

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie
Studijní obor: Biologie



Martin Majer

Cytokiny a chemokiny, jejich úloha během helmintárních infekcí
Cytokines and chemokines, their role in the infections with helminths

Bakalářská práce

Školitelka: RNDr. Lucie Panská, Ph.D.

Praha, 2016

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 13. 5. 2016

Martin Majer

Poděkování

Móckrát děkuji své školitelce RNDr. Lucii Panské, Ph.D. za neskonalou trpělivost, vstřícnost, celou řadu rad, bez nichž by tato práce nevznikla a také za všechen čas, který věnovala kontrolám mých textů. Děkuji také své rodině a nejbližším přátelům, za obrovskou podporu během celého mého studia i psaní této práce.

Abstrakt

Parazitičtí helminti patří mezi extracelulární patogeny napadající savce, včetně člověka. V závislosti na jeho migraci a usídlení v těle se vyvíjí imunitní odpověď hostitele, která je ovlivněná mimo jiné působením cytokinů a chemokinů. Tyto malé proteiny jsou zodpovědné za vhodnou proliferaci a migraci dalších složek imunitního systému. Tato bakalářská práce shrnuje současné poznatky o jejich působení během helmintární infekce savců.

Klíčová slova: cytokiny, chemokiny, imunitní odpověď, gastrointestinální helminti, filárie, schistosomy, neurotropní helminti

Abstract

Parasitic helminths belong to extracellular pathogens of mammals, including human. Immunologic response depends on their migration and site of dwelling within host body. The response is among other affected by cytokines and chemokines. These small proteins are responsible for appropriate proliferation and migration of other components of immune system. These bachelor thesis summarizes current knowledge about their role during helminth infection in mammals.

Key words: cytokines, chemokines, immune response, gastrointestinal helminths, filarial, schistosomes, neurotropic helminths

Seznam zkratek

APC	antigen prezentující buňky
BMA	Antigen <i>Brugia malayi</i>
CNS	centrální nervová soustava
Con A	konkanavalin A
Ena78	epithelial-derived neutrophil-activating peptide 78
E-S produkty	exkreční-sekreční produkty
GEO	Generalizovaná forma onchocerkózy
IFN	interferon
IK	imunokompetentní
IL	interleukin
I-TAC	Interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant
iTreg	indukované regulační T buňky
LPS	lipopolysacharid
MCP	Monocyte Chemoattractant Protein
MIF	Macrophage Migration Inhibitory Factor
MIG	Monokine induced by gamma interferon
MIP	Macrophage Inflammatory Protein
MPIF	Myeloid Progenitor Inhibitory Factor
NCC	neurocysticerkóza
nTreg	přirozené regulační T buňky
OPN	osteopontin
PBMC	mononukleární buňky periferní krve
PMA	Phorbol meristate acetate
SCF	faktor stimulující kolonie
TARC	Thymus and Activation Regulated Chemokine
Tfh	pomocné folikulární T buňky
TGF	transformující růstový faktor
Th	pomocné T buňky
TLR	Toll-like receptor
TNF	tumor nekrotizující faktor
Treg	regulační T buňky

Obsah

Úvod	1
1. Cytokiny a chemokiny.....	2
2. Infekce gastrointestinálními helminty.....	6
2.1. Infekce motolicí <i>Fasciola hepatica</i>	6
2.2. Infekce hlísticemi rodu <i>Trichuris</i>	7
2.3. Infekce hlísticí <i>Ascaris lumbricoides</i>	8
2.4. Závěr kapitoly	9
3. Infekce filáriemi	10
3.1. Infekce filárií <i>Onchocerca volvulus</i>	10
3.2. Infekce filárií <i>Wuchereria bancrofti</i>	12
3.3. Infekce filárií <i>Brugia malayi</i>	12
3.4. Závěr kapitoly	13
4. Infekce schistosomami	15
4.1. Infekce motolicí <i>Schistosoma mansoni</i>	15
4.2. Infekce motolicí <i>Schistosoma japonicum</i>	17
4.3. Infekce motolicí <i>Schistosoma haematobium</i>	18
4.4. Závěr kapitoly	19
5. Infekce neurotropními helminty	20
5.1. Infekce CNS tasemnicí <i>Taenia solium</i>	20
5.2. Infekce CNS hlísticemi rodu <i>Toxocara</i>	21
5.3. Infekce CNS motolicemi rodu <i>Schistosoma</i>	22
5.4. Závěr kapitoly	23
Závěr	24
Použitá literatura.....	25

