

# Imunorregulación inducida por helmintos: una actualización

Josefina Zakzuk<sup>1</sup>

## RESUMEN

Las helmintiasis, que han desaparecido o disminuido en las regiones más desarrolladas del mundo, producen cambios notables en el sistema inmunológico, y usualmente, cuando son crónicas o intensas, causan inmunosupresión. Aunque deterioran la salud, también parecen proteger del desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas al proveer estímulos inmunorreguladores. Promueven el desarrollo de linfocitos B o T reguladores que inhiben la proliferación de clones autorreactivos o específicos de alérgeno. Cada vez se conoce más la modulación de la respuesta innata por parásitos; se destaca que además de aumentar en número células claves en la defensa contra estos, también pueden usarlas como blanco de evasión. Algunas poblaciones importantes en la defensa contra bacterias y otros patógenos también responden a los helmintos, pero sufren una programación genética diferente a las formas asociadas a la respuesta tipo 1. Paralelamente a la inmunosupresión, las helmintiasis inducen una respuesta tipo 2. Por esto, es preocupante lo que sucede en algunas poblaciones en donde se controlan parcialmente estas parasitosis y predominan los ciclos de infestación ligera/reinfección. En estos contextos, algunos helmintos, como *Ascaris lumbricoides*, parecen promover el desarrollo de alergias; esta es la helmintiasis más común en el planeta, pero de la que menos se sabe sobre su capacidad inmunorreguladora.

## PALABRAS CLAVE

*Ascaris lumbricoides; Helmintiasis; Inmunomodulación; Inmunosupresión*

## SUMMARY

### Helminth-induced immunoregulation: an update

Helminth infections, which have been reduced or eradicated from most developed countries, produce important changes in the immune system. Especially, when chronic and intense, they

---

<sup>1</sup> MD, PhD. Doctorado en Ciencias Biomédicas. Investigadora del Grupo de Alergología Experimental e Inmunogenética. Docente de planta, Instituto de Investigaciones Inmunológicas Universidad de Cartagena, Colombia.

Correspondencia: Josefina Zakzuk Sierra; jzakzuku@unicartagena.edu.co

Recibido: marzo 2 de 2015

Aceptado: mayo 12 de 2015

**Cómo citar:** Zakzuk-J. Inmunorregulación inducida por helmintos: una actualización. Iatreia. 2016 Abr-Jun;29(2):182-193. DOI 10.17533/udea.iatreia.v29n2a07.

cause immunosuppression. Although parasites can directly impair health, they may also protect from chronic inflammatory diseases due to induction of immunoregulatory mechanisms, such as regulatory-B and -T cell development which inhibit proliferation of auto-reactive and allergen-specific clones. Innate immune system modulation has also been recognized, highlighting that, besides increasing the number of cells involved in parasite clearance, they also may use them as a target for evasion mechanisms. Some cells, important in the defense against bacteria and other pathogens, also respond to helminths, but with a genetic program highly different from the type-1 classical profile. Parallel to immunosuppression, helminthiasis induce strong type 2 responses in the host; thus, it becomes a concern the situation of some human populations living in places where they are partially controlled, then, slight infection/re-infection cycles prevail and immunosuppression is rather not observed. *Ascaris lumbricoides*, the most common helminthiasis in the planet, is one of the least studied in terms of immunoregulation and also the most frequently associated to asthma and other allergic conditions.

## KEY WORDS

*Ascaris Lumbricoides; Helminthiasis; Immunomodulation; Immunosuppression*

## RESUMO

### Imunorregulação induzida por helmintos: uma atualização

As helmintíases, que desapareceu ou diminuiu nas regiões mais desenvolvidas do mundo, produzem mudanças perceptíveis no sistema imune, e geralmente, quando eles são crônicos ou intensa, causa imunossupressão. Embora deteriora a saúde, também aparecem para proteger o desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas, ao fornecer estímulos imunorreguladores. Promover o desenvolvimento dos linfócitos B ou T reguladores que inibem a proliferação de clones auto-reativos ou alérgico específico. Cada vez se conhece mais a modulação da resposta inata de parasitas; disse que, além de aumentar o número células importantes na defesa contra estes, também pode ser usado como um alvo de evasão. Algumas populações importantes na defesa contra as

bactérias e outros agentes patogênicos que também respondem aos helmintos, mas sofre de uma programação genética de diferentes formas associadas com a resposta do tipo 1. Em paralelo à imunossupressão e infecções helmínticas induzem uma resposta tipo 2. Por este motivo, é preocupante o que acontece em algumas populações onde é controlado parcialmente esses parasitas e dominam os ciclos de infestação leve/reinfecção. Em tais contextos, alguns helmintos, como, por exemplo, o *Ascaris lumbricoides*, parecem promover o desenvolvimento de alergias; esta é a mais comum infecção por helmintos do planeta, mas menos se sabe sobre sua capacidade imunorreguladora.

## PALAVRAS CHAVE

*Ascaris lumbricoides; Helminthiasis; Imunomodulação; Imunossupressão*

## INTRODUCCIÓN

La inmunorregulación es un tema de interés científico actual dado el aumento global de las enfermedades inflamatorias crónicas (EIC). Algunos proponen que la causa de este aumento es de origen ambiental, pues se está dando de forma acelerada, paralela a cambios importantes en las condiciones de sanidad de las poblaciones y al creciente urbanismo con sus problemas asociados (1), entre otros.

Hoy en día las capacidades tecnológicas disponibles han permitido un sinnúmero de hallazgos que no eran posibles hace dos décadas. Como era de esperar, muchos paradigmas han cambiado a lo largo de los años. Las hipótesis asociadas a la inmunorregulación han ido evolucionando también de acuerdo con los descubrimientos de poblaciones celulares y sus funciones. En la década de los años 80, la versión original de la hipótesis de la higiene (2), en la cual se proponía que las infecciones microbianas protegían del desarrollo de las alergias se adaptaba muy bien a la descripción de los subtipos Th1 y Th2 de linfocitos T CD4+ (3). La contrarregulación que ejercía la polarización de la respuesta Th1, estimulada por infecciones bacterianas y algunas virales, explicaba la disminución de la respuesta Th2 y el desarrollo de atopia en las personas expuestas. La debilidad de la hipótesis original es que no explica el porqué del aumento de

las alergias en otras partes del mundo, donde todavía se mantienen condiciones precarias de saneamiento básico e higiene, y por otra parte, que también han aumentado las EIC asociadas a la respuesta Th1, como las autoinmunes. De igual manera, una mejor descripción del tipo de respuesta que producían los helmintos en los niños gaboneses planteó más preguntas a la comunidad científica. Las infecciones helmínticas, aunque estimulan intensamente la respuesta Th2/IgE, pueden proteger, en algunos contextos, del desarrollo de atopía. El descubrimiento de mecanismos que suprimen tanto las respuestas Th1 y Th2 como otras subpoblaciones proinflamatorias (Th17), inducidos, entre algunos otros factores por las helmintiasis, acabó con esta aparente contradicción.

## HELMINTOS E INMUNORREGULACIÓN

Desde antes de la hipótesis de la higiene, Greenwood (4) había planteado una asociación inversa entre enfermedades autoinmunes y helmintiasis en Nigeria. No obstante, la investigación y las corrientes de pensamiento que guiaron los planteamientos sobre inmunomodulación (sobre todo en las alergias) se enfocaban en infecciones virales y bacterianas, lo cual es más ajustado a los agentes de importancia en los países templados, de donde se derivó la hipótesis de la higiene (2). Una de las mayores contradicciones observadas era que las infecciones helmínticas causan una fuerte inmunosupresión, pero al mismo tiempo estimulan la respuesta Th2/IgE. Hoy sabemos que los helmintos inducen varios mecanismos de inmunorregulación y que pueden disminuir reacciones inflamatorias que causan manifestaciones clínicas, tanto de hipersensibilidad tipo 1 como enfermedades autoinmunes (5).

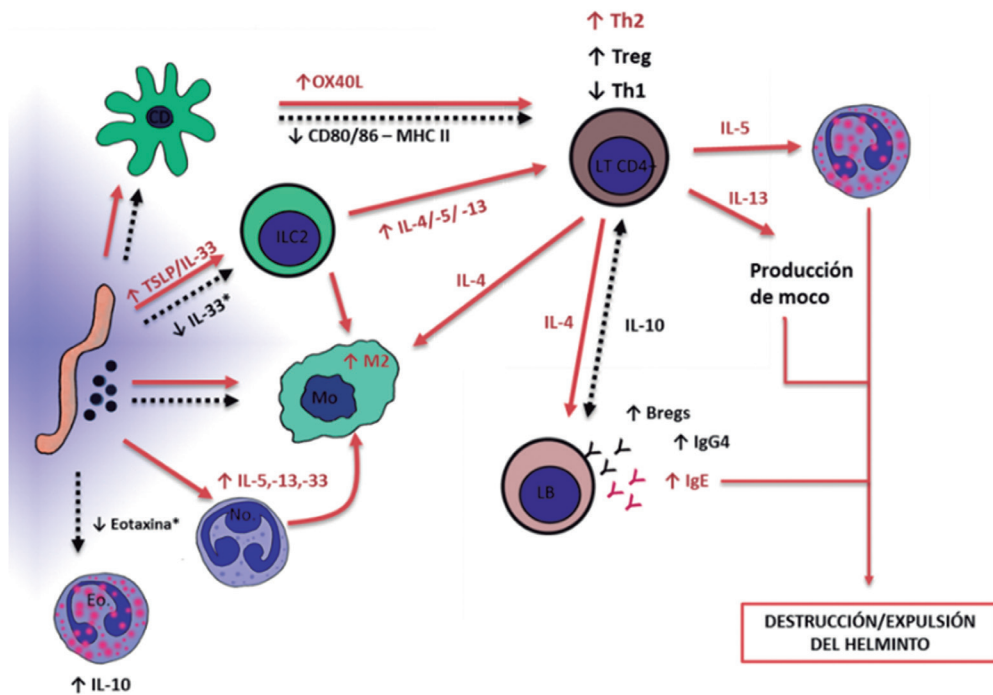
Las helmintiasis todavía son frecuentes en la humanidad, principalmente en las regiones socioeconómicamente vulnerables (6). Aunque para su erradicación sean suficientes cambios sociopolíticos que mejoren las condiciones sanitarias, el entendimiento de la respuesta inmune que desencadenan los helmintos, además de interesante, es útil en varios aspectos de la medicina. Los helmintos inducen en el hospedero una forma de respuesta inmune tipo 2 (de origen y desarrollo poco entendidos) parecida a la alérgica. Simultáneamente promueven una respuesta

antiinflamatoria mediante diferentes mecanismos que pueden ser útiles en el tratamiento de las EIC (5).

Actualmente hay en el planeta tres escenarios distintos en cuanto a la influencia de las helmintiasis en el sistema inmunológico. En los países endémicos, la inmunosupresión que causan tiene un impacto negativo sobre enfermedades emergentes y la eficacia de la vacunación (7,8). Por otra parte, en los países desarrollados su erradicación parece estar relacionada con el aumento de las EIC y por esta razón hay bastante interés en aislar moléculas derivadas de helmintos que puedan reemplazar el estímulo de inmunorregulación que confieren naturalmente. Se puede también tomar como particular lo que está sucediendo en los países que se encuentran en una etapa de transición económica (la mayoría de los latinoamericanos, por ejemplo), en donde hay menores prevalencias de helmintiasis, un acceso parcial a campañas de desparasitación y persistencia de condiciones precarias de sanidad en una parte importante de la población, las cuales perpetúan el ciclo de vida del parásito y permiten la reinfección. En este sentido, no están presentes las consecuencias de la infección crónica, los estímulos Th2 persisten y podrían así aumentar el riesgo de padecer alergias (9).

## POBLACIONES CELULARES

Las formas de parasitismo de los helmintos son variadas y de igual manera lo son las respuestas del hospedero a la invasión. En este sentido, de una manera estricta no se puede generalizar sobre los efectos de los helmintos en la respuesta inmunológica a partir del hallazgo obtenido con una especie; sin embargo, hay poblaciones celulares que están ampliamente relacionadas con la infección por helmintos independientemente del tipo de parásito. Los linfocitos T reguladores (Treg) son un buen ejemplo de este tipo de blanco del sistema inmunológico que tienen los helmintos (10). Para otras poblaciones descritas de manera más reciente, tales como los linfocitos B reguladores, se necesitan más estudios en diferentes contextos de infección para conocer la universalidad del efecto inmunomodulador (11). Asimismo, se conocen cada vez con más detalle los efectos sobre la respuesta innata y su conexión con la modulación de la respuesta adaptativa (figura 1).



**Figura 1. Mecanismos de inmunomodulación usados por helmintos.** En rojo, los efectos que promueven la respuesta Th2. En negro, los mecanismos inmunosupresores. Algunos de estos son bastante generales pues se han descrito en varias especies, mientras que otros (indicados con \*) solo se han descrito para un helminto en particular

## Células linfoides

### Linfocitos T reguladores

Es amplia la evidencia científica que respalda el efecto inductor de varias helmintiasis sobre los Treg (10,12). Además del fenotipo clásico de los Treg provenientes del timo (CD4+CD25+FOXP3+) se han descrito otras poblaciones circulantes productoras de IL-10 (Tr1) o TGF-β (10,13). También se ha demostrado que los Treg inducidos por parásitos tienen capacidad inmunosupresora sobre otras poblaciones de linfocitos T (14). La secreción de IL-10 o TGF-β es un mecanismo inmunorregulador preponderante en algunas infecciones, al igual que la expresión de moléculas, como el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) o el miembro 19 de la superfamilia del receptor de factor de necrosis tumoral (GITR), que actúan mediante el contacto célula-célula (15,16).

Los helmintos pueden expandir Treg periféricos, lo que les permite modificar en el hospedero características del sistema inmune aparte de las que ya vienen determinadas desde el proceso central de tolerancia. Usando moléculas o productos excretados/secretados (E/S) de parásitos se ha conocido que estos pueden inducir la conversión de linfocitos CD4+ Foxp3 negativos a células Treg que expresan este factor de transcripción (17).

Algunos han propuesto que el desarrollo de inmunosupresión mediada por Treg es un mecanismo de evasión de la respuesta inmunológica que utiliza el parásito a favor de su supervivencia (18,19); no obstante, también hay evidencia acerca de la protección que confieren sobre el daño tisular que produce la respuesta inflamatoria en contra de la infección (20). Las personas con esquistosomiasis o filariasis que desarrollan una fuerte inmunosupresión

tienen manifestaciones clínicas más leves dado el menor daño tisular secundario a la inflamación en contra del parásito (y del tejido propio que lo rodea) (21).

Los helmintos inducen Treg que provocan un estado de hiporrespuesta específico a antígenos derivados de estas fuentes (13), pero también pueden expandirlas de manera policlonal y modificar respuestas a otros antígenos a los que haya coexposición. Por estas propiedades, es de mucho interés en inmunoterapia el efecto promotor de Treg que tienen los helmintos, pues en ciertas EIC se han encontrado disminuidos (22).

### Linfocitos B reguladores

Se puede definir un linfocito B regulador (Breg) como aquel con capacidad de inhibir la respuesta inflamatoria; por ejemplo, la proliferación de linfocitos T autorreactivos o específicos de alérgeno. El mecanismo más común es la producción de IL-10, pero también se han encontrado Breg que secretan TGF- $\beta$  y otros que expresan Foxp3 (23,24). En pacientes con enfermedades autoinmunes o asma se ha observado alteración del número o la función de los Breg (25,26). Como se muestra en la tabla 1, el inmunofenotipo de las poblaciones de Breg es muy heterogéneo.

**Tabla 1. Algunas poblaciones de Breg identificadas y su relación con las helmintiasis**

Población	Especie	Descripción	Helmintos <sup>a</sup>	Ref.
CD27+IgM+	H	Células de memoria productoras de IgM. Disminuidas en pacientes con enfermedad del injerto contra huésped (GVHD)	No	(27)
CD1+ o CD1+ CD5 <sup>hi</sup> (B10)	H, R	Linfocitos B de la zona marginal: aumentados en personas con filariasis y en infecciones helmínticas mixtas donde protegen de la EM. En ratones se han asociado a disminución del proceso alérgico	Sí	(28,29, 30)
CD24+ CD38+	H	Células transicionales inmaduras: alteradas en personas con enfermedades autoinmunes	No	(26)
CD24 <sup>hi</sup> CD27+	H, R	Descritas por primera vez en enfermedades autoinmunes, producen menos IL-10 en pacientes con asma	No	(25,31)

H = Humanos, R = ratones. <sup>a</sup>Se indica en esta categoría si se ha estudiado su relación con las helmintiasis. EM = esclerosis múltiple

Hay estudios que demuestran que las infecciones helmínticas pueden estimular el desarrollo de Breg. En ratones, se describió que la capacidad supresora de la respuesta alérgica que tiene *Schistosoma mansoni* es dependiente de linfocitos B (LB) productores de IL-10 que se encuentran principalmente en la zona marginal del bazo. Estos inducen la conversión de un mayor número de células al fenotipo CD25+Foxp3 que los LB foliculares del mismo órgano (28). Recientemente, en un modelo de artritis, el desarrollo de esta enfermedad se asoció a un menor número de LB productores de IL-10, lo cual se revirtió al ser tratados con ES-62, un producto de excreción/secreción de *Acantocheilonema vitae* (32).

Previamente se había observado que la infección por helmintos reducía las manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple (EM). Indagando sobre la causa de este hallazgo, Correale y colaboradores (29) compararon los niveles de IL-10 producidos por LB en pacientes y controles sanos; encontraron, en primer lugar, que la producción de la citocina era menor en los pacientes con EM que en los controles sanos; sin embargo, cuando se analizó este factor en los pacientes infectados por helmintos, se detectó que los LB producían IL-10 en los niveles normales observados en los controles. Hay dos estudios en humanos que han indagado la relación entre los Breg y la infección por *Schistosoma haematobium*. En gaboneses, se encontró

un mayor porcentaje de Breg en los infectados que en los no infectados (28). En otra publicación (30), este mismo grupo investigó el papel funcional de estas células en el humano y encontró que la depleción de la fracción de linfocitos B CD1d<sup>hi</sup> resultaba en un menor desarrollo de linfocitos T IL-10<sup>+</sup>.

### **Células linfoides innatas**

Las células linfoides innatas o ILC (por la sigla en inglés de *innate lymphoid cells*) representan varias subpoblaciones celulares con una posición intermedia entre la respuesta inmune innata y la adaptativa, en el sentido que no expresan ningún marcador de linaje propio de linfocitos, pero provienen de un precursor linfocítico común y conservan características funcionales similares a los LT, principalmente la expresión de factores de transcripción y la producción de citocinas típicas de la respuesta celular mediada por LT CD4<sup>+</sup> (33).

Las ILC participan en los mecanismos de resistencia frente al parásito y se inducen en respuesta a la producción de alarminas, como la IL-33 y la linfopoyetina del estroma del timo (TSLP), estimuladas tras el daño epitelial desencadenado por la invasión (34,35). No obstante, parece ser que algunos parásitos pueden desarrollar mecanismos para evadir este tipo de respuesta, tal como se observó en un modelo en ratones en el que la coadministración de productos de excreción/secreción de *Heligmosomoides polygyrus* con extracto alérgico disminuyó la producción de IL-33 y de citocinas tipo 2 por las ILC2 que normalmente se observaba con el alérgeno solo (36).

Aunque las ILC2 se han asociado a la promoción de enfermedades alérgicas (como el asma) e hiperreactividad bronquial en ratones y humanos (37), también se han vinculado positivamente a la homeostasis tisular en las vías respiratorias después de una infección por el virus de la influenza (38). Recientemente se demostró en humanos que en la filarisis se expanden las ILC2, pero también las ILC3 que estimulan la respuesta Th17. Este es el primer estudio en el que se compara en condiciones de infección natural la regulación de las ILC (39).

### **Células no linfoides de la respuesta innata**

Es bastante amplio el espectro de células de la respuesta innata que están sujetas a inmunomodulación por

helmintos. Incluso, en algunas infecciones helmínticas estas células son necesarias y suficientes para conferir inmunidad protectora frente al parásito (40), lo cual es de esperar dado que la vida parasitaria en los vertebrados antecede a la aparición de muchos de los componentes de la respuesta adaptativa propios de los mamíferos (41). El perfil de activación que adquiere una de estas células al ser estimulada por componentes del parásito difiere de las formas clásicas descritas y que son propias de otros tipos de infecciones, como las bacterianas. Varias de estas poblaciones son una fuente temprana y abundante de citocinas tipo 2 (33), muy importantes en la respuesta de defensa frente a los helmintos, pero que pueden modular la aparición de otros trastornos de la respuesta inmunológica (42).

Las células dendríticas (CD) son claves en la modulación de la respuesta adaptativa y un blanco importante de supresión en estas infecciones. Varias investigaciones han identificado productos derivados de helmintos que disminuyen las vías de transducción de señales proinflamatorias inducidas por patógenos (43). Por ejemplo, las microfilarias de *Brugia malayi*, cuando son capturadas por las CD, inhiben la producción de IL-12 en respuesta a antígenos de *Staphylococcus aureus* (44). Varios componentes de *Schistosoma mansoni* actúan directamente sobre las CD, tales como algunos glicanos que son reconocidos a través de CD209 y promueven la polarización hacia Th2 (45). Otro es el lípido fosfatidil-serina, reconocido por el receptor-2 tipo *Toll* (*Toll-like receptor-2*) en las DC, que induce el desarrollo de Treg (46).

El macrófago es una célula vinculada por excelencia a la respuesta Th1, sin embargo, puede sufrir un proceso alternativo de activación en el que expresa y secreta productos diferentes a los asociados a la fagocitosis convencional de bacterias (quitinasas y arginina, por ejemplo) (47). Los macrófagos activados alternativamente (M2) participan en la defensa frente a los parásitos, pero también se los ha vinculado a otros procesos fisiológicos, como la homeostasis del tejido adiposo (42). En áreas donde las helmintiasis son endémicas se ha encontrado que el perfil M2 es más frecuente (48). La activación de este perfil puede influir negativamente en la defensa contra otros patógenos (49). Recientemente también se describió un fenotipo de activación alternativa del neutrófilo (N2)

inducida por un helminto, que es esencial en el desarrollo de M2 en el pulmón en el contexto de un modelo de infección por *Nippostrongylus brasiliensis*. Los N2 secretan citocinas tipo 2, como IL-5, IL-13 e IL-33 (50).

La eosinofilia es una característica típica de la infección por helmintos, pero se ha debatido sobre su importancia en la defensa contra estos (51). Estas células pueden ser blanco de inmunosupresión. *Trichinella spiralis* puede activar otro tipo de respuesta en el eosinófilo que la protegería de su actividad antihelmíntica (52). *Necator americanus* produce metaloproteasas que degradan la eotaxina, un potente quimioatrayente de eosinófilos (53).

## LA RESPUESTA DE ANTICUERPOS

La mayoría de los helmintos inducen en el hospedero la producción de IgE e IgG4 y la regulación de ambas respuestas de anticuerpos parece influir en el estado de resistencia a la infección. La producción de IgE específica para proteínas del helminto puede constituir un mecanismo de protección, ya que se han encontrado asociaciones entre altos niveles de IgE específica hacia antígenos del parásito con un menor riesgo de reinfección (54,55). Algunos componentes de helmintos se comportan como alérgenos clásicos (56,57). No obstante, otros antígenos, que unen IgE inducen respuestas más bien débiles y es más dudosa su capacidad de desencadenar reacciones parecidas a la alérgica (56). Por otro lado, la infección helmíntica también aumenta de forma policlonal la producción de estos anticuerpos y se considera que pueden tener un papel protector frente a las manifestaciones alérgicas al producir saturación de los receptores FcεRI en las células efectoras y prevenir su activación. Es probable que, aparte del componente proteico, otros tipos de biomoléculas tengan una influencia directa en la estimulación de la IgE de una manera linfocito T-independiente. La quitina es un componente no-proteico (carbohidrato), abundante en parásitos y algunas fuentes de alérgenos, que puede influir en la producción de IgE (58,59). Los niveles de IgG4 aumentan en condiciones que promueven procesos de inmunorregulación intensa. Esta situación puede explicarse por el efecto directo de la IL-10, lo cual hace razonable que se eleve en las infecciones helmínticas (60). Es probable que la producción de IgG4 haga parte de los mecanismos de

evasión estimulados por el parásito para disminuir la respuesta inflamatoria y promover su supervivencia. A diferencia de los otros subtipos de IgG, la IgG4 es incapaz de activar el complemento así como de inducir otro tipo de respuestas inflamatorias mediadas por anticuerpos (61,62). Se dice que tienen acción bloqueadora sobre otros isotipos que sí inducen reacciones inflamatorias. De manera natural se pueden encontrar IgG4 bivalentes, lo cual impide el entrecruzamiento de su receptor y la activación de una respuesta inflamatoria (63). En estudios de reinfección por *Schistosoma* spp., los niveles de IgG4 específica se han encontrado más bajos en los individuos resistentes que en los susceptibles (64). No obstante, estos anticuerpos parecen ser importante en prevenir la inmunopatología asociada a la destrucción tisular desencadenada por el parásito, pues en algunos tipos de filariasis, los individuos infectados con títulos más altos de IgG4 desarrollan un cuadro clínico menos grave (58,64).

## INMUNOMODULACIÓN PRODUCIDA POR ASCARIS

La ascariasis es la geohelmintiasis más prevalente en el mundo. Aunque solo en 8 % a 15 % de los casos se demuestra morbilidad (65), el espectro de efectos sobre la respuesta inmune es más amplio, dada la influencia de la inmunomodulación que genera en la expresión de otros fenotipos y procesos biológicos en el hospedero (66). Se entiende menos la inmunomodulación ejercida por *Ascaris* que la de otros nemátodos, pues no en todos los casos la inmunosupresión es el efecto predominante (67). La alta prevalencia de la infección sugiere que este parásito tiene mecanismos exitosos para controlar la respuesta inmune del hospedero a favor de su supervivencia (6). Sin embargo, el reducido porcentaje de la población que desarrolla infestaciones graves indica que los mecanismos de resistencia al parásito, aunque no sean suficientes para conferir una inmunidad estéril, son más efectivos que hacia otras infecciones parasitarias asociadas a mayor morbimortalidad (57). Se sabe que la respuesta inmune contra *Ascaris* se caracteriza por una fuerte polarización hacia el perfil Th2/IgE (68). Su ciclo pulmonar se asocia a manifestaciones clínicas parecidas al asma y en algunas poblaciones la infección se ha asociado con mayor riesgo de alergias (67,69) y, viceversa, la predisposición atópica protege del desarrollo de

infecciones intensas por parásitos (70), pero no por otros patógenos (71). De igual manera, en algunos modelos de exposición al extracto proteico funciona como un adyuvante Th2. No obstante, la infección puede inducir también inmunosupresión, especialmente cuando es crónica (66, 72). En varias poblaciones se han detectado asociaciones negativas entre la intensidad de la ascariasis y la reactividad de la prueba cutánea a alérgenos (72), así como con la presentación de asma. En niños crónicamente infectados, además de producir una polarización Th2, eleva la producción de IL-10 (73). Varios modelos animales de infección y otros de exposición al fluido pseudocelómico (FSC) muestran que este disminuye la intensidad de la respuesta a otros alérgenos (74) así como de la inflamación tipo Th1 en un modelo de artritis (75).

Se supone que *Ascaris* tiene varios componentes inmunomoduladores dada la homología con proteínas reconocidas como supresores, pero es poco lo que se ha investigado (76). La mayoría de las moléculas que se le han purificado han tenido la finalidad de estudiar sus propiedades alérgicas (56,77). PAS-1 es el componente purificado de este helmineto más estudiado como inmunomodulador. Se sabe que inhibe la respuesta inmunológica hacia otros componentes del mismo parásito o de una fuente distinta (76). PAS-1 aumenta el número de Treg y de linfocitos T CD8+  $\gamma\delta$ TCR+ en ratones, los cuales son fuentes de IL-10 y TGF- $\beta$  (78).

## CONCLUSIONES

Los helmintos han convivido con los mamíferos en una relación de parasitismo por millones de años, lo cual implica que haya diferencias con el resto de los patógenos en la forma de reconocimiento del sistema inmune. De esta manera, en los hospederos se han conservado, durante su evolución, mecanismos de tolerancia a la infección que disminuyen la destrucción del parásito, pero que, a la vez, reducen el daño tisular secundario a la inflamación. Es de esperar que la ausencia de infecciones helmínticas cambie las condiciones naturales en las que se presenta la regulación del sistema inmunológico y que se relacione con el aumento en la prevalencia de varias enfermedades inflamatorias crónicas.

En los últimos 10 años se ha descubierto un amplio número de poblaciones sujetas a la inmunomodulación ejercida por los helmintos, las cuales se encuentran funcionalmente interrelacionadas. Se destaca el hallazgo de que los LB pueden tener funciones reguladoras y que las helmintiasis pueden inducirlos. El estudio de estas infecciones también ha permitido explorar los orígenes de la respuesta Th2, un aspecto realmente poco entendido. Hoy se sabe que las infecciones helmínticas son detectadas de manera temprana por varios componentes de la respuesta innata (CD, M2, N2 e ILC2, por ejemplo) que se activan de una manera diferente a la observada para otros patógenos, liberando citocinas tipo 2 o algunas antiinflamatorias. Aunque la respuesta tipo 2 es central en el desarrollo de las enfermedades alérgicas, en las helmintiasis generalmente se presenta paralelamente a mecanismos inmunosupresores. En este sentido, y generalmente cuando la infección es crónica, la misma respuesta Th2 "modificada" puede proteger de las alergias.

Dado que las formas y consecuencias del parasitismo varían entre las especies, no se puede predecir si los mecanismos inmunosupresores que se observan en un modelo de infección se presentarán en otro. Falta definir si la tendencia a considerar a *Ascaris* como un parásito que produce menos inmunosupresión que otros es consecuencia del enfoque con el que se ha estudiado o si tiene un fundamento biológico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J.* 2013 Jan;6(1):3. DOI 10.1186/1939-4551-6-3.
2. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989 Nov;299(6710):1259-60.
3. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. 1986. *J Immunol.* 2005 Jul;175(1):5-14.
4. Greenwood BM. Autoimmune diseases in Nigerians. *Lancet.* 1968 Sep;2(7567):573.



5. Petrillo MG, Ronchetti S, Ricci E, Alunno A, Gerli R, Nocentini G, et al. GITR+ regulatory T cells in the treatment of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2015 Feb;14(2):117-26. DOI 10.1016/j.autrev.2014.10.011.
6. Pullan RL, Smith JL, Jasrasaria R, Brooker SJ. Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010. *Parasit Vectors*. 2014 Jan;7:37. DOI 10.1186/1756-3305-7-37.
7. Mkhize-Kwitshana ZL, Mabaso ML. The neglected triple disease burden and interaction of helminths, HIV and tuberculosis: an opportunity for integrated action in South Africa. *S Afr Med J*. 2014 Apr;104(4):258-9.
8. Borkow G, Bentwich Z. Chronic parasite infections cause immune changes that could affect successful vaccination. *Trends Parasitol*. 2008 Jun;24(6):243-5. DOI 10.1016/j.pt.2008.02.009.
9. Caraballo L, Acevedo N. Allergy in the tropics: the impact of cross-reactivity between mites and ascaris. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011 Jan;3:51-64.
10. Metenou S, Dembele B, Konate S, Dolo H, Coulibaly SY, Coulibaly YI, et al. At homeostasis filarial infections have expanded adaptive T regulatory but not classical Th2 cells. *J Immunol*. 2010 May;184(9):5375-82. DOI 10.4049/jimmunol.0904067.
11. Hussaarts L, van der Vlugt LE, Yazdanbakhsh M, Smits HH. Regulatory B-cell induction by helminths: implications for allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;128(4):733-9. DOI 10.1016/j.jaci.2011.05.012.
12. Ricci ND, Fiúza JA, Bueno LL, Cançado GG, Gazzinelli-Guimarães PH, Martins VG, et al. Induction of CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells during human hookworm infection modulates antigen-mediated lymphocyte proliferation. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Nov;5(11):e1383. DOI 10.1371/journal.pntd.0001383.
13. Doetze A, Satoguina J, Burchard G, Rau T, Löliger C, Fleischer B, et al. Antigen-specific cellular hyporesponsiveness in a chronic human helminth infection is mediated by T(h)3/T(r)1-type cytokines IL-10 and transforming growth factor-beta but not by a T(h)1 to T(h)2 shift. *Int Immunol*. 2000 May;12(5):623-30.
14. Wammes LJ, Hamid F, Wiria AE, Wibowo H, Sartono E, Maizels RM, et al. Regulatory T cells in human lymphatic filariasis: stronger functional activity in microfilaremic. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(5):e1655. DOI 10.1371/journal.pntd.0001655.
15. Taylor MD, Harris A, Babayan SA, Bain O, Culshaw A, Allen JE, et al. CTLA-4 and CD4+ CD25+ regulatory T cells inhibit protective immunity to filarial parasites in vivo. *J Immunol*. 2007 Oct;179(7):4626-34.
16. Taylor MD, LeGoff L, Harris A, Malone E, Allen JE, Maizels RM. Removal of regulatory T cell activity reverses hyporesponsiveness and leads to filarial parasite clearance in vivo. *J Immunol*. 2005 Apr;174(8):4924-33.
17. Grainger JR, Smith KA, Hewitson JP, McSorley HJ, Harcus Y, Filbey KJ, et al. Helminth secretions induce de novo T cell Foxp3 expression and regulatory function through the TGF- $\beta$  pathway. *J Exp Med*. 2010 Oct;207(11):2331-41. DOI 10.1084/jem.20101074.
18. Sawant DV, Gravano DM, Vogel P, Giacomini P, Artis D, Vignali DA. Regulatory T cells limit induction of protective immunity and promote immune pathology following intestinal helminth infection. *J Immunol*. 2014 Mar;192(6):2904-12. DOI 10.4049/jimmunol.1202502.
19. Tang CL, Lei JH, Wang T, Lu SJ, Guan F, Liu WQ, et al. Effect of CD4+ CD25+ regulatory T cells on the immune evasion of *Schistosoma japonicum*. *Parasitol Res*. 2011 Feb;108(2):477-80. DOI 10.1007/s00436-010-2089-2.
20. D'Elia R, Behnke JM, Bradley JE, Else KJ. Regulatory T cells: a role in the control of helminth-driven intestinal pathology and worm survival. *J Immunol*. 2009 Feb;182(4):2340-8. DOI 10.4049/jimmunol.0802767.
21. Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Peruhype-Magalhães V, Silveira-Lemos D, Malaquias LC, Oliveira LF, et al. Cytokines, chemokine receptors, CD4+CD25HIGH+ T-cells and clinical forms of human schistosomiasis. *Acta Trop*. 2008 Nov-Dec;108(2-3):139-49. DOI 10.1016/j.actatropica.2008.04.010.
22. Lawson CA, Brown AK, Bejarano V, Douglas SH, Burgoyne CH, Greenstein AS, et al. Early rheumatoid arthritis is associated with a deficit in the CD4+CD25high regulatory T cell population in peripheral blood. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Oct;45(10):1210-7.
23. Lee JH, Noh J, Noh G, Choi WS, Cho S, Lee SS. Allergen-specific transforming growth factor- $\beta$ -producing CD19+CD5+ regulatory B-cell (Br3) responses in human late eczematous allergic reactions to cow's milk. *J Interferon Cytokine Res*. 2011 May;31(5):441-9. DOI 10.1089/jir.2010.0020.

24. Noh J, Choi WS, Noh G, Lee JH. Presence of Foxp3-expressing CD19(+)CD5(+) B Cells in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Human CD19(+)CD5(+) Foxp3(+)Regulatory B Cell (Breg). *Immune Netw.* 2010 Dec;10(6):247-9. DOI 10.4111/in.2010.10.6.247.
25. van der Vlugt LE, Mlejnek E, Ozir-Fazalalikhani A, Janssen Bonas M, Dijkman TR, Labuda LA, et al. CD24(hi)CD27(+) B cells from patients with allergic asthma have impaired regulatory activity in response to lipopolysaccharide. *Clin Exp Allergy.* 2014 Apr;44(4):517-28. DOI 10.1111/cea.12238.
26. Blair PA, Noreña LY, Flores-Borja F, Rawlings DJ, Isenberg DA, Ehrenstein MR, et al. CD19(+)CD24(hi)CD38(hi) B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic Lupus Erythematosus patients. *Immunity.* 2010 Jan;32(1):129-40. DOI 10.1016/j.immuni.2009.11.009.
27. Khoder A, Sarvaria A, Alsuliman A, Chew C, Sekine T, Cooper N, et al. Regulatory B cells are enriched within the IgM memory and transitional subsets in healthy donors but are deficient in chronic GVHD. *Blood.* 2014 Sep;124(13):2034-45. DOI 10.1182/blood-2014-04-571125.
28. van der Vlugt LE, Labuda LA, Ozir-Fazalalikhani A, Lievers E, Gloudemans AK, Liu KY, et al. 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.* 2012;7(2):e30883. DOI 10.1371/journal.pone.0030883.
29. Correale J, Farez M, Razzitte G. Helminth infections associated with multiple sclerosis induce regulatory B cells. *Ann Neurol.* 2008 Aug;64(2):187-99. DOI 10.1002/ana.21438.
30. van der Vlugt LE, Zinsou JF, Ozir-Fazalalikhani A, Kremsner PG, Yazdanbakhsh M, Adegnik AA, et al. Interleukin 10 (IL-10)-producing CD1dhi regulatory B cells from *Schistosoma haematobium*-infected individuals induce IL-10-positive T cells and suppress effector T-cell cytokines. *J Infect Dis.* 2014 Oct;210(8):1207-16. DOI 10.1093/infdis/jiu257.
31. Iwata Y, Matsushita T, Horikawa M, Dilillo DJ, Yanaba K, Venturi GM, et al. Characterization of a rare IL-10-competent B-cell subset in humans that parallels mouse regulatory B10 cells. *Blood.* 2011 Jan;117(2):530-41. DOI 10.1182/blood-2010-07-294249.
32. Rodgers DT, Pineda MA, McGrath MA, Al-Riyami L, Harnett W, Harnett MM. Protection against collagen-induced arthritis in mice afforded by the parasitic worm product, ES-62, is associated with restoration of the levels of interleukin-10-producing B cells and reduced plasma cell infiltration of the joints. *Immunology.* 2014 Mar;141(3):457-66. DOI 10.1111/imm.12208.
33. McKenzie AN. Type-2 innate lymphoid cells in asthma and allergy. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 Dec;11 Suppl 5:S263-70. DOI 10.1513/AnnalsATS.201403-097AW.
34. Neill DR, Wong SH, Belloso A, Flynn RJ, Daly M, Langford TK, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature.* 2010 Apr;464(7293):1367-70. DOI 10.1038/nature08900.
35. Oliphant CJ, Hwang YY, Walker JA, Salimi M, Wong SH, Brewer JM, et al. MHCII-mediated dialog between group 2 innate lymphoid cells and CD4(+) T cells potentiates type 2 immunity and promotes parasitic helminth expulsion. *Immunity.* 2014 Aug;41(2):283-95. DOI 10.1016/j.immuni.2014.06.016.
36. McSorley HJ, Blair NE, Smith KA, McKenzie AN, Maizels RM. Blockade of IL-33 release and suppression of type 2 innate lymphoid cell responses by helminth secreted products in airway allergy. *Mucosal Immunol.* 2014 Sep;7(5):1068-78. DOI 10.1038/mi.2013.123.
37. Bartemes KR, Kephart GM, Fox SJ, Kita H. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Sep;134(3):671-678.e4. DOI 10.1016/j.jaci.2014.06.024.
38. Monticelli LA, Sonnenberg GF, Abt MC, Alenghat T, Ziegler CG, Doering TA, et al. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat Immunol.* 2011 Nov;12(11):1045-54. DOI 10.1031/ni.2131.
39. Boyd A, Ribeiro JM, Nutman TB. Human CD117 (cKit)+ innate lymphoid cells have a discrete transcriptional profile at homeostasis and are expanded during filarial infection. *PLoS One.* 2014 Sep;9(9):e108649. DOI 10.1371/journal.pone.0108649.
40. Oeser K, Schwartz C, Voehringer D. Conditional IL-4/IL-13-deficient mice reveal a critical role of innate immune cells for protective immunity against gastrointestinal helminths. *Mucosal Immunol.* 2015 May;8(3):672-82. DOI 10.1038/mi.2014.101.
41. Caraballo L, Zakzuk J. Consideraciones sobre la evolución de la respuesta inmunitaria Th2 y sus posibles relaciones con parasitosis y alergia. *Biomédica.*

- 2012 Jun-Mar;32(1):145-57. DOI 10.1590/S0120-41572012000100017.
42. Huh JY, Park YJ, Ham M, Kim JB. Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Mol Cells*. 2014 May;37(5):365-71. DOI 10.14348/molcells.2014.0074.
  43. Balic A, Harcus Y, Holland MJ, Maizels RM. Selective maturation of dendritic cells by *Nippostrongylus brasiliensis*-secreted proteins drives Th2 immune responses. *Eur J Immunol*. 2004 Nov;34(11):3047-59.
  44. Semnani RT, Sabzevari H, Iyer R, Nutman TB. Filarial antigens impair the function of human dendritic cells during differentiation. *Infect Immun*. 2001 Sep;69(9):5813-22.
  45. van Die I, van Vliet SJ, Nyame AK, Cummings RD, Bank CM, Appelmelk B, et al. The dendritic cell-specific C-type lectin DC-SIGN is a receptor for *Schistosoma mansoni* egg antigens and recognizes the glycan antigen Lewis x. *Glycobiology*. 2003 Jun;13(6):471-8.
  46. van der Kleij D, Latz E, Brouwers JF, Kruize YC, Schmitz M, Kurt-Jones EA, et al. A novel host-parasite lipid cross-talk. *Schistosomal* lyso-phosphatidylserine activates toll-like receptor 2 and affects immune polarization. *J Biol Chem*. 2002 Dec;277(50):48122-9.
  47. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep*. 2014 Mar;6:13. DOI 10.12703/P6-13.
  48. Babu S, Kumaraswami V, Nutman TB. Alternatively activated and immunoregulatory monocytes in human filarial infections. *J Infect Dis*. 2009 Jun;199(12):1827-37. DOI 10.1086/599090.
  49. Reese TA, Wakeman BS, Choi HS, Hufford MM, Huang SC, Zhang X, et al. Coinfection. Helminth infection reactivates latent  $\gamma$ -herpesvirus via cytokine competition at a viral promoter. *Science*. 2014 Aug;345(6196):573-7. DOI 10.1126/science.1254517.
  50. Chen F, Wu W, Millman A, Craft JF, Chen E, Patel N, et al. Neutrophils prime a long-lived effector macrophage phenotype that mediates accelerated helminth expulsion. *Nat Immunol*. 2014 Oct;15(10):938-46. DOI 10.1038/ni.2984.
  51. Klion AD, Nutman TB. The role of eosinophils in host defense against helminth parasites. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan;113(1):30-7.
  52. Huang L, Gebreselassie NG, Gagliardo LF, Ruyechan MC, Lee NA, Lee JJ, et al. Eosinophil-derived IL-10 supports chronic nematode infection. *J Immunol*. 2014 Oct;193(8):4178-87. DOI 10.4049/jimmunol.1400852.
  53. Culley FJ, Brown A, Conroy DM, Sabroe I, Pritchard DI, Williams TJ. Eotaxin is specifically cleaved by hookworm metalloproteases preventing its action in vitro and in vivo. *J Immunol*. 2000 Dec;165(11):6447-53.
  54. Hagan P, Blumenthal UJ, Dunn D, Simpson AJ, Wilkins HA. Human IgE, IgG4 and resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium*. *Nature*. 1991 Jan;349(6306):243-5.
  55. Dunne DW, Butterworth AE, Fulford AJ, Kariuki HC, Langley JG, Ouma JH, et al. Immunity after treatment of human schistosomiasis: association between IgE antibodies to adult worm antigens and resistance to reinfection. *Eur J Immunol*. 1992 Jun;22(6):1483-94.
  56. Acevedo N, Erler A, Briza P, Puccio F, Ferreira F, Carballo L. Allergenicity of *Ascaris lumbricoides* tropomyosin and IgE sensitization among asthmatic patients in a tropical environment. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(3):195-206. DOI 10.1159/000321106.
  57. Kobayashi Y, Ishizaki S, Nagashima Y, Shiomi K. Anis 1, the major allergen of *Anisakis simplex*: purification by affinity chromatography and functional expression in *Escherichia coli*. *Parasitol Int*. 2008 Sep;57(3):314-9. DOI 10.1016/j.parint.2008.01.005.
  58. Da Silva CA, Pochard P, Lee CG, Elias JA. Chitin particles are multifaceted immune adjuvants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Dec;182(12):1482-91. DOI 10.1164/rccm.200912-1877OC.
  59. Zakzuk J, Benedetti I, Fernández-Caldas E, Carballo L. The influence of chitin on the immune response to the house dust mite allergen Blo T 12. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;163(2):119-29. DOI 10.1159/000356482.
  60. Jeannin P, Lecoanet S, Delneste Y, Gauchat JF, Bonnefoy JY. IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J Immunol*. 1998 Apr;160(7):3555-61.
  61. Bindon CI, Hale G, Brüggemann M, Waldmann H. Human monoclonal IgG isotypes differ in complement activating function at the level of C4 as well as C1q. *J Exp Med*. 1988 Jul;168(1):127-42.
  62. van der Neut Kolfschoten M, Schuurman J, Losen M, Bleecker WK, Martínez-Martínez P, Vermeulen E, et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4

- antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science*. 2007 Sep;317(5844):1554-7.
63. Demeure CE, Rihet P, Abel L, Ouattara M, Bourgois A, Dessein AJ. Resistance to *Schistosoma mansoni* in humans: influence of the IgE/IgG4 balance and IgG2 in immunity to reinfection after chemotherapy. *J Infect Dis*. 1993 Oct;168(4):1000-8.
  64. Adjobimey T, Hoerauf A. Induction of immunoglobulin G4 in human filariasis: an indicator of immunoregulation. *Ann Trop Med Parasitol*. 2010 Sep;104(6):455-64. DOI 10.1179/136485910X12786389891407.
  65. Dold C, Holland CV. *Ascaris* and ascariasis. *Microbes Infect*. 2011 Jul;13(7):632-7. DOI 10.1016/j.micinf.2010.09.012.
  66. Cooper PJ, Chico M, Sandoval C, Espinel I, Guevara A, Levine MM, et al. Human infection with *Ascaris lumbricoides* is associated with suppression of the interleukin-2 response to recombinant cholera toxin B subunit following vaccination with the live oral cholera vaccine CVD 103-HgR. *Infect Immun*. 2001 Mar;69(3):1574-80.
  67. Buendía E, Zakzuk J, Mercado D, Alvarez A, Caraballo L. The IgE response to *Ascaris* molecular components is associated with clinical indicators of asthma severity. *World Allergy Organ J*. 2015 Mar;8(1):8. DOI 10.1186/s40413-015-0058-z.
  68. Zakzuk J, Acevedo N, Cifuentes L, Bornacelly A, Sánchez J, Ahumada V, et al. Early life IgE responses in children living in the tropics: a prospective analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Dec;24(8):788-97. DOI 10.1111/pai.12161.
  69. Palmer LJ, Celedón JC, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with increased risk of childhood asthma and atopy in rural China. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jun;165(11):1489-93.
  70. Lynch NR, Hagel IA, Palenque ME, Di Prisco MC, Escudero JE, Corao LA, et al. Relationship between helminthic infection and IgE response in atopic and nonatopic children in a tropical environment. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Feb;101(2 Pt 1):217-21.
  71. Araujo Z, Giampietro F, Rivas-Santiago B, Luna-Herrera J, Wide A, Clark W, et al. Patients exposed to *Mycobacterium tuberculosis* infection with a prominent IgE response. *Arch Med Res*. 2012 Apr;43(3):225-32. DOI 10.1016/j.arcmed.2012.04.002.
  72. Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, Ordonez M, Strachan D, Griffin GE, et al. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 May;111(5):995-1000.
  73. Figueiredo CA, Barreto ML, Rodrigues LC, Cooper PJ, Silva NB, Amorim LD, et al. Chronic intestinal helminth infections are associated with immune hyporesponsiveness and induction of a regulatory network. *Infect Immun*. 2010 Jul;78(7):3160-7. DOI 10.1128/IAI.01228-09.
  74. McConchie BW, Norris HH, Bundoc VG, Trivedi S, Boesen A, Urban JF Jr, et al. *Ascaris suum*-derived products suppress mucosal allergic inflammation in an interleukin-10-independent manner via interference with dendritic cell function. *Infect Immun*. 2006 Dec;74(12):6632-41.
  75. Rocha FA, Leite AK, Pompeu MM, Cunha TM, Verri WA Jr, Soares FM, et al. Protective effect of an extract from *Ascaris suum* in experimental arthritis models. *Infect Immun*. 2008 Jun;76(6):2736-45. DOI 10.1128/IAI.01085-07.
  76. Itami DM, Oshiro TM, Araujo CA, Perini A, Martins MA, Macedo MS, et al. Modulation of murine experimental asthma by *Ascaris suum* components. *Clin Exp Allergy*. 2005 Jul;35(7):873-9.
  77. Acevedo N, Mohr J, Zakzuk J, Samonig M, Briza P, Erler A, et al. Proteomic and immunochemical characterization of glutathione transferase as a new allergen of the nematode *Ascaris lumbricoides*. *PLoS One*. 2013 Nov;8(11):e78353. DOI 10.1371/journal.pone.0078353.
  78. de Araújo CA, Perini A, Martins MA, Macedo MS, Macedo-Soares MF. PAS-1, an *Ascaris suum* protein, modulates allergic airway inflammation via CD8+ $\gamma$  $\delta$ TCR+ and CD4+CD25+FoxP3+ T cells. *Scand J Immunol*. 2010 Dec;72(6):491-503. DOI 10.1111/j.1365-3083.2010.02465.x.

