

Worms – friend or foe?

The new “Old Friends’ Hypothesis”

Jan Bureš

2nd Department of Internal Medicine, Charles University in Praha, Faculty of Medicine at Hradec Králové, University Teaching Hospital, Hradec Králové, Czech Republic

Čermáková et al provided us with excellent reviews on helminth infections in humans in two recent issues of the Journal [1,2]. Helminths are divided into two major phyla and all members of each phylum have distinct structural features that separate them from others.

1. *Nematodes* include major intestinal worms and filarial worms (causing lymphatic filariasis).
2. *Platyhelminths* include *Trematodes* (flukes) and *Cestodes* (tapeworms).

Humans and helminths have co-existed throughout the course of our evolution. It has been estimated that more than a billion people worldwide are infected with one or more helminths. These worm infections do not generally lead to mortality. They are however chronic in nature and lead to considerable morbidity [15,16].

Examination of the immunology of helminth infections reveals a number of characteristics that are generally conserved across all species. Helminths interact with both host innate and adoptive immunity to stimulate immune regulatory circuitry and to dampen effector pathways that drive aberrant inflammation. Protective immunity to helminths depends mostly on T lymphocytes. The CD4⁺ subset of T cells plays a major role in generation of the host protective response that expels the worms. In the majority of cases, the immune reactions of the hosts to worm infections are strikingly dominated by Th2 CD4⁺ T lympho-

cytes responses with a significant production of regulatory cytokines (IL-4, IL-5, TGFβ, IL-10), B lymphocytes activation (and production of antibodies in IgE, IgG1 and IgG4 subclasses), mast cell reaction and eosinophil differentiation and recruitment. In addition to stimulating a vigorous Th2 response, helminth infections are also capable of inducing regulatory T lymphocytes (natural Tregs, Tr1 and Th3). They play an important role in maintaining homeostasis under various disease conditions, including autoimmune disease, chronic inflammation, cancer and microbial infections. Th2 immune over-reaction to helminth infection may also have harmful consequences for the host, e.g. in activation of hepatic stellate cells as mediators of fibrosis (resulting in fibro-granulomatous inflammatory organ damage) [4,7,15–17].

Nearly 30 years ago, it was hypothesised that improving living standards, hygienic lifestyles and medical conditions in developed countries are associated with a changed and reduced pattern of exposure to microorganisms, leading to disordered regulation of the immune system, and hence an increase in certain inflammatory disorders. The concept began with allergic disorders (atopy, eczema, bronchial asthma, food allergy) but nowadays it could be extended to include autoimmunity (type 1 diabetes mellitus, autoimmune liver disease, connective tissue disease), inflamma-

tory bowel disease, neurodegenerative and neuroinflammatory disorders (Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease, multiple sclerosis), atherosclerosis, mood disorders (depression associated with raised inflammatory cytokines) and some cancers [9–11].

Helminth-induced Th2 response can attenuate damaging Th1-driven inflammatory responses in the host [15]. Intestinal helminthiasis also promotes a strong Th2-polarising immune T cell response to *Helicobacter pylori* and thus might decrease the risk of gastric cancer later in life [19,20]. The high prevalence of *Helicobacter pylori* and low rate of gastric cancer in Africa and some parts of Asia were called the “African or Asian (Indian) Enigma” and explained merely by the high prevalence of helminth infections. However, some authors doubt this link and point out that other factors like the host’s genetics, dietary and environmental factors might explain this “enigma”. Further studies are needed to solve this controversial issue [5,13].

Incidence of inflammatory bowel disease has steadily increased in developed countries since the 1950’s. It was suggested that with the higher hygiene standards in these countries, people (especially raising children) are less exposed to helminths and this fact modulates development of the immune system and thereby increases the risk of inflammatory bowel disease later in life (IBD hygiene hypothesis) [4,10,11,17,18].

Červi – dávný přítel nebo skrytý nepřítel?

Nová „hypotéza starých přátel“

Jan Bureš

II. interní klinika, LF UK a FN Hradec Králové

Čermáková et al nám v posledních dvou číslech našeho časopisu nabídli skvělé přehledy o infekci helminty u člověka [1,2]. Helminti jsou rozděleni do dvou kmenů, zástupci jednotlivých kmenů mají rozdílné strukturální znaky, které je navzájem rozlišují.

