

## عفونت‌های گرمی و بیماری‌های اتوایمیون

دکتر ناهید جلال‌لو<sup>۱</sup>

### چکیده

امروزه در کشورهای توسعه یافته با وجود کاهش شیوع عفونت‌ها که احتمالاً به دلیل کم شدن مواجهه افراد با میکروارگانیسم‌ها به خصوص در دوران کودکی است (فرضیه بهداشت)، شاهد افزایش استعداد ابتلا به بیماری‌های اتوایمیون و آلرژی هستیم. مطالعات اپیدمیولوژیکی و تجربی زیادی در حمایت از این فرضیه انجام شده است که از این میان گرم‌های انگلی جزء مهمترین عوامل ضد آلرژی و ضد التهابی محسوب می‌شوند. در این مقاله ما برخی از مکانیسم‌های القاء شده توسط گرم‌ها برای سرکوب سیستم ایمنی را بررسی کرده، همچنین مطالعات تجربی را که بر روی عوامل ضد آلرژی و ضد التهابی گرم‌ها در مدل‌های حیوانی انواع مختلف بیماری‌های اتوایمیون صورت گرفته، به طور خلاصه بیان می‌کنیم.

### مقدمه

مالتیپل اسکلروزیس (MS) نیز مشاهده می‌شوند (۲). کاهش عفونت در نتیجه بهبود مراقبت‌های بهداشتی و بهداشت شخصی، کاهش مواجهه با میکروارگانیسم‌ها و محصولات آنها در محیط اطراف به دلیل شهری شدن، منجر به تحریک نامناسب سیستم ایمنی و بیان کنترل نشده پاسخ‌های مولکول‌های التهابی می‌شود که می‌تواند علت افزایش بیماری‌های التهابی را در کشورهای غربی توضیح دهد.

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که عفونت‌های گرمی ریسک ابتلاء به اتوایمیونیتی و آلرژی را کاهش می‌دهند. برای مثال در اوکیناوا ژاپن، بین بیماری اتوایمیون کبد و عفونت استرونیلوئیدس استرکورالیس یک رابطه عکس مشخص شده است (۳). گرم‌های منتقله از راه خاک دارای اثرات مختلفی در شانس ابتلاء به آسم هستند. برای مثال گرم‌های قلابدار ریسک ابتلاء به آسم را کاهش می‌دهد اما آسکاریس افزایش داده و تریکوریس هیچ اثری ندارد (۴). به طور خلاصه می‌توان چنین برداشت نمود: «گرم‌ها مکانیسم‌هایی را القاء می‌نمایند که با تنظیم سیستم ایمنی میزبان، محیط مناسبی برای بقاء خود و میزبان فراهم می‌کنند».

استارخان در سال ۱۹۸۹ «فرضیه بهداشت» را در مقاله‌ای که در آن ادعا شده بود یک رابطه معکوس بین وقوع تب یونجه و تعداد افراد خانوار وجود دارد، مطرح نمود (۱). براساس این فرضیه اختلالات اتوایمیون در نتیجه کاهش مواجهه با میکروارگانیسم‌ها در دوران کودکی هستند. امروزه نه تنها در مورد بیماری اتوایمیون بلکه در مورد بیماری‌های اتوایمیون نیز این مفهوم پذیرفته شده است. هر چند عفونت‌های مزمن گرمی، میکروبی، تک یاخته‌ای و همچنین احتمال کسب روزانه آنها از طریق آب، غذا و انتقال توسط ناقلین در کشورهای در حال توسعه هنوز وجود دارد، اما در قرن بیستم در کشورهای پیشرفته و صنعتی غرب تا حد زیادی کنترل شده است. برعکس، این کشورها با مشکلات مختلفی از قبیل: اپیدمی شدن چاقی، اختلالات قلبی-عروقی، متابولیسمی و افزایش بیماری‌های التهابی مواجه هستند. همچنین آمارهای هشدار دهنده‌ای در آلرژی‌های کودکان (مانند: رینیت، درماتیت اتوایمیون و آسم‌های آلرژیک و غیر آلرژیک)، بیماری التهابی روده (کرون (crohn) و کولیت اولسراتیو)، اختلالات اتوایمیون (دیابت نوع یک T1D و

گرچه اکثر اختلالات اتوایمی آتوپیک (برای مثال، تب یونجه و آسم برونشیال) از دسته بیماری‌های Th<sub>2</sub> هستند، ولی بطور کلی تقسیم بندی بیماری‌های اتوایمیون نسبتاً دشوار است. اثرات کرم‌ها بر روی اتوایمیونیتی و آلرژی در جدول ۱ خلاصه شده است (۴).

