

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Přírodovědecká fakulta

**Léčba autoimunitních onemocnění
helmintoterapií**

Bakalářská práce

Zuzana Strankmüllerová

Školitel: prof. RNDr. Jan Kopecký, CSc.

České Budějovice 2022

Strankmüllerová, Z., 2022: Léčba autoimunitních onemocnění helmintoterapií. [Treatment for autoimmune diseases by helminth therapy. Bc. Thesis, in Czech] – 69 p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

Anotation

This bachelor thesis will discuss the impact of gastrointestinal helminths on the human immune system concentrating especially on their therapeutical potency in the treatment of autoimmune diseases. Epidemiological studies show a significant difference between developing and developed countries. This inequality gave rise to the two hypotheses: the Hygiene Hypothesis and the Old Friend Hypothesis. These theories mention the fact that exposure to the parasites may lower the risk of developing autoimmune diseases. Anti-inflammatory products of helminths modulate the immune system to induce Th2 response (with rising levels of anti-inflammatory cytokines e.g. IL-4, IL-10 a TGF- β). Therefore, helminths or their molecules can cure autoimmune inflammatory diseases or even diseases of civilisation.

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem autorem této kvalifikační práce a že jsem ji vypracovala pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu použitých zdrojů.

České Budějovice, 08. 04. 2022

..........

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala svému školiteli prof. RNDr. Janu Kopeckému, CSs za jeho trpělivost, rady a vždy vlídná slova. Jeho milý přístup mi velice pomohl k dokončení této práce.

Děle bych také chtěla vzdát díky své rodině, která mi byla velkou oporou a snažila se vytvořit prostředí pro klidné psaní.

Obsah

1 Úvod	1
2 Cíl práce	2
3 Autoimunitní onemocnění.....	3
3.1 Příklady autoimunitních onemocnění	5
3.1.1 Idiopatické střevní záněty (IBD)	5
3.1.1.1 Environmentální a genetické faktory	6
3.1.1.2 Patofyziologie	6
3.1.1.3 Epidemiologická situace	7
3.1.2 Roztroušená skleróza	8
3.1.2.1 Environmentální a genetické faktory	9
3.1.2.2 Patofyziologie	9
3.1.2.3 Epidemiologická situace	10
3.1.3 Revmatoidní artritida	10
3.1.3.1 Environmentální a genetické faktory	11
3.1.3.2 Patofyziologie	12
3.1.3.3 Epidemiologická situace	12
3.1.4 Diabetes mellitus 1. typu (T1D).....	13
3.1.4.1 Environmentální a genetické faktory	13
3.1.4.2 Patofyziologie	14
3.1.4.3 Epidemiologická situace	14
4 Gastrointestinální helminti a imunita	16
4.1 Gastrointestinální helminti	16
4.1.1 Klasifikace	16
4.1.2 Životní cyklus	16
4.2 Imunitní odpověď na napadení helmintem.....	17
4.2.1 Přirozená (nespecifická) imunitní odpověď na infekci helminty	18
4.2.1.1 Epiteliální buňky	18
4.2.1.2 Přirozené lymfoidní buňky (ILCs)	19
4.2.1.3 Dendritické buňky	19
4.2.1.4 Makrofágy	19
4.2.1.5 Eozinofily	20
4.2.2 Získaná imunitní odpověď na infekci helminty	20

4.2.2.1	B lymfocyty a imunoglobuliny	20
4.2.2.2	T lymfocyty	20
5	Imunomodulační mechanismy helmintů	22
5.1	Modulace jednotlivých buněk imunitního systému	23
5.1.1	Th lymfocyty	24
5.1.1.1	Th1-Th2 přesmyk.....	25
5.1.1.2	Th17 a Th22 regulace	26
5.1.1.3	Treg regulace.....	26
5.1.2	B lymfocyty	27
5.1.3	Přirozené lymfoidní buňky (ILCs).....	28
5.1.4	Dendritické buňky.....	28
5.1.5	Makrofágy.....	28
5.1.6	Žírné buňky	29
5.2	„Hygiene Hypothesis“ a „Old Friend Hypothesis“	29
5.2.1	„Hygiene Hypothesis“	30
5.2.2	„Old Friend Hypothesis“	30
6	Princip léčby autoimunitních onemocnění helminty	32
6.1	Bezpečnost terapie	32
6.2	Způsob podání helmintů.....	32
6.3	Používání helminti.....	33
6.4	Zvířecí modely v helmintoterapii	36
6.4.1	Modely pro IBD.....	36
6.4.2	Modely pro roztroušenou sklerózu	37
6.4.3	Modely pro revmatoidní artritidu	37
6.4.4	Modely pro diabetes mellitus 1. typu	38
6.5	Helmintoterapie u člověka	38
6.5.1	Helmintoterapie u pacientů s IBD	38
6.5.2	Helmintoterapie u pacientů s roztroušenou sklerózou.....	39
6.5.3	Helmintoterapie u pacientů s diabetem mellitus 1. typu nebo revmatoidní artritidou	40
7	Možnosti a perspektiva helmintoterapie	41
7.1	Potencionální využití helmintů v dalších onemocněních	41
7.1.1	Kardiovaskulární onemocnění	41
7.1.2	Alergie.....	41
7.1.3	Autismus	42
7.1.4	Deprese.....	42
7.1.5	Obezita.....	42
7.2	Rozšíření helmintoterapie ve světě.....	43

7.2.1	Příklady dodavatelů.....	44
8	Závěr	45
9	Literatura	46
10	Seznam použitých zkratek a symbolů	66

1 Úvod

Vzhledem k narůstajícímu počtu případů autoimunitních onemocnění po celém světě je jednou z priorit najít přirozenou cestu, jak tato onemocnění léčit nebo jim předcházet. V ohledu na epidemiologickou situaci, tedy rozdílnou prevalenci mezi rozvojovými a vyspělými státy, vznikly v minulém století teorie, které se zaměřovaly na zvyšující se procento autoimunitních onemocnění z důvodu přehnané hygieny a odstranění přirozených patogenů, s kterými bylo lidstvo zvyklé přicházet do kontaktu. Rozvinutá teorie „Old Friend Hypothesis“ zabíhá v tomto ohledu více do detailů a mezi hlavní viníky narůstající prevalence a incidence těchto chorob řadí odstranění různých parazitů, kteří byli spojováni s lidskou evolucí od počátku věků.

Zánětlivá reakce je společná pro onemocnění uvedená v této práci: idiopatické střevní záněty (IBD), roztroušenou sklerózu (RS), revmatoidní artritidu (RA) a diabetes mellitus 1. typu (T1D). Studie na modelech hlodavců, ale také některé studie na lidech, uvádějí zlepšení stavu testovaných, jimž byla podána dávka parazita, nebo jeho produktu. Gastrointestinální helminti totiž produkují protizánětlivé molekuly, které manipulují imunitním systémem hostitele a přepínají tak reakce v jeho těle na Th2 odpověď. Zvyšují produkci protizánětlivých cytokinů (např. IL-4, IL-10 a TGF- β), tlumí sekreci prozánětlivých cytokinů (např. IL-2 a IFN- γ) a diferenciaci Th1 a Th17 lymfocytů, ale také podporují vývoj Treg buněk tlumící prozánětlivé reakce v těle, nebo M2 makrofágů, které opravují poškozené tkáně. Tento mechanismus imunomodulace slouží helmintovi k dokončení cyklu v hostiteli, lze ho však využít právě v helmintoterapii. V té je pacientovi podán parazit, který nemá člověka jako přirozeného hostitele (např. *Trichuris suis* parazitující ve střevě prasatovitých) a nemůže tak v těle člověka dlouho přežít, nebo se dokonce rozmnožit. Dalším způsobem je využití málo patogenního helminta, pouze jednoho pohlaví helminta, nebo jen jeho exkrečně-sekrečních produktů a antigenů.

2 Cíl práce

Cílem této bakalářské práce je podrobné seznámení s odbornou literaturou zabývající se autoimunitními onemocněními a jejich léčbou využitím helmintoterapie. Dalším cílem je z nastudovaných pramenů vypracovat literární rešerši, která bude zahrnovat nejčastěji léčená autoimunitní onemocnění a jejich popis, imunitní reakce a mechanismy hostitele uplatněné při boji s parazitem, ale také obranné a imunomodulační mechanismy helminta, princip léčby gastrointestinálními helminty a také jejich další možné využití.

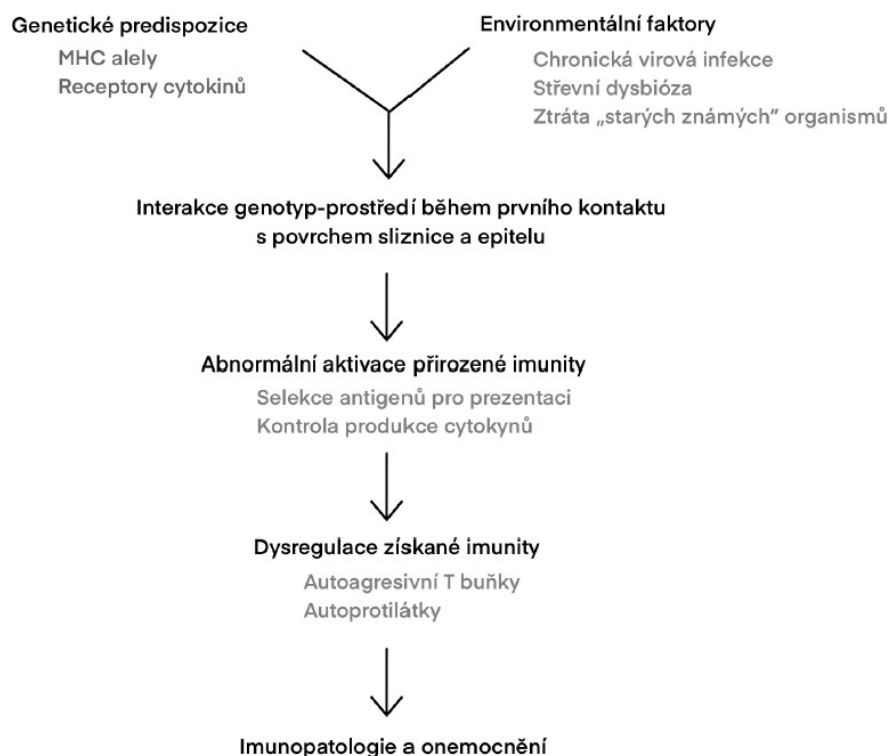
3 Autoimunitní onemocnění

Imunitní systém zdravého člověka plní ochrannou a homeostatickou funkci (Swiatczak 2014). Brání nás tak proti různým patogenům, s kterými jsme v neustálém kontaktu. Za jistých okolností ovšem může dojít k situaci, kdy mohou imunitní reakce způsobit poškození tkáně v nepřiměřené reakci na patogen. Imunitní systém se tak může bránit proti benigním chronickým hrozbám (jako např. střevní mikroflóra), což následně vede k onemocněním (v uvedeném případě k idiopatickým střevním zánětům) (Fleming & Weinstock 2015). Další nesprávnou funkci může plnit imunitní systém u pacientů, u kterých útočí na vlastní buňky a molekuly a vyvolává tak autoimunitní onemocnění (Zen et al. 2013).

Jedním ze členění imunitního systému je rozdělení na dvě složky: přirozenou (nespecifickou) imunitu a získanou imunitu. Získaná imunita, zastoupená T a B lymfocyty, vyžaduje určitý čas ke kompletní reakci, disponuje však na rozdíl od té přirozené vyšší specifikou a hlavně imunologickou pamětí. Po opětovném kontaktu s patogenem je tedy schopna vyvinout vyšší stav imunitní reaktivity. Buňkami nespecifické imunity jsou neutrofily, eozinofily, monocyty, makrofágy, dendritické buňky, NK (natural killer) buňky, žírné buňky a přirozené lymfoidní buňky (ILCs). Bylo však také zjištěno, že mimo buňky imunitního systému reagují ve střevě na PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) také epiteliální buňky, které po kontaktu se specifickým antigenem uvolňují molekuly modulující imunitní reakci, nebo jsou schopny určitými produkovánými molekulami bakterie i zabít (Elliott et al. 2014).

Co zapříčiňuje obrat k autoimunitě a přecitlivělosti, není zatím zcela prozkoumáno a zároveň se kroky liší u každého onemocnění (Fleming & Weinstock 2015). Přehledně etiopatogenezi popisuje obrázek 1. Buňkami iniciujícími onemocnění jsou buňky nespecifické imunity (Elliott et al. 2014), které aktivují buňky získané imunity (Medzhitov 2009), považované za konečné efektory autoimunitních onemocnění (Fleming & Weinstock 2015). Antigeny rozpoznané pouze získaným imunitním systémem totiž nemusí vyvolat kýženu imunitní odpověď (Pradeu 2009). T lymfocyty jsou tedy aktivovány cytokiny a jinými produkty sekretovanými antigen prezentujícími buňkami (Fearon & Locksley 1996).

Etiopatogeneze autoimunitních onemocnění



Obrázek 1: Etiopatogeneze autoimunitních onemocnění (Fleming & Weinstock 2015).

Dráha začínající u genetických predispozicí, environmentálních faktorů a jejich interakcí, vedoucí přes aktivaci buněk přirozené imunity, vyústí v nesprávnou funkci získané imunity a vývoji onemocnění (Fleming & Weinstock 2015).

Možnými příčinami rozvinutí autoimunitního onemocnění může být (Fleming & Weinstock 2015):

- 1) selhání mechanismů zajišťujících toleranci k vlastním antigenům
- 2) genetická porucha imunoregulačního aparátu (například slabá aktivita Treg buněk)
- 3) vystavení infekcím a exogenním faktorům, které vyvolávají zánět nebo odkrývají tzv. kryptické antigeny tkání, na které reaguje imunitní systém
- 4) abnormální signály z cílových tkání, které aktivují buňky imunitního systému
- 5) kombinace všech uvedených příčin a dalších faktorů

Výzkumy zaměřující se na příčiny a mechanismy rozvinutí autoimunitních onemocnění, stejně tak studie jejich léčby, se stávají důležitějšími v důsledku narůstající prevalence autoimunitních onemocnění po celém světě, a to obzvláště u občanů vyspělejších

severních a západních států (Lerner et al. 2015). Tento nárůst je však tak rychlý, že není možné, aby byl zapříčiněn genetickými změnami a mutacemi. Nejvíce pozornosti se tedy věnuje změně životního prostředí a omezení kontaktu s mikrobiotou (Fleming & Weinstock 2015). Tyto faktory korelují se socioekonomickým statusem státu (Colafrancesco et al. 2013). Jedná se v první řadě o výživu, ekologii a infekce (Lerner & Matthias 2015). Toto tvrzení by tak vysvětlovalo rozdílné množství výskytu autoimunitních onemocnění mezi rozvojovými a vyspělými zeměmi (významný je obzvláště gradient sever – jih (Bach 2002)) a tím zároveň podporovalo dvě hypotézy: „Hygiene Hypothesis“ a „Old Friend Hypothesis“, které budou zmíněny v další části práce.

3.1 Příklady autoimunitních onemocnění

V této části práce budou rozebrána autoimunitní onemocnění, u kterých se již testuje použití helmintů při jejich léčbě.

3.1.1 Idiopatické střevní záněty (IBD)

Přestože se nejedná doslova o autoimunitní onemocnění, jelikož imunitní systém bojuje při tomto onemocnění primárně proti střevní mikrobiotě, ta je však nezbytnou a neoddelitelnou součástí lidského těla, budou zánětlivá onemocnění střev v této práci také zahrnuta.

Pod pojem zánětlivá onemocnění střev řadíme dvě nejznámější chronická onemocnění, která mohou mít po remisi (klidovém stádium) opětovné projevení příznaků (relaps) (Rampton & Shanahan 2021). První je Crohnova choroba (CD), která může postihovat trávicí trakt v celém rozsahu (od úst po řitní otvor) a zároveň je transmurální, což znamená, že může prostupovat celou stěnou traktu. Další nemocí je ulcerózní kolitida (UC), při které se zánět vyskytuje na konkrétních částech trávicí soustavy (tračník, konečník) a neprochází celou stěnou (Carty & Rampton 2003). Na rozdíl od Crohnovy choroby je zde zánět omezen na sliznici a submukózu (Guan 2019).

Při těchto onemocněních se však může zánět rozšířit i mimo trávicí soustavu např. do kloubů, jater, kůže nebo očí, a proto jsou řazena mezi systémová onemocnění (Carty & Rampton 2003). Pokud jsou onemocnění v aktivní formě (tedy ne v remisi) projevují se většinou bolestmi břicha, průjmy a pokud dojde k narušení sliznice tlustého střeva, může nést stolice pacientů dokonce známky krve. Přestože se nejedná o smrtelné choroby, pacienti mají život značně ovlivněn, a to také únavou, úbytkem hmotnosti až anorexií v těžších případech (Carty & Rampton 2003).

3.1.1.1 Environmentální a genetické faktory

Jak již z názvu těchto zánětlivých onemocnění vyplývá, vznikají z neznámých příčin (jsou idiopatická). Předpokládá se, že na rozvinutí zánětlivých chorob střev se podílejí stejnou měrou jak environmentální faktory, tak genetické predispozice, imunitní systém a mikrobiom střev dané osoby (Wallace et al. 2014). Mezi environmentální příčiny spadá mnoho eventuálních činitelů. Zahrnujeme mezi ně například prenatální vývoj jedince, délku trvání kojení a infekce z dětství. Dokonce u potomků pacientů s IBD, tedy dětí s predispozicí k dané nemoci, bylo prokázáno snížení rizika rozvoje choroby, pokud byli v dětství matkou kojeni (Barclay et al. 2009). Samozřejmě do kategorie environmentálních aspektů řadíme také faktory, s kterými přijdeme do kontaktu v průběhu života, jako je například hormonální antikoncepce, kouření, velikost rodiny, v které dotyčný vyrůstá, stres, znečištění ovzduší, hygiena atd. (Koutroubakis et al. 1996). Za zmínku stojí právě kouření, které má neblahý vliv na pacienty s CD, avšak u osob trpících UC se prokázalo snížení příznaků po terapii nikotinovými náplastmi (Pullan et al. 1994). Zdůrazňován je také vliv střevní komensální mikrobioty a jejích genů na celkové zdraví osoby. Zdravé lidské střevo osidluje v odhadu 100 až 200 zatím detekovaných druhů jen bakterií (Haller & Hörmannspurger 2015). Bylo dokázáno, že střevní mikrobiom představuje dynamický ekosystém, který se podílí na imunitě a metabolismu hostitele i mimo střeva. Špatné složení mikrobioty tedy může ovlivnit také nemoci, která nejsou na první pohled spojována se střevy (artritida, roztroušená skleróza).

Genetické aspekty jsou zde neméně důležité. Kolem 12 % osob s jednou z chorob, má rodinného příslušníka s IBD onemocněním. Navíc mnoho genetických loků sdílí pacienti s Cronovou chorobou a ulcerativní kolitidou, proto je možné, že členové stejné rodiny trpí jiným zánětlivým onemocněním střev (Rampton & Shanahan 2021). Nejčastěji zmiňovaným a zároveň prvním genem asociovaným s IBD je gen NOD2 (Nucleotide-binding oligomerization domain 2), který je zodpovědný za rozpoznávání bioaktivních peptidoglykanů v buněčných stěnách bakterií (Yamamoto & Ma 2009). Mutace v NOD2 se vyskytuje zhruba u 1/3 pacientů s Crohnovou chorobou (Kucharzik et al. 2006).

3.1.1.2 Patofyziologie

Předpokládá se, že k aktivaci imunitního systému vede přehnaná citlivost střevní sliznice (např. zvýšená permeabilita), mechanické poškození nebo také autofagie střevní stěny (Wallance et al. 2014). Chronický a opakující se zánět střevní stěny může být

způsobován vlivem produktů mikrobioty střev nebo antigeny z potravy. Antigeny bakterií střev mohou stimulovat buňky epitelu, jež sekretováním cytokinů a chemokinů aktivují slizniční imunitní buňky. Po průniku antigenů střevní stěnou se dostávají do kontaktu s buňkami imunitního systému (dendritickými buňkami a lymfocyty) a vyvolávají tak kaskádu reakcí indukující diferenciaci T buněk (Podolsky 2002).

U pacientů s Crohnovou chorobou dominují subpopulace pomocných T lymfocytů třídy 1 (Th1), které sekretují IFN- γ a IL-2. Cytokiny této subpopulace lymfocytů aktivují makrofágy, které svou tvorbou IL-12, IL-18 a faktoru inhibující migraci makrofágů zpětně podporují vývoj Th1 lymfocytů. Mimo jiné makrofágy produkují další zánětlivé cytokiny (např. IL-1 a IL-6) (Podolsky 2002). Narozdíl od Crohnovy choroby je ulcerativní kolitida charakterizována vyšším zastoupením Th2 buněk v mukóze a jejich produkcí TGF- β a IL-5 těmito buňkami (Fuss et al. 1996). Zánětlivé procesy (a tím poškozování střevní stěny) jsou udržovány a posilovány dalšími mediátory (chemokiny, růstovými faktory, metabolity kyseliny arachidonové) a reaktivními formami kyslíku a dusíku (např. NO) (Podolsky 2002), migrací dalších leukocytů z krevního řečiště a expresí adhezivních molekul leukocytů v místech postižení (Koizumi et al. 1992).

3.1.1.3 Epidemiologická situace

Incidence IBD nadále stoupá a to globálně. Některé nově industrializované asijské státy prokazují vyšší nárůst nově nemocných (Ng et al. 2017). Ovšem v porovnání s incidencí ve Spojených státech amerických a Evropě se stále nejedná o tak rozsáhlé rozšíření tohoto onemocnění. Například v Jižní Koreji stoupla incidence CD téměř z nuly na 1,68 nemocných na 100 000 obyvatel během necelých 20 let, incidence UC o 3,4 na 100 000 obyvatel (Kim et al. 2015) a prevalence UC dokonce stoupla ze 7,6 na 30,9 obyvatel trpících IBD na 100 000 jedinců za pouhých 8 let (Yang et al. 2008). Podobně tomu bylo také v Hong Kongu, kde se incidence IBD během 20 let ztrojnásobila (Ng et al. 2013). V Evropě je znatelný gradient v epidemiologické situaci mezi jihem a severem, kde se incidence CD pohybuje kolem 6,3 případů na severu a 3,6 na 100 000 obyvatel na jihu a incidence UC 11,4 nemocných proti 8,0 na 100 000 obyvatel (Shivananda et al. 1996). Tento gradient byl však zkoumán před 25 lety, předpokládá se tedy, že v současné době nebude tak výrazný. Rozdíly můžeme pozorovat také mezi západem a východem kontinentu, kde je větší počet případů v západních zemích (Lakatos et al. 2011).

3.1.2 Roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza (RS) je identifikována jako chronické zánětlivé orgánově – specifické onemocnění postihující centrální nervovou soustavu (Martin et al. 2016). Při tomto onemocnění se u pacientů vytvářejí léze, kde dochází k demyelinizaci nervových buněk (Wei 2014), což způsobuje nervovou dysfunkci a následný neklid, únavu nebo také deprese atd. (Nicholas & Rashid 2013). Kvůli různému rozsahu výskytu poškození nervové soustavy má roztroušená skleróza řadu heterogenních symptomů. Můžeme se tak setkat u pacientů například se zánětem očního nervu (optickou neuritidou), Uhthoffovým fenoménem (při kterém dochází ke zhoršování ostatních příznaků RS zároveň se zvyšující se tělesnou teplotou), nebo například Lhermittovým fenoménem (popisovaným jako elektrický šok, který vede po páteři třeba až do končetin, při pohybu krkem) (Doshi & Chataway 2016).

Proces demyelinizace se táhne přes 24 hodin a přetrvává po několik dní až týdnů (Doshi & Chataway 2016). Nemoc následně prochází klidovými stádii, při kterých dochází k obnově poškozených částí neuronů, i když ne vždy úspěšné a celkové (Correale et al. 2017).