Úvod

Parazitičtí helminti patří zejména v rozvojových zemích s nekvalitními hygienickými podmínkami mezi časté infekční agens způsobující mnohdy závažné patologické stavy. Tělo hostitele jim poskytuje široké spektrum míst pro jejich konečné usazení a rozmnožení se. Navíc se mohou vyskytovat i ektopicky, takže ani v případě infekcí tím samým druhem občas nepozorujeme stejnou lokalizaci parazita. Člověk a savci obecně mohou sloužit jako mezihostitel, ve kterém se vyvíjejí jednotlivá larvální stádia, jako definitivní hostitel, ve kterém se parazit pohlavně rozmnožuje, i jako aberantní (náhodný) hostitel.

Imunitní systém na tyto infekce samozřejmě reaguje, nicméně je to zbraň dvojsečná a v některých případech přispívá k vážnému poškození až nekróze napadených orgánů, nebo jejich částí. Po rozpoznání cizorodého antigenu se spouští kaskáda reakcí, která má za cíl parazita odstranit, nebo ho alespoň izolovat od nepoškozené tkáně. Na těchto procesech se společně s dalšími složkami humorální, ale i buněčné imunity nemalou měrou podílejí i cytokiny a chemokiny. Jsou to proteiny s malou molekulární hmotností mající významnou úlohu v buněčné signalizaci. Jedná se o tkáňové hormony, které jsou produkovány velkým množstvím buněk a především buňkami imunitního systému, který svojí aktivitou také regulují.

Cílem této bakalářské práce je popsat působení jednotlivých cytokinů a chemokinů na přítomnost parazitických helmintů v organismu savčích hostitelů - lidí i modelových zvířat. Funkce cytokinů je popsána na nákazách patogenně významnými lidskými helminty ze skupin (1) gastrointestinálních helmintů, (2) filárií, (3) schistosom a (4) neurotropních helmintů.