با توجه به مدل‌های تجربی مورد بررسی در جدول فوق، کرم‌ها توانسته‌اند تمامی انواع بیماری‌های اتوایمیون (Th<sub>1</sub>, Th<sub>2</sub>, Th<sub>17</sub>) را سرکوب کنند. کرم‌ها با کاهش تنظیم پاسخ‌های ایمنی Th<sub>1</sub> موجب بهبود بیماری ناشی از آن می‌شوند. از آنجا که IL-۴ از تکامل Th<sub>17</sub> جلوگیری می‌کند، بنابراین در حیوانات آلوده به عقونتهای کرمی یا آنتی ژن‌های آنها، پاسخ‌های Th<sub>17</sub> نیز همانند Th<sub>1</sub> می‌توانند سرکوب شوند (۴).

### مکانیسم‌های القاء شده توسط کرم‌ها برای تعدیل پاسخ‌های ایمنی در محافظت علیه بیماری‌های اتوایمیون

هرچند در گذشته اختلالات اتوایمیونیتی بسته به الگوی Tcell تحریک شده و اهمیت نسبی که در پاتوژنز بیماری داشتند، به بیماری‌های Th<sub>1</sub> و Th<sub>2</sub> تقسیم بندی می‌شدند، اخیراً با کشف زیر گروه پاتوژن جدید Tcell، بیماری‌های Th<sub>17</sub> نیز توجه محققان را به خود جلب کرده است. برای مثال مدت‌ها تصور بر این بود که انسفالومیلیت اتوایمیون تجربی (Experimental autoimmune encephalomyelitis = EAE) به عنوان مدل بیماری MS و دیابت نوع یک که در موش‌های NOD (Nonobese diabetic) مطالعه می‌شود، یک بیماری Th<sub>1</sub> هستند، اما امروزه اعتقاد بر این است که احتمال قرارگیری آنها در بیماری‌های Th<sub>17</sub> بیشتر است (۴).

جدول ۱- سرکوب اختلالات اتوایمیون تجربی توسط کرم‌ها

Animal models	Th types	Helminths	Treatment	Proposed suppressive mechanisms		
Collagen-induced arthritis (CIA)	Th <sub>17</sub>	<i>Schistosoma mansoni</i>	Infection	↓IL-۱۷↓, TNF-α↓, IL-۶↓, RANKL↓, Anti-collagen IgG↓		
		<i>Ascaris suum</i>	Worm Ag			
		<i>Acanthocheilonema viteae</i>	Purified Ag (ES-۶۲)	IFN-γ↓, TNFα↓, IL-۶↓, Anti-collagen IgG↓		
Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)	Th <sub>17</sub>	<i>Schistosoma mansoni</i>	Infection	IL-۱۲p۴۰↓, IFNγ↓, TNFα↓, IL-۴↑		
			Egg	IFNγ↓, IL-۴↑, TGFβ↑, IL۱۰↑		
		<i>Schistosoma japonicum</i>	Egg Ag	IFNγ↓, IL-۴↑		
		<i>Fasciola hepatica</i>	Infection	IFNγ↓, IL-۱۷↓, Dependent on TGFβ		
		<i>Trichinella spiralis</i>	Infection			
			Th <sub>1</sub> ?	<i>Schistosoma mansoni</i>	Infection, Eggs	Inhibition of Ab class switch (Anti-insulin IgG↓)
					Egg Ag	Treg
	Th <sub>1</sub> ?	<i>Taenia crassiceps</i>	Infection	AAMø		
Systemic anaphylaxis	Th <sub>2</sub>	<i>Schistosoma mansoni</i>	Infection	IL-۱۰-producing Bcell		
Asthma/Airway hypersensitivity or inflammation	Th <sub>2</sub>	<i>Schistosoma mansoni</i>	Infection (male worm)	IL-۵↓, IL-۱۰↑		
		<i>Schistosoma japonicum</i>	Egg Ag, Eggs	Treg		
		<i>Ascaris suum</i>	Purified Ag (PAS-۱)	IL-۴↓, IL-۵↓, Eotaxin↓, IL-۱۰↑		
			Worm Ag	IL-۴↓, IL-۵↓, Eotaxin↓, IgE↓		

↓: downregulation; ↑: upregulation

بر مبنای تشخیص بالینی یا گزارشات فردی هستند. از آنجا که در تعداد کمی از مطالعات به علائم بالینی تشخیص داده شده توسط پزشک اشاره شده، حتی یک متآنالیز که بر روی یافته‌های منتشر شده صورت گرفت، نتوانست یک ارتباط قاطع بین محافظت کرم‌های انگلی روده‌ای و اشکال مختلف بیماری‌های آلرژیک ارائه دهد. به هر حال فاکتورهای متعددی این ارتباط را تحت تاثیر قرار می‌دهند که باید مورد توجه قرار گیرند (۶):

### ۱- زمان

احتمالاً زمان اولین ابتلاء به عفونت و مدت آن مهم است. هر چند عفونت‌های جدیدتر و یا طولانی مدت (مزمن) در تعدیل بیماری‌های آلرژیک کارآمدتر هستند، اما ممکن است عفونت‌های قدیمی تر و یا تک گیر و گذرا، علائم بالینی آلرژی را افزایش دهند. برای مثال، ابتلاء به کرم‌های منتقله از راه خاک در اوایل طفولیت می‌تواند با تغییر فنوتیپ سیستم ایمنی منجر به سرکوب آتوپی شود در حالی که در مراحل بعدی زندگی، پس از حذف عفونت تغییری ایجاد نمی‌شود. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که ابتلاء مادر در زمان بارداری به عفونت‌های کرمی منتقله از راه خاک، ایمنی نوزاد را تحت تاثیر قرار داده و امکان شروع اثرات ایمنولوژیکی عفونت در دوران جنینی را میسر می‌سازند (۷).

### ۲- شدت

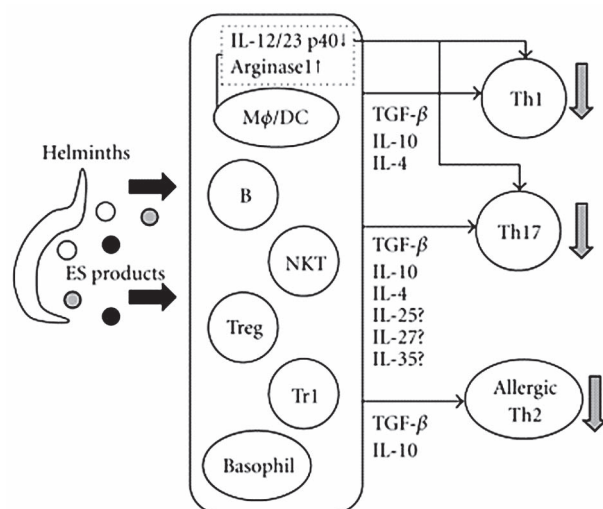
هر چند آلودگی‌های شدید کرمی موجب سرکوب ایمنی می‌شوند اما عفونت‌های خفیف می‌توانند آلرژی را تشدید نمایند. تعداد قابل ملاحظه‌ای از مطالعات نشان داده‌اند در مناطقی که گونه‌های مختلف کرم‌های انگلی فراوانی متوسطی دارند، یک ارتباط معکوس بین عفونت‌های کرمی و اختلالات آلرژیک مشاهده می‌شود. برای مثال گزارش شده که عفونت‌های مزمن کرم‌های روده‌ای (آسکاریس، تریکوریس و کرم‌های قلابدار) در ونزوئلا، گامبیا، اتیوپی، تایوان و اکوادور، در برابر آلرژی محافظت ایجاد کرده است. همچنین در نواحی مانند گابن، برزیل و اندونزی که سایر کرم‌ها (برای مثال شیستوزوماها و فیلرها) اندمیک هستند، بیماری‌های آلرژیک از شیوع پایینی برخوردار است (۸). به نظر می‌رسد در جمعیت‌هایی که شیوع عفونت‌های کرمی روده‌ای پایین بوده و از شدت کمی

مطالعات انجام شده بر روی مدل‌های حیوانی، نشان داده‌اند که کرم‌ها از مکانیسم‌های سرکوب گر ایمنی متعددی برای تعدیل پاسخ‌های ایمنی استفاده می‌کنند. مواد موجود در پیکره کرم‌ها و آنتی ژن‌های دفعی - ترشحی (Excretory-Secretory = ES) آنها توسط سلول‌های ایمنی شناسایی شده و موجب تغییرات وسیعی در این سلول‌ها می‌شوند [برای مثال کاهش تولید IL-۱۲/۲۳p40 از سلول‌های دندریتیک‌ها (DC)، فعال شدن ماکروفاژها، ترشح IL-۱۰ از سلول‌های Bcell، Treg، Tr1 و IL-۴ از سلول‌های بازوفیل] در نتیجه شاهد سرکوب اختلالات ایمنی با کاهش تنظیم زیر گروه‌های T helper (Th۲، Th۱، Th۱۷) (آلرژیک) هستیم (شکل ۱) (۴).

باید توجه داشت که نقش سایتوکاین‌ها در تمایز Th۱۷ در انسان بسیار متفاوت از نقش آن در موش است (۵). بنابراین در آینده برای کاربرد بالینی، باید تغییرات الگوی سایتوکاین‌های وابسته به Th۱۷ نه تنها در مدل‌های حیوانی بلکه در بیماران مبتلا به عفونت‌های کرمی نیز بررسی شوند.

### کرم‌ها و آلرژی

تحقیقات وسیعی در ارتباط با اختلالات آلرژیک و عفونت‌های انگلی در حال انجام هستند. یکی از راه‌های بررسی رابطه بین کرم‌ها و آلرژی، مطالعه پارامترهای عمومی واکنش‌های آلرژیک از قبیل تست‌های پوستی پریک (Prick) با استفاده از آلرژن و پرسشنامه‌ها



شکل ۱- مکانیسم‌های احتمالی تعدیل سیستم ایمنی توسط کرم‌ها و کاهش فعالیت زیر گروه‌های Tcell

می‌رود در انتخاب طبیعی بیماری دیابت نوع یک نقش داشته باشند. مطالعات در مدل‌های موشی دیابت تیپ یک (NOD) نشان داده که برخی عفونت‌ها از بروز بیماری جلوگیری می‌کنند. یکی از عفونت‌هایی که روی آن کار شده است شیستوزومیازیس است. از آنجا که دیابت تیپ یک، بیماری با واسطه Th<sub>1</sub> است، شیستوزوما مانسونی با انحراف پاسخ ایمنی به سمت Th<sub>2</sub> از بروز این اختلال جلوگیری می‌کند. در موش‌های NOD که سن آنها کمتر از ۴ هفته است، تزریق آنتی ژن کامل تخم، آنتی ژن محلول حاصل از تخم (Schistosome egg Antigen = SEA) یا آنتی ژن کرم (Schistosome worm Antigen = SWA) می‌تواند از بروز دیابت تیپ یک جلوگیری کند. چنانچه تزریق تا قبل از ارتشاح سلول‌های لنفوی به پانکراس انجام نشود، موثر واقع نمی‌شود. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که آنتی ژن‌های شیستوزوما فقط در ابتدای دوران بیماری نقش دارند.

شیستوزوما و آنتی ژن‌های آن با اثر روی سلول‌های B و دندریتیک سل‌ها (DC) تولید IL-۱۰ را افزایش داده و هم زمان تولید IL-۱۲ را کاهش می‌دهند، که به نوبه خود منجر به تمایز سلول‌های Th<sub>0</sub> به سلول‌های Treg (T regulatory cell) می‌شود. از طرف دیگر سلول‌های Treg با تولید IL-۱۰ و TGF-β مانع از فعالیت Th<sub>1</sub> و Th<sub>2</sub> می‌شوند (شکل ۲ الف). علاوه بر این شیستوزوما مانسونی قادر به سنتز گلیکواسفنگولیپیدها از قبیل گالاتوزیل سرآمید است. از آنجا که گلیکولیپیدها به سلول‌های NKT در غالب مولکول‌های CD۱d عرضه می‌شوند، در نتیجه فعالیت سلول‌های NKT افزایش یافته و متعاقباً پاسخ‌های Tcell از سمت Th<sub>1</sub> به Th<sub>2</sub> کشیده می‌شود (شکل ۲ ب) (۱۰).