Roztroušenou sklerózu lze členit do různých podtypů (Doshi & Chataway 2016). Klinicky izolovaný syndrom (CIS), u kterého je postižena menší část nervové soustavy izolovaným náhle vytvořeným ložiskem, může přecházet v relabující-remitující formu roztroušené sklerózy (RRRS) (Lublin et al. 2014). Riziko přechodu je vyšší s nárůstem rozsahu zasažené části bílé hmoty (Milo & Miller 2014). RRRS je typická právě střídáním klidových stádií s relapsy, které jsou do určité míry úspěšně léčené (Doshi & Chataway 2016). Avšak s hromaděním neobnovených demyelinizovaných míst a zvyšující se invaliditou stoupá riziko rozvinutí primárně nebo sekundárně progresivního subtypu roztroušené sklerózy (PPRS a SPRS). Tyto pokročilé formy, s pravděpodobně společnou patologickou cestou (Lassmann et al. 2012), propuknou u pacientů do 10-15 let od RRRS. SPRS se dokonce vyvine až u 80 % pacientů. Lidé s prokázanou PPRS mají poškozenou míchu, kvůli jejíž dysfunkci mohou trpět progresivní spastickou paralýzou (Doshi & Chataway 2016). U pacientů trpících SPRS stále dochází k poškozování axonů a narušování jejich struktury, což v některých případech může vést až k atrofii v bílé i šedé hmotě, naopak zánět je u tohoto subtypu mírnější (Mahad et al. 2015).

3.1.2.1 Environmentální a genetické faktory

RS není dědičné onemocnění, přesto je dokázána větší pravděpodobnost rozvinutí sklerózy u příbuzných prvního stupně (Westerlind et al. 2014). Hlavním genem spojovaným s vyšší pravděpodobností výskytu nemoci, je gen lidského leukocytového antigenu (HLA), konkrétně alela HLA DR15/DQ6 (Garg & Smith 2015).

Z enviromentálních faktorů je nutné zmínit zejména virus Epstein-Barrové, který zvyšuje riziko u pacientů až 30x (Ascherio & Munger 2007), a jím vyvolanou infekční mononukleózu (Handel et al. 2010), dále deficit vitamínu D a kouření (Yamout & Alreoughani 2018). Lidé, kteří nejsou vystavováni tak často slunečnímu záření, tím pádem jejich tělo méně syntetizuje vitamín D, mají vyšší predispozici k vyvinutí roztroušené sklerózy. Toto zjištění je podpořeno prevalencí a incidencí onemocnění ve světě. Jelikož regiony blíže k rovníku a regiony na jižní polokouli, disponují nižším počtem nemocných RS (Munger et al. 2004). Studie dokonce naznačují, že léčba podáním vitamínu D by mohla zlepšit stav pacientů. Je však důležité stanovit vhodnou dávku, neboť při vysoké dávce docházelo ke zhoršení symptomů u pozorovaných pacientů (McLaughlin et al. 2018).

3.1.2.2 Patofyziologie

Imunitní reakce proti myelinovým antigenům a dalším antigenům CNS je zprostředkována zejména CD4⁺ Th1 nebo Th17 buňkami (Martin et al. 2016) s účastí B lymfocytů a autoprotiátů (Hoffmann & Meinl 2014). Zvýšená hladina imunoglobulinu G (IgG) byla naměřena u pacientů v mozkomíšním moku (Qin et al. 1998). Celý proces je zahájen aktivací periferních autoreaktivních T buněk, které pomocí různých chemokinů, adhezivních molekul a matricových metaloproteináz pronikají hematoencefalickou bariérou (Garg & Smith 2015). Po průniku do CNS jsou T lymfocyty reaktivovány lokálními antigen prezentujícími buňkami (APCs) (dendritické buňky, makrofágy a B lymfocyty), což spouští kaskádu syntézy prozánětlivých cytokinů a chemokinů a rekrutuje zánětlivé buňky a makrofágy, čímž dochází k poškození myelinu a oligodendrocytů (Hemmer et al. 2002). Autoreaktivní CD4⁺ Th1 buňky mohou produkovat prozánětlivé cytokiny IL-2 (Garg & Smith 2015) nebo IFN- γ a GM-CSF (Hartmann et al. 2014). Th17 buňky jsou původcem prozánětlivého IL-17 (Selter & Hemmer 2013). Populace CD4⁺ Th2 buněk, která byla také popsána u formy roztroušené sklerózy (Lucchinetti et al. 2000) a která sekretuje IL-4, IL-5, IL-10 a IL-13, je považována za antagonistu Th1 populace buněk. Th1/Th2 poměr je tedy velmi důležitým ukazatelem u tohoto onemocnění (Oreja-Guevara et al. 2012). CD8⁺

T lymfocyty, jež jsou považovány za jedny z možných viníků způsobující selektivní poškození axonů, dokonce dominují v aktivních lézích CNS (Lemus et al. 2018).

3.1.2.3 Epidemiologická situace

Roztroušená skleróza je považována za nejběžnější zánětlivé onemocnění centrální nervové soustavy mezi mladými lidmi. Nejčastější výskyt je totiž u mladých dospělých, přesněji mezi 20-40 lety (Martin et al. 2016). Poměr incidencí mezi pohlavími stoupá za zhruba padesát let z 2:1 na 3:1 (ženy:muži) (Leray et al. 2016). Nárůst rozdílu je nejspíše zapříčiněn obecně vyšší predispozicí k autoimunitním chorobám u žen v závislosti na odlišném hormonálním zastoupení v těle (Yamout & Alreoughani 2018). Odhadovaný počet pacientů s roztroušenou sklerózou vzrostl mezi lety 2008 a 2013 téměř o 10 % a to na 2,3 milionu nemocných. V současnosti je po celém světě zhruba 2,8 milionů lidí s diagnostikovanou roztroušenou sklerózou (<https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms#about>, cit. 2021-09-20). Průměrná světová prevalence se také navýšila, a to ze 30 na 33/100 000 obyvatel za pouhých 5 let (údaj k roku 2013) (Leray et al. 2016). Tento nárůst je často spojován se zlepšující se diagnostikou, dostupnější lékařskou péčí a s novými způsoby léčby, umožňujícími delší život pacientům (Yamout & Alreoughani 2018). Vyšší prevalence je v Severní Americe (více jak 200/100 000) a Evropě (více než 100 nemocných na 100 000 obyvatel průměrně) a nižší je u států Východní Asie a subsaharské Afriky (cca 2 nemocní na 100 000 obyvatel) (Leray et al. 2016). Můžeme pozorovat znatelný severojižní gradient v rozšíření onemocnění. Je tomu tak napříč Evropou, kde se prevalence například ve Švédsku pohybuje kolem 218 na 100 000 obyvatel a prevalence v Portugalsku kolem 56 nemocných (<https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms#about>, cit. 2021-09-20). Rozdíl mezi severními a jižními oblastmi je však zřejmý i na úrovni států, a to například ve Francii (Vukusic et al. 2007).

3.1.3 Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů s přetrvávající synovitidou (tedy zánětem synoviální blanky kloubu produkující synoviální tekutinu) omezující tření kloubních ploch (Scott et al. 2010).

Nejčastěji je postiženo zánětem 28 kloubů horních končetin (obzvláště rukou) a kolen, proto se v diagnostice onemocnění lékaři zaměřují na tyto části pacientova těla

(Dougados et al. 2007). Artritida však může poškozovat také chrupavky a kosti a zapříčinit tak následnou nepohyblivost daných oblastí (Smolen et al. 2016). Pohybový aparát není jediný zasažený tímto onemocněním. Pacient může trpět také revmatoidními uzlinami kůže, vaskulitidou u oběhové soustavy, postižením očí, jater, dýchací soustavy a srdce a dalšími záněty v jiných částech těla (Lee & Weinblatt 2001). Po výčtu možného rozšíření nemoci v těle je zřejmé, že se artritida řadí mezi systémová autoimunitní onemocnění. Pacienty můžeme dělit podle fáze onemocnění do dvou skupin. Osoby mohou trpět takzvanou „ranou“ RA, která se projeví maximálně do jednoho roku od klinického prokázání nemoci a je charakterizována krátkou dobou trvání zánětů kloubů, které se mohou mírnit, nebo dokonce vymizet bez následků na funkci kloubů (Otón & Carmona 2019). Onemocnění se však může rozvinout v „pokročilou“ RA, u které záněty nejsou vratné a doprovází ji trvalé poškození kloubů a další komorbidity, jako je například osteoporóza a kardiovaskulární onemocnění (van Beers-Tas et al. 2015).

Revmatoidní artritida je mimo jiné charakterizována přítomností autoprotilátek v séru. Právě podle výskytu nebo naopak absence autoprotilátek můžeme rozdělit revmatoidní artritidu do dalších dvou podskupin, a to „seropozitivní“ a „seronegativní“. Mezi tyto protilátky řadíme protilátky proti citrulinovaným proteinům (ACPA), protilátky proti karbamylovaným proteinům (anti-CarP), protilátky proti cyklickému citrulinovanému peptidu (anti-CCP2), protilátky proti acetylovaným peptidům (AAPA) a protilátky proti revmatoidnímu faktoru (primárně IgM RF) (Derksen et al. 2017). Avšak ve studii z roku 2020 byla potvrzena přítomnost anti-CCP2 IgG a IgM proti revmatoidnímu faktoru i u pacientů se seronegativním podtypem (Reed et al. 2020).

3.1.3.1 Environmentální a genetické faktory

Největší podíl na vývoji závažnějšího průběhu onemocnění je z environmentálních faktorů připisován tabáku (Gianfrancesco et al. 2019). Již vystavení cigaretovému kouři v raném dětství zvyšuje riziko propuknutí nemoci, což podporuje hypotézy o vlivu prostředí na zdraví již v brzkých stádiích RA (Seror et al. 2019). Kouř z tabáku totiž vyvolává produkci protilátek ACPA a RF, které poškozují kloubní spoje a také zapříčiňují úbytek kostní hmoty (Ishikawa et al. 2019). Mezi další environmentální faktory můžeme zahrnout například složení střevní mikrobioty (Jeong et al. 2019) a také životní styl, jelikož u pacientů s nadváhou nebo dokonce obezitou bylo zjištěno vyšší zastoupení prozánětlivých buněk (CD68+, CD21+, CD20+) (Giannini et al. 2020).

50% významnost rozvinutí revmatoidní artritidy je připisována genetickým predispozicím. Dědičnost se liší u jednotlivých podtypů RA. U seropozitivní RA se odhaduje na 40-60 %, v závislosti na přítomnosti daného typu autoprotilátek, zatímco u seronegativní činí kolem 20 % (Jiang et al. 2015). Ze 40 % je zodpovědný za vznik revmatoidní artritidy soubor alel označovaný jako „sdílený epitop“ nacházející se v hlavním histokompatibilním komplexu (MHC) (Deane et al. 2017).

3.1.3.2 Patofyziologie

Zmíněné faktory vyvolají ztrátu nebo oslabení tolerance na citrulinové zbytky. Reakce na proteiny obsahující citrulin se vytváří v lymfatických uzlinách nebo kostní dřeni (McInnes & Schett 2011). Interakce závislá na kostimulaci probíhá mezi dendritickými buňkami, produkujícími IL-12, IL-15, IL-18 a IL-23 (Lebre et al. 2008), B lymfocyty a T buňkami, a to konkrétně Th1 subpopulací, produkující prozánětlivé cytokiny a Th17 subpopulací, která je také spojována se sekrecí prozánětlivého IL-17 (Miossec et al. 2009). B lymfocyty CD20+ v těle pacienta nevytvářejí jen autoprotilátky, ale účastní se také prezentace autoantigenů a produkce cytokinů (IL-6, TNF- α , lymfotoksinu- β) (McInnes & Schett 2011). Za hlavní původce synovitidy lze označit zejména makrofágy (Haringman et al. 2005), které syntetizují jak cytokiny (hlavně TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18 a IL-23), tak reaktivní formy kyslíku a dusíku. K zánětu synoviální blanky přispívají také neutrofily, uvolňující prostaglandiny, proteázy a také reaktivní formy kyslíku (Cascão et al. 2010).

3.1.3.3 Epidemiologická situace

Revmatoidní artritidou je postiženo odhadem kolem 1% světové populace (Lee & Weinblatt 2001), ovšem vyskytuje se značný rozdíl mezi pohlavími, kde je RA diagnostikována zhruba 2x častěji u žen. Závisí také na věku jedince, u kterého je zlomovým bodem incidence padesátý rok života (van der Woude & van der Helm-van Mil 2018). Prevalence v Severní Americe a Evropě se pohybuje mezi 0,5 - 1 % (Silman & Pearson 2002). Incidence tohoto onemocnění projevuje mírný pokles od severu k jihu (Otón & Carmona 2019) a stejně tomu je i mezi urbanizovanými a rozvojovými zeměmi (Smolen et al. 2016). Velice zajímavý úkaz se však vyskytuje u původního obyvatelstva Severní Ameriky. U kmene Odžibvejů se totiž pohybuje prevalence RA dokonce kolem 6,8 % (Peláez-Ballestas et al. 2018).

Stále je však otázkou, zda se incidence a prevalence zvyšuje s dobou (Myasoedova et al. 2010), nebo zdali díky včasné diagnostice a správně nastolené léčbě dochází k poklesu (van der Woude & van der Helm-van Mil 2018). Většina článků však poukazuje na neměnění se kontinuální průběh (Cross et al. 2014).

3.1.4 Diabetes mellitus 1. typu (T1D)

Chronické orgánově-specifické onemocnění (Gillespie 2006), známé také pod názvem cukrovka 1. typu, je charakterizováno nedostatkem inzulínu a následnou hyperglykemií. K nedostatečné tvorbě tohoto hormonu dochází v důsledku poškození β buněk slinivky břišní (Ilonen et al. 2019). 1. typ diabetu členíme ještě na 2 subtypy, T1A autoimunitní subtyp, který je častější, a idiopatický subtyp T1B (Zheng et al. 2018). Mezi symptomy u dětí řadíme polyurii (nadměrné močení), polydipsii (nadměrná žízeň), hubnutí a u části pacientů se můžeme také setkat s diabetickou ketoacidózou (DiMeglio et al. 2018). K té dochází při poklesu hladiny inzulínu v závislosti na zvyšující se hladině kontra-regulačních hormonů, jimiž jsou u inzulínu např. glukagon, katecholaminy a růstový hormon (Cashen & Petersen 2019). Škála symptomů může být větší u dospělých pacientů, u kterých je často T1D chybně klasifikován jako diabetes mellitus typu 2. (Hope et al. 2016). Oba typy cukrovky však mohou mít v závěru stejné komplikace, kterými jsou mimo retinopatie (poškození oční sítnice), nefropatie a neuropatie také makrovaskulární komplikace (ischemická choroba srdeční, onemocnění periferních cév a mrtvice) (Skyler et al. 2017).

3.1.4.1 Environmentální a genetické faktory

Za rozvinutí nemoci stojí komplexní souhra mnoha environmentálních a genetických faktorů s mikrobiomem střev (Zheng et al. 2018) a imunitním systémem pacienta, který se liší u každého případu (DiMeglio et al. 2018). Z environmentálních faktorů se zkoumá hlavně vliv virů: enterovirů, rotavirů (Honeyman et al. 2000) a hlavně infekce virem zarděnek (Ginsberg-Fellner et al. 1985). Avšak například Finsko, kde byla infekce zarděnkami zastavena vakcinací, je stále řazeno mezi státy s vysokou incidencí a prevalencí T1D (Peltola et al. 2000). V souladu s „Hygienickou hypotézou“ je skutečnost, že je nižší výskyt enterovirů u zemí s vyšší prevalencí cukrovky 1. typu. Nedochází zde tedy k tak častému setkání s těmito patogeny a vytvoření si imunitní paměti na jejich kontakt (Viskari et al. 2005). Některé studie se také zaměřují na protektivní roli vitamínu D (Infante et al. 2019).

Genetické studie potvrdily výskyt dvou haplotypů HLA u zhruba 90 % dětí s 1. typem cukrovky, u kterých se alespoň jeden z haplotypů objevuje u 40-50 % europoidní rasy. Těmito geny jsou DR4-DQ8 a DR3-DQ2 (Devendra & Eisenbarth 2003). Další haplotypy jsou však determinované také jako haplotypy snižující riziko rozvinutí T1D, tím je například alela DR15-DQ6 (Noble 2015).

3.1.4.2 Patofyziologie

β buňky slinivky břišní jsou při diabetu poškozovány v zánětlivé reakci (inzulitida) autoreaktivními CD4⁺ a CD8⁺ T buňkami, také makrofágy a autoprotilátkami (Bluestone et al. 2010), které infiltrují Langerhansovy ostrůvky. U pacientů je prokázána řada heterogenních autoprotilátek. Hlavními třemi jsou IgG autoprotilátky proti insulinu (IAA), glutamátdekarboxyláze (GADA) a protilátky proti tyrozin fosfatáze (IA2) (Gillespie 2006). Poškození a následný zánik je zajištěn také vystavením β buněk různým cytokinům, NO a volným radikálům kyslíku (Eizirik & Mandrup-Poulsen 2001). V zánětlivých lézích Langerhansových ostrůvků se vyskytuje hlavně IL-1 β , TNF- α , IFN- γ a transkripční faktor NF- κ B, ovlivňující přes produkci NO a chemokinů uvolňování vápníku z endoplazmatického retikula β buněk (Cnop et al. 2005). Vliv IL-6 na onemocnění je stále diskutabilní, jelikož kromě imunoregulačních funkcí má také do jisté míry zastoupení v udržování homeostázy glukózy působením na buňky kosterního svalstva, adipocytů, hepatocytů atd. (Kristiansen & Mandrup-Poulsen et al. 2005). Mimo jiné byl pozorován nedostatek receptorů IL-2 a také komponentů IL-2 signální dráhy u pacientů s T1D (Hulme et al. 2012).

3.1.4.3 Epidemiologická situace

Celosvětová incidence je odhadována na 15/100 000 lidí (avšak stoupá každým rokem zhruba o 2-3 % (Mayer-Davis et al. 2017)) a prevalence na 9,5 % (Mobasser et al. 2020). Nejvyšší bod incidence se pohybuje mezi 10. až 14. rokem života (DiMeglio et al. 2018). Roční nárůst nově diagnostikovaných se liší napříč státy (Skyler et al. 2017), kde je nejvíce pozorovaný opět gradient od severu k rovníku (Karvonen et al. 2000). Pokud bychom se zaměřili na rozdíly mezi kontinenty, tak by se incidence v Americe pohybovala kolem 20 nemocných, v Asii kolem 15 nemocných, v Evropě 15 a v Africe 8 na 100 000 obyvatel (Mobasser et al. 2020). V Evropě se nejvyšší incidence vyšplhala právě ve Finsku cca na 60 diagnostikovaných na 100 000 občanů (Harjutsalo et al. 2008), nicméně

v posledních studiích byl pozorován pokles incidence mezi finskými dětmi (Parviainen et al. 2020).

4 Gastrointestinální helminti a imunita

Tato kapitola popisuje parazity trávicí soustavy, jejich cyklus a imunitní reakce jimi vyvolané.

4.1 Gastrointestinální helminti

Gastrointestinální helminti neboli parazitičtí červi zažívacího traktu jsou nejčastěji se vyskytujícími parazity v lidském těle (Wiedemann & Voehringer 2020). Tyto poměrně velké, mnohobuňčné, endo-parazitující organismy jsou těsně spjati s životem obratlovců. Z fosilních studií je první prokázaný parazitismus helmintů v těle obratlovce datován zhruba před 125 miliony lety (Poinar & Boucot et al. 2006). Larvální stádia helmintů mohou způsobovat rozsáhlé poškození tkáně v důsledku jejich migrace orgány. Dospělí červi také způsobují zdravotní problémy, jelikož se živí hostitelovou tkání. Proti mnoha helmintům jsou již úspěšně uplatněna anthelmintika, přesto dochází k vážnému ohrožení u dětí a starších osob (Wiedemann & Voehringer 2020).

4.1.1 Klasifikace

Helminti představují geneticky velmi rozmanitou skupinu organismů. Můžeme je rozdělit do dvou hlavních skupin: hlístice (Nematoda) a ploštěnci (Platyhelminthes), které členíme dále na třídy: tasemnice (Cestoda) a motolice (Trematoda) (McKay et al. 2017).

4.1.2 Životní cyklus

Jejich koevoluce s hostitelem vytvořila mechanismy, které tlumí nadměrnou imunitní reakci hostitele vůči parazitovi a umožňují tak jejich přežití a dokončení jejich životních cyklů (Wiedemann & Voehringer 2020). Životní cykly se mezi gastrointestinálními helminty velmi liší. Variabilitu můžeme nalézt v počtu mezipřehostitelů nezbytných pro dokončení jejich vývoje (McKay et al. 2017). Obecně je rozdílná také jejich migrace tkáněmi a vůbec tropismus a specializace na určitý orgán (Varyani et al. 2017).

Zástupci hlístic, jako například škrkavky a měchovci, se jako larvy dostávají krevním řečištěm do plic, odkud jsou po určité době vykašlány do úst a po průchodu žaludkem osidlují lumen střev (Varyani et al. 2017).

Další helminti, mezi které řadíme raná stádia tasemnic a samičky hlístice rodu *Trichinella*, penetrují stěnou střev a následně jejich larvy putují krevním nebo lymfatickým oběhem do svalů, kde encystují a vyčkávají na pozření dalším hostitelem (Varyani et al.

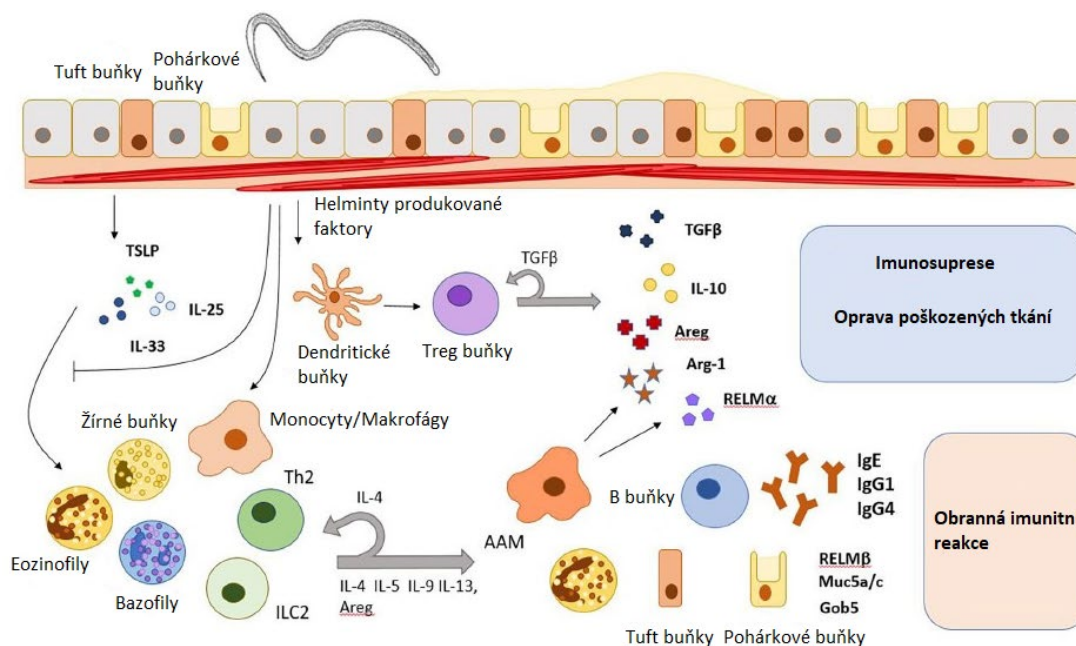
2017). Larvy tasemnic putují i mimo svaly a mohou se tak roznést i do jater a mozku (Walker & Zunt 2005).

V těle finálního hostitele může přežívat parazit několik let. Zástupci hlístic, tasemnic a motolic, kteří parazitují v lidském gastrointestinálním traktu mnoho let, jsou například: škrkavka dětská (*Ascaris lumbricoides*), měchožil zhoubný (*Echinococcus granulosus*), nebo krevnička střevní (*Schistosoma mansoni*) (McKay et al. 2017).