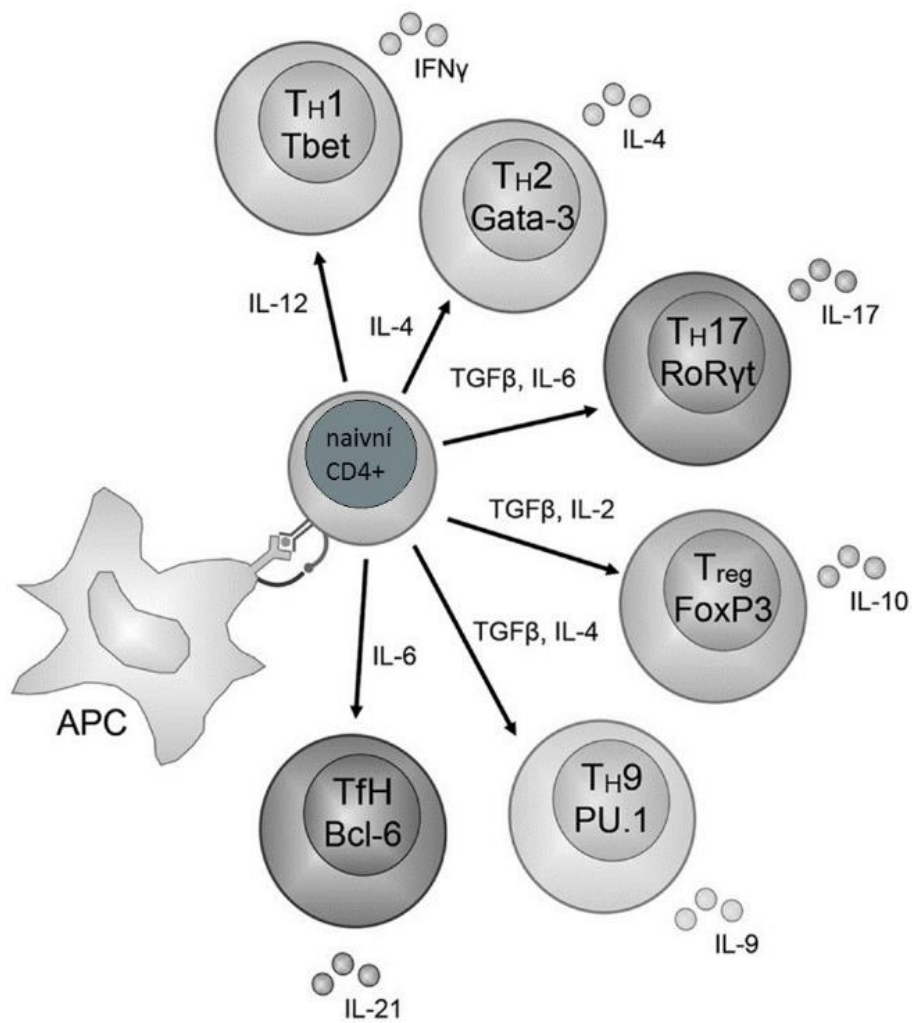
1. Cytokiny a chemokiny

Mohou působit autokrinně, parakrinně, nebo endokrinně a vzájemně synergicky i antagonisticky. Mimo sekretované formy, kterých je většina, existují i membránové. Dělení cytokinů je vzhledem k dnešním poznatkům nepřesné a mnohé skupiny se překrývají a odráží jejich postupné objevování. Nicméně je širokou vědeckou veřejností stále přijímané a používané dělení na interleukiny (IL), chemokiny, tumor nekrotizující faktory (TNF), interferony (IFN), transformující růstové faktory (TGF), faktory stimulující kolonie (SCF) a další růstové faktory.

Cytokiny a chemokiny modulují složky nespecifické imunity – tvorbu makrofágů, eozinofilů, neutrofilů, žírných buněk a dalších buněk přirozené imunity, ale důležitou roli hrají i v imunitě specifické. Mimo jiné se podílí společně s transkripčními faktory a specifickými receptory (viz Tabulka 1) na diferenciaci naivních CD4+ T buněk (viz Obrázek 1). Výsledkem této součinnosti mohou být T pomocné buňky typu 1 (Th1), které jsou důležité v buněčné odpovědi proti intracelulárním patogenům, Th2 běžně se účastní protilátkové (humorální) odpovědi proti extracelulárním patogenům, jako jsou např. helminti. Th9 buňky se podílí na boji s nádory v těle a v některých případech podobně jako Th2 potlačují helmintární infekce, avšak jsou často zodpovědné za zánětlivá a alergická onemocnění. Th17 buňky jsou důležité v potlačení extracelulárních bakterií a plísní, zvláště na slizničních površích. Pomocné folikulární T buňky (Tfh) regulují aktivitu B buněk a regulační T buňky (Treg) regulují efektorové T buňky a udržují homeostázu. Treg se dělí na přirozené Treg (nTreg) vznikající v brzlíku a Treg indukované působením TGF- β (iTreg) (shrnutí v Schmitt and Ueno, 2015). Mezi regulační T buňky se řadí i Tr1, při jehož diferenciaci se na rozdíl od výše zmíněných neuplatňuje transkripční faktor Foxp3 (Bergmann *et al.*, 2008).

Tabulka 1: Hlavní transkripční faktory a receptory podílející se na diferenciaci CD4+ T buněk (shrnutí v Schmitt and Ueno, 2015 a Zeng *et al.*, 2015)

T buňky	Transkripční faktory a receptory
Th1	STAT1, STAT4, T-bet
Th2	GATA3, STAT6
Th17	ROR γ t, STAT3, ROR α
Tfh	Bcl-6
Treg	Foxp3
Tr1	c-Maf, AhR, IRF4
Th9	IRF4, PU.1



Obrázek 1: Působení základních cytokinů na diferenciaci vybraných CD4+ T buněk (převzato a upraveno z Russ *et al.*, 2013)

Hlavní význam cytokinů při nákaze parazitickými helminty je shrnut v tabulce 2. Na chemokiny se v některých případech klade zvláštní důraz vzhledem k jejich specifickým chemotaktickým funkcím, které jsou sepsané v tabulce 3.

Tabulka 2: Vybrané cytokiny, jejich hlavní zdroje, význam a funkce zejména při infekci helminty

cytokin	zdroje	význam	reference
IL-1 β	makrofágy	pyrogen, prozánětlivá funkce	(Alheim <i>et al.</i> , 1997; Stouch <i>et al.</i> , 2016)
IL-1 α	makrofágy	pyrogen, prozánětlivá funkce	(Alheim <i>et al.</i> , 1997; Rabolli <i>et al.</i> , 2014; Turner <i>et al.</i> , 2009)
IL-2	Th1 buňky	růstový faktor Th buněk	(Berglundh <i>et al.</i> , 2002; Kajiyama <i>et al.</i> , 2007)
IL-4	Th2 buňky, bazofily	inhibice Th1 odpovědi, proliferace Th2 buněk	(Berglundh <i>et al.</i> , 2002; Iwaki <i>et al.</i> , 2011; Morita <i>et al.</i> , 2011)
IL-5	Th2 buňky	proliferace eozinofilů	(Morita <i>et al.</i> , 2011; Sher <i>et al.</i> , 1990)
IL-6	mikroglie, astrocyty, makrofágy, Th2 buňky	prozánětlivá funkce	(Angeli <i>et al.</i> , 2001; Berglundh <i>et al.</i> , 2002; Lafortune <i>et al.</i> , 1996)
IL-9	CD4+ buňky	zvyšuje propustnost střevního epitelu	(Kajiyama <i>et al.</i> , 2007; McDermott <i>et al.</i> , 2003)
IL-10	Tr1 a Th2 buňky, monocyty	imunoregulační a protizánětlivá funkce	(Ankathatti Munegowda <i>et al.</i> , 2012; Groux <i>et al.</i> , 1997; Skrzeczyńska-Moncznik <i>et al.</i> , 2008)
IL-12	makrofágy, monocyty, dendritické buňky	stimulace Th1 odpovědi	(Argueta-Donohué <i>et al.</i> , 2008; Bastos <i>et al.</i> , 2007; Blumenthal-Barby <i>et al.</i> , 2006; Zheng and Flavell, 1997)
IL-13	Th2	inhibice Th1 odpovědi	(Davidson <i>et al.</i> , 2007; Morita <i>et al.</i> , 2011)
IL-17A	Th17	prozánětlivá funkce, proliferace eozinofilů a neutrofilů	(Guo <i>et al.</i> , 2015; Morita <i>et al.</i> , 2011; Ye <i>et al.</i> , 2001)
IL-18	makrofágy, mikroglie	stimulace mikroglíí a Th1 odpovědi	(Bastos <i>et al.</i> , 2007; Wheeler <i>et al.</i> , 2003)
IL-22	Th17	imunoregulační funkce	(Morita <i>et al.</i> , 2011; Zheng <i>et al.</i> , 2007)
TGF- β	T buňky, makrofágy, fibrocyty	imunoregulace, hojení ran	(Abe <i>et al.</i> , 2001; Korten <i>et al.</i> , 2010; Kulkarni <i>et al.</i> , 1993)
IFN- γ	Th1 buňky	stimulace Th1 odpovědi	(Berglundh <i>et al.</i> , 2002; Blumenthal-Barby <i>et al.</i> , 2006; Morita <i>et al.</i> , 2011)
OPN	monocyty, makrofágy	stimulace Th1 odpovědi, aktivace astrocytů	(Ashkar <i>et al.</i> , 2000; Gliem <i>et al.</i> , 2015)
TNF- α	mikroglie, astrocyty, monocyty, makrofágy	prozánětlivá funkce	(Domingos <i>et al.</i> , 2009; Lafortune <i>et al.</i> , 1996)

Tabulka 3: Vybrané chemokiny a jimi atrahované buňky důležité při nákaze helminty.

chemokin	alternativní název	chemotaktická aktivita	zdroje
CCL2	Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1)	monocyty, bazofily a proliferace Th2 buněk	(Ajuebor <i>et al.</i> , 1998; Conti <i>et al.</i> , 1997; Gu <i>et al.</i> , 2000)
CCL3	Macrophage Inflammatory Protein-1 α (MIP-1 α)	makrofágy, eozinofily	(Phillips <i>et al.</i> , 2003; Wang <i>et al.</i> , 2013)
CCL4	Macrophage Inflammatory Protein-1 β (MIP-1 β)	makrofágy	(Manuelpillai <i>et al.</i> , 2012)
CCL7	Monocyte Chemoattractant Protein 3 (MCP-3)	monocyty, eozinofily	(Noso <i>et al.</i> , 1994; Ugucioni <i>et al.</i> , 1995)
CCL11	Eotaxin-1	eozinofily	(Provost <i>et al.</i> , 2013)
CCL17	Thymus and Activation Regulated Chemokine (TARC)	Th2 buňky	(Vestergaard <i>et al.</i> , 2004)
CCL24	Myeloid Progenitor Inhibitory Factor 2 (MPIF-2)/Eotaxin-2	eozinofily	(Provost <i>et al.</i> , 2013)
CXCL2	Macrophage Inflammatory Protein-2 α (MIP-2 α)	neutrofilly	(Rouault <i>et al.</i> , 2013)
CXCL5	epithelial-derived neutrophil-activating peptide 78 (Ena78)	neutrofilly	(Dent <i>et al.</i> , 2014)
CXCL8	IL-8	neutrofilly	(De Buck <i>et al.</i> , 2015; Rouault <i>et al.</i> , 2013)
CXCL9	Monokine induced by gamma interferon (MIG)	T buňky	(Liu <i>et al.</i> , 2012)
CXCL11	Interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant (I-TAC)	Tr1 buňky	(Zohar <i>et al.</i> , 2014)
-	Eosinophil chemotactic factor-L (ECF-L)	eozinofily	(Owhashi <i>et al.</i> , 2000)

2. Infekce gastrointestinálními helminty

Gastrointestinální helminti jsou nejčastější původci helmintárních onemocnění (helmintózy) člověka. Řadí se mezi ně druhy, které v určitém životním stádiu obývají orgány trávicí soustavy.

2.1. Infekce motolicí *Fasciola hepatica*

F. hepatica je častým parazitem jater a žlučovýchodů přežvýkavců, ovšem může napadat i trávicí ústrojí dalších savců včetně člověka. Nákaza probíhá perorálně pozřením metacerkárie, ta v tenkém střevě excystuje a transformuje se v juvenila, který penetruje stěnou střeva a skrze játra migruje do žlučovýchodů, kde se usazuje a dospívá. V případech napadení člověka se infekce projevuje bolestí břicha v oblasti jater, horečkami, zvýšeným množstvím eozinofilů v krvi (Dauchy *et al.*, 2006; Guichard *et al.*, 2002) a žloutenkou vzniklou ucpáním žlučovýchodů (Gulsen *et al.*, 2006).

Výzkum imunitní odpovědi vůči *F. hepatica* se provádí nejčastěji na potkanech, případně myších. Experimentální nákazy potkana ukázaly, že migrace juvenila v játrech byla doprovázena tvorbou zánětlivých granulomatózních lézí a zvyšujícím se množstvím lymfocytů, makrofágů, neutrofilů a zejména eozinofilů v okolí parazita a jím vytvořených migračních tunelů (Tliba *et al.*, 2000). S průběhem infekce docházelo k nekróze jaterního parenchymu (Saric *et al.*, 2010) a postupnému zbytnování žlučovýchodů potkana, jelikož se zde motolice ve většině případů usazuje (Tliba *et al.*, 2000) a klade vajíčka, která putují žlučovody do střev a s trusem z těla ven (Valero *et al.*, 2002). Význam makrofágů a eozinofilů při tvorbě granulomatózních lézí byl prokázán při naze CCL3/MIP-1 α deficientních myší (De Paula *et al.*, 2010). Chemokin CCL3/MIP-1 α atrahuje makrofágy (Wang *et al.*, 2013) a eozinofily (Phillips *et al.*, 2003) a v jeho nepřítomnosti byla v játrech pozorována omezená tvorba lézí s malým množstvím infiltrovaných buněk v okolí parazita (De Paula *et al.*, 2010).

V plazmě infikovaných potkanů bylo v prvních týdnech po infekci pozorováno zvýšené množství IL-1 β , IL-5 a IL-13 a pokles hladiny IFN- γ (Saric *et al.*, 2010), což svědčí o potlačení Th1 (Blumenthal-Barby *et al.*, 2006) a rozvoji Th2 odpovědi (Morita *et al.*, 2011). V pokročilé chronické fázi infekce bylo v séru potkanů zaznamenáno postupné snižování hladiny cytokinů IL-4 a IL-10 a také došlo k poklesu množství krevních leukocytů, lymfocytů, neutrofilů, monocytů a eozinofilů na totožnou úroveň jako u zdravé kontroly (Gironènes *et al.*, 2007). Podobné výsledky byly pozorovány i v periferní krvi krátce nakažených imunokompetentních (IK) myší, v jejichž slezině byl zjištěn nárůst CD4+ buněk, makrofágů, monocytů a neutrofilů a navyšování hladiny cytokinu IL-4, jež negativně korelovalo s množstvím prozánětlivých IL-1 β a TNF- α , které byly potlačovány. Dále bylo v krevním séru takovýchto myší detekováno zvýšené množství cytokinu TGF- β (Chung *et al.* 2012), který se významnou měrou podílí na imunoregulaci a udržování

homeostáze (Kulkarni *et al.*, 1993).

Polarizaci imunitní odpovědi směrem k Th2 odpovědi a potlačení Th1, potvrzují i *in vitro* experimenty. Stimulací jaterních mononukleárních CD4⁺ a CD8⁺ buněk nakažených potkanů směsí mitogenů phorbol meristate acetate (PMA)/ionomycin za *in vitro* podmínek byl dokázán okamžitý nárůst hladiny cytokinů IL-4 a IL-10. Současně s tím docházelo i ke krátkodobému nárůstu množství IFN- γ u stimulovaných vzorků z prvních dnů po infekci (Tliba *et al.*, 2002). V případě stimulace mononukleárních buněk ze sleziny infikovaných potkanů mitogenním konkanavalinem A (Con A) byl pozorován nárůst množství IL-4 a IL-10 a okamžitý pokles IL-2 (Cervi *et al.*, 2001). Produkce IFN- γ byla podobná jako ve studii Tliba *et al.* (2002). Mimo to se také zvyšovala produkce IL-10 peritoneálními makrofágy z nakažených potkanů po stimulaci mitogenním lipopolysacharidem (LPS) (Cervi *et al.*, 2001). V pozdějších fázích infekce byl po stimulaci slezinných T buněk, B buněk a makrofágů z nakažených potkanů mitogeny Con A a LPS pozorován imunosupresivní efekt a docházelo k jejich menší proliferaci než v případě buněk ze zdravé kontroly (Gironènes *et al.*, 2007).

Buňky imunitního systému reagují na tegumentální antigeny *F. hepatica*, což bylo potvrzeno *in vitro* experimenty. V případě stimulace dendritických buněk z kostní dřeně myši těmito antigeny byla pozorována produkce chemokinů CCL3/MIP-1 α a CXCL2/MIP-2 α (Vukman *et al.*, 2013), které atrahují makrofágy a eozinofily (Phillips *et al.*, 2003; Wang *et al.*, 2013), respektive neutrofilů (Rouault *et al.*, 2013). Vliv peritoneálních monocytů a makrofágů na životaschopnost juvenilních červů byl pozorován v práci Piedrafita *et al.* (2001). Při inkubaci čerstvě excystovaného juvenila s buňkami¹ získanými z peritonea zdravého potkana, které byly stimulovány LPS a krevním sérem infikovaného potkana došlo k tvorbě sraženiny okolo tegumentu červa a jeho následnému usmrcení (Piedrafita *et al.*, 2001). Těsný kontakt a pokrytí co největší plochy je důležité ke správnému působení oxidu dusnatého, který je těmito buňkami produkován (Jagannath *et al.*, 1998; Panaro *et al.*, 1999). Tento efekt byl potlačen inhibicí syntézy oxidu dusnatého a také při absenci imunizovaného séra, kdy bylo usmrcení parazita pozorováno jen v malém procentu případů (Piedrafita *et al.*, 2001).

2.2. Infekce hlísticemi rodu *Trichuris*

Trichuris trichiura je široce rozšířený střevní parazit sídlící nejčastěji ve slepém nebo tlustém střevě člověka. Nákaza proběhne pozřením vajíčka s vyvinutou larvou, která se nejprve dočasně přichytí ve dvanáctníku a po dospění migruje do svého typického stanoviště, kde se zavrtá hlavovým koncem do slizničního povrchu. Nákaza se projevuje slabostí, průjmy a bolestí

¹ Buněčnou směs tvořili především monocyty a makrofágy, v menší míře lymfocyty a také eozinofily, neutrofilů a žírné buňky (Piedrafita *et al.*, 2001).

břicha. V okolí parazita bývá u pacientů patrná akumulace eozinofilů ve střešní vrstvě *lamina propria* (Kyung Sun *et al.*, 2009).

Jako modelový organismus se běžně využívá hlístice myši *T. muris*. V případě nákazy *T. muris* myšího kmene AKR, jež je citlivý k této nákaze, dochází ke snížení kontraktility podélných svalů okolo tlustého střeva. V okolí parazita bylo ve střevě pozorováno zvýšené množství eozinofilů, žírných buněk, neutrofilů a zánětlivého cytokinu IFN- γ , jehož množství ovšem s prodlužující se dobou infekce a zvyšujícím se množstvím červů klesalo (Motomura *et al.*, 2010).

Zvýšená produkce IFN- γ byla pozorována i *in vitro* u buněk izolovaných z mezenterických lymfatických uzlin a lymfocytů získaných z periferní krve myší kmene AKR nakažené *T. muris*, který byly stimulovány exkrečními-sekrečními (E-S) produkty *T. muris*. V případě stimulace stejných buněk z kmene myší rezistentního vůči nákaze (BALB/K), byla naopak produkce IFN- γ potlačena a zvyšovalo se množství Th2 cytokinů IL-4, IL-5 a IL-9 až do té doby, než byla u testované myši infekce potlačena. Poté začalo množství těchto cytokinů opět ubývat. (Taylor *et al.*, 2000).

Při *in vitro* stimulaci lidských mononukleárních buněk z periferní krve (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) homogenátem těl a E-S produkty *T. trichiura* a *T. muris* docházelo ke srovnatelné produkci IL-4, IL-10, IL-13 a TNF- α . Avšak množství Th2 cytokinů IL-4 a IL-13 bylo vyšší při stimulaci antigeny z celého těla jednotlivých parazitů. Při stimulaci E-S antigeny parazitů převažovala produkce prozánětlivého TNF- α (Domingos *et al.*, 2009; Turner *et al.*, 2002), ale i imunoregulačního IL-10 (Turner *et al.*, 2002), důležitého pro regulