infected patients with asthma. *J Infect Dis* 2004; 190(10): p. 1797-803. 9. de Almeida T, Fernandes JS, Lopes DM i wsp. *Schistosoma mansoni* antigens alter activation markers and cytokine profile in lymphocytes of patients with asthma. *Acta Trop* 2017; 166: p. 268-279. 10. Mangan NE, van Rooijen N, McKenzie AN i wsp. Helminth-modified pulmonary immune response protects mice from allergen-induced airway hyperresponsiveness. *J Immunol* 2006; 176(1): p. 138-47. 11. Pacifico LG, Marinho FA, Fonseca CT i wsp. *Schistosoma mansoni* antigens modulate experimental allergic asthma in a murine model: a major role for CD4+ CD25+ Foxp3+ T cells independent of interleukin-10. *Infect Immun* 2009; 77(1): p. 98-107. 12. Cardoso LS, Oliveira SC, Goes AM i wsp. *Schistosoma mansoni* antigens modulate the allergic response in a murine model of ovalbumin-induced airway inflammation. *Clin Exp Immunol* 2010; 160(2): p. 266-74. 13. Araujo MI, Lopes AA, Medeiros M i wsp. Inverse association between skin response to aeroallergens and *Schistosoma mansoni* infection. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123(2): p. 145-8. 14. Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC i wsp. 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(5): p. 995-1000. 15. Feary J, Britton J, and Leonardi-Bee J. Atopy and current intestinal parasite infection: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2011; 66(4): p. 569-78. 16. Ponte EV, Rasella D, Souza-Machado C i wsp. Reduced asthma morbidity in endemic areas for helminth infections: a longitudinal ecological study in Brazil. *J Asthma* 2014; 51(10): p. 1022-7. 17. McKay DM. Not all parasites are protective. *Parasite Immunol* 2015; 37(6): p. 324-32. 18. Cooper PJ, Chico ME, Vaca MG i wsp. Effect of Early-Life Geohelminth Infections on the Development of Wheezing at 5 Years of Age. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(3): p. 364-372. 19. van den Biggelaar AH, Rodrigues LC, van Ree R i wsp. Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. *J Infect Dis* 2004; 189(5): p. 892-900. 20. Cruz AA, Cooper PJ, Figueiredo CA i wsp. Global issues in allergy and immunology: Parasitic infections and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(5): p. 1217-1228. 21. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF i wsp. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites—a systematic review. *Allergy* 2016; 71(3): p. 308-22. 22. Gause WC and Maizels RM. Microbiota - helminths as active participants and partners of the microbiota in host intestinal homeostasis. *Curr Opin Microbiol* 2016; 32: p. 14-18. 23. Osborne LC, Monticelli LA, Nice TJ i wsp. Coinfection. Virus-helminth coinfection reveals a microbiota-independent mechanism of immunomodulation. *Science* 2014; 345(6196): p. 578-82. 24. Reese TA, Wakeman BS, Choi HS i wsp. Helminth infection reactivates latent gamma-herpesvirus via cytokine competition at a viral promoter. *Science* 2014; 345(6196): p. 573-7. 25. Gollwitzer ES and Marsland BJ. Microbiota abnormalities in inflammatory airway diseases - Potential for therapy. *Pharmacol Ther* 2014; 141(1): p. 32-9. 26. Reynolds LA and Finlay BB. Worming Their Way into the Picture: Microbiota Help Helminths Modulate Host Immunity. *Immunity* 2015; 43(5): p. 840-2. 27. Zaiss MM and Harris NL. Interactions between the intestinal microbiome and helminth parasites. *Parasite Immunol* 2016; 38(1): p. 5-11. 28. Jenkins TP, Rathnayaka Y, Perera PK i wsp. Infections by human gastrointestinal helminths are associated with changes in faecal microbiota diversity and composition. *PLoS One* 2017; 12(9): p. e0184719. 29. Ramanan D, Bowcutt R, Lee SC i wsp. Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity. *Science* 2016; 352(6285): p. 608-12. 30. Peachey LE, Jenkins TP, and Cantacessi C. This Gut Ain't Big Enough for Both of Us. Or Is It? Helminth-Microbiota Interactions in Veterinary Species. *Trends Parasitol* 2017; 33(8): p. 619-632. 31. Walk ST, Blum AM, Ewing SA i wsp. Alteration of the murine gut microbiota during infection with the parasitic helminth *Heligmosomoides polygyrus*. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(11): p. 1841-9. 32. Reynolds LA, Smith KA, Filbey KJ i wsp. Commensal-pathogen interactions in the intestinal tract: lactobacilli promote infection with, and are promoted by, helminth parasites. *Gut Microbes* 2014; 5(4): p. 522-32. 33. Zaiss MM, Rapin A, Lebon L i wsp. The Intestinal Microbiota Contributes to the Ability of Helminths to Modulate Allergic Inflammation. *Immunity* 2015; 43(5): p. 998-1010. 34. McKay DM, Shute A, and Lopes F. Helminths and intestinal barrier function. *Tissue Barriers* 2017; 5(1): p. e1283385. 35. Hiemstra IH, Klaver EJ, Vrijland K i wsp. Excreted/secreted *Trichuris suis* products reduce barrier function and suppress inflammatory cytokine production of intestinal epithelial cells. *Mol Immunol* 2014; 60(1): p. 1-7. 36. Maizels RM, Smits HH, and McSorley HJ. Modulation of Host Immunity by Helminths: The Expanding Repertoire of Parasite Effector Molecules. *Immunity* 2018; 49(5): p. 801-818. 37. Harnett W and Harnett MM. Helminth-derived immunomodulators: can understanding the worm produce the pill? *Nat Rev Immunol* 2010; 10(4): p. 278-84. 38. Shepherd C, Navarro S, Wangchuk P i wsp. Identifying the immunomodulatory components of helminths. *Parasite Immunol* 2015; 37(6): p. 293-303. 39. Heylen M, Ruysers NE, Gielis EM i wsp. Of worms, mice and man: an overview of experimental and clinical helminth-based therapy for inflammatory bowel disease. *Pharmacol Ther* 2014; 143(2): p. 153-67. 40. McSorley HJ, O'Gorman MT, Blair N i wsp. Suppression of type 2 immunity and allergic airway inflammation by secreted products of the helminth *Heligmosomoides polygyrus*. *Eur J Immunol* 2012; 42(10): p. 2667-82. 41. McSorley HJ, Blair NF, Smith KA i wsp. Blockade of IL-33 release and suppression of type 2 innate lymphoid cell responses by helminth secreted products in airway allergy. *Mucosal Immunol* 2014; 7(5): p. 1068-78. 42. Osbourn M, Soares DC, Vacca F i wsp. HpARI Protein Secreted by a Helminth Parasite Suppresses Interleukin-33. *Immunity* 2017; 47(4): p. 739-751 e5. 43. Zhang W, Li L, Zheng Y i wsp. *Schistosoma japonicum* peptide SJMHE1 suppresses airway inflammation of allergic asthma in mice. *J Cell Mol Med* 2019; 23(11): p. 7819-7829. 44. Finlay CM, Stefanska AM, Coleman MM i wsp. Secreted products of *Fasciola hepatica* inhibit the induction of T cell responses that mediate allergy. *Parasite Immunol* 2017; 39(10): p. 45. Sun S, Li H, Yuan Y i wsp. Preventive and therapeutic effects of *Trichinella spiralis* adult extracts on allergic inflammation in an experimental asthma mouse model. *Parasit Vectors* 2019; 12(1): p. 326. 46. Gao X, Ren X, Wang Q i wsp. Critical roles of regulatory B and T cells in helminth parasite-induced protection against allergic airway inflammation. *Clin Exp Immunol* 2019. 47. Lima C, Perini A, Garcia ML i wsp. Eosinophilic inflammation and airway hyper-responsiveness are profoundly inhibited by a helminth (*Ascaris suum*) extract in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(11): p. 1659-66. 48. Itami DM, Oshiro TM, Araujo CA i wsp. Modulation of murine experimental asthma by *Ascaris suum* components. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(7): p. 873-9. 49. Rocha FA, Leite AK, Pompeu MM i wsp. Protective effect of an extract from *Ascaris suum* in experimental arthritis models. *Infect Immun* 2008; 76(6): p. 2736-45. 50. Nascimento WC, Silva RP, Fernandes ES i wsp. Immunomodulation of liver injury by *Ascaris suum* extract in an experimental model of autoimmune hepatitis. *Parasitol Res* 2014; 113(9): p. 3309-17. 51. McConchie BW, Norris HH, Bundoc VG i wsp. *Ascaris suum*-derived products suppress mucosal allergic inflammation in an interleukin-10-independent manner via interference with dendritic cell function. *Infect Immun* 2006; 74(12): p. 6632-41. 52. Pitrez PM, Gualdi LP, Barbosa GL i wsp. Effect of different helminth extracts on the development of asthma in mice: The influence of early-life exposure and the role of IL-10 response. *Exp Parasitol* 2015; 156: p. 95-103. 53. Almeida S, Nejsum P, and Williams AR. Modulation of human macrophage activity by *Ascaris* antigens is dependent on macrophage polarization state. *Immunobiology* 2018; 223(4-5): p. 405-412. 54. Middittun HLE, Acevedo N, Skallerup P i wsp. *Ascaris suum* Infection Downregulates Inflammatory Pathways in the Pig Intestine In Vivo and in Human Dendritic Cells In Vitro. *J Infect Dis* 2018; 217(2): p. 310-319. 55. Coronado S, Barrios L, Zakzuk J i wsp. A recombinant cystatin from *Ascaris lumbricoides* attenuates inflammation of DSS-induced colitis. *Parasite Immunol* 2017; 39(4). 56. Coronado S, Zakzuk J, Regino R i wsp. *Ascaris lumbricoides* Cystatin Prevents Development of Allergic Airway Inflammation in a Mouse Model. *Front Immunol* 2019; 10: p. 2280.