4.2 Imunitní odpověď na napadení helmintem

Antigeny, mikroby, ale také paraziti musí překonat mnoho bariér, aby pronikli do sliznice. Musí se vyrovnat například s kyselým prostředím žaludku, s různými proteázami, antimikrobiálními peptidy, hlenem, ale také fyzickým odstraněním z povrchu vodním prostředím a peristaltickými pohyby střev (Wood 1993). Následně narazí na epitelální buňky a efektivní střevní imunitní systém (McKay et al. 2017).

Jelikož gastrointestinální helminti zahrnují mnoho geneticky odlišných parazitických červů, kteří uplatňují různé mechanismy v útoku i obraně proti hostiteli, je odlišná také imunitní odpověď hostitele na jejich napadení (Varyani et al. 2017). U všech však musí na přítomnost parazita nebo jeho produktů reagovat epitelální buňky nebo buňky imunitního systému. IL-25, produkováný epitelem, následně iniciuje vývoj T buněk (McKay et al. 2017). Obecně se ve společné strategii obrany proti helmintům účastní Th2 lymfocyty, IgE protilátky, přirozené lymfoidní buňky 2. typu (ILCs2), eozinofily, bazofily, žírné buňky a alternativně aktivované makrofágy (AAMs) (Wiedemann & Voehringer 2020). Pro podrobnější přehled a lepší porozumění vlivu antigenů nebo produktů helmintů na imunitní systém a imunomodulaci bude kapitola rozdělena na vrozenou imunitní odpověď a imunitu získanou, přestože spolu úzce kooperují. Imunitní odpověď je pro lepší přehlednost shrnuta v obrázku 2.



Obrázek 2: Imunitní odpověď na gastrointestinálního helminta (Wiedmann & Voehringer 2020).

4.2.1 Přirozená (nespecifická) imunitní odpověď na infekci helminty

4.2.1.1 Epiteliální buňky

Mezi epiteliální buňky zahrnujeme více druhů buněk s různými funkcemi: enterocyty, pohárkové buňky, neuroendokrinní buňky, Panethovy buňky a tuft buňky (kartáčové buňky) (Varyani et al. 2017). Pohárkové buňky produkují mucin a další peptidy a molekuly tvořící hlen (Kim & Ho 2010), Panethovy buňky vyživují okolní epiteliální buňky a sekretují antimikrobiální molekuly (Clevers & Bevins 2013). Hlavní obrannou funkci proti helmintům hrají tuft buňky produkcí alarmující IL-25 (Gerbe et al. 2016).

Epiteliální buňky exprimují Pattern recognition receptory (PRRs), kterými jsou například Toll-like receptory (TLR) nebo Nucleotide oligomerisation receptory (NLR), které slouží k detekci invadujících patogenů. Na setkání s patogenem nebo narušení jejich stěny reagují sekrecí alarmujících molekul, které stimulují přirozené lymfoidní buňky a dendritické buňky, které tak zahajují imunitní odpověď na invazi (Varyani et al. 2017).

Poškozené epiteliální buňky sliznice exkretují alarmující IL-25, IL-33 (Wiedemann & Voehringer 2020) a thymický stromální lymfopoetin (TSLP), který je nezbytný pro správnou funkci imunitní odpovědi druhého typu (Ziegler & Artis 2010). TSLP je navíc zkoumán z hlediska ovlivnění imunity z důvodu možného regulování Th1 a Th17 lymfocytů (Taylor et al. 2009). Tyto alarmující molekuly (IL-25, IL-33 a TSLP) vyvolají zrání a diferenciaci imunitních buněk 2. typu, produkujících IL-4, IL-5, IL-9 a IL-13 (Voehringer

et al. 2004). IL-4 a IL-13 zvyšují sekreci pohárkových buněk, vyvolávají kontrakce hladkých svalů střeva a tím přispívají k vypuzení parazita ze střev (Varyani et al. 2017). Podněcují také aktivaci eozinofilů a zároveň diferenciaci AAMs (Maizels et al. 2009).

4.2.1.2 Přirozené lymfoidní buňky (ILCs)

První studie, sahající až do 30.let minulého století, nebraly v úvahu důležitou roli buněk nespecifické imunity (Grencis 2015). Novější studie zaměřující se na tuto skupinu buněk (Spits et al. 2013) objevily přirozené lymfoidní buňky. ILCs jsou aktivovány IL-25 a IL-33 (Varyani et al. 2017). ILCs2 hrají klíčovou roli v reakci na helminty. Jedna ILCs2 buňka vyprodukuje dokonce větší množství cytokinů než jeden CD4+ pomocný T lymfocyt (Hwang & McKenzie 2013). Těmito cytokiny je například IL-5, IL-6 a hlavní IL-13 (Moro et al. 2010). Kromě vytváření těchto produktů však mohou ILCs také prezentovat antigen, jelikož na svém povrchu exprimují MHC II (Hepworth et al. 2013).

4.2.1.3 Dendritické buňky

Jinými APC buňkami účastnicími se obrany proti parazitům jsou také bazofily (Voehringer 2011) a dendritické buňky. Podtypy dendritických buněk se liší v závislosti na části střeva, ve kterém se vyskytují, a jejich poměr se také mění po invazi střev helmintem (Grencis 2015). Velkou koncentraci dendritických buněk nalezneme v záhybech M buněk (Varyani et al. 2017). Bylo však zjištěno, že pohárkové buňky předávají antigeny jiným APC buňkám spíše než dendritickým. Ty vychytávají vyprodukovaný hlen, v kterém se určité množství antigenu také nachází (Shan et al. 2013). Aktivované dendritické buňky následně putují lymfatickými cévami do střevních mezenterických lymfatických uzlin, kde prezentují antigen nezralým T buňkám a koordinují tak reakci získané imunity (Gross et al. 2015).

4.2.1.4 Makrofágy

Makrofágy během napadení parazitem plní jak antigen prezentující, tak fagocytární funkci (spolu s neutrofily). Pomáhají tak odstraňovat různé nečistoty a odumřelé buňky v ráně, což je jedním ze základních kroků opravy tkáně. Makrofágy mohou také zastávat funkci imunoregulační, to však závisí na jejich způsobu aktivace. Rozlišujeme poté 2 typy makrofágů (Faz-López et al. 2016). CAMs (klasicky aktivované makrofágy), spojované s Th1 odpovědí, aktivuje IFN- γ produkovaný NK buňkami. CAMs sekretují prozánětlivé cytokiny (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23 s TNF- α) (Bhattacharya et al. 2015) a plní důležitou úlohu při boji proti mikrobům, jelikož uvolňují reaktivní formy kyslíku, jež poškozují

intracelulární patogeny (bakterie, viry, některé parazity) ale v důsledku také vlastní tkáně. Pokud se změní prostředí pro diferenciaci makrofágů, a ty jsou tak vystaveny Th2 cytokinům (IL-4 nebo IL-13), bude indukováno zrání alternativně aktivovaných makrofágů (AAMs), jež produkují, na rozdíl od CAMs, protizánětlivé molekuly a patří mezi hlavní buňky imunitního systému zodpovědné za reparaci tkání (Faz-López et al. 2016).

4.2.1.5 Eozinofily

Eozinofilie je charakteristickým znakem infekce helminty, přesto zůstává funkce eozinofilů celkem nejasná (Grencis 2015). V případě *Trichinella spiralis* eozinofily dokonce pomáhají v růstu a přežívání parazita tím, že podporují akumulaci Th2 buněk a brání indukci iNOS v makrofágách a neutrofilech (Gebreselassie et al. 2012).

4.2.2 Získaná imunitní odpověď na infekci helminty

4.2.2.1 B lymfocyty a imunoglobuliny

Th2 reakce zahrnuje také iniciaci přesmyku imunoglobulinových tříd u B lymfocytů, a to u lidí na IgE a IgG4 protilátky. Tento přesmyk je zajištěn IL-4 nebo STAT6 signalizací a interakcí T a B lymfocytů (Harris & Gause 2011). Díky IgE může imunitní systém při opětovném kontaktu s parazitem účinně aktivovat bazofily (Schwartz et al. 2014). Vysoce afinní receptory na IgE exprimují na svém povrchu během napadení parazitem také žírné buňky sliznice (Alizadeh et al. 1986). Je zajímavé, že většina periferních IgE protilátek není specifická. Díky tomu je však obrana stále velice účinná, a to kvůli unikovým mechanismům parazitů, při kterých helmint mění např. složení povrchových antigenů (Pritchard 1993), které jde do jisté míry označovat za alergeny (Fitzsimmons et al. 2014). IgE protilátky plní také obrannou funkci v kůži, ale to většinou až při opětovném kontaktu s parazitem (Obata-Ninomiya et al. 2013).

4.2.2.2 T lymfocyty

Th2 imunitní odpověď je vyvolána zejména IL-4Rα a STAT6 dráhou, která je důležitá pro aktivaci a vývoj Th2 lymfocytů (Varyani et al. 2017). CD4⁺ T lymfocyty stále hrají kritickou roli v obraně (Grencis 1997). Jak už bylo zmíněno, jejich produkce interleukinů IL-4, IL-5, IL-9 a IL-13 (Voehringer et al. 2004) je nezbytná pro vypuzení helminta. Účast CD8⁺ T lymfocytů není tak prozkoumaná, ale jistá možnost ochrany díky produkci cytokinů je pravděpodobná (Humphreys et al. 2004).

Napadení gastrointestinálními helminty doprovází zvýšená expanze regulujících T lymfocytů, imunoregulujících monocytů a zároveň vyšší hladina imunosupresivních molekul IL-10 a TGF- β (Allen & Maizels 2011). Treg buňky kontrolují imunitní mechanismy, aby nedošlo k rozvinutí zánětlivých reakcí, které by útočily na vlastní antigeny, a také tlumí reakce na patogen, když už není třeba proti němu zasahovat (Sakaguchi 2004). Přímým kontaktem s povrchem buněk nebo produkcí IL-10 a TGF- β následně tlumí efektorové Th2 i Th1 lymfocyty. Tímto sice brání tělo hostitele před sebepoškozováním zánětlivými reakcemi, ale také potlačují ochranné mechanismy a mohou tak rozvíjet infekci v chronickou (Varyani et al. 2017). Toho využívají někteří parazité tak, že svými produkty modulují imunitní reakci na přesmyk k Treg buňkám (Grainger et al. 2010). Treg exprimují transkripční faktor Foxp3 (forkhead box P3). Pacienti s genetickou mutací Foxp3 genu, kódující právě Foxp3 transkripční faktor, trpí IPEX syndromem (Imunitní dysregulace, polyendokrinopatie, enteropatie, X-vázaný syndrom), tedy imunitní dysregulací, která vede také k vyvolání imunitních odpovědí na neškodné antigeny a způsobuje tak například rozsáhlé záněty zejména v trávicím traktu (Baccheta et al. 2006).

Zmiňovaný TGF- β má mnoho funkcí v imunitním systému. Indukuje produkci Treg buněk, snižuje prezentaci antigenu u dendritických buněk a makrofágů, ale naopak zvyšuje chemotaxi eozinofilů a žírných buněk. Mezi jeho další funkce patří v získané imunitní odpovědi snížení cytotoxicity CD8⁺ T lymfocytů a také bránění vývoje Th1, Th2 a Th22 buněk a cytotoxických T lymfocytů (CTLs) (Chen & Ten Dijke 2016).

Je důležité brát v potaz, že se reakce na parazitujícího helminta může rapidně měnit v čase v závislosti na přepínání mezi imunitní aktivací a regulací. To aby nedocházelo ke zbytečnému poškození tkání. Změny nastávají také v důsledku přizpůsobení se aktuální životní fázi parazita, jeho změně niky a migraci různými tkáněmi (Varyani et al. 2017). Zjednodušeně nám může posloužit jako příklad vývoje imunitní reakce, v závislosti na životním cyklu, reakce na napadení *Schistosomou*, kde původní Th1 reakci „přebije“ Th2 reakce v důsledku odezvy na kladení jejich vajíček (Pearce & MacDonald 2002). Vývoj imunitní reakce tak z Th1 odpovědi na poškození sliznic, která je zprostředkována zejména Th1 a Th17 buňkami, přechází zhruba po týdnech až měsíci v Th2 odpověď, zajištěnou Th2 CD4⁺ buňkami, eozinofily a IL-4 a IL-5, která minimalizuje zatížení organismu. Pokud již však infekce přejde v chronickou, hlavními zprostředkovateli imunitní odpovědi se stávají regulující buňky společně s produkovánými protizánětlivými cytokiny (IL-10, TGF- β) (Varyani et al. 2017).

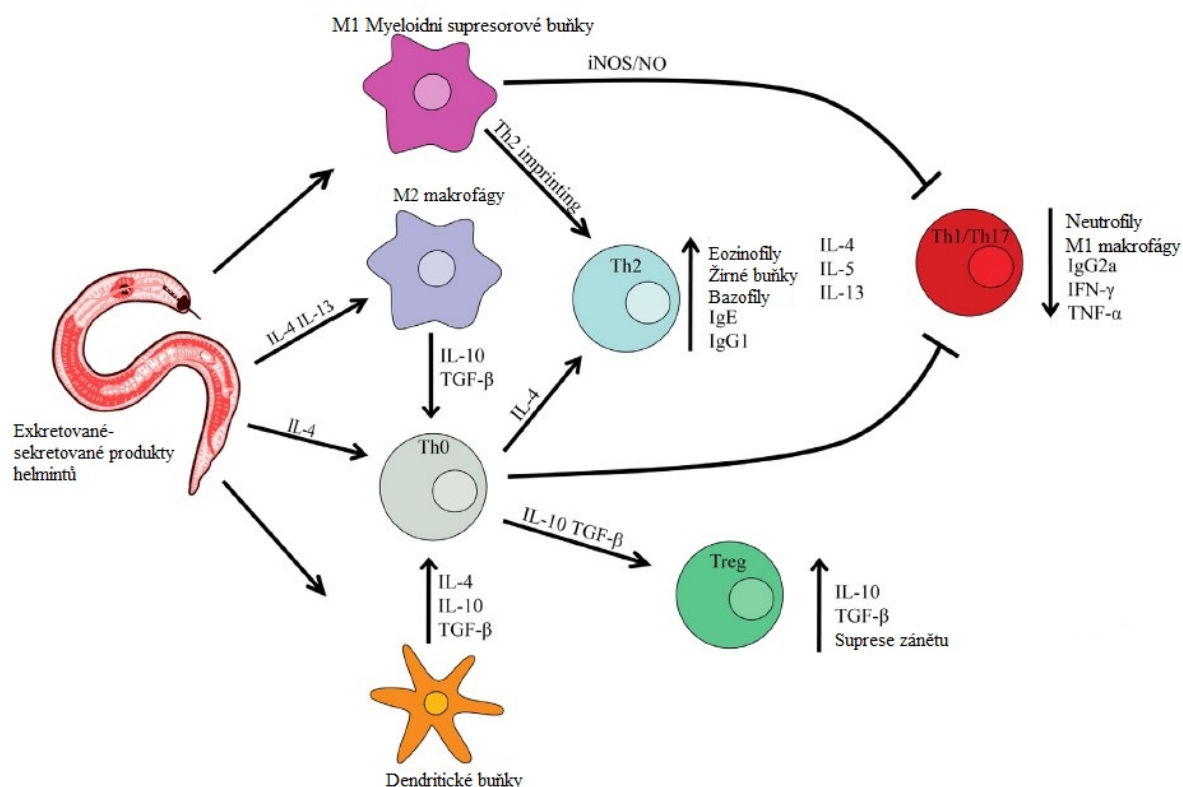
5 Imunomodulační mechanismy helmintů

Helminti si během dlouhých let soužití s hostiteli vytvořili efektivní mechanismy na „přenasazení“ imunitní reakce na imunitní odpověď jim prospěšnou (nezánětlivou) nebo alespoň méně škodlivou. Do těchto mechanismů zahrnujeme obzvláště jejich protizánětlivou modulaci imunity zajištěnou působením jejich exkrečně-sekrečních produktů (ESPs) (Wammes et al. 2014).

Prvním krokem obranného mechanismu hostitele je sekrece alarmujících molekul IL-25 a IL-33, které následně aktivují buňky a jejich produkci cytokinů (většinou prozánětlivých). Tento spouštěč imunitní odpovědi může být blokován a být tak jedním ze způsobů obrany helmintů před buňkami imunitního systému, které na alarmující molekuly reagují. Je tomu tak například u hlístice *Heligmosomoides polygyrus*, která produkuje několik inhibitorů s podobnou funkcí např. *HpARI* (*H. polygyrus* alarming release inhibitor). Ten díky navázání IL-33 brání následnému kontaktu s jeho receptorem a aktivaci T lymfocytů (vyvolání alergické reakce), eozinofilů a také ILCs2 (Osbourne et al. 2017). *H. bakeri* naopak snižuje uvolňování IL-25 a IL-33 indukci sekrece IL-1 β (Zaiss et al. 2013).

Velice účinným imunomodulačním proteinem je Protein 1 vylučovaný *Ascaris suum* (PAS-1). Zmiňovaný protein blokuje zánětlivou reakci v plicích tím, že způsobuje rapidní pokles TNF- α , IL-1 β a IL-6 a naopak zvyšuje sekreci IL-10 a TGF- β (Oshiro et al. 2005).

Významnými molekulami ovlivňujícími lidskou imunitní odpověď jsou také cystatiny, které jsou zaměřeny proti monocytům a makrofágům a vyvolávají uvolňování IL-10, mají vliv také na eozinofily a T buňky, způsobují pokles IL-4 a snížení hladiny IgE protilátek (Smallwood et al. 2017). Přehledně zobrazuje vliv produktů parazita na imunitní systém obrázek 3.



Obrázek 3: Vliv exkrečně-sekretčních produktů helmintů na buňky imunitního systému hostitele (Smallwood et al. 2017).

5.1 Modulace jednotlivých buněk imunitního systému

Způsoby, jimiž helminti regulují zánět a modulují imunitou hostitele, se velice liší. Nejčastěji však působí na Th2 lymfocyty, eozinofily, žírné buňky, ILCs2, Treg buňky, ale také na Breg lymfocyty, dendritické buňky a AAMs (Ryan et al. 2020). Některé příklady imunomodulace jsou uvedeny v tabulce I (Bashi et al. 2015) s konkrétními helminty a dále jsou podrobněji rozebrány v jednotlivých podkapitolách.

Tabulka I.: Imunomodulační mechanismy helmintů v autoimunitních onemocněních (Bashi et al. 2015).

Mechanismy	Autoimunitní onemocnění	Helminti
Th1-Th2 přesmyk	RA	<i>Acanthocheilonema vitea</i>
	RS	<i>Trichinella spiralis</i>
	GB	<i>Schistosoma mansoni</i>
	T1D	<i>Trichinella spiralis</i>
		<i>Heligmosomoides polygyrus</i>
		<i>Litomosoides sigmodontis</i>
		<i>Schistosoma mansoni</i>
Th17 regulace (snížení)	RS	<i>Trichinella spiralis</i>
		<i>Taenia crassiceps</i>
		<i>Trichinella pseudospiralis</i>
	IBD	<i>Heligmosomoides polygyrus</i>
Th22 regulace (zvýšení)	RA	<i>Acanthocheilonema vitae</i>
	IBD	<i>Trichuris trichiura</i>
Treg regulace (zvýšení)	RA	<i>Fasciola hepatica</i>
	RS	<i>Trichinella spiralis</i>
		<i>Schistosoma mansoni</i>
	T1D	<i>Litomosoides sigmodontis</i>
		<i>Schistosoma mansoni</i>
	IBD	<i>Heligmosomoides polygyrus</i>
		<i>Trichinella spiralis</i>
		<i>Schistosoma mansoni</i>
B10 regulace (zvýšení)	RA	<i>Acanthocheilonema vitae</i>
	RS	<i>Schistosoma mansoni</i>

5.1.1 Th lymfocyty

T lymfocyt může dozrát v jeden z pěti typů Th lymfocytů, a to buď v Th1, Th2, Th9, Th17, nebo Th22 lymfocyt (Annunziato & Romagnani 2009). Hlavními antagonisty jsou Th1 lymfocyt a Th2 lymfocyt. Th1 buňky sekretní cytokiny (INF- γ , TNF- α a IL-12) vyvolávající zánětlivou reakci, která může být podporována také zvyšující se hladinou

podtříd IgG (např. IgG2a, IgG2b a IgG3) (Germann et al. 1995). Th2 lymfocyty, jež svými cytokiny (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) naopak zánětu brání, převažují v remitujících stádiích autoimunitních onemocnění (Bashi et al. 2015).

5.1.1.1 Th1-Th2 přesmyk

Jak bylo již několikrát okrajově zmíněno, jedním z nejefektivnějších mechanismů, kterým helmint moduluje imunitním systémem hostitele, je přesmyk z poškozující Th1 zánětlivé reakce na méně agresivní Th2 reakci. Gastrointestinální parazité stimulují buňky hostitele k produkci protizánětlivých cytokinů (IL-4, IL-10) doprovázené vyšší hladinou IgG4 a zároveň tlumí uvolňování Th1 cytokinů (IL-12 a INF- γ) (Bashi et al. 2015). Tento mechanismus mimo jiné vede k diferenciaci dalších buněk imunitního systému: a to zejména eozinofilů, žírných buněk a zvýšení hladiny imunoglobulinu E (Ben-Ami Shor et al. 2013).

Příkladem produktů parazita, indukujících přesmyk z Th1 na Th2 reakci může být často používaný glykoprotein ES-62. *Acanthocheilonema vitae* (patřící mezi Nematoda) sekretováním glykoproteinu ES-62 zajišťuje daný přesmyk konkrétně nárůstem hladiny IL-10 a zároveň poklesem jak prozánětlivých cytokinů (obzvláště zkoumaný je IL-12 (Harnett & Harnett 2006)), tak IgG2a u myších modelů revmatoidní artritidy (Harnett et al. 2004).

V detailnějším popisu indukce blokace IL-12 je důležité zmínit dráhy, kterými TLR podněcují produkci cytokinů makrofágy a dalšími buňkami imunitního systému. TLR receptor, který v těle rozpoznal parazita, spouští speciálními molekulami (např. MyD88) kaskádu reakcí, konkrétně například kaskádu mitogenem aktivované proteinkinázy (MAPK) a dráhu NF- κ B. Produkty těchto drah následně v jádrech buněk aktivují transkripční faktory různých proteinů (Elk, AP-1 ATF-2) a napomáhají uvolnění aktivních složek (p50/p65 NF- κ B) přes degradaci I κ B kinázy, jež v jádře transaktivují imunomodulační geny, jako je gen pro IL-12. Molekuly sekretované helminty (např. ES-62) potlačují právě MAPK kaskády a také blokují NF- κ B, což má za následek regulaci produkce IL-12 (Bashi et al. 2015).

Nerovnováha cytokinů a různých typů buněk imunitního systému, které jsou zapojeny během napadení helmintem, je hlavním pilířem „Hygienické hypotézy“, na které staví právě helminthoterapie (Ben-Ami Shor et al. 2013).

5.1.1.2 Th17 a Th22 regulace

Nemoci lze členit, podle reakcí imunitního systému na Th1 nebo Th2 onemocnění, ale také Th17 onemocnění. Například na myším modelu roztroušené sklerózy bylo zjištěno, že může být řazena mezi Th1 onemocnění, ale také mezi Th17, která jsou typická vysokými hladinami IL-17 nebo IL-23 (Moser et al. 2020). Testy na NOD myších dokonce prokázaly, že i přesto, že je T1D klasifikována jako Th1 onemocnění, se jí účastní Th17 lymfocyty, které také stojí za rozvinutím diabetu (Shao et al. 2012). Obranné a imunomodulační mechanismy helmintů tedy nepotlačují pouze zánětlivá onemocnění vyvolaná Th1 buňkami ale také Th17 buňkami.

Elliot et al. (2008) prvně zkoumal hladiny IL-17 v těle hostitele v souvislosti s parazitární infekcí. Během infekce parazitem došlo až k 16násobnému poklesu exprese IL-17 mRNA buněk mezenterických lymfatických uzlin. Negativně s tím koreluje nárůst hladin IL-4 a IL-10, které, jak se zdá, regulují produkci IL-17. To bylo dokázáno blokací IL-4, během které došlo k opětovné vysoké sekreci IL-17.

Th17 lymfocyty mohou, stejně jako NKT a Th22 buňky, uvolňovat také IL-22, který se řadí mezi cytokiny způsobující artritidu (Bashi et al. 2015). Na myších modelech byl tak opět testován vliv ES-62. Z výsledků vyplývalo, že IL-22 během napadení mění svou funkci z prozánětlivého cytokinu na protizánětlivý, který reguluje uvolňování IL-17. Vyšší hladina IL-22, vyvolaná ES-62, tak napomáhala zmírnit projevy onemocnění (Pineda et al. 2014). Pozitivní vliv IL-22 na hojení ran a epiteliální buňky střev podporuje také výzkum, při kterém se po nasazení *Trichuris trichiura* navýšilo množství IL-22 ve sliznici střev (Eyerich et al. 2010). Ze zjištění pozitivního efektu IL-22, který je mimo jiné produkován Th22 lymfocyty, je zřejmé, že jeho nadprodukce, spolu s intenzivnějším dozráváním Th22 lymfocytů, bude prospěšná i v imunomodulačních mechanismech helmintů.

5.1.1.3 Treg regulace

Treg buňky, jindy označované také jako CD3+, CD4+, CD25+, Foxp3+ buňky, v těle slouží k nezbytnému udržení tolerance vlastních antigenů nebo neškodných antigenů z prostředí (např. antigeny v potravě nebo antigeny komensálních bakterií) (Sakaguchi 2000). Tyto imunosupresivní buňky tak stojí za prevencí rozvinutí autoimunitních onemocnění a dalších dysregulací imunitního systému. Tohoto faktu využívají parazité, kteří modulují imunitu hostitele k vytvoření vyššího množství Treg lymfocytů, jež napomáhají

jejich dlouhodobějšímu přežití v těle. Vyšší hladina Treg buněk a jimi produkováných cytokinů (např. IL-10 a TGF- β) je však prospěšná i hostiteli, jelikož ho chrání před nepřiměřenou imunitní reakcí, která by rozsáhlým zánětem, jež je většinou účinný při obraně proti parazitům, poškodila buňky infikovaných tkání. Jejich nadprodukcí a uvolněním PD-1 proteinu (protein programované buněčné smrti) tak nacházíme obzvláště u jedinců infikovaných, avšak asymptotických (White et al. 2020).

Na myším modelu infekce *H. polygyrus* byla zaznamenána nejvyšší expanze Treg buněk v Peyerových plátech, které přichází s parazitem do přímého kontaktu (Mosconi et al. 2015). I když není známý mechanismus, jak parazit indukuje intenzivní diferenciaci nezralých T lymfocytů v Treg buňky, jsou rozpoznány určité molekuly některých helmintů, které budou v navození nadprodukce hlavními aktéry. Exkrečně-sekreční produkt *H. polygyrus*, Hp-TGM (*H. polygyrus*-TGF- β Mimic), napodobuje funkci TGF- β tím, že má možnost navázání se na receptory jemu určené a vyvolat tak Smad signalizaci a zrání Treg buněk. I když nemá Hp-TGM homologní úseky se savčím TGF- β , tato reakce byla prokázána *in vitro* jak u myši, tak lidí (Johnston et al. 2017). Podobný efekt byl pozorován u rozpustného antigenu vajíček (SEA) *S. mansoni*, který však nenapodobuje TGF- β , nýbrž posiluje jeho produkci (Zaccone et al. 2009). Na jiné buňky má účinek ESP larev *T. spiralis*. Ten působí na dendritické buňky a zvyšuje u nich produkci imunosupresivních molekul, IL-10 a TGF- β , čímž nepřímo opět ovlivňuje zrání Treg buněk (Ilic et al. 2018). Podobně tomu je také u ES-62 *A. vitae*, jež aktivuje Treg přes dendritické buňky a makrofágy (Whelan et al. 2000). Dalšími zmiňovanými mechanismy, jak Treg regulují imunitní odpověď, je ovlivnění hladiny IL-2, nebo získávání kostimulačních molekul z antigenprezentujících buněk pomocí jejich navázání na CTLA-4 (cytotoxický protein 4 asociovaný s T lymfocyty) na povrchu Treg lymfocytů (Ryan et al. 2020).

5.1.2 B lymfocyty

B lymfocyty neplní funkci pouze produkce protilátek (IgE, IgG1, IgG4 během parazitární infekce), některé podtypy mohou také regulovat nepřiměřenou reakci imunitního systému. B10 lymfocyty dozrávají v Breg lymfocyty, jež sekretují IL-10 a tím také nepřímo zajišťují zrání Treg lymfocytů (van der Vlugt et al. 2012). Kromě IL-10 uvolňují také jiné molekuly chránící napadené tkáně, jako například RELM α (Resistinu podobná molekula α) (Chen et al. 2018).

Correale a jeho spolupracovníci (2018) naměřili u pacientů s RS infikovaných helminty také nadprodukcí BDNF (neurotrofický faktor mozku) a NGF (nervový růstový

faktor), které zajišťují růst a vývoj neuronů. Proto byla zaznamenána vyšší hladina Breg u pacientů s roztroušenou sklerózou léčených helminty v porovnání s pacienty neinfikovanými parazitem (Correale et al. 2008). Existují však zatím pouze hypotézy, jak je možné, že B lymfocyty sekretují zmíněné molekuly. Jednou z nich je například hypotéza, která tvrdí, že by zvýšení produkce NGF mohlo být indukované ligací CD40 receptoru, homologního s NGF receptorem, to vše zajištěné exkrečně-sekrečními produkty helminta (Bashi et al. 2015).

5.1.3 Přirozené lymfoidní buňky (ILCs)

ILCs byly ve větším množství nalezeny u myši infikovaných některým z parazitů. ILCs se vytvářely v odpovědi na sekreci IL-25 produkovaného tuft buňkami (von Moltke et al. 2015). Tyto lymfoidní buňky následně uvolňují cytokiny typu Th2, což opět vede k nastolení střevní homeostázy a opravě epiteliální bariéry, stejně jako k aktivaci Th2 lymfocytů, AAMs a dalších regulačních drah (Ryan et al. 2020).

5.1.4 Dendritické buňky

Dendritické buňky, pod vlivem exkrečně-sekrečních produktů parazitů, produkují vyšší hladiny TGF- β nebo kyseliny retinové a tím podporují regulující dendritické buňky, které mohou působit jak na tlumení Th1 a Th17 reakcí, tak na funkci Breg buněk nebo zrání CD4⁺ T lymfocytů (Ryan et al. 2020). Mohou také, stejně jako B a T lymfocyty, sekretovat IL-10 a řídit tak zrání CD4⁺ T lymfocytů k fenotypu Treg (Bashi et al. 2015), což bylo dokázáno při ovlivnění funkce dendritických buněk produkty *H. polygyrus* (Segura et al. 2007).

5.1.5 Makrofágy

Nadprodukce makrofágů je typická pro parazitární infekci. Imunomodulační molekuly parazitů jsou však zaměřeny zejména na AAMs. Alternativně aktivované makrofágy, řadící se pod M2 makrofágy, sekretují cytokiny 2 typu, a to obzvláště IL-4 a IL-13 (Maizels & McSorley 2016), které je zpětně stimulují (Faz-López et al. 2016). Tyto buňky ovlivňují mimo jiné T lymfocyty. Tlumí taktéž Th1 odpověď, což působí protizánětlivě, a také podporují diferenciaci Treg lymfocytů přes vitamin A produkovaný retinal dehydrogenázou (Broadhurst et al. 2012).

Hlavní funkcí AAMs je účast při poslední fázi, a to při opravě a hojení tkání, jimiž helmint migroval. AAMs disponují dvěma mechanismy, jak zmírnit poškození tkání. Zaprvé inhibují cytotoxicitu klasicky aktivovaných makrofágů (CAMs), zadruhé produkují enzymy jako Arginázu-1, která zesiluje produkci kolagenu k opravě tkáně narušené migrací parazita (Faz-López et al. 2016). Sekrecí regulujících molekul RELM α , TGF- β , FIZZ-1, ChAFFs také zajišťují opravné procesy postižených tkání (Kreider et al. 2007). Indukují uvolňování L-ornitinu, který může být metabolizován na L-prolin, jenž je nezbytný pro syntézu kolagenu a regeneraci tkání (Munder 2009). Rychlejšímu zahojení rány přispívá též produkce IGF-1 (inzulin like growth factor-1), jež podporuje tvorbu fibroblastů a myofibroblastové matrix (Kreider et al. 2007).

Helminti k indukování vývoje AAMs využívají epigenetické modifikace, a to zejména aktivitu H3K27 demetylázy (Harnett & Harnett 2017).

5.1.6 Žírné buňky

Vysoká infiltrace žírných buněk v místě poškození je jedním ze znaků napadení helmintem. Tyto buňky jsou však asociované také s některými autoimunitními onemocněními, jako IBD, roztroušená skleróza a revmatoidní artritida (Xu & Chen 2015). Jelikož žírné buňky sekretují různé proteázy, chymázy a trypázy, které mají cytotoxický efekt na parazita, ale také nepřímo aktivují Th1 buňky a produkují prozánětlivé cytokiny (TNF- α), je zřejmé, že se parazité budou snažit tuto větev imunitní reakce blokovat. *F. hepatica* svým *FhTeg* povrchovým antigenem cílí právě na žírné buňky a inhibuje jejich funkci ve vyvolání Th1 reakce (Vukman et al. 2016). ES-62 molekula sekretovaná *T. spiralis* se zaměřuje mimo jiné také na tyto buňky (Pearce 2007).

5.2 „Hygiene Hypothesis“ a „Old Friend Hypothesis“

Vzhledem k dlouhé koevoluci parazitů s hostiteli a dlouhé době přežití v jejich traktu je zřejmé, že jsou helminti relativně tolerováni tělem hostitele. Navíc díky jejich protizánětlivým molekulám přispívají k tlumení zánětů a k optimální imunologické rovnováze (Allen & Maizels 2011). Tyto zmíněné faktory přispěly k rozvinutí dvou důležitých hypotéz. Teorie jsou známé pod označením „Hygiene Hypothesis“ rozšířená v „Old Friends Hypothesis“, v hrubém překladu jako „Hygienická hypotéza“ a „Hypotéza – staří známi“ (Rook 2012).

5.2.1 „Hygiene Hypothesis“

Hlavním bodem této teorie, formulované v roce 1989, je myšlenka, že zlepšení hygienických podmínek, jako například zavedení splachovacích toalet, a tím zajištění lepšího přístupu k nezávadné vodě, vede ke snížení počtu infekcí v populaci (Okada et al. 2010). Na tento pokles měla vliv například také antibiotika a vakcinace (Bach 2002). Ovšem nedostatečný kontakt s infekcemi v populaci se postupně vyvinul v nárůst případů alergií a autoimunitních onemocnění.

Jako důkazy této hypotézy skvěle posloužily práce na vysvětlení výskytu astmatu a senné rýmy u rodin s menším počtem členů. Jedináčci nebo prvorození mají tak vyšší pravděpodobnost rozvoje těchto onemocnění z důvodu sníženého kontaktu s infekcemi (Strachan 1989). Později byly mezi onemocnění začleněny další autoimunitní choroby a to např. chronická zánětlivá onemocnění (Smallwood et al. 2017). Tuto hypotézu také potvrzuje starší výzkum, který byl veden již před formulováním této teorie. Výzkumná práce poukazuje na vyšší pravděpodobnost rozvinutí roztroušené sklerózy mezi jedinci, kteří strávili své dětství v domácnosti s vysokou až přehnanou hygienou (Leibowitz et al. 1966).

Hlavními mechanismy vysvětlujícími „ochranné“ účinky infekcí před rozvinutím autoimunitního onemocnění jsou imunoregulace a „soupeření“ mezi imunitní odpovědí na infekci a ostatními reakcemi imunitního systému. Tento „souboj“ se může odehrávat na odlišných úrovních imunitní odpovědi. Může se jednat o prvenství ve zpracování antigenu fagocytujícími buňkami, prvenství ve vazbě zpracovaných antigenních peptidů na MHC molekuly, nebo prvenství v produkci cytokinů nezbytných pro diferenciaci lymfocytů (Bach 2005).

5.2.2 „Old Friend Hypothesis“

Hypotéza – staří známí může být také nalezena pod označením „Biome Depletion Theory“ tedy „Teorie vyčerpání biomu“. Tato teorie se odvíjí z předchozí hypotézy a pojednává o dlouhé koevoluci helmintů a mikrobioty se savci, kde jsou parazité a bakterie nezbytní pro vývoj, regulaci a správnou funkci imunitního systému hostitele (Sobotková et al. 2019). Tito parazité a patogeny jsou totiž potencionálními silnými modulátory funkce a vývoje T buněk a jejich subpopulací (Th1 a Th17), které mají následně vliv na autoimunitní onemocnění, jako je roztroušená skleróza, revmatoidní artritida anebo lupénka (Smallwood et al. 2017).

Existují také práce pojednávající o vlivu absence parazitů a jiných organismů, kteří jsou spojováni s lidskou evolucí, na psychiku člověka, jelikož zánětlivé reakce hrají

určitou roli u depresí a psychických onemocnění (IFN- α , IL-6) (Miller et al. 2009, Musselman et al. 2001). Například zvýšená hladina IL-6 u pokusných březích zvířat vyvolala abnormální vývoj mozkových buněk u plodu a tím zvýšené riziko výskytu autismu u mláďete (Smith et al. 2007).

6 Princip léčby autoimunitních onemocnění helminty

S rozvíjející se vědou a technologiemi dochází v poslední době k lepšímu chápání imunoregulačních reakcí v lidském těle. Z již popsanych imunomodulačních mechanismů helmintů a dvou zmiňovaných hypotéz vyplývá, že terapeutický vliv určitých parazitů na autoimunitní onemocnění nebo alergie je třeba zkoumat (Fleming & Weinstock 2015). Helmintoterapie je tedy léčba specifických, většinou zánětlivých, onemocnění pomocí vystavení pacienta nepatogenním nebo jen mírně patogenním helmintům nebo jejich produktům (Sobotková et al. 2019).

6.1 Bezpečnost terapie

„Bezpečnost na prvním místě“. To by mělo platit u všech terapií, a to obzvláště terapií autoimunitních onemocnění. Musí se brát ohled například na komorbiditu pacienta, které nejsou spojeny s autoimunitním onemocněním (Fleming & Weinstock 2015). Průběh léčby musí být nepřetržitě sledován, jelikož u pacientů s těmito onemocněními dochází k častým epigenetickým změnám (Ballestar 2011) a zároveň se u pacientů může onemocnění vyvíjet po několik let bez příznaků (Rook et al. 2014). V potaz musí být také brán fakt, že se záněty u pacientů mohou přesouvat na různé tkáně stejně tak, jako se může měnit zastoupení buněk účastnících se reakce (Fleming & Weinstock 2015).

Z těchto důvodů prochází testování nově používaných helmintů komplexním testem s následným postupem. Fázi 0 (méně jak 10 testovaných) a fázi 1 (10 až 20 testovaných pacientů) lze provést relativně rychle a odhalí možné problémy léčby. Následně projdou pokusy potřebnými úpravami, které ale mohou probíhat i během testování v prvních fázích. Při počátečních fázích se využívá pouze jedna dávka helmintů. Navazující fáze 2 (s 20-250 testovanými) zahrnuje úpravu dávkování a odhad efektivity léčby. Velikost dávky je velice důležitá. *N. americanus* ve vyšších dávkách (50-100 larev) vyvolal bolesti břicha, nebo dokonce průjem a zvracení (Elliott & Weinstock 2009). Schválení léku nebo použití helminta probíhá ve fázi 3, které se účastní přes více než 1000 testovaných pacientů (Fleming & Weinstock 2015).

6.2 Způsob podání helmintů

Podání helmintů pacientovi je ve většině případů orální, méně často intravenózní (Sobotková et al. 2019) nebo perkutánní (vpravení do kůže) (Helmby 2015).

K terapeutickým účelům se mohou využívat dospělí helminti, jejich larvy nebo vajíčka, jejich výtažky (například z tělesné tekutiny), produkty helminty exkretované a sekretované (ESPs), speciální molekuly izolované z jejich těla, jako jsou extracelulární vezikuly (Gazzinelli-Guimaraes & Nutman 2018), nebo jejich antigeny. Tyto složky jednotně označujeme jako HDeCs (helminth-derivované sloučeniny) (Sobotková et al. 2019).

Používání pouze produktů helmintů a zmražených vývojových stádií je prokazatelně méně efektivní (Nascimento Santos 2017). Nemohou totiž nahradit komplexní vztah vytvořený mezi imunitním systémem a přizpůsobujícím se parazitem (Sobotková et al. 2019). Přesto bylo podání těchto produktů, nebo mrtvých vajíček, larev a parazitů dlouho preferované nad používáním živých helmintů (Kahl et al. 2018). Hlavními důvody byly obavy z rozšíření helminta v populaci, jedná se přeci jen stále o parazity (Parker et al. 2012). Avšak gastrointestinální helminti, kteří jsou vybíráni a testováni, jsou používáni k terapeutickým účelům zatím bez prokázání jejich šíření (Liu et al. 2017). Dalším argumentem je fakt, že je náročné dekontaminovat helminta od různých bakterií a dalších patogenů a bylo by tak možné přenést s parazitem i další nemoci. To lze však u mnoha helmintů obejít kultivací přímo u lidí, kteří jsou monitorováni a lékařsky vyšetřeni, nebo kultivací na zvířatech, také kontrolovaných a zbavených patogenů (Sobotková et al. 2019). Požívaná stadia jednotlivých gastrointestinálních parazitů nebo jejich produkty jsou uvedeny v tabulce II v další podkapitole.

V závislosti na použitém helmintovi je také důležité nastavení četnosti dávkování. Například parazit *T. suis*, z jehož vajíček se po podání v hostiteli líhnou červi, kolonizuje střevo jen krátkou dobu (týdny). Proto je nutné aplikaci vajíček opakovat. Larvy parazita *Necator*, které jsou podávány perkutánně a následně migrují přes plíce do střev pacienta, mají dlouhotrvající vliv (roky), stačí tak jedna dávka (Helmbly 2015).

6.3 Používání helmintů

Nejčastěji používanými a ve studiích zmiňovanými gastrointestinálními helminty, u kterých se používají jejich živá vývojová stadia, je *T. suis* (tenkohlavec prasečí) - hlístice parazitující ve střevě prasat, nebo *N. americanus* (měchovec americký) - lidský parazit, který je v malých dávkách a pod kontrolou lékařů nepatogenní (Helmbly 2015). Další helminti používaní v terapiích jsou uvedeni v tabulce II. Z tabulky II lze také vyčíst onemocnění, u kterých je helmintoterapie praktikována, nebo zdali jsou využíváni živí helminti, anebo jsou podávány jen jejich produkty a mrtvá vývojová stadia.

Tabulka II.: Helminti, jejich vývojová stádia a jejich složky a produkty využívané v helmintoterapii (Sobotková et al. 2019).

Helminti	Vývojová stádia využívaná při HT	Forma helmintoterapie			In vivo/in vitro modely
		Živí helminti	HDeCs	Specifické složky	
Trematoda					
Fasciola hepatica	Dospělci	✓	Ag/ESPs	Proteiny	Alergie, RS, RA, T1D In vitro buněčné kultury
Schistosoma japonicum	Dospělci	-	-	Proteiny, mrtvá vajíčka	IBD, RS, RA In vitro buněčné kultury
	Vajíčka		Ag		
Schistosoma mansoni	Dospělci	✓	Ag/ESPs	Proteiny, glykan, glykoprotein, mrtvá vajíčka	Alergie, IBD, RS, RA, T1D, obezita In vitro buněčné kultury
	Larvy		Ag		
	Vajíčka		Ag		
Clonorchis sinensis	Dospělci	-	Ag	Protein	Alergie, IBD In vitro buněčné kultury
Cestoda					
Hymenolepis diminuta	Dospělci	✓	Ag/ESPs	Helminty-ovlivněné buňky	IBD, RA In vitro buněčné kultury
	Larvy		-		
Taenia taeniiformis	Larvy	✓	ESPs	-	In vitro buněčné kultury
Taenia crassiceps	Larvy	✓	Ag/ESPs	Helminty-ovlivněné buňky	RS, RA, T1D In vitro buněčné kultury
Taenia solium	Dospělci	✓	-	Protein	IBD In vitro buněčné kultury
	Larvy		Ag		
Echinococcus granulosus	Larvy	-	Ag	Protein	IBD In vitro buněčné kultury
Echinococcus multilocularis	Larvy	-	ESPs	Protoskolexové sloučeniny, alveokoky	In vitro buněčné kultury
Nematoda					
Spirurida					
Acantocheilonema vitae	Dospělci	-	-	Protein, glykoprotein	Alergie, IBD, RA In vitro buněčné kultury
	L4 larvy				
Brugia malayi	Dospělci	-	Ag	Proteiny, peptid	Alergie, IBD, RA, T1D In vitro buněčné kultury
	Larvy		Ag/ESPs		
Dirofilaria immitis	Dospělci	✓	ESPs	Protein	T1D In vitro buněčné kultury
Litostomoides sigmoidalis	Dospělci	✓	Ag	-	T1D
	L3 larvy		-		
Onchocerca volvulus	Dospělci	-	-	Protein	In vitro buněčné kultury
L4 larvy					
Wuchereria bancrofti	Dospělci	-	-	Protein	T1D

Strongylida					
<i>Ancylostoma caninum</i>	Dospělci	-	ESPs	Peptid	Alergie, IBD <i>In vitro</i> buněčné kultury
<i>Ancylostoma ceylanicum</i>	Dospělci	-	Ag/ESPs	Peptid	Alergie, T1D <i>In vitro</i> buněčné kultury
<i>Heligmosomoides polygyrus</i>	Dospělci	✓	Ag/ESPs	Helminty- ovlivněné buňky, protein	Alergie, IBD, RA, T1D, obezita <i>In vitro</i> buněčné kultury
	L3 larvy		-		
<i>Haemonchus contortus</i>	Dospělci	-	-	Glykoprotein	<i>In vitro</i> buněčná kultura
	L3 larvy		Ag		
<i>Necator americanus</i>	L3 larvy	✓	-	-	Alergie, IBD, CED <i>In vitro</i> buněčná kultura
<i>Nippostrongylus brasiliensis</i>	Dospělci	✓	ESPs	Protein	Alergie, RA, obezita <i>In vitro</i> buněčná kultura
	L3 larvy		-		
Oxyurida					
<i>Enterobius vermicularis</i>	Dospělci	✓	-	-	RS
<i>Syphacia obveolata</i>	Dospělci	✓	-	-	RA
Rhabditida					
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Dospělci	✓	-	-	Alergie, RS
<i>Strongyloides venezuelensis</i>	Dospělci	✓	-	-	T1D
	L3 larvy		ESPs		
Ascaridida					
<i>Anisakis simplex</i>	L3 larvy	-	ESPs	Glykoprotein	Alergie, IBD <i>In vitro</i> buněčné kultury
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Dospělci	✓	-	Protein	Alergie, IBD, RS
<i>Ascaris suum</i>	Dospělci	-	Ag	Protein, helminty- ovlivněné buňky	RA <i>In vitro</i> buněčné struktury
	Vajíčka		Ag		
<i>Toxocara canis</i>	Dospělci	-	Ag/ESPs	-	<i>In vitro</i> buněčné struktury
Enoplida					
<i>Trichinella pseudospiralis</i>	Dospělci	✓	-	-	RS
<i>Trichinella spiralis</i>	Dospělci	✓	-	Protein, mrtvé larvy, helminty- ovlivněné buňky	Alergie, IBD, RS, RA, TD1 <i>In vitro</i> buněčné kultury
	Larvy				
<i>Trichuris muris</i>	Vajíčka	✓	-	-	IBD <i>In vitro</i> buněčné kultury
<i>Trichuris trichiura</i>	Dospělci	✓	-	-	IBD, RS
<i>Trichuris suis</i>	Dospělci	✓	ESPs	Lipidy	Alergie, IBD, RS <i>In vitro</i> buněčné kultury
	Vajíčka		-		

Ideální helminti pro terapii by měli splňovat následující požadavky (Sobotková et al. 2019):

1) Být schopní se řízeně reprodukovat.

S rozvíjející se vědou a technologiemi se očekává snížení nákladů na jejich produkci. Prozatím jsou helminti relativně drazí. Například vajíčka *T. suis* jsou získávána z prasečích výkalů za velmi důkladné dekontaminace od různých patogenů. Zároveň musí být podávána dávka vajíček každé dva týdny (Cheng et al. 2015).

2) Nešířit se v populaci

Ukázalo se, že nejvíce používání helminti obvykle parazitující u člověka (*N. americanus* a *T. trichiura*) jsou pro moderní společnost téměř neškodní, a to díky sanitaci a technologiím zpracování a uchovávání potravy (Rook 2012). Paraziti jiných savců např. prasat (*T. suis* a *H. diminuta*), kteří jsou pro terapeutické účely využíváni, také splňují toto kritérium. Existují také studie na zabránění šíření: díky ozáření helminta, kterým dochází k jeho sterilizaci (Alphey 2002), nebo díky použití helmintů s letálním genem (Qsim et al. 2017), anebo díky použití pouze jednoho pohlaví pro léčbu (Koslowski et al. 2017).

3) Poměr výhody/rizika

Jedním z hlavních argumentů proti helmintoterapii je vysoká mortalita pacientů, a to hlavně v rozvojových zemích. Avšak v rozvojových zemích zvyšuje riziko úmrtí po infekci helmintem hladovění místních občanů (Liu et al. 2017). Jelikož nedostatek jídla ve vyspělých státech je ojedinělý a nárůst autoimunitních onemocnění značný, převažují zde výhody.

6.4 Zvířecí modely v helmintoterapii

Testování helmintů u člověka, samozřejmě z hlediska bezpečnostního, předchází studie na zvířatech, u kterých je podobné onemocnění navozeno určitou látkou, nebo je využito speciálně šlechtěné zvíře s příznaky podobnými těm u autoimunitních onemocnění.

6.4.1 Modely pro IBD

Tři modely IBD využívané pro testování jsou buď: chemicky indukované (TNBS), modely s experimentálně pozměněným imunitním systémem, nebo modely s vadou ve střevním epitelu (Smallwood et al. 2017).

1) Chemicky indukované modely

U myší a krys, kterým byla rektálně do těla vpravena 50 % trinitrobenzensulfonová kyselina (TNBS), se může vyvinout kolitida. Její příznaky byly léčeny vystavením hlodavce vajíčkům *S. mansoni*, *T. spiralis* nebo *Hymenolepis diminuta* a *Heligomosomoides polygyrus*. Tyto myši a krysy produkovaly méně IL-21, IFN- γ a IL-17 a více IL-10 a TGF- β , jevíly tak značně protizánětlivou reakci (Elliott et al. 2002). Helminti také využívají, jak už bylo zmíněno, modulace imunitního systému k vyšší produkci Foxp3⁺ T buněk (Metwali et al. 2006).

2) Modely s experimentálně pozměněným imunitním systémem

K výzkumu byly také využity myši s deficitem IL-10, které trpěly kolitidou kvůli imunitní reakci na střevní mikroflóru. Menší příznaky u myší a krys přetrvávaly i po odstranění parazitů z těla, což dokazuje, že střevní buňky přirozené imunity jsou schopny vyvinout si na helminta jistou „paměť“ (Elliott & Weinstock 2009).

3) Modely s vadou ve střevním epitelu

U těchto modelů propukne kolitida v důsledku oslabení imunity ve stěně epiteliálních buněk. Řadíme sem například IKK- γ (NEMO) a IKK- β myší modely (Smallwood et al. 2017).

6.4.2 Modely pro roztroušenou sklerózu

Pro účely testování vlivu gastrointestinálních helmintů na pacienty s roztroušenou sklerózou jsou využíváni hlodavci s experimentální autoimunitní encefalitidou (EAE). Ve studiích na myších s EAE je využívána *S. mansoni*, která tlumí uvolňování prozánětlivého IL-2, INF- γ a TNF- α a opět podporuje produkci IL-10 a IL-4 (Sewell et al. 2003).

6.4.3 Modely pro revmatoidní artritidu

U myší jsou podobná onemocnění indukována buď aktivní, nebo pasivní imunizací, nebo také podáním dráždivých chemikálií vedoucích k chronickému zánětu. Aktivně imunizované jsou například krysy s kolagen-indukovanou artritidou (CIA) (Caplazi et al. 2015).

6.4.4 Modely pro diabetes mellitus 1. typu

NOD (non-obese diabetic) myši model diabetu je pro lékařské studie infikován vajíčky *Schistosom*. Vystavení těmto parazitům předchází rozvinutí inzulitidy, podporováním sekrece IL-10 a zvyšováním aktivity NK T lymfocytů (Zaccone et al. 2003).

6.5 Helmintoterapie u člověka

6.5.1 Helmintoterapie u pacientů s IBD

První klinické studie, prováděné na počátku 21. století, se zaměřovaly na ulcerózní kolitidu a Crohnovu chorobu.

Pacientům byla podávána životaschopná vajíčka *T. suis* a výsledky léčby byly uspokojivé. Parazit byl pacientem tolerovaný a byla také pozorována značná remise onemocnění (Summers et al. 2003). Summers a jeho kolektiv léčil 4 pacienty s CD a 3 pacienty s UC ve fázi 1 vajíčky prasečího parazita, kterých bylo v první dávce 2500. Pacienti byli každé 2 týdny sledováni po dobu 12 týdnů a dávka byla čtyřem testovaným (2 s CD a 2 s UC) opětovně podána po 3 týdnech, zbylým testovaným ve dvoutýdenních intervalech. Všichni pacienti projevili značné zlepšení příznaků. U testovaných s kolitidou bylo prokázáno snížení indexu klinické aktivity nemoci o 57 %. Pouze jeden testovaný nedosáhl remise, ale jeho příznaky byly prokazatelně mírnější. Vliv helminta po první dávce byl pouze dočasný, z čehož vyplývá, že limitací terapie parazity, kteří nejsou původními parazity člověka, je nutnost opakovaného podání dávky parazita (Smallwood et al. 2017). Navíc jsou larvy *T. suis* do jisté míry invazivní, může například dojít k migraci parazita do lymfatických nebo krevních cév (Van Kruiningen & West 2005).

Vliv *T. suis* byl testován také ve studii, kde byla jedna polovina pacientů ovlivněna pouze placebo efektem. Výzkum byl proveden na 54 pacientech, kterým bylo orálně podáno 2500 vajíček, nebo placebo každé 2 týdny po dobu 12 týdnů. Zlepšení stavu bylo pozorováno u 13 z 30 pacientů léčených vajíčky oproti 4 pacientům z 24 léčených placebo efektem. Neblahý vliv helminta opět nebyl pozorován u žádného z testovaných (Summers et al. 2005).

Opačné výsledky však měly studie vlivu *T. suis* na pacienty s Crohnovou chorobou v USA a v Evropě, kde dokonce musela být studie ukončena v 2. fázi výzkumu (Helmby 2015).

Studie využívající k léčbě Crohnovy choroby parazita *N. americanus*, byla z větší části uspokojivá. 7 pacientů z 9 projevovalo zlepšení příznaků (Croese et al. 2006).

Testovaným bylo během výzkumu podáno 25-50 živých larev a po 45 týdnech 5 pacientů projevovalo remisi onemocnění. Výhodou použití tohoto měchovce je fakt, že je uzpůsoben na dlouhodobější přežití v lidském těle a postačí tedy jednorázová dávka larev. Pokud by docházelo ke komplikacím, pacient by byl ošetřen anthelmintiky (Smallwood et al. 2017).

6.5.2 Helmintoterapie u pacientů s roztroušenou sklerózou

Většina zatím prováděných výzkumů se zaměřovala na pacienty, kteří byli infikováni parazity přirozeně a nebyla jim léčba speciálně nastavena a nasazena (Ben-Ami Shor et al. 2013). Takovým příkladem jsou dvě na sebe navazující studie (Correale & Farez 2007, Correale & Farez 2011), popisující nakažení pacientů parazity *Hymenolepis nanan*, *Trichuris trichura*, *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis* a *Enterobius vermicularis*. U 12 pozorovaných, infikovaných lidí s RS byla monitorována hladina eozinofilů v intervalu 3-6 měsíců. Pokud došlo k jejímu navýšení, byla imunitní reakce pacientů studována i v dalších krocích. Dalším postupem byla kontrola hladin IL-4, IL-10, IL-12, TGF- β , INF- γ a také exprese Foxp3 T lymfocytů. Hladina IL-10 a TGF- β u nich stoupala oproti klesající hladině IL-12 a INF- γ . Tato změna v produkci cytokinů a indukce Treg buněk pozitivně ovlivnila zdravotní stav pacientů. Pacienti, kteří byli infikováni, projevovali menší počet exacerbací a relapsů a téměř žádné změny na magnetické rezonanci oproti neinfikovaným, kterým se stav zhoršil v průběhu pozorování. V navazující studii Correale a Farez (2011) odstranili 4 pacientům parazity z těla pomocí anthelmintik. U těchto testovaných se tři měsíce po vyloučení parazitů opět navýšila hladina IFN- γ a IL-12 a zhoršily se také jejich příznaky.

Studie vedená Flemingem a jeho kolegy z roku 2011 zkoumala vliv jiného parazita na roztroušenou sklerózu, a to vajíčka *T. suis*. Fáze 1, na kterou se zaměřil tento výzkum, zahrnovala 5 testovaných s relabující-remitující formou sklerózy, kterým bylo orálně podáno 2500 vajíček. Ve dvoutýdenních intervalech byli kontrolováni po dobu 3 měsíců. Parazit byl pacienty dobře tolerován a byl schopen manipulovat jejich imunitním systémem k protizánětlivým reakcím. Důkazem byla zvýšená hladina IL-10 a IL-4 v séru u 4 pacientů. Klesl u nich také počet nových lézí z 6,6 na 2 (Fleming et al. 2011).

Proti těmto výsledkům stála studie z roku 2015. Pacienti s RRRS byly vystaveny 2500 vajíčkům *T. suis* každé dva týdny po dobu 12 týdnů. Parazité byly dobře tolerovány až na pár výjimek (gastrointestinální symptomy). Avšak z kontroly magnetické rezonance a dalších laboratorních vyšetření nebyl prokázán téměř žádný příznivý vliv helmintoterapie (Voldsgaard et al. 2015).

6.5.3 Helmintoterapie u pacientů s diabetem mellitus 1. typu nebo revmatoidní artritidou

Diabetes mellitus byl podroben několika *in vitro* a *in vivo* testům s využitím antigenů helmintů (Zacone & Hall 2012). Velký přínos mají studie, které jsou ve většině případů praktikovány na NOD myších. Cílem je nejčastěji modulace Treg buněk, které mají u pacientů s T1D značně utlumenou funkci. Ve vědeckých pracích, které se imunomodulací pokoušejí o navýšení Treg buněk v krvi, jsou nejčastěji zastoupeny molekuly a deriváty zástupců *Schistosom* (Tang et al. 2019). Zatím však nejsou publikovány studie na lidech.

To samé platí pro revmatoidní artritidu, u které také není zcela podložen vliv helmintoterapie u lidí s RA. I když testy na vliv helminta na myších modelech s navozenou revmatoidní artritidou prokázaly pozitivní efekt ES-62 molekul *A. vitae* u léčených jedinců (Maizels & McSorley 2016).

7 Možnosti a perspektiva helmintoterapie

Helmitoterapie má velké možnosti využití, a to z důvodu komplexních, propojených reakcí v lidském těle. V této kapitole je uvedeno 5 dalších onemocnění, u kterých narůstá prevalence ve vyspělých částech světa a mohly by tak na ně být vztahovány dříve uvedené hypotézy.

7.1 Potencionální využití helmintů v dalších onemocněních

7.1.1 Kardiovaskulární onemocnění

Jelikož je výskyt kardiovaskulárních onemocnění a aterosklerózy výrazně nižší v rozvojových zemích a zároveň je v těchto státech vysoké procento lidí infikovaného helminty a intracelulárními patogeny, připadá v úvahu, že chronické helmintické infekce mohou mít významný vliv na epidemiologii kardiovaskulárních onemocnění. Tato hypotéza má vzhledem k autoimunitním zánětlivým onemocněním navíc bod, který se v ohledu na patofyziologii aterosklerózy samozřejmě týká hladiny LDL (low density lipoprotein). Konkrétně by parazit u pacienta snižoval hladinu LDL v plazmě, nejen ovlivněním výživy svého hostitele, ale také prostřednictvím přirozeně se vyskytujících protilátek proti cholesterolu (Magen et al. 2005). Ateroskleróza je mimo jiné charakterizována chronickou aktivací makrofágů. Ve výzkumu na myších modelech byly použity antigeny z vajíček, které indukovaly protizánětlivé makrofágy, které jsou typické svou vysokou produkcí IL-10. Léčba antigeny u myši snížila velikost plaků o 44 %. V této studii bylo také zjištěno, že atero-protektivní účinek antigenů vajíček je převážně nezávislý na hladině cholesterolu (Wolfs et al. 2014).

7.1.2 Alergie

Výzkumné týmy také jeví snahu o zjištění, zda by bylo možné využít helmintoterapii v léčbě symptomů alergií. Studie prokázaly pozitivní vliv infekce helmintem na alergie a zejména astma (Helmby 2015). Testovaní, kteří byli v dětství napadeni některým z parazitů, projevovali nižší prevalenci alergií během kožních testů (Cooper 2009). Vliv na zdravotní stav osoby má také potenciální nakažení matky v těhotenství. Potomci mají například nižší riziko rozvinutí ekzému (Cooper 2009).

Samozřejmě ne každý testovaný helmint vykazoval pozitivní účinky, např. *Ascaris lumbricoides* značně přitížil pacientům s astmatem. Důvodem negativního vlivu byl fakt, že *Ascaris* během svého vývoje, kdy migruje přes plíce, může navodit u hostitele tropickou

plicní eozinofilii (Leonardi-Bee et al. 2006). Jedna ze studií prováděla test na pacientech s alergií na pyl trav. Pouze polovině testovaných byla podána vajíčka *T. suis*, druhá polovina byla vystavena placebo efektu. Z výsledků sledování byla zřejmá změna v klinické odpovědi, avšak léčba nepřinesla žádný terapeutický efekt (Bager et al. 2010). Ani většina dalších studií na helmintech nepřinesla v oblasti alergií kýžené výsledky. Výzkumy na hlodavcích totiž ukázaly, že helminti mají pozitivní vliv na zabránění rozvoje alergií, nikoli na léčbu již prokázaných alergických onemocnění (Helmbj 2015).

Důležité je brát ohled na skutečnost, že některé imunogenní proteiny helmintů sdílejí strukturální vlastnosti s běžnými alergeny. Byla tak objevena například zkřížená reaktivita IgE mezi produkty helmintů (např. *Ascaris*) a tropomyosiny roztočů a švábů, což by vedlo ke zhoršení alergické reakce po zahájení léčby tímto parazitem u pacientů s alergií na roztoče (Helmbj 2015).

7.1.3 Autismus

Autismus je neuro-vývojové onemocnění, které je geneticky propojené s imunitním systémem a pacienti s autismem tak trpí často komorbiditami spojenými právě s imunitou. Propojení mezi mozkem a střevy se poslední dobou stává populárnější ve vědeckých pracích. „Hygienická hypotéza“ tedy nejspíše vysvětluje také problém zvyšující se prevalence autismu ve vyspělém světě. Zdá se tedy, že by parazit *T. suis* našel uplatnění také ve vývoji léku právě na toto onemocnění (Arroyo-López 2019).

7.1.4 Deprese

V současném uspěchaném světě nepřibývá pouze případů autoimunitních onemocnění, ale velké procento populace trpí psychickými poruchami a depresemi. Deprese, úzkostné stavy a snížená odolnost vůči stresu se může objevit u jedinců se zvýšenou hladinou cirkulujících biomarkerů zánětu v krvi (bez klinicky zjevného zánětlivého onemocnění). Prozánětlivé cytokiny, nalezené u pacientů s depresemi (INF- α nebo IL-6), mohou být vlivem molekul produkovaných helminty sníženy (Rook et al. 2014). K terapii by mohly být použity například rozpustné produkty vajíček parazita *S. mansoni* (Lowry et al. 2016).

7.1.5 Obezita

Velkým problémem společnosti ve vyspělých zemích se stává právě obezita (metabolický syndrom). Četné studie prokázaly, že obezita je doprovázena chronickým

zánětem nízkého stupně, který se následně projevuje změnami v buněčném složení a ve funkci tukové tkáně (Rajamanickam et al. 2020). Proto se na toto metabolické onemocnění také zaměřují práce využívající helmintoterapii. Studie se nevěnují léčbě již projevené obezity, ale prevenci (stejně tomu bylo u alergií). Práce z roku 2020 probíhala na myších modelech C57BL/6J WT a STAT6^{-/-}, které byly infikovány parazitem *Heligmosomoides polygyrus*. Následně jim byla nastavena dieta s vysokým obsahem tuku po dobu 6 týdnů. Ve výsledku bylo dokázáno, že Th2 imunitní reakce hraje důležitou roli ve snížení rizika rozvinutí obezity (Su et al. 2020). Tým v čele s Rajamanickamem (2020) popisuje změny po anthelmintické léčbě pacientů infikovaných *Strongyloides stercoralis*. Pacienti s nediabetickou obezitou měli nižší hladinu inzulinu, glukagonu a C-peptidu oproti pacientům, kteří infikováni nebyli. Po léčbě anthelmintiky došlo k nárůstu jak inzulinu a dalších molekul, tak Th1 a Th17 buněk (Rajamanickam et al. 2020).

7.2 Rozšíření helmintoterapie ve světě

Jak už bylo zmíněno, kvalitnější účinky jeví léčba živým parazitem nežli jeho produkty. Avšak fakt, že by si pacient měl nasadit živého parazita, může být velmi stresující (Smallwood et al. 2017). Proto je kladen důraz na využití jejich sekretovaných molekul. Nejvíce zkoumaným produktem bude nejspíše ES-62 molekula získávaná například z *Acanthocheiloneuma vitae*. Jedná se o glykoprotein podporující Th2 reakci, inhibující žírné buňky a indukující produkci IL-10 makrofágy a B buňkami (Helmby et al. 2015).

I přes dokázaný terapeutický účinek u některých onemocnění, helmintoterapie stále není standardizovaným postupem léčby. Přesto je praktikována tisíci jedinci, kteří podstupují tuto léčbu dobrovolně. Díky těmto pacientům, kteří sdílejí průběh své léčby na sociálních sítích nebo s odborníky, mohou vědci hodnotit léčbu a získávat nové informace (Sobotková et al. 2017).

Nejméně šest poskytovatelů helmintů již uvedlo na trh čtyři hlavní parazity: *T. suis* (vajíčka), *T. trichiura* (vajíčka), *N. americanus* (larvy) a *H. diminuta* (larvy) (Sobotková et al. 2017). K lepšímu porozumění budou uvedeny příklady dodavatelů. V tabulkách III. a IV. jsou zaznamenáni další helminti, kteří se testují na využití v terapii. Parazité, kteří se opakují v tabulce I. jsou tentokrát uvedeni, jelikož se zkoumají jejich jiné produkty nebo jiná vývojová stadia (Sobotková et al. 2017).

Tabulka III.: Nově testovaní helminti (Nematoda) (Sobotková et al. 2017).

Nematoda					
Spiruvida	Strongylida	Oxyurida	Rhabditida	Ascaridida	Enoplida
<i>Acanthocheilonema viteae</i>	<i>Ancylostoma caninum</i>	<i>Enterobius vermicularis</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>	<i>Anisakis simplex</i>	<i>Trichinella pseudospiralis</i>
<i>Litomosoides sigmodontis</i>	<i>Ancylostoma ceylanicum</i>	<i>Syphacia obvelata</i>	<i>Strongyloides venezuelensis</i>	<i>Ascaris lumbricoides</i>	<i>Trichinella spiralis</i>
<i>Dirofilaria immitis</i>	<i>Heligmosomoides polygyrus</i>			<i>Ascaris suum</i>	<i>Trichuris muris</i>
<i>Brugia malayi</i>	<i>Haemonchus contortus</i>			<i>Toxocara canis</i>	<i>Trichuris trichiura</i>
<i>Onchocerca volvulus</i>	<i>Necator americanus</i>				<i>Trichuris suis</i>
<i>Wuchereria bancrofti</i>	<i>Nippostrongylus brasiliensis</i>				

Tabulka IV.: Nově testovaní helminti (Trematoda a Cestoda) (Sobotková et al. 2017).

Trematoda	Cestoda
<i>Clonorchis sinensis</i>	<i>Hymenolepis diminuta</i>
<i>Fasciola hepatica</i>	<i>Taenia crassiceps</i>
<i>Schistosoma japonicum</i>	<i>Taenia solium</i>
<i>Schistosoma mansoni</i>	<i>Taenia taeniiformis</i>
	<i>Echinococcus granulosus</i>
	<i>Echinococcus multilocularis</i>

7.2.1 Příklady dodavatelů

Na stránkách <https://www.biomerestoration.com> (cit. 2021-11-02) může pacient, ovšem po prodiskutování se specializovaným lékařem, zakoupit dávku živých larev *Hymenolepis diminuta*. Může si vybrat z možností např., jaký časový interval mezi dávkami mu vyhovuje (2-4 týdny) a množství larev v dávce, kterou se bude léčit (5-100 larev). Pro představu cenového rozmezí: dávka obsahující 5 larev vyjde na £22 a dávka 100 larev na £100. Tanawisa Company (<https://www.tanawisa.com> , cit. 2022-04-04) nabízí samoléčbu vajíčky *Trichuris suis*, která musí být předem také prodiskutována se specialistou. Cena jejich produktů se pohybuje od \$125 do \$250 v závislosti na množství vajíček obsažených v balení (500-2500). Dalšími společnostmi distribuujícími helminty určené k terapii jsou například Symmbio (<http://www.symmbio.com>, cit. 2022-04-04) nebo Gut Happy (<https://www.guthappy.com.au>, cit. 2022-04-04).

8 Závěr

Sice není možné autoimunitní onemocnění pomocí helminta vyléčit, lze však zmírnit symptomy u pacientů, nebo obecně předcházet rozvinutí těchto onemocnění. Důkazů o pozitivním ovlivnění stavu nemocného po léčbě je řada, a to jak z myších modelů, tak z lidských studií. Během léčby dochází k prokazatelnému ústupu zánětlivých reakcí se zvýšenou hladinou protizánětlivých cytokinů (kterými jsou hlavně IL-10 a TGF- α) a zvýšenou diferenciací Treg buněk spolu s AAMs.

V posledních letech se zvyšuje také incidence a prevalence psychických poruch, obezity, alergií a kardiovaskulárních onemocnění. Většinu z těchto onemocnění můžeme zahrnout mezi civilizační choroby, jinak označované také jako nemoci z blahobytu, jejichž epidemiologická situace koreluje s ekonomickým stavem státu. Jelikož u pacientů trpících těmito chorobami, byly prokázány zánětlivé reakce, je velice pravděpodobné, že by helmintoterapie mohla mít vliv i na tato onemocnění. Helmintoterapie tedy není prospěšná jen, co se týče autoimunitních onemocnění. A pokud by se jednalo pouze o snížení rizika rozvinutí civilizačních chorob, byl by to i přesto obrovský přínos.

Helmintoterapie je léčba, jejíž potenciál prozatím nebyl zcela využit. Kvůli stálému strachu a povědomí o vysoké úmrtnosti v historii ale i v současnosti v rozvojových zemích, se totiž stále nejedná o standardizovanou formu léčby. Obavy z použití živého parazita, mohou být překonány použitím jeho exkrečně-sekrečních produktů nebo např. mrtvých vývojových stádií a vajíček. Tento postup však nemá tak prokazatelné účinky jako využití živého parazita, jeho larev, nebo vajíček. I přes skutečnost, že se nejedná o schválený lékařský postup, určitá skupina jedinců podstupuje tzv. samoléčbu pod dohledem odborníků a jejich terapie přináší nové poznatky a možné nápady k upravení terapie. Většina pacientů, léčících se helminty, vykazuje zlepšení svého zdravotního stavu, s možnými ojedinělými problémy se zažíváním, které však mohou být snadno léčené. V případě, že by jedinec na terapii reagoval negativně, je léčen anthelmintiky popřípadě antihistaminiky.

V brzké budoucnosti budou jistě probíhat další studie a výzkumy, které se zaměří na prokázání pozitivního vlivu znovuzavedení helmintů do lidského života. S vyšší informovaností by tak mohlo stoupnout procento specializovaných lékařů, kteří by tuto terapii praktikovali. Také osvěta mezi laickou veřejností by mohla přispět k snížení prevalence civilizačních chorob a to tak, že by se snížily extrémní nároky na hygienu v raném věku. Ovšem nic se nesmí přehánět.

9 Literatura

- ALIZADEH, H., URBAN, J. F. JR, KATONA, I. M. & FINKELMAN, F. D. (1986). Cells Containing IgE in the Intestinal Mucosa of Mice Infected with the Nematode Parasite *Trichinella spiralis* Are Predominantly of a Mast Cell Lineage. *Journal of Immunology*. 137(8): 2555-2560.
- ALLEN, J. E. & MAIZELS, R. M. (2011). Diversity and Dialogue in Immunity to Helminths. *Nature Reviews. Immunology*. 11(6): 375-388.
- ALPHEY, L. (2002). Re-Engineering the Sterile Insect Technique. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*. 32(10): 1243-1247.
- ANNUNZIATO, F. & ROMAGNANI, S. (2009). Heterogeneity of Human Effector CD4+ T cells. *Arthritis Research & Therapy*. 11(6): 257-265.
- ARROYO-LÓPEZ, C. (2019). Helminth Therapy for Autism Under Gut-Brain Axis-Hypothesis. *Medical Hypotheses*. 125: 110-118.
- ASCHERIO, A. & MUNGER, K. L. (2007). Environmental Risk Factors for Multiple Sclerosis. Part II: Noninfectious Factors. *Annals of Neurology*. 61(6): 504-513.
- Atlas of MS: Global Epidemiology. Number of People with MS [online]. [cit. 2021-09-20]. Dostupné z: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms#about/>.
- BACCHETTA, R., PASSERINI, L., GAMBINERI, E., DAI, M., ALLAN, S. E., PERRONI, L., DAGNA-BRICARELLI, F., SARTIRANA, C., MATTHES-MARTIN, S., LAWITSCHKA, A., AZZARI, C., ZIEGLER, S. F., LEVINGS, M. K. & RONCAROLO, M. G. (2006). Defective Regulatory and Effector T Cell Functions in Patients with FOXP3 Mutations. *The Journal of Clinical Investigation*. 116(6): 1713-1722.
- BAGER, P., ARNVED, J., RØNBORG, S., WOHLFAHRT, J., POULSEN, L. K., WESTERGAARD, T., PETERSEN, H. W., KRISTENSEN, B., THAMSBORG, S., ROEPSTORFF, A., KAPEL, C. & MELBYE, M. (2010). Trichuris suis ova Therapy for Allergic Rhinitis: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 125(1): 123-130.
- BACH, J-F. (2002). The Effect of Infection on Susceptibility to Autoimmune and Allergic diseases. *The New England Journal of Medicine*. 347: 911-920.
- BACH, J-F. (2005). Six Questions about the Hygiene Hypothesis. *Cellular Immunology*. 233: 158-161.
- BALLESTAR, E. (2011). Epigenetic Alterations in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Nature Reviews. Rheumatology*. 7(5): 263-271.

BARCLAY, A. R., RUSSELL, R. K., WILSON, M. L., GILMOUR, W. H., SATSANGI, J., WILSON, D. C. (2009). Systematic Review: The Role of Breastfeeding in the Development of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *The Journal of Pediatrics*. 155(3): 421-426.

BASHI, T., BIZZARO, G., BEN-AMI SHOR, D., BLANK, M. & SHOENFELD, Y. (2015). The Mechanisms Behind Helminth's Immunomodulation in Autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 14(2): 98-104.

BEN-AMI SHOR, D., HAREL, M., ELIAKIM, R. & SHOENFELD, Y. (2013). The Hygiene Theory Harnessing Helminths and Their Ova to Treat Autoimmunity. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 45(2): 211-216.

BHATTACHARYA, P., DEY, R., DAGUR, P. K., KRUHLAK, M., ISMAIL, N., DEBRABANT, A., JOSHI, A. B., AKUE, A., KUKURUGA, M., TAKEDA, K., SELVAPANDIYAN, A., MCCOY, J. P. JR & NAKHASI, H. L. (2015) Genetically Modified Live Attenuated *Leishmania donovani* Parasites Induce Innate Immunity through Classical Activation of Macrophages That Direct the Th1 Response in Mice. *Infection and Immunity*. 83(10):3800-3815.

Biome Restoration Ltd. [online]. 2018 [cit. 2021-11-02]. Dostupné z: <https://www.biomerestoration.com/>.

BLUESTONE, J. A., HEROLD, K. & EISENBARTH, G. (2010). Genetics, Pathogenesis and Clinical Interventions in Type 1 Diabetes. *Nature*. 464(7293): 1293-300.

BROADHURST, M. J., LEUNG, J. M., LIM, K. C., GIRGIS, N. M., GUNDRU, U. M., FALLON, P. G., PREMENKO-LANIER, M., MCKERROW, J. H., MCCUNE, J. M. & LOKE, P. (2012). Upregulation of Retinal Dehydrogenase 2 in Alternatively Activated Macrophages during Retinoid-Dependent Type-2 Immunity to Helminth Infection in Mice. *PLoS Pathogens*. 8(8): e1002883

CAPLAZI, P., BACA, M., BARCK, K., CARANO, R. A., DEVOSS, J., LEE, W. P., BOLON, B. & DIEHL, L. (2015). Mouse Models of Rheumatoid Arthritis. *Veterinary Pathology*. 52(5): 819-826.

CARTY, E. & RAMPTON, D.S. (2003). Evaluation of New Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 56(4): 351-361.

CASCÃO, R., ROSÁRIO, H. S., SOUTO-CARNEIRO, M. M. & FONSECA, J. E. (2010). Neutrophils in Rheumatoid Arthritis: More Than Simple Final Effectors. *Autoimmunity Reviews*. 9(8): 531-535.

CASHEN, K. & PETERSEN, T. (2019). Diabetic Ketoacidosis. *Pediatrics in Review*. 40(8): 412-420.

CLEVERS, H. C. & BEVINS, C. L. (2013). Paneth Cells: Maestros of the Small Intestinal Crypts. *Annual Review of Physiology*. 75: 289-311.

- CNOP, M., WELSH, N., JONAS, J. C., JÖRNS, A., LENZEN, S. & EIZIRIK, D. L. (2005). Mechanisms of Pancreatic Beta-cell Death in Type 1 and Type 2 Diabetes: Many Differences, Few Similarities. *Diabetes*. 54(2): 97-107.
- COLAFRANCESCO, S., AGMON-LEVIN, N., PERRICONE, C. & SHOENFELD, Y. (2013). Unraveling the Soul of Autoimmune Diseases: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment Adding Dowels of the Puzzle. *Immunologic Research*. 56:200-205.
- COOPER, P. J. (2009). Interactions Between Helminth Parasites and Allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 9(1): 29-37.
- CORREALE, J. & FAREZ, M. (2007). Association Between Parasite Infection and Immune Responses in Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*. 61(2): 97-108.
- CORREALE, J. & FAREZ, M. F. (2011). The Impact of Parasite Infections on the Course of Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*. 233(1-2): 6-11.
- CORREALE, J., FAREZ, M. & RAZZITTE, G. (2008). Helminth Infections Associated with Multiple Sclerosis Induce Regulatory B Cells. *Annals of Neurology*. 64(2): 187-199.
- CORREALE, J., GAITÁN, M. I., YSRRAELIT, M. C. & FIOL, M. P. (2017). Progressive Multiple Sclerosis: From Pathogenic Mechanisms to Treatment. *Brain: Journal of Neurology*. 140(3): 527-546.
- CROESE, J., O'NEIL, J., MASSON, J., COOKE, S., MELROSE, W., PRITCHARD, D. & SPEARE, R. (2006). A Proof of Concept Study Establishing *Necator americanus* in Crohn's Patients and Reservoir Donors. *Gut*. 55(1): 136-137.
- CROSS, M., SMITH, E., HOY, D., CARMONA, L., WOLFE, F., VOS, T., WILLIAMS, B., GABRIEL, S., LASSERE, M., JOHNS, N., BUCHBINDER, R., WOOLF, A. & MARCH, L. (2014). The Global Burden of Rheumatoid Arthritis: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 Study. *Annals of the Rheumatic Disease*. 73(7): 1316-22.
- DEANE, K. D., DEMORUELLE, M. K., KELMENSEN, L. B., KUHN, K. A., NORRIS, J. M. & HOLERS, V. M. (2017). Genetic and Environmental Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*. 31(1): 3-18.
- DERKSEN, V. F. A. M., HUIZINGA, T. W. J. & VAN DER WOUDE, D. (2017). The Role of Autoantibodies in the Pathophysiology of Rheumatoid Arthritis. *Seminars in Immunopathology*. 39(4): 437-446.
- DEVENDRA, D. & EISENBARTH, G. S. (2003). 17. Immunologic Endocrine Disorders. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 111(2): 624-636.
- DIMEGLIO, L. A., EVANS-MOLINA, C. & ORAM, R. A. (2018) Type 1 Diabetes. *Lancet*. 391 (10138):2449-2462.
- DOSHI, A. & CHATAWAY, J. (2016). Multiple Sclerosis, a Treatable Disease. *Clinical Medicine (London, England)*. 16(6): 53-59.

- DOUGADOS, M., ALETAHA, D. & VAN RIEL, P. (2007). Disease Activity Measures for Rheumatoid Arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 25(46): 22-29.
- EIZIRIK, D. L. & MANDRUP-POULSEN, T. (2001). A Choice of Death--the Signal-Transduction of Immune-Mediated Beta-Cell Apoptosis. *Diabetologia*. 44(12): 2115-33.
- ELLIOTT, D. E. & WEINSTOCK, J. V. (2009). Helminthic Therapy: Using Worms to Treat Immune-Mediated Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 666: 157-166.
- ELLIOTT, D. E., LI, J., BLUM, A., METWALI, A., QADIR, K., URBAN, J. F. JR & WEINSTOCK, J. V. (2003). Exposure to *Schistosoma* Eggs Protects Mice from TNBS-Induced Colitis. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 284(3): G385-391.
- ELLIOTT, D. E., METWALI, A., LEUNG, J., SETIAWAN, T., BLUM, A. M., INCE, M. N., BAZZONE, L. E., STADECKER, M. J., URBAN, J. F. JR & WEINSTOCK, J. V. (2008). Colonization with *Heligmosomoides polygyrus* Suppresses Mucosal IL-17 Production. *Journal of Immunology*. 181(4): 2414-2419.
- ELLIOTT, D. E., SIDDIQUE, S. S. & WEINSTOCK, J. V. (2014). Innate Immunity in Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. 12(5): 749-755.
- EYERICH, S., EYERICH, K., CAVANI, A. & SCHMIDT-WEBER, C. (2010). IL-17 and IL-22: Siblings, Not Twins. *Trends in Immunology*. 31(9): 354-361.
- FAZ-LÓPEZ, B., MORALES-MONTOR, J. & TERRAZAS, L. I. (2016). Role of Macrophages in the Repair Process during the Tissue Migrating and Resident Helminth Infections. *BioMed Research International*. 2016: 8634603.
- FEARON, D. T. & LOCKSLEY, R. M. (1996). The Instructive Role of Innate Immunity in the Acquired Immune response. *Science*. 272(5258): 50-53.
- FITZSIMMONS, C. M., FALCONE, F. H. & DUNNE, D. W. (2014). Helminth Allergens, Parasite-Specific IgE, and Its Protective Role in Human Immunity. *Frontiers in Immunology*. 5: 61.
- FLEMING, J. O. & WEINSTOCK, J. V. (2015). Clinical Trials of Helminth Therapy in Autoimmune Diseases: Rationale and Findings. *Parasite Immunology*. 37(6): 277-292.
- FLEMING, J. O., ISAAK, A., LEE, J. E., LUZZIO, C. C., CARRITHERS, M. D., COOK, T. D., FIELD, A. S., BOLAND, J. & FABRY, Z. (2011). Probiotic Helminth Administration in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: a Phase 1 Study. *Multiple Sclerosis*. 17(6): 743-754.
- FUSS, I. L., NEURATH, M., BOIRIVANT, M., KLEIN, J. S., DE LA MOTTE, C., STRONG, S. A., FIOCCHI, C. & STROBER, W. (1996). Disparate CD4+ Lamina Propria (LP) Lymphokine Secretion Profiles in Inflammatory Bowel Disease. Crohn's Disease LP Cells Manifest Increased Secretion of IFN-gamma, Whereas Ulcerative Colitis LP Cells Manifest Increased Secretion of IL-5. *Journal of Immunology*. 157(3): 1261-1270.

GARG, N. & SMITH, T. W. (2015). An Update on Immunopathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Multiple Sclerosis. *Brain and Behavior*. 5(9): e00362.

GAZZINELLI-GUIMARAES, P. H. & NUTMAN, T. B. (2018). Helminth Parasites and Immune Regulation. *F1000Research*. 7: 1685.

GEBRESELASSIE, N. G., MOORHEAD, A. R., FABRE, V., GAGLIARDO, L. F., LEE, N. A., LEE, J. J. & APPLETON, J. A. (2012). Eosinophils Preserve Parasitic Nematode Larvae by Regulating Local Immunity. *Journal of Immunology*. 188(1): 417-425.

GERBE, F., SIDOT, E., SMYTH, D. J., OHMOTO, M., MATSUMOTO, I., DARDALHON, V., CESSERES, P., GARNIER, L., POUZOLLES, M., BRULIN, B., BRUSCHI, M., HARCUS, Y., ZIMMERMANN, V. S., TAYLOR, N., MAIZELS, R. M. & JAY, P. (2016). Intestinal Epithelial Tuft Cells Initiate Type 2 Mucosal Immunity to Helminth Parasites. *Nature*. 529(7585): 226-230.

GERMANN, T., BONGARTZ, M., DLUGONSKA, H., HESS, H., SCHMITT, E., KOLBE, L., KÖLSCH, E., PODLASKI, F. J., GATELY, M. K. & RÜDE, E. (1995). Interleukin-12 Profoundly Up-Regulates the Synthesis of Antigen-Specific Complement-Fixing IgG2a, IgG2b and IgG3 Antibody Subclasses In Vivo. *European Journal of Immunology*. 25(3): 823-829.

GIANFRANCESCO, M. A., TRUPIN, L., SHIBOSKI, S., VAN DER LAAN, M., GRAF, J., IMBODEN, J., YAZDANY, J. & SCHMAJUK, G. (2019). Smoking Is Associated with Higher Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Study Controlling for Time-varying Covariates. *The Journal of Rheumatology*. 46(4): 370-375.

GIANNINI, D., ANTONUCCI, M., PETRELLI, F., BILIA, S., ALUNNO, A. & PUXEDDU, I. (2020). One Year in Review 2020: Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 38(3): 387-397.

GILLESPIE, K. M. (2006). Type 1 Diabetes: Pathogenesis and Prevention. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 175(2): 165-170.

GINSBERG-FELLNER, F., WITT, M. E., FEDUN, B., TAUB, F., DOBERSEN, M. J., MCEVOY, R. C., COOPER, L. Z., NOTKINS, A. L. & RUBINSTEIN, P. (1985). Diabetes Mellitus and Autoimmunity in Patients with the Congenital Rubella Syndrome. *Reviews of Infectious Diseases*. 7(1): 170-176.

GRAINGER, J. R., SMITH, K. A., HEWITSON, J. P., MCSORLEY, H. J., HARCUS, Y., FILBEY, K. J., FINNEY, C. A., GREENWOOD, E. J., KNOX, D. P., WILSON, M. S., BELKAID, Y., RUDENSKY, A. Y. & MAIZELS, R. M. (2010). Helminth Secretions Induce de Novo T cell Foxp3 Expression and Regulatory Function Through the TGF- β Pathway. *The Journal of Experimental Medicine*. 207(11): 2331-2341.

GRENCIS, R. K. (1997). Th2-Mediated Host Protective Immunity to Intestinal Nematode Infections. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B Biological Sciences*. 352(1359): 1377-1384.

- GRENCIS, R. K. (2015). Immunity to Helminths: Resistance, Regulation, and Susceptibility to Gastrointestinal Nematodes. *Annual Review of Immunology*. 33: 201-225.
- GROSS, M., SALAME, T. M. & JUNG, S. (2015). Guardians of the Gut – Murine Intestinal Macrophages and Dendritic Cells. *Frontiers in Immunology*. 6: 254.
- GUAN, Q. (2019). A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Immunology Research*. 1-16.
- Gut Happy [online]. [cit. 2022-04-04]. Dostupné z: <https://www.guthappy.com.au/>.
- HALLER, D. & HÖRMANNSPERGER, G. (2015). Die Interaktion zwischen Darmbakterien und Mensch als zentraler Faktor für die Darmgesundheit. *Bundesgesundheitsbl.* 58: 159-165.
- HANDEL, A. E., WILLIAMSON, A. J., DISANTO, G., HANDUNNETTHI, L., GIOVANNONI, G. & RAMAGOPALAN, S. V. (2010). An Updated Meta-Analysis of Risk of Multiple Sclerosis Following Infectious Mononucleosis. *PLoS One*. 5(9): e12496.
- HARINGMAN, J. J., GERLAG, D. M., ZWINDERMAN, A. H., SMEETS, T. J., KRAAN, M. C., BAETEN, D., MCINNES, I. B., BRESNIHAN, B. & TAK, P. P. (2005). Synovial Tissue Macrophages: A Sensitive Biomarker for Response to Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Disease*. 64(6): 834-838.
- HARJUTSALO, V., SJÖBERG, L. & TUOMILEHTO, J. (2008). Time Trends in the Incidence of Type 1 Diabetes in Finnish Children: a Cohort Study. *Lancet*. 371(9626): 1777-1782.
- HARNETT, M. M. & HARNETT, W. (2017). Can Parasitic Worms Cure the Modern World's Ills? *Trends in Parasitology*. 33(9):694-705.
- HARNETT, W. & HARNETT, M. M. (2006). Filarial Nematode Secreted Product ES-62 Is an Anti-Inflammatory Agent: Therapeutic Potential of Small Molecule Derivatives and ES-62 Peptide Mimetics. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*. 33(5-6): 511-518.
- HARNETT, W., HARNETT, M. M., LEUNG, B. P., GRACIE, J. A. & MCINNES, I. B. (2004). The Anti-Inflammatory Potential of the Filarial Nematode Secreted Product, ES-62. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 4(5): 553-559.
- HARRIS, N. & GAUSE, W. C. (2011). To B or not to B: B Cells and the Th2-Type Immune Response to Helminths. *Trends in Immunology*. 32(2): 80-88.
- HARTMANN, F. J., KHADEMI, M., ARAM, J., AMMANN, S., KOCKUM, I., CONSTANTINESCU, C., GRAN, B., PIEHL, F., OLSSON, T., CODARRI, L. & BECHER, B. (2014). Multiple Sclerosis-Associated IL2RA Polymorphism Controls GM-CSF Production in Human TH Cells. *Nature Communications*. 5: 5056.

HELMBY, H. (2015). Human Helminth Therapy to Treat Inflammatory Disorders - Where Do We Stand? *BMC Immunology*. 16: 12.

HEMMER, B., ARCHELOS, J. J. & HARTUNG, H. P. (2002). New Concepts in the Immunopathogenesis of Multiple Sclerosis. *Nature Reviews. Neuroscience*. 3(4): 291-301.

HEPWORTH, M. R., MONTICELLI, L. A., FUNG, T. C., ZIEGLER, C. G., GRUNBERG, S., SINHA, R., MANTEGAZZA, A. R., MA, H. L., CRAWFORD, A., ANGELOSANTO, J. M., WHERRY, E. J., KONI, P. A., BUSHMAN, F. D., ELSON, C. O., EBERL, G., ARTIS, D.

& SONNENBERG, G. F. (2013). Innate Lymphoid Cells Regulate CD4⁺ T-Cell Responses to Intestinal Commensal Bacteria. *Nature*. 498(7452): 113-117.

HOFFMANN, F. & MEINL, E. (2014). B Cells in Multiple Sclerosis: Good or Bad Guys?: An Article for 28 May 2014 - World MS Day 2014. *European Journal of Immunology*. 44(5): 1247-1250.

HONEYMAN, M. C., COULSON, B. S., STONE, N. L., GELLERT, S. A., GOLDWATER, P. N., STEELE, C. E., COUPER, J. J., TAIT, B. D., COLMAN, P. G. & HARRISON, L. C. (2000). Association Between Rotavirus Infection and Pancreatic Islet Autoimmunity in Children at Risk of Developing type 1 Diabetes. *Diabetes*. 49(8): 1319-1324.

HOPE, S. V., WIENAND-BARNETT, S., SHEPHERD, M., KING, S. M., FOX, C., KHUNTI, K., ORAM, R. A., KNIGHT, B. A., HATTERSLEY, A. T., JONES, A. G. & SHIELDS, B. M. (2016). Practical Classification Guidelines for Diabetes in Patients Treated with Insulin: a Cross-Sectional Study of the Accuracy of Diabetes Diagnosis. *The British Journal of General Practice*. 66(646): 315-322.

HULME, M. A., WASSERFALL, C. H., ATKINSON, M. A. & BRUSKO, T. M. (2012). Central Role for Interleukin-2 in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 61(1): 14-22.

HUMPHREYS, N. E., WORTHINGTON, J. J., LITTLE, M. C., RICE, E. J. & GRENCIS, R. K. (2004). The Role of CD8⁺ Cells in the Establishment and Maintenance of a *Trichuris muris* Infection. *Parasite Immunology*. 26(4): 187-196.

HWANG, Y. Y. & MCKENZIE, A. N. (2013). Innate Lymphoid Cells in Immunity and Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 785: 9-26.

HYÖTY, H. (2002). Enterovirus Infections and Type 1 Diabetes. *Annals of Medicine*. 34(3): 138-147.

CHEN, F., WU, W., JIN, L., MILLMAN, A., PALMA, M., EL-NACCACHE, D. W., LOTHSTEIN, K. E., DONG, C., EDELBLUM, K. L. & GAUSE, W. C. (2018). B Cells Produce the Tissue-Protective Protein RELM α during Helminth Infection, which Inhibits IL-17 Expression and Limits Emphysema. *Cell Reports*. 25(10): 2775-2783.

CHEN, W. & TEN DIJKE, P. (2016). Immunoregulation by Members of the TGF β Superfamily. *Nature Reviews. Immunology*. 16(12): 723-740.

- CHENG, A.M., JAINT, D., THOMAS, S., WILSON, J. K. & PARKER, W. (2015). Overcoming Evolutionary Mismatch by Self-Treatment with Helminths: Current Practices and Experience. *Journal of Evolutionary Medicine*. 3: 235910.
- ILIC, N., GRUDEN-MOVSESIJAN, A., CVETKOVIC, J., TOMIC, S., VUCEVIC, D. B., ARANZAMENDI, C., COLIC, M., PINELLI, E. & SOFRONIC-MILOSAVLJEVIC, L. (2018). *Trichinella spiralis* Excretory-Secretory Products Induce Tolerogenic Properties in Human Dendritic Cells via Toll-Like Receptors 2 and 4. *Frontiers in Immunology*. 9: 11.
- ILONEN, J., LEMPAINEN, J. & VEIJOLA, R. (2019). The Heterogeneous Pathogenesis of Type 1 Diabetes Mellitus. *Nature Reviews. Endocrinology*. 15(11): 635-650.
- INFANTE, M., RICORDI, C., SANCHEZ, J., CLARE-SALZLER, M. J., PADILLA, N., FUENMAYOR, V., CHAVEZ, C., ALVAREZ, A., BAIDAL, D., ALEJANDRO, R., CAPRIO, M. & FABBRI, A. (2019). Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 11(9): 2185.
- ISHIKAWA, Y., IKARI, K., HASHIMOTO, M., OHMURA, K., TANAKA, M., ITO, H., TANIGUCHI, A., YAMANAKA, H., MIMORI, T. & TERAOKA, C. (2019). Shared Epitope Defines Distinct Associations of Cigarette Smoking With Levels of Anticitrullinated Protein Antibody and Rheumatoid Factor. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 78(11): 1480-1487.
- JEONG, Y., KIM, J. W., YOU, H. J., PARK, S. J., LEE, J., JU, J. H., PARK, M. S., JIN, H., CHO, M. L., KWON, B., PARK, S. H. & JI, G. E. (2019). Gut Microbial Composition and Function Are Altered in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Medicine*. 8(5): 693-703.
- JIANG, X., FRISSELL, T., ASKLING, J., KARLSON, E. W., KLARESKOG, L., ALFREDSSON, L. & KÄLLBERG, H. (2015). To What Extent Is the Familial Risk of Rheumatoid Arthritis Explained by Established Rheumatoid Arthritis Risk Factors? *Arthritis & Rheumatology*. 67(2): 352-362.
- JOHNSTON, C. J. C., SMYTH, D. J., KODALI, R. B., WHITE, M. P. J., HARCUS, Y., FILBEY, K. J., HEWITSON, J. P., HINCK, C. S., IVENS, A., KEMTER, A. M., KILDEMOES, A. O., LE BIHAN, T., SOARES, D. C., ANDERTON, S. M., BRENN, T., WIGMORE, S. J., WOODCOCK, H. V., CHAMBERS, R. C., HINCK, A. P., MCSORLEY, H. J. & MAIZELS, R. M. (2017). A Structurally Distinct TGF- β Mimic from an Intestinal Helminth Parasite Potently Induces Regulatory T Cells. *Nature Communications*. 8(1): 1741.
- KAHL, J., BRATTIG, N. & LIEBAU, E. (2018). The Untapped Pharmacopeic Potential of Helminths. *Trends in Parasitology*. 34(10): 828-842.
- KARVONEN, M., VIK-KAJANDER, M., MOLTCHANOVA, E., LIBMAN, I., LAPORTE, R. & TUOMILEHTO, J. (2000). Incidence of Childhood Type 1 Diabetes Worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 23(10): 1516-1526.
- KIM, H. J., HANN, H. J., HONG, S. N., KIM, K. H., AHN, I. M., SONG, J. Y., LEE, S. H. & AHN, H. S. (2015). Incidence and Natural Course of Inflammatory Bowel Disease

in Korea, 2006-20012: A Nationwide Population-Based Study. *Inflammatory Bowel Diseases*. 21(3): 623-630.

KIM, Y. S. & HO, S. B. (2010). Intestinal Goblet Cells and Mucins in Health and Disease: Recent Insights and Progress. *Current Gastroenterology Reports*. 12(5): 319-330.

KOIZUMI, M., KING, N., LOBB, R., BENJAMIN, C., PODOLSKY, D. K. (1992). Expression of Vascular Adhesion Molecules in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 103(3): 840-847.

KOSLOWSKI, N., SOMBETZKI, M., LOEBERMANN, M., ENGELMANN, R., GRABOW, N., ÖSTERREICHER, CH., TRAUNER, M., MUELLER-HILKE, B. & REISINGER, E. C. (2017). Single-Sex Infection with Female *Schistosoma mansoni* Cercariae Mitigates Hepatic Fibrosis After Secondary Infection. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 11(5): e0005595.

KOUTROUBAKIS, I., MANOUSOS, O. N., MUEWISSEN, S. G. M., PENA, A. S. (1996). Environmental Risk Factors in Inflammatory Bowel Disease. *Hepato-Gastroenterology*. 43(8): 381-393.

KREIDER, T., ANTHONY, R. M., URBAN, J. F. JR & GAUSE, W. C. (2007). Alternatively Activated Macrophages in Helminth Infections. *Current Opinion in Immunology*. 19(4): 448-453.

KRISTIANSEN, O. P. & MANDRUP-POULSEN, T. (2005). Interleukin-6 and Diabetes: the Good, the Bad, or the Indifferent? *Diabetes*. 54(2): 114-124.

KUCHARZIK, T., MAASER, C., LÜGERING, A., KAGNOFF, M., MAYER, L., TARGAN, S., DOMSCHKE, W. (2006). Recent Understanding of IBD Pathogenesis: Implications for Future Therapies. *Inflammatory Bowel Diseases*. 12(11): 1068-1083.

LAKATOS, L., KISS, L. S., DAVID, G., PANDUR, T., ERDELYI, Z., MESTER, G., BALOGH, M., SZIPOCS, I., MOLAR, C., KOMAROMI, E. & LAKATOS, P. L. (2011). Incidence, Disease Phenotype at Diagnosis, and Early Disease Course in Inflammatory Bowel Diseases in Western Hungary, 2002-2006. *Inflammatory Bowel Diseases*. 17(12): 2558-2565.

LASSMANN, H., VAN HORSSSEN, J. & MAHAD, D. (2012). Progressive Multiple Sclerosis: Pathology and Pathogenesis. *Nature Reviews. Neurology*. 8(11): 647-656.

LEBRE, M. C., JONGBLOED, S. L., TAS, S. W., SMEETS, T. J., MCINNES, I. B. & TAK, P. P. (2008). Rheumatoid Arthritis Synovium Contains Two Subsets of CD83-DC-LAMP – Dendritic Cells with Distinct Cytokine Profiles. *The American Journal of Pathology*. 172(4): 940-50.

LEE, D. M. & WEINBLATT, M. E. (2001). Rheumatoid Arthritis. *Lancet*. 358(9285): 903-911.

- LEIBOWITZ, U., ANTONOVSKY, A., MEDAILE, J.M., SMITH, H. A., HALPERN, L. & AL-TER, M. (1966) Epidemiological Study of Multiple Sclerosis in Israel. II. Multiple Sclerosis and Level of Sanitation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 29: 60-68.
- LEMUS, H. N., WARRINGTON, A. E. & RODRIGUEZ, M. (2018). Multiple Sclerosis: Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. *Neurologic Clinics*. 36(1): 1-11.
- LEONARDI-BEE, J., PRITCHARD, D. & BRITTON, J. (2006). Asthma and Current Intestinal Parasite Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 174(5): 514-523.
- LERAY, E., MOREAU, T., FROMONT, A. & EDAN, G. (2016). Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Revue Neurologique (Paris)*. 172(1): 3-13.
- LERNER, A. & MATTHIAS, T. (2015). Changes in Intestinal Tight Junction Permeability Associated with Industrial Food Additives Explain the Rising Incidence of Autoimmune Disease. *Autoimmunity Reviews*. 14: 479-489
- LERNER, A., JEREMIAS, P. & MATTHIAS, T. (2015). The World Incidence and Prevalence of Autoimmune Diseases is Increasing. *International Journal of Celiac Disease*. 3 (4): 151-155.
- LIU, C., LU, L., ZHANG, L., LUO, R., SYLVIA, S., MEDINA, A., ROZELLE, S., SMITH, D. S., CHEN, Y. & ZHU, T. (2017). Effect of Deworming on Indices of Health, Cognition, and Education Among Schoolchildren in Rural China: A Cluster-Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 96(6): 1478-1489.
- LIU, J., MOREY, R. A., WILSON, J. K. & PARKER, W. (2017). Practices and Outcomes of Self-Treatment with Helminths Based on Physicians' Observations. *Journal of Helminthology*. 91(3): 267-277.
- LOWRY, C. A., SMITH, D. G., SIEBLER, P. H., SCHMIDT, D., STAMPER, C. E., HASSELL, J. E. JR, YAMASHITA, P. S., FOX, J. H., REBER, S. O., BRENNER, L. A., HOISINGTON, A. J., POSTOLACHE, T. T., KINNEY, K. A., MARCIANI, D., HERNANDEZ, M., HEMMINGS, S. M., MALAN-MULLER, S., WRIGHT, K. P., KNIGHT, R., RAISON, C. L. & ROOK GA. (2016). The Microbiota, Immunoregulation, and Mental Health: Implications for Public Health. *Current Environmental Health Reports*. 3(3): 270-286.
- LUBLIN, F. D., REINGOLD, S. C., COHEN, J. A., CUTTER, G. R., SØRENSEN, P. S., THOMPSON, A. J., WOLINSKY, J. S., BALCER, L. J., BANWELL, B., BARKHOF, F., BEBO, B. J. R., CALABRESI, P. A., CLANET, M., COMI, G., FOX, R. J., FREEDMAN, M. S., GOODMAN, A. D., INGLESE, M., KAPPOS, L., KIESEIER, B. C., LINCOLN, J. A., LUBETZKI, C., MILLER, A. E., MONTALBAN, X., O'CONNOR, P. W., PETKAU, J., POZZILLI, C., RUDICK, R. A., SORMANI, M. P., STÜVE, O., WAUBANT, E. & POLMAN, C. H. (2014). Defining the Clinical Course of Multiple Sclerosis: The 2013 Revisions. *Neurology*. 83(3): 278-286.

- LUCCHINETTI, C., BRÜCK, W., PARISI, J., SCHEITHAUER, B., RODRIGUEZ, M. & LASSMANN, H. (2000). Heterogeneity of Multiple Sclerosis Lesions: Implications for the Pathogenesis of Demyelination. *Annals of Neurology*. 47(6): 707-717.
- MAGEN, E., BORKOW, G., BENTWICH, Z., MISHAL, J. & SCHARF, S. (2005). Can Worms Defend Our Hearts? Chronic Helminthic Infections May Attenuate the Development of Cardiovascular Diseases. *Medical Hypotheses*. 64(5): 904-909.
- MAHAD, D. H., TRAPP, B. D. & LASSMANN, H. (2015). Pathological Mechanisms in Progressive Multiple Sclerosis. *The Lancet. Neurology*. 14(2): 183-193.
- MAIZELS, R. M. & MCSORLEY, H. J. (2016). Regulation of the Host Immune System by Helminth Parasites. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 138(3): 666-675.
- MAIZELS, R. M., PEARCE, E. J., ARTIS, D., YAZDANBAKHSH, M. & WYNN, T. A. (2009). Regulation of Pathogenesis and Immunity in Helminth Infections. *The Journal of Experimental Medicine*. 206(10): 2059-2066.
- MARTIN, R., SOSPEDRA, M., ROSITO, M. & ENGELHARDT, B. (2016). Current Multiple Sclerosis Treatments Have Improved Our Understanding of MS Autoimmune Pathogenesis. *European Journal of Immunology*. 46(9): 2078-2090.
- MAYER-DAVIS, E. J., LAWRENCE, J. M., DABELEA, D., DIVERS, J., ISOM, S., DOLAN, L., IMPERATORE, G., LINDER, B., MARCOVINA, S., PETTITT, D. J., PIHOKER, C., SAYDAH, S., WAGENKNECHT, L. & SEARCH FOR DIABETES IN YOUTH STUDY (2017). Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Youths, 2002-2012. *The New England Journal of Medicine*. 376(15): 1419-1429.
- MCINNES, I. B. & SCHETT, G. (2011). The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine*. 365(23): 2205-2219.
- MCKAY, D. M., SHUTE, A. & LOPES, F. (2017). Helminths and Intestinal Barrier Function. *Tissue Barriers*. 5(1): e1283385.
- MCLAUGHLIN, L., CLARKE, L., KHALILIDEHKORDI, E., BUTZKUEVEN, H., TAYLOR, B. & BROADLEY, S. A. (2018) Vitamin D for the Treatment of Multiple Sclerosis: a Meta-Analysis. *Journal of Neurology*. 265(12): 2893-2905.
- MEDZHITOV, R. (2009). Approaching the Asymptote: 20 Years Later. *Immunity*. 30(6): 766-775.
- METWALI, A., SETIAWAN, T., BLUM, A. M., URBAN, J., ELLIOTT, D. E., HANG, L. & WEINSTOCK, J. V. (2006). Induction of CD8+ Regulatory T Cells in the Intestine by *Heligmosomoides polygyrus* Infection. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 291(2): G253-259.
- MILLER, A.H., MALETIC, V. & RAISON, C.L. (2009). Inflammation and its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry*. 65: 732-741.

MILO, R. & MILLER, A. (2014). Revised Diagnostic Criteria of Multiple Sclerosis. *Autoimmunity Reviews*. 13(4-5): 518-524.

MIOSSEC, P., KORN, T. & KUCHROO, V. K. (2009). Interleukin-17 and Type 17 Helper T Cells. *The New England Journal of Medicine*. 361(9): 888-898.

MOBASSERI, M., SHIRMOHAMMADI, M., AMIRI, T., VAHED, N., HOSSEINI FARD, H. & GHOJAZADEH, M. (2020). Prevalence and Incidence of Type 1 Diabetes in the World: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Health Promotion Perspectives*. 10(2): 98-115.

MORO, K., YAMADA, T., TANABE, M., TAKEUCHI, T., IKAWA, T., KAWAMOTO, H., FURUSAWA, J., OHTANI, M., FUJII, H. & KOYASU, S. (2010). Innate Production of T(H)2 Cytokines by Adipose Tissue-Associated c-Kit(+) Sca-1(+) Lymphoid Cells. *Nature*. 463(7280): 540-544.

MOSCONI, I., DUBEY, L. K., VOLPE, B., ESSER-VON BIEREN, J., ZAISS, M. M., LEBON, L., MASSACAND, J. C. & HARRIS, N. L. (2015). Parasite Proximity Drives the Expansion of Regulatory T Cells in Peyer's Patches Following Intestinal Helminth Infection. *Infection and Immunity*. 83(9):3657-3665.

MOSER, T., AKGÜN, K., PROSCHMANN, U., SELLNER, J. & ZIEMSEN, T. (2020). The Role of Th17 Cells in Multiple Sclerosis: Therapeutic Implications. *Autoimmunity Reviews*. 19(10): 102647.

MUNDER, M. (2009). Arginase: an Emerging Key Player in the Mammalian Immune System. *British Journal of Pharmacology*. 158(3): 638-651.

MUNGER, K. L., ZHANG, S. M., O'REILLY, E., HERNÁN, M. A., OLEK, M. J., WILLETT, W. C. & ASCHERIO, A. (2004). Vitamin D Intake and Incidence of Multiple Sclerosis. *Neurology*. 62(1): 60-65.

MUSSELMAN, D.L., LAWSON, D. H., GUMNICK, J. F., MANATUNGA, A.K., PENNA, S., GOODKIN, R.S., GREINER, K., NEMEROFF, C.B. & MILLER, A.H. (2001). Paroxetine for the Prevention of Depression Induced by High-dose Interferon Alfa. *The New England Journal of Medicine*. 344: 961-966.

MYASOEDOVA, E., CROWSON, C. S., KREMERS, H. M., THERNEAU, T. M. & GABRIEL, S. E. (2010). Is the Incidence of Rheumatoid Arthritis Rising?: Results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis and Rheumatism*. 62(6): 1576-1582.

NASCIMENTO SANTOS, L., CARVALHO PACHECO, L. G., SILVA PINHEIRO, C. & ALCANTARA-NEVES, N. M. (2017). Recombinant Proteins of Helminths With Immunoregulatory Properties and Their Possible Therapeutic Use. *Acta Tropica*. 166: 202-211.

NG, S. C., SHI, H. Y., HAMIDI, N., UNDERWOOD, F. E., TANG, W., BENCHIMOL, E. I., PANACCIONE, R., GHOSH, S., WU, J. C. Y., CHAN, F. K. L., SUNG, J. J. Y. & KAPLAN, G. G. (2017). Worldwide Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel

Disease in the 21st Century: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Lancet*. 390(10114): 2769-2778.

NG, S. C., TANG, W., CHING, J. Y., WONG, M., CHOW, C. M., HUI, A. J., WONG, T. C., LEUNG, V. K., TSANG, S. W., YU, H. H., LI, M. F., NG, K. K., KAMM, M. A., STUDD, C., BELL, S., LEONG, R., DE SILVA, H. J., KASTURIRANTE, A., MUFEENA, M. N. F., LING, K. L., OOI, C. J., TAN, P. S., ONG, D., GOH, K. L., HILMI, I., PISESPONGSA, P., MANATSATHIT, S., RERKNIMITR, R., ANIWAN, S., WANG, Y. F., OUYANG, Q., ZENG, Z., ZHU, Z., CHEN, M. H., HU, P. J., WU, K., WANG, X., SIMADIBRATA, M., ABDULLAH, M., WU, J. C., SUNG, J. J. Y., CHAN, F. K. L. & ASIA-PACIFIC CROHN'S AND COLITIS EPIDEMIOLOGIC STUDY (ACCESS) STUDY GROUP. (2013). Incidence and Phenotype of Inflammatory Bowel Disease Based on Results from the Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study. *Gastroenterology*. 145(1): 158-165.

NICHOLAS, R. & RASHID, W. (2013). Multiple Sclerosis. *American Family Physician*. 87(10): 712-714.

NOBLE, J. A. (2015). Immunogenetics of Type 1 Diabetes: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 64: 101-112.

OBATA-NINOMIYA, K., ISHIWATA, K., TSUTSUI, H., NEI, Y., YOSHIKAWA, S., KAWANO, Y., MINEGISHI, Y., OHTA, N., WATANABE, N., KANUKA, H. & KARASUYAMA, H. (2013). The Skin Is an Important Bulwark of Acquired Immunity Against Intestinal Helminths. *The Journal of Experimental Medicine*. 210(12): 2583-2595.

OKADA, H., KUHN, C., FEILLET, H. & BACH, J-F. (2010). The 'Hygiene Hypothesis' for Autoimmune and Allergic Diseases: an Update. *Clinical & Experimental Immunology*. 160: 1-9.

OREJA-GUEVARA, C., RAMOS-CEJUDO, J., AROEIRA, L. S., CHAMORRO, B., DIEZ-TEJEDOR, E. (2012). TH1/TH2 Cytokine Profile in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients Treated with Glatiramer Acetate or Natalizumab. *BMC Neurology*. 12: 95: 1-6.

OSBOURN, M., SOARES, D. C., VACCA, F., COHEN, E. S., SCOTT, I. C., GREGORY, W. F., SMYTH, D. J., TOIVAKKA, M., KEMTER, A. M., LE BIHAN, T., WEAR, M., HOVING, D., FILBEY, K. J., HEWITSON, J. P., HENDERSON, H., GONZÁLEZ-CÍSCAR, A., ERRINGTON, C., VERMEREN, S., ASTIER, A. L., WALLACE, W. A., SCHWARZE, J., IVENS, A. C., MAIZELS, R. M. & MCSORLEY, H. J. (2017). HpARI Protein Secreted by a Helminth Parasite Suppresses Interleukin-33. *Immunity*. 47(4): 739-751.

OSHIRO, T. M., MACEDO, M. S. & MACEDO-SOARES, M. F. (2005). Anti-inflammatory Activity of PAS-1, a Protein Component of *Ascaris suum*. *Inflammation Research*. 54(1): 17-21.

OTÓN, T. & CARMONA, L. (2019). The Epidemiology of Established Rheumatoid Arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 33(5): 101477: 1-10.

PARKER, W., PERKINS, S. E., HARKER, M. & MUEHLENBEIN, M. P. (2012). A Prescription for Clinical Immunology: the Pills Are Available and Ready for Testing. A Review. *Current Medical Research and Opinion*. 28(7):1193-1202.

PARVIAINEN, A., BUT, A., SILJANDER, H., KNIP, M. & FINNISH PEDIATRIC DIABETES REGISTER (2020). Decreased Incidence of Type 1 Diabetes in Young Finnish Children. *Diabetes Care*. 43(12):2953-2958.

PEARCE, E. J. (2007). Worms Tame Mast Cells. *Nature Medicine*. 13(11): 1288-1289.

PEARCE, E. J. & MACDONALD, A. S. (2002). The Immunobiology of Schistosomiasis. *Nature Reviews. Immunology*. 2(7): 499-511.

PELÁEZ-BALLESTAS, I., GRANADOS, Y., QUINTANA, R., LOYOLA-SÁNCHEZ, A., JULIÁN-SANTIAGO, F., ROSILLO, C., GASTELUM-STROZZI, A., ALVAREZ-NEMEGYEI, J., SANTANA, N., SILVESTRE, A., PACHECO-TENA, C., GOÑI, M., GARCÍA-GARCÍA, C., CEDEÑO, L., PONS-ÉSTEL, B. A., LATIN AMERICAN STUDY GROUP OF RHEUMATIC DISEASES IN INDIGENOUS PEOPLES (GLADERPO) (2018). Epidemiology and Socioeconomic Impact of The Rheumatic Diseases on Indigenous People: An Invisible Syndemic Public Health Problem. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 77(10): 1397-1404.

PELTOLA, H., DAVIDKIN, I., PAUNIO, M., VALLE, M., LEINIKKI, P. & HEINONEN, O. P. (2000). Mumps and Rubella Eliminated from Finland. *JAMA*. 284(20): 2643-2647.

PINEDA, M. A., RODGERS, D. T., AL-RIYAMI, L., HARNETT, W. & HARNETT, M. M. (2014). ES-62 Protects Against Collagen-Induced Arthritis by Resetting Interleukin-22 Toward Resolution of Inflammation in the Joints. *Arthritis & Rheumatology*. 66(6): 1492-503.

PODOLSKY, D. K. (2002). Inflammatory Bowel Disease. *The New England Journal of Medicine*. 347(6): 417-429.

POINAR, G. JR & BOUCOT, A. J. (2006). Evidence of Intestinal Parasites of Dinosaurs. *Parasitology*. 133(2): 245-249.

PRADEU T. (2009). Immune system: "Big Bang" in question. *Science*. 325(5939): 393.

PRITCHARD, D. I. (1993). Immunity to Helminths: Is too Much IgE Parasite – Rather than Host-Protective? *Parasite Immunology*. 15(1): 5-9.

PULLAN, R. D., RHODES, J., GANESH, S., MANI, V., MORRIS, J. S., WILLIAM, G. T., NEWCOMBE, R. G., RUSSELL, M., FEYERABEND, C., THOMAS, G. & SAWE, U. (1994). Transdermal Nicotine for Active Ulcerative Colitis. *The New England Journal of Medicine*. 330: 811-815.

QIN, Y., DUQUETTE, P., ZHANG, Y., TALBOT, P., POOLE, R. & ANTEL, J. (1998). Clonal Expansion and Somatic Hypermutation of V(H) Genes of B Cells from Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *The Journal of Clinical Investigation*. 102(5): 1045-1050.

QSIM, M., ASHFAQ, U. A., YOUSAF, M. Z., MASOUD, M. S., RASUL, I., NOOR, N. & HUSSAIN, A. (2017). Genetically Modified *Aedes aegypti* to Control Dengue: A Review. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*. 27(4): 331-340.

RAJAMANICKAM, A., MUNISANKAR, S., THIRUVENGADAM, K., MENON, P. A., DOLLA, C., NUTMAN, T. B. & BABU, S. (2020). Impact of Helminth Infection on Metabolic and Immune Homeostasis in Non-diabetic Obesity. *Frontiers in Immunology*. 11: 2195.

RAMPTON, D. S. & SHANAHAN F. (2021). Fast Facts: Inflammatory Bowel Disease: Translating the Science into Compassionate IBD Care. 6. *Karger Medical and Scientific Publishers*, s. 10-15. ISBN 978-3-318-06655-5.

REED, E., HEDSTRÖM, A. K, HANSSON, M., MATHSSON-ALM, L., BRYNEDAL, B., SAEVARSDOTTIR, S., CORNILLET, M., JAKOBSSON, P. J., HOLMDAHL, R., SKRINER, K., SERRE, G., ALFREDSSON, L., RÖNNELID, J. & LUNDBERG, K. (2020). Presence of Autoantibodies in "Seronegative" Rheumatoid Arthritis Associates With Classical Risk Factors and High Disease Activity. *Arthritis Research & Therapy*. 22(1):170: 1-11.

ROOK, G. A. W. (2012). Hygiene Hypothesis and Autoimmune Diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 42: 5-15.

ROOK, G. A., LOWRY, C. A. & RAISON, C. L. (2015). Hygiene and Other Early Childhood Influences on the Subsequent Function of the Immune System. *Brain Research*. 1617: 47-62.

ROOK, G. A., RAISON, C. L. & LOWRY, C. A. (2014). Microbiota, Immunoregulatory Old Friends and Psychiatric Disorders. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 817: 319-356.

RYAN, S. M., EICHENBERGER, R. M., RUSCHER, R., GIACOMIN, P. R. & LOUKAS, A. (2020). Harnessing Helminth-Driven Immunoregulation in the Search for Novel Therapeutic Modalities. *PLoS Pathogens*. 16(5): e1008508.

SAKAGUCHI, S. (2000). Regulatory T Cells: Key Controllers of Immunologic Self-Tolerance. *Cell*. 101(5): 455-458.

SAKAGUCHI, S. (2004). Naturally Arising CD4⁺ Regulatory T Cells for Immunologic Self-Tolerance and Negative Control of Immune Responses. *Annual Review of Immunology*. 22: 531-562.

SCOTT, D. L., WOLFE, F. & HUIZINGA, T. W. (2010). Rheumatoid Arthritis. *Lancet*. 376(9746): 1094-1108.

SEGURA, M., SU, Z., PICCIRILLO, C. & STEVENSON, M. M. (2007). Impairment of Dendritic Cell Function by Excretory-Secretory Products: A Potential Mechanism for Nematode-Induced Immunosuppression. *European Journal of Immunology*. 37(7): 1887-1904.

SELTER RC, HEMMER B. (2013). Update on Immunopathogenesis and Immunotherapy in Multiple Sclerosis. *ImmunoTargets and Therapy*. 2: 21-30.

SEROR, R., HENRY, J., GUSTO, G., AUBIN, H. J., BOUTRON-RUAULT, M. C. & MARIETTE, X. (2019). Passive Smoking in Childhood Increases the Risk of Developing Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 58(7): 1154-1162.

SEWELL, D., QING, Z., REINKE, E., ELLIOT, D., WEINSTOCK, J., SANDOR, M. & FABRY, Z. (2003). Immunomodulation of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Helminth Ova Immunization. *International Immunology*. 15(1): 59-69.

SHAN, M., GENTILE, M., YEISER, J.R., WALLAND, A. C., BORNSTEIN, V. U., CHEN, K., HE, B., CASSIS, L., BIGAS, A., COLS, M., COMERMA, L., HUANG, B., BLANDER, J. M., XIONG, H., MAYER, L., BERIN, C., AUGENLICHT, L. H., VELCICH, A. & CERUTTI, A. (2013). Mucus Enhances Gut Homeostasis and Oral Tolerance by Delivering Immunoregulatory Signals. *Science*. 342(6157): 447-453.

SHAO, S., HE, F., YANG, Y., YUAN, G., ZHANG, M. & YU, X. (2012). Th17 Cells in Type 1 Diabetes. *Cellular Immunology*. 280(1): 16-21.

SHIVANANDA, S., LENNARD-JONES, J., LOGAN, R., FEAR, N., PRICE, A., CARPENTER, L. & VAN BLANKENSTEIN, M. (1996). Incidence of Inflammatory Bowel Disease Across Europe: Is There a Difference Between North and South? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 39(5): 690-697.

SHIVASHANKAR, R., TREMANIE, W. J., HARMSSEN, W. S., LOFTUS, E. V. J. (2017). Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 15(6): 857-863.

SCHWARTZ, C., TURQUETI-NEVES, A., HARTMANN, S., YU, P., NIMMERJAHN, F. & VOEHRINGER, D. (2014). Basophil-Mediated Protection Against Gastrointestinal Helminths Requires IgE-Induced Cytokine Secretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 111(48): 5169-5177.

SILMAN, A. J. & PEARSON, J. E. (2002). Epidemiology and Genetics of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Research*. 4(3): S265-272.

SKYLER, J. S., BAKRIS, G. L., BONIFACIO, E., DARSOW, T., ECKEL, R. H., GROOP, L., GROOP, P. H., HANDELSMAN, Y., INSEL, R. A., MATHIEU, C., MCELVAINE, A. T., PALMER, J. P., PUGLIESE, A., SCHATZ, D. A., SOSENKO, J. M., WILDING, J. P. & RATNER, R. E. (2017). Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 66(2): 241-255.

SMALLWOOD, T. B., GIACOMIN, P. R., LOUKAS, A., MULVENNA, J. P., CLARK, R. J. & MILES, J. J. (2017). Helminth Immunomodulation in Autoimmune Disease. *Frontiers in Immunology*. 8: 453.

SMITH, S.E., LI, J., GARBETT, K., MIRNICS, K. & PATTERSON, P.H. (2007). Maternal Immune Activation Alters Fetal Brain Development Through Interleukin-6. *Journal of Neuroscience*. 27: 10695-10702.

SMOLEN, J. S., ALETAHA, D. & MCINNES, I. B. (2016). Rheumatoid Arthritis. *Lancet*. 388(10055): 2023-2038.

SOBOTKOVÁ, K., PARKER, W., LEVÁ, J., RŮŽKOVÁ, J., LUKEŠ, J. & JIRKŮ POMAJBÍKOVÁ, K. (2019). Helminth Therapy - From the Parasite Perspective. *Trends in Parasitology*. 35(7): 501-515.

SPITS, H., ARTIS, D., COLONNA, M., DIEFENBACH, A., DI SANTO, J. P., EBERL, G., KOYASU, S., LOCKSLEY, R. M., MCKENZIE, A. N., MEBIUS, R. E., POWRIE, F. & VIVIER, E. (2013). Innate Lymphoid Cells – A Proposal for Uniform Nomenclature. *Nature Reviews. Immunology*. 13(2): 145-149.

STRACHAN, D.P. (1989). Hay Fever, Hygiene, and Household Size. *British Medical Journal*. 299: 1259-1260.

SU, C. W., CHEN, C. Y., JIAO, L., LONG, S. R., MAO, T., JI, Q., O'DONNELL, S., STANTON, C., ZHENG, S., WALKER, W. A., CHERAYIL, B. J. & SHI, H. N. (2020). Helminth-Induced and Th2-Dependent Alterations of the Gut Microbiota Attenuate Obesity Caused by High-Fat Diet. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 10(4):763-778.

SUMMERS, R. W., ELLIOTT, D. E., QADIR, K., URBAN, J. F. JR, THOMPSON, R. & WEINSTOCK, J. V. (2003). *Trichuris suis* seems to Be Safe and Possibly Effective in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 98(9): 2034-2041.

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(4): 825-832.

SWIATCZAK B. (2014). Immune Balance: the Development of the Idea and Its Applications. *Journal of History of Biology*. 47(3): 411-442.

Symbio. [online]. 2022 [cit. 2022-04-04]. Dostupné z: <http://www.symbio.com/>.

Tanawisa Company [online]. 2017 [cit. 2022-04-04]. Dostupné z: <https://www.tanawisa.com/>.

TANG, C. L., GAO, Y. R., WANG, L. X., ZHU, Y. W., PAN, Q., ZHANG, R. H. & XIONG, Y. (2019). Role of Regulatory T cells in Schistosoma-Mediated Protection Against Type 1 Diabetes. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 491: 110434

TAYLOR, B. C., ZAPH, C., TROY, A. E., DU, Y., GUILD, K. J., COMEAU, M. R. & ARTIS, D. (2009). TSLP Regulates Intestinal Immunity and Inflammation in Mouse Models of Helminth Infection and Colitis. *The Journal of Experimental Medicine*. 206(3): 655-667.

- VAN BEERS-TAS, M. H., TURK, S. A. & VAN SCHAARDENBURG, D. (2015). How Does Established Rheumatoid Arthritis Develop, and Are There Possibilities for Prevention? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 29(4-5): 527-42.
- VAN DER VLUGT, L. E., LABUDA, L. A., OZIR-FAZALALIKHAN, A., LIEVERS, E., GLOUDEMANS, A. K., LIU, K. Y., BARR, T. A., SPARWASSER, T., BOON, L., NGOA, U. A., FEUGAP, E. N., ADEGNIKA, A. A., KREMSNER, P. G., GRAY, D., YAZDANBAKHSH, M. & SMITS, H. H. (2012). Schistosomes Induce Regulatory Features in Human and Mouse CD1d(Hi) B Cells: Inhibition Of Allergic Inflammation by IL-10 and Regulatory T Cells. *PLoS One*. 7(2): e30883.
- VAN DER WOUDE, D. & VAN DER HELM-VAN MIL, A. H. M. (2018). Update on the Epidemiology, Risk Factors, and Disease Outcomes of Rheumatoid Arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 32(2): 174-187.
- VAN KRUININGEN, H. J. & WEST, A. B. (2005) Potential Danger in the Medical use of *Trichuris suis* for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Disease*. 11(5): 515.
- VARYANI, F., FLEMING, J. O. & MAIZELS, R. M. (2017). Helminths in the Gastrointestinal Tract as Modulators of Immunity and Pathology. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 312(6): G537-G549.
- VISKARI, H., LUDVIGSSON, J., UIBO, R., SALUR, L., MARCIULIONYTE, D., HERMANN, R., SOLTESZ, G., FÜCHTENBUSCH, M., ZIEGLER, A. G., KONDRASHOVA, A., ROMANOV, A., KAPLAN, B., LARON, Z., KOSKELA, P., VESIKARI, T., HUHTALA, H., KNIP, M. & HYÖTY, H. (2005). Relationship Between the Incidence of Type 1 Diabetes and Maternal Enterovirus Antibodies: Time Trends and Geographical Variation. *Diabetologia*. 48(7): 1280-1287.
- VOEHRINGER, D. (2011). Basophils in Immune Responses Against Helminths. *Microbes and Infections*. 13(11): 881-887.
- VOEHRINGER, D., SHINKAI, K. & LOCKSLEY, R. M. (2004). Type 2 Immunity Reflects Orchestrated Recruitment of Cells Committed to IL-4 Production. *Immunity*. 20(3): 267-277.
- VOLDGAARD, A., BAGER, P., GARDE, E., ÅKESON, P., LEFFERS, A. M., MADSEN, C. G., KAPEL, C., ROEPSTORFF, A., THAMSBORG, S. M., MELBYE, M., SIEBNER, H., SØNDERGAARD, H. B., SELLEBJERG, F. & SØRENSEN, P. S. (2015). *Trichuris suis* Ova Therapy in Relapsing Multiple Sclerosis Is Safe but without Signals of Beneficial Effect. *Multiple Sclerosis*. 21(13): 1723-1729.
- VON MOLTKE, J., JI, M., LIANG, H. E. & LOCKSLEY, R. M. (2016). Tuft-Cell-Derived IL-25 Regulates an Intestinal ILC2-Epithelial Response Circuit. *Nature*. 529(7585): 221-225.
- VUKMAN, K. V., LALOR, R., ALDRIDGE, A. & O'NEILL, S. M. (2016). Mast Cells: New Therapeutic Target in Helminth Immune Modulation. *Parasite Immunology*. 38(1): 45-52.

- VUKUSIC, S., VAN BOCKSTAEL, V., GOSSELIN, S. & CONFAVREUX, C. (2007). Regional Variations in the Prevalence of Multiple Sclerosis in French Farmers. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 78(7): 707-709.
- WALKER, M. D. & ZUNT, J. R. (2005). Neuroparasitic Infections: Cestodes, Trematodes and Protozoans. *Seminars in neurology*. 25(3): 262–277.
- WALLACE, K. L., ZHENG, L. B., KANAZAWA, Y. & SHIH, D. (2014). Immunopathology of Inflammatory Bowel Disease. *World Journal of Gastroenterology*. 20(1): 6-21.
- WAMMES, L. J., MPAIRWE, H., ELLIOTT, A. M. & YAZDANBAKHS, M. (2014). Helminth Therapy or Elimination: Epidemiological, Immunological, and Clinical Considerations. *The Lancet. Infectious Diseases*. 14(11): 1150-1162.
- WEI, F. C. (2014). Multiple Sclerosis. *Biomedical Journal*. 37(2): 33.
- WESTERLIND, H., RAMANUJAM, R., UVEHAG, D., KUJA-HALKOLA, R., BOMAN, M., BOTTAI, M., LICHTENSTEIN, P. & HILLERT, J. (2014). Modest Familial Risks for Multiple Sclerosis: a Registry-Based Study of the Population of Sweden. *Brain: a Journal of Neurology*. 137(3): 770-778.
- WHELAN, M., HARNETT, M. M., HOUSTON, K. M., PATEL, V., HARNETT, W. & RIGLEY, K. P. (2000). A Filarial Nematode-Secreted Product Signals Dendritic Cells to Acquire a Phenotype that Drives Development of Th2 Cells. *Journal of Immunology*. 164(12): 6453-6460.
- WHITE, M. P. J., MCMANUS, C. M. & MAIZELS, R. M. (2020). Regulatory T-Cells in Helminth Infection: Induction, Function and Therapeutic Potential. *Immunology*. 160(3): 248-260.
- WIEDEMANN, M. & VOEHRINGER, D. (2020). Immunomodulation and Immune Escape Strategies of Gastrointestinal Helminths and *Schistosomes*. *Frontiers in Immunology*. 11: 572865.
- WING EJ, REMINGTON JS. (1977). Cell-Mediated Immunity and Its Role in Resistance to Infection. *The Western Journal of Medicine*. 126(1): 14-31.
- WOLFS, I. M., STÖGER, J. L., GOOSSENS, P., PÖTTGENS, C., GIJBELS, M. J., WIJNANDS, E., VAN DER VORST, E. P., VAN GORP, P., BECKERS, L., ENGEL, D., BIESSEN, E. A., KRAAL, G., VAN DIE, I., DONNERS, M. M. & DE WINTHER, M. P. (2014). Reprogramming Macrophages to an Anti-inflammatory Phenotype by Helminth Antigens Reduces Murine Atherosclerosis. *FASEB Journal*. 28(1): 288-299.
- WOOD, J. D. (1993). Neuro-Immunophysiology of Colon Function. *Pharmacology*. 47(1): 7-13.
- XU, Y. & CHEN, G. (2015). Mast Cell and Autoimmune Diseases. *Mediators of Inflammation*. 2015: 246126.

- YAMAMOTO, S. & MA, X. (2009). Role of NOD2 in the Development of Crohn's Disease. *Microbes and Infection*. 11(12): 912-918.
- YAMOUT, B. I. & ALROUGHANI, R. (2018). Multiple Sclerosis. *Seminars in Neurology*. 38(2): 212-225.
- YANG, S-K., YUN, S., KIM, J-H., PARK, J. Y., KIM, H. Y., KIM, Y. H., CHANG, D. K., KIM, J. S., SONG, I. S., PARK, J. B., PARK, E. R., KIM, K. J., MOON, G. & YANG, S. H. (2008). Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in the Songpa-Kangdong District, Seoul, Korea, 1986-2005: A KASID Study. *Inflammatory Bowel Disease*. 14(4): 542-549.
- ZACCONE, P. & HALL, S. W. (2012). Helminth Infection and Type 1 Diabetes. *The Review of Diabetic Studies*. 9(4): 272-286.
- ZACCONE, P., BURTON, O., MILLER, N., JONES, F. M., DUNNE, D. W. & COOKE, A. (2009). *Schistosoma mansoni* Egg Antigens Induce Treg That Participate in Diabetes Prevention in NOD Mice. *European Journal of Immunology*. 39(4): 1098-1107.
- ZACCONE, P., FEHÉRVÁRI, Z., JONES, F. M., SIDOBRE, S., KRONENBERG, M., DUNNE, D. W. & COOKE, A. (2003). *Schistosoma mansoni* Antigens Modulate the Activity of the Innate Immune Response and Prevent Onset of Type 1 Diabetes. *European Journal of Immunology*. 33(5): 1439-1449.
- ZAISS, M. M., MASLOWSKI, K. M., MOSCONI, I., GUENAT, N., MARSLAND, B. J. & HARRIS, N. L. (2013). IL-1 β Suppresses Innate IL-25 and IL-33 Production and Maintains helminth Chronicity. *PLoS Pathogens*. 9(8): e1003531.
- ZEN, M., GATTO, M., DOMENEGHETTI, M., PALMA, L., BORELLA, E., IACCARINO, L., PUNZI, L. & DORIA, A. (2013). Clinical Guidelines and Definitions of Autoinflammatory Diseases: Contrasts and Comparisons with Autoimmunity – A Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 45(2): 227-235.
- ZHENG, P., LI, Z. & ZHOU, Z. (2018). Gut Microbiome in Type 1 Diabetes: A Comprehensive Review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 34(7): e3043.
- ZIEGLER, S. F. & ARTIS, D. (2010). Sensing the Outside World: TSLP Regulates Barrier Immunity. *Nature Immunology*. 11(4): 289-293.

10 Seznam použitých zkratek a symbolů

AAMs	Alternativně aktivované makrofágy
AAPA	Protilátky proti acetylovaným peptidům (Anti-acetylated peptide antibodies)
ACPA	Protilátky proti citrulinovaným proteinům (Anti-citrullinated protein antibodies)
Ag	Antigen
Anti-CarP	Protilátky proti karbamylovaným proteinům (Anti-carbamylated proteins antibodies)
Anti-CCP2	Protilátky proti cyklickému citrulinovanému peptidu (Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies)
AP-1	Aktivátor protein-1
APCs	Antigen prezentující buňky (Antigen presenting cells)
Areg	Amfiregulin
ARG-1	Argináza-1
ATF-2	Aktivační transkripční faktor-2 (Activating transcription factor-2)
BDNF	Neurotrofický faktor mozku (Brain derived neurotrophic factor)
Breg	B regulující lymfocyty
CAMs	Klasicky aktivované makrofágy (Classically activated macrophages)
CED	Camurati-Engelmannova nemoc (Camurati-Engelmann disease)
CD	Crohnova choroba (Crohn disease)
CD_	Cluster of differentiation
CIA	Artritida indukovaná kolagenem (Collagen-induced arthritis)
CIS	Klinicky izolovaný syndrom (Clinically isolated syndrome)
CNS	Centrální nervová soustava
CTLA-4	Cytotoxický antigen 4 T lymfocytů (Cytotoxic T-lymfocyte antigen 4)
CTLs	Cytotoxické T lymfocyty
EAE	Experimentální autoimunitní encefalitida
Elk	Protein podobný Ets (Ets-like protein)
ES-62	Exkrečně-sekreční glykoprotein sekretovaný např. <i>A. vitae</i>
ESPs	Exkrečně-sekreční produkty
FhTeg	Povrchový antigen <i>F. hepatica</i> (<i>F. hepaticae</i> tegumental coat antigen)

FIZZ-1	Protein nalezený v zánětlivé zóně 1 (Found in inflammatory zone protein 1)
Foxp3	Forkhead box P3
GADA	Protilátky proti glutamátdekarboxyláze (Glutamic acid decarboxylase antibodies)
GB	Gravesova-Basedowova nemoc
GM-CSF	Faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (Granulocyte macrophage-colony stimulating factor)
Gob5	Vápníkem aktivovaný chloridový kanál pohárkových buněk (Calcium-activated chloride channel in goblet cells)
HDeCs	Helminthy-derivované sloučeniny (Helminth-derived compounds)
HLA	Lidský leukocytový antigen (Human leukocyte antigen)
HpARI	Inhibitor alarmujících molekul produkovaný <i>H. polygyrus</i> (<i>H. polygyrus</i> alarming release inhibitor)
Hp-TGM	Protein podobný TGF- β produkovaný <i>H. polygyrus</i> (<i>H. polygyrus</i> TGF- β Mimic)
HT	Helmintoterapie
ChaFFs	Chitinázy a členové rodiny Fizz (Chitinase and Fizz family members)
IA2	Protilátky proti tyrozin fosfatáze (Islet tyrosine phosphatase 2 antibodies)
IAA	Autoprottilátky proti inzulinu (Insulin autoantibodies)
IBD	Idiopatické střevní záněty = zánětlivá onemocnění střev (Inflammatory Bowel Disease)
IFN-	Interferon
Ig	Imunoglobulin
IGF-1	Inzulinu podobný růstový faktor-1 (Insulin-like growth factor-1)
IKK-	I κ B kináza
IL-	Interleukin
ILCs	Přirozené lymfoidní buňky (Innate lymphoid cells)
iNOS	Inducibilní syntáza oxidu dusnatého (Inducible nitric oxide synthase)
IPEX syndrom	Imunitní dysregulace, polyendokrinopatie, enteropatie, X-vázaný syndrom (Immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked)

IκB	Inhibitor zesilovače genu <i>kappa</i> lehkého polypeptidového genu v B buňkách
LDL	Lipoproteiny s nízkou hustotou (Low density lipoprotein)
MAPK	Mitogenem aktivovaná proteinkináza (Mitogen-activated protein kinase)
MHC	Hlavní histokompatibilní komplex (Major histocompatibility complex)
mRNA	Informační (mediátorová) ribonukleová kyselina (Messenger ribonucleic acid)
Muc5a/c	Mucin 5a a c
MyD88	Primární reakce myeloidní diferenciace 88 (Myeloid differentiation primary response 88)
NEMO	Esenciální modulátor NF-κB (NF-κB essential modulator)
NF-κB	Nukleární faktor aktivovaných B buněk (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
NGF	Nervový růstový faktor (Nerve growth factor)
NK	Přirození zabíječi (Natural killer)
NKT	Přirození zabíječi T lymfocyty (Natural killer T cells)
NLR	Receptor podobný NOD (NOD-like receptor (Nucleotide oligomerisation receptor))
NO	Oxid dusnatý
NOD	Neobézní diabetická myš (Non-obese diabetic)
NOD2	Nukleotid vázající oligomerizační doména 2 (Nucleotide-binding oligomerization domain 2)
PAMPs	Patogen-asociované molekulární vzory (Pathogen-associated molecular patterns)
PAS-1	Protein 1 <i>A. suum</i>
PD-1	Protein programované buněčné smrti (Programmed cell death protein 1)
PPRS	Primárně progresivní forma roztroušené sklerózy
PRR	Receptory pro rozpoznání vzorů (Pattern recognition receptors)
RA	Revmatoidní artritida
RELM_	Resistinu podobné molekuly (Resistin-like molecules)
RF	Revmatoidní faktor
RRRS	Relabující-remitující forma roztroušené sklerózy

RS	Roztroušená skleróza
SEA	Rozpustný antigen vajíček (Soluble egg antigen)
SPRS	Sekundárně progresivní forma roztroušené sklerózy
STAT6	Převodník signálu a aktivátor transkripce 6 (Signal transducer and activator of transcription 6)
T1A	Autoimunitní subtyp diabetu mellitus 1. typu
T1B	Idiopatický subtyp diabetu mellitus 1. typu
T1D	Diabetes mellitus 1. typu (Type 1 diabetes mellitus)
TGF-α	Transformující růstový faktor (Transforming growth factor)
Thα	T pomocné lymfocyty (T helper cells)
TLR	Toll-like receptor
TNBS	Trinitrobenzensulfonová kyselina
Treg	T regulující lymfocyty
TSLP	Thymický stromální lymfopoetin
UC	Ulcerózní kolitida (Ulcerosa colitis)