1. Oblovcí (*Nemathelminthes*) zahrnují hlavní intestinální helminty s třídou hlístice (*Nematoda*) a vlasovce (způsobující filariózu).
2. Ploštěncí (*Plathelminthes*) zahrnují motolice (*Trematodes*) a tasemnice (*Cestodes*).

Člověk a helminti spolu koexistují po celou dobu vývoje lidstva. Odhaduje se, že v současné době je celosvětově jedna miliarda lidí infikována jedním nebo více helminty. Infekce helminty všeobecně nezvyšuje zásadnějším způsobem mortalitu, vzhledem k chronickému charakteru onemocnění však vedou k významné morbiditě [15,16].

Imunologická vyšetření u humánních infekcí helminty odhalila řadu charakteristik, které jsou společné pro všechna species. Helminti interagují jak s nespecifickou, tak i specifickou imunitou hostitele, stimulují imunitní regulační systém a tlumí efektorové cesty, které by mediovaly abnormální zánětlivé pochody. Imunitní reakce vůči helmintům je zajišťována především T lymfocyty. CD4+ subset T lymfocytů pravděpodobně hraje rozhodující roli v obranné reakci hostitele k eliminaci helmintů z organismu člověka. Ve

většině případů je dominantní reakcí hostitele na infekci parazity odpověď Th2 CD4+ T lymfocytů, která dále vede ke stimulaci produkce regulačních cytokinů (IL-4, IL-5, TGFbeta, IL-10), aktivaci B lymfocytů (a produkci imunoglobulinů IgE, IgG1 a IgG4 podtříd), reakci žírných buněk a diferenciaci a mobilizaci eozinofilů. Kromě mohutné Th2 odpovědi je infekce helminty schopná indukovat také regulační T lymfocyty (přirozené Treg, Tr1 a Th3). Ty hrají významnou roli v udržování homeostázy při různých chorobných stavech, jako jsou autoimunitní nemoci, chronický zánět, neoplazie a mikrobiální infekce. „Přestřelená“ Th2 imunitní odpověď na infekci helminty ale může mít pro hostitele i škodlivé důsledky, např. v aktivaci hvězdicovitých buněk coby mediátorů fibrogenese (s fibro-granulomatózním zánětlivým poškozením různých orgánů) [4,7,15–17].

Již téměř před 30 lety byla vyslovena hypotéza, že zlepšující se životní úroveň, hygienický životní styl a lékařská péče v rozvinutých zemích je spojena se sníženou expozicí člověka mikroorganismům. To má za následek dysregulaci imunitního systému a zvýšení některých imunitních poruch. Tato koncepce se zpočátku týkala pouze alergických chorob (atopie, ekzém, asthma bronchiale, potravinová alergie), v současné době se však rozšířila a zahrnuje také autoimunitní choroby (diabetes mellitus 1. typu, autoimunitní hepatitidy, systémová

onemocnění pojiva), idiopatické střevní záněty, neurodegenerativní a zánětlivé neurologické nemoci (Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, roztroušená skleróza), aterosklerózu, poruchy nálady (deprese spojené se zvýšenými zánětlivými cytokiny) a některé malignity [9–11].

Helminty indukovaná Th2 odpověď může zmírnit poškození způsobená Th1 zánětlivou odpovědí člověka [15]. Střevní helminti stimulují silnou Th2 imunitní odpověď na infekci *Helicobacter pylori*, a tak by mohli snížit riziko karcinomu žaludku v pozdějším životě hostitele [19,20]. Vysoká prevalence *Helicobacter pylori* a nízký výskyt rakoviny žaludku v Africe a některých zemích Asie jsou označovány jako „africká nebo asijská (indická) záhada“ a jsou vysvětlovány právě vysokou prevalencí parazitárních infekcí na těchto kontinentech. Avšak někteří autoři pochybují, že tento vztah je příčinný, a zdůrazňují, že „záhadu“ je možno vysvětlit jinými faktory, jako jsou genetická výbava hostitele, dietní faktory a vlivy zevního prostředí. Bude tedy třeba dalších studií, které toto kontroverzní téma objasní [5,13].

Incidence idiopatických střevních zánětů ve vyspělých zemích trvale stoupá od 50. let minulého století. Někteří autoři předpokládají, že díky vysokému hygienickému standardu v rozvinutých zemích jsou lidé (zejména rostoucí děti) méně infikováni helminty a tento fakt moduluje vývoj

The first worm-based therapies directed against several immunopathology-mediated diseases have been already tried [6,8,18]. *Trichuris suis* (porcine whipworm) is not a natural human parasite but it has been shown experimentally to colonise humans briefly without causing disease. Ova of *Trichuris suis* were administered in Crohn’s disease and improved symptoms in these patients. At week 24, 23/29 patients (79%) responded and 21/29 (72%) remitted [14]. Croese et al [3] inoculated infective larvae of *Necator americanus* (haematophagous hookworm) in nine patients with Crohn’s disease. Haemoglobin fell only marginally. Crohn’s disease was improved in seven subjects (long-term immune suppressive drugs could be reduced) while activated in two [3].

Schistosoma mansoni improved experimental murine colitis and reduced atherogenesis in mice [10]. Experimental colitis was also improved by *Hymenolepis nana*, *Trichinella spiralis*, *Heligmosomoides polygyrus* or *Ancylostoma caninum* [11].

The next logical step to avoid the possible disadvantages and/or risks of therapy with living parasites is identification and characterisation of helminth-derived immunosuppressive molecules that contribute to the protective effect. Recent studies indicate that treatments with helminth extracts may be as effective as treatment with living worms and the protection achieved is not specific for just one helminth species. Isolated helminth proteins may provide a more readily acceptable form of therapy for

patients than living worms [11,12].

Chronic helminth infection in humans induces Th2 CD4+ T cell-mediated immune responses and thus provides protection against several diseases from dysregulated inflammation and other immunopathologic reactions. Initial experience with worm-based therapies in these diseases provides promising and encouraging results. More thorough understanding of the complex relationship between the human host and parasitic worms is necessary to develop novel and more effective therapies both for helminth infection (in developing countries) and immunopathology-mediated disorders (in the industrialised world).

References/Literatura

1. Čermáková Z, Buchta V, Valenta Z. Parasitic helminths of the man. Part I – introduction to the helminth’s world. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(1): 21–24.
2. Čermáková Z, Valenta Z, Voxová B et al. Enterobiasis – forgotten diagnosis. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(2): 55–60.
3. Croese J, O’Neil J, Masson J et al. A proof of concept study establishing *Necator americanus* in Crohn’s patients and reservoir donors. *Gut* 2006; 55(1): 136–137.
4. Elliott DE, Summers RW, Weinstock JV. Helminths as governors of immune-mediated inflammation. *Int J Parasitol* 2007; 37(5): 457–464.
5. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. African, Asian or Indian enigma, the East Asian *Helicobacter pylori*: facts or medical myths. *J Dig Dis* 2009; 10(2): 77–84.

6. Korzenik JR. Investigational therapies in the medical management of Crohn’s disease. *UpToDate* [online], vol 17.1. Wellesley 2009. Available from: <<http://www.uptodate.com>>.
7. Leder K, Weller PF. Epidemiology, pathogenesis, and clinical features of schistosomiasis. *UpToDate* [online], vol 17.1. Wellesley 2009. Available from: <<http://www.uptodate.com>>.
8. Radford-Smith GL. Will worms really cure Crohn’s disease? *Gut* 2005; 54(1): 6–8.
9. Reddy A, Fried B. An update on the use of helminths to treat Crohn’s and other autoimmune diseases. *Parasitol Res* 2009; 104(2): 217–221.
10. Rook GA. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: the broader implications of the hygiene hypothesis. *Immunology* 2009; 126(1): 3–11.
11. Ruysers NE, De Winter BY, De Man JG et al. Worms and the treat-

- ment of inflammatory bowel disease: are molecules the answer? *Clin Develop Immunol* 2008; 2008: article ID 567314.
12. Ruysers NE, De Winter BY, De Man JG et al. Therapeutic potential of helminth soluble proteins in TNBS-induced colitis in man. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(4): 491–500.
13. Singh K, Ghoshal UC. Causal role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer: an Asian enigma. *World J Gastroenterol* 2006; 12(9): 1346–1351.
14. Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr et al. *Trichuris suis* therapy in Crohn’s disease. *Gut* 2005; 54(1): 87–90.
15. van Riet E, Hartgers FC, Yazdanbakhsh M. Chronic helminth infections induce immunomodulation: consequences and mechanisms. *Immunobiology* 2007; 212(6): 475–490.

imunitního systému a zvyšuje riziko vzniku idiopatických střevních zánětů v pozdějším životě („hygienická hypotéza“ idiopatických střevních zánětů) [4,10,11,17,18].

První léčebné pokusy s červy byly již vyzkoušeny u řady imunopatologických stavů [6,8,18]. *Trichuris suis* (tenkohlavec prasečí, střevní hlístice prasete) není přirozeným lidským parazitem, experimentálně však bylo prokázáno, že může člověka krátkodobě kolonizovat, aniž by vyvolal nějaké onemocnění. Vajíčka *Trichuris suis* byla podána u Crohnovy choroby a zlepšila symptomy u většiny těchto nemocných. Za 24 týdnů po podání 23/29 pacientů (79 %) příznivě odpovědělo a 21/29 (72 %) dosáhlo remise [14]. Croese et al [3] inokulovali infekční larvy *Necator americanus* (měchovec americký) devíti nemocným s Crohnovou chorobou. Po podání

došlo jen k nevýznamnému poklesu hemoglobinu. Crohnova choroba byla zlepšena u sedmi osob (takže mohla být redukována dlouhodobá imunosupresní léčba), u dvou pacientů došlo k aktivaci onemocnění [3].

Schistosoma mansoni zlepšila experimentální myší kolitidu a redukovala aterogenezi u myši [10]. Experimentální myší kolitidu zlepšily také infekce *Hymenolepis nana*, *Trichinella spiralis*, *Heligmosomoides polygyrus* nebo *Ancylostoma caninum* [11].

Dalším logickým krokem, aby bylo možno se vyhnout případným nevýhodám nebo rizikům léčby živými parazity, je identifikace a analýza imunosupresních molekul helmintů, které se podílejí na protektivním efektu. Nedávné studie ukazují, že léčba extrakty z helmintů je stejně účinná jako terapie živými červy a dosažený ochranný efekt není specifický pouze

pro jeden parazitární druh. Izolované proteiny helmintů by mohly poskytnout pro pacienty více přijatelnou formu terapie, než jsou živí červi [11,12].

Chronická infekce helminty u člověka indukuje imunitní reakci zprostředkovanou Th2 CD4+ T lymfocyty, a tím poskytuje ochranu proti řadě chorob způsobených dysregulací zánětu nebo imunopatologickými reakcemi člověka. Iniciální zkušenosti s léčebným podáním červů u těchto chorob přinesly nadějně a povzbuzující výsledky. Hlubší pochopení komplexního vztahu mezi lidským hostitelem a parazitickými červy je nezbytné pro přípravu nových a účinnějších terapií jak infekcí helminty (v rozvojových zemích), tak i některých imunopatologických chorob (ve vyspělém průmyslovém světě).

16. Wang LJ, Cao Y, Shi HN. Helminth infections and intestinal inflammation. *World J Gastroenterol* 2008; 14(33): 5125–5132.
17. Weinstock JV. Helminths and mucosal immune modulation. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1072: 356–364.
18. Weinstock JV, Elliott DE. Helminths and the IBD hygiene hypothesis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(1): 128–133.
19. Whary MT, Sundina N, Bravo LE et al. Intestinal helminthiasis in Colum-

- bian children promotes a Th2 response to *Helicobacter pylori*: possible implications for gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(6): 1464–1469.
20. Wu MS, Chen CJ, Lin JT. Host-environment interactions: their impact on progression from gastric inflammation to carcinogenesis and on development of new approaches to prevent and treat gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(8): 1878–1882.

Correspondence to/
Adresa pro korespondenci:
Professor Jan Bureš
2nd Department of Internal Medicine
Charles University Teaching Hospital
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
Czech Republic
e-mail: bures@lfhk.cuni.cz