### آرتریت اتوایمیون

آرتریت القاء شده کلاژنی (Collagen-induced arthritis=CIA) یک آرتریت اتوایمیون در موش و رات است که برای مدل‌های آرتریت روماتوئید (RA) مورد استفاده قرار می‌گیرد. گرچه نقش IL۱۲/IFNγ در CIA مورد بحث است، اما یافته‌های اخیر نشان داده‌اند که اثرات کاهشی IFNγ بیش از اثرات افزایشی آن می‌باشد. همچنین IL۱۷/IL۲۳ در پاتوژنز CIA همانند RA مهم است.

مواد دفعی - ترشخی فیبری (ES-۶۲)، عصاره کرم گرد خوکی آسکاریس سوم (CIA, A. suum) را در موش متوقف کرده همچنین

برخوردار هستند، زمینه بروز اختلالات اتوپیک فراهم است (۷). همچنین مسافرانی که به نواحی اندمیک آلوده به شیستوزوما سفر کرده و مبتلا به شیستوزومیازیس حاد شده‌اند، از تب، ائوزینوفیلی و علائم ریوی از قبیل سرفه و کوتاه شدن تنفس رنج می‌برند (۸).

### ۳- ژنتیک میزبان

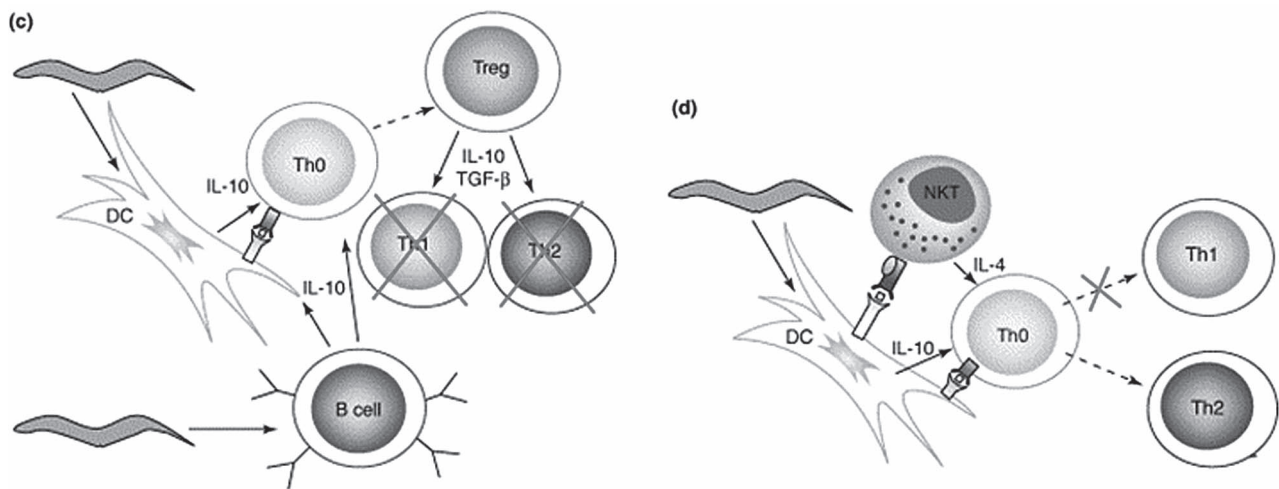
توانایی القاء اختصاصی مکانیسم‌های تنظیمی ایمنی میزبان، تا حدودی با ژنتیک میزبان مرتبط است. افرادی که بطور ژنتیکی به بیماری‌های اتوپیک حساس هستند به کرم‌ها و آلرژن‌ها پاسخ‌های شدیدتری داده و یا ممکن است به عفونت‌های کرمی مقاوم باشند. برای مثال ساکنین قسمت‌های روستایی آفریقا کمتر به آلرژی مبتلا می‌شوند. بنابراین می‌توان گفت، بیماری‌های آلرژیک تحت کنترل ژنتیکی هستند (۹).

### ۴- انگل‌های کرمی مختلف

بررسی‌های متاآنالیز نشان داده‌اند که آلودگی با تریکوریس، کرم‌های قلابدار یا شیستوزوماها عمدتاً موجب منفی شدن واکنش آلرژن‌های تست‌های پوستی می‌شوند. هرچند عفونت با کرم‌های قلابدار شیوع آسم آلرژیک را کاهش داده، عفونت آسکاریس لومبریکوئیدس باعث افزایش شیوع آسم می‌شود. به علاوه گونه‌های کرمی که انسان میزبان نهایی آنها نبوده و بطور مزمن نمی‌توانند در بدن انسان استقرار یابند، مانند توکسوکارا، بیش از اینکه در برابر اختلالات اتوپیک محافظت ایجاد کنند، حتی می‌توانند زمینه ابتلاء به چنین بیماری‌ها را نیز فراهم کنند.

### دیابت نوع یک

دیابت تیپ یک، نوعی بیماری اتوایمیون بوده که در آن سلول‌های سیستم ایمنی، سلول‌های β پانکراس را که ترشح‌کننده انسولین هستند، تخریب می‌کنند. این بیماری در انسان و مدل‌های جوندگان تحت کنترل چندین ژن است. از آنجا که این بیماری خاص جوانان بوده و تا قبل از کشف انسولین در سال ۱۹۲۲ باعث از بین رفتن بیماران می‌شد، انتظار می‌رود افراد حامل ژن‌های مستعد کننده بیماری در جمعیت‌های فعلی وجود نداشته باشند. از آنجا که عفونت‌های کرمی و بیماری سل تا همین اواخر در دوران انقلاب صنعتی در اروپای شمالی صورت اندمیک شیوع داشتند، تصور



شکل ۲- مکانیسم‌های احتمالی پیشگیری از بیماری دیابت نوع یک توسط کرم‌ها

پاتولوژی بیماری اتوایمیون جلوگیری کنند. کرم‌ها سعی بر این دارند تا بستری را برای حداکثر شانس انتقال خود فراهم کنند بدین منظور برای منحرف کردن پاسخ‌های ایمنی میزبان از مکانیسم‌های متعددی استفاده می‌کنند (۱۰).

هرچند نظارت‌ها و مراقبت‌های مختلفی در سیستم ایمنی برای پیشگیری از بروز اتوایمیونیتی وجود دارد، اما افراد مستعد بیماری‌های اتوایمیون، فاقد برخی از این فرآیندهای کنترلی هستند که توسط کرم‌ها بازسازی می‌شوند.

ایمونوتراپی وابسته به کرم‌ها برای پیشگیری از اختلالات ایمنولوژیکی هنوز در مراحل اولیه است. باید توجه داشت که کرم‌ها همیشه اختلالات اتوایمیون/ آلرژیک را سرکوب نمی‌کنند. گزارشات تجربی و اپیدمیولوژیکی وجود دارد که برخی کرم‌ها چنین اختلالاتی را تشدید نیز می‌نمایند (۱۱). علاوه بر توانایی کرم‌ها در تمایز سلول‌های  $Th_0$  به سمت  $Th_2$ ، تا حدی آلرژن‌های موجود در کرم‌ها ممکن است موجب تشدید مکانیسم‌های ازدیاد حساسیت نیز بشوند. برای مثال عصاره آسکاریس با آلرژن‌های مایت‌های حیوانات اهلی واکنش متقاطع داشته به علاوه دارای یک ترکیب آلرژن (APAS-۳) نیز می‌باشد (۱۲). موش آلوده با توکسوکارا کنیس التهاب مسیرهای هوایی آلرژیک را تشدید می‌کند، در حالی که در موش آلوده به کرم قلاب دار (نیپواسترونزیلوس برازیلینسیس) حساسیت مسیرهای هوایی بطور چشم‌گیری کاهش می‌یابد (۱۳). در نتیجه مشاهده می‌شود که تفاوت‌های قابل ملاحظه‌ای حتی در

آلودگی به شیستوزوما مانسونی شدت و تعداد حملات بیماری را کاهش می‌دهند.

نقش پاتولوژیک  $IL-1$  و  $IL-6$  در بیماری CIA و RA اثبات شده و در آلودگی به شیستوزوما مانسونی شاهد توقف کامل بیان ژن  $IL-1\beta$  و  $IL-6$  هستیم. همچنین بیان ژن فعال‌کننده گیرنده لیگاند  $IL-1\beta$  و  $IL-6$  توسط  $IL-1\beta$  (Receptor Activator of NFkB Ligand = RANKL) کاملاً توسط شیستوزوما مانسونی از بین می‌رود. از آنجا که بیان RANKL توسط سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند  $IL-17$  و  $TNF-\alpha$ ،  $IL-1\beta$  القاء شده و پس از تخریب استخوان برای تکامل استئوکلاست ضروری است، می‌توان نتیجه گرفت که آلودگی به شیستوزوما دارای اثرات ضد آرتريت بوده که از تخریب استخوان پیشگیری می‌کند (۴).

## نتیجه‌گیری

تصور می‌شود، کاهش عفونت‌های انسانی به علت پیشرفت بهداشت فردی و عمومی و افزایش استفاده از آنتی بیوتیک‌ها و واکسن‌ها ممکن است دلیل افزایش اتوایمیونیتی در دنیای پیشرفته کنونی باشد. چنانچه چنین فرضیه‌ای تا هر اندازه صادق باشد، می‌توان با مطالعه جزئیات مسیرها و مکانیسم‌هایی که توسط عفونت‌های مختلف برای تحت تاثیر قرار دادن بیماری‌های اتوایمیون استفاده می‌شود در گسترش استراتژی‌های جدید دارویی بهره برد (۱۰). با مطالعه مدل‌های حیوانی بیماری‌های اتوایمیون انسانی، می‌توان نتیجه گرفت که برخی عفونت‌های کرمی می‌توانند از پیشرفت

همانطور که در مدل‌های حیوانی ذکر شده، به نظر می‌رسد عفونت‌های زنده بهتر از تجویز آنتی‌ژن‌های کرمی یا کرم‌های کشته شده دارای اثرات درمانی هستند. شاید با دستکاری ژنی و تخفیف حدت عفونت‌های انگلی بکارگیری بالینی آنها در آینده مفید باشد.

بین نماتودهای مهاجر ریوی نیز وجود دارد. بنابراین انتخاب دقیق کرم‌ها و بیماری‌های هدف درمانی توسط آنها، ضروری بوده و مطالعات بیشتر روی مکانیسم‌های تعدیل ایمنی برای بکارگیری بیشتر در انسان نیاز است.

## References

- 1- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *British Medical Journal*. 1989; 299: 1259-1260.
- 2- Weinstock JV, Elliott DE. Helminth the IBD hygiene hypothesis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 128-133.
- 3- Aoyama H, Hirata T, Sakugawa H, et al. An inverse relationship between autoimmune liver diseases and strongyloides stercoralis infection. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007; 76: 927-976.
- 4- Osada Y, Kanazawa T, Parasitic helminths: New weapons against immunological disorders. *J Biomedicine and Biotechnology*. 2010; Article ID 743758: 1-9.
- 5- Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, Maggi E, and Romagnani S. Type 17 Thelper cells-origins, features and possible roles in rheumatic disease. *Nature Reviews Rheumatology*. 2009; 5: 325-331.
- 6- Cooper PJ. Interactions between helminth parasites and allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009; 9: 29-37.
- 7- Hermelijn HS, Everts B, Franca C, Hartgers, Yazdanbakhsh M. Chronic helminth infections against allergic diseases by active regulatory processes. *Curr Allergy Asthma*. 2010; 10: 3-12.
- 8- Smiths HH, Yazdanbakhsh M. Chronic helminth infections modulate allergen- specific immune responses: protection against development of allergic disorders? *Ann Med*. 2007; 39: 428- 439.
- 9- Moller M, Gravenor MB, Roberts SE, et al. Genetic haplotypes of Th-2 immune signaling link allergy to enhanced protection to parasitic worms. *Hum Mol Genet*. 2007; 16: 1828-1836.
- 10- Cooke A, Zaccane P, Raine T, et al., Infection and autoimmunity: are we winning the war, only to lose the peace? *Trends in Parasitology*. 2004; 20: 316-321.
- 11- Erb KJ. Can helminths or helminth-derived products be used in humans to prevent or treat allergic diseases? *Trends in Immunology*. 2009; 30: 75-82.
- 12- Acevedo N, Sanchez J, Erler A, et al., IgE cross-reactivity between *Ascaris* and domestic mite allergens: the role of tropomyosin changes and the nematode polyprotein ABA-1. *Allergy*. 2009; 64: 1635-1643
- 13- Reece JJ, Siracusa MC, Southard TL, et al., Hookworm-induced persistent changes to the immunological environment of the lung. *Infection and Immunity*. 2008; 76: 3511-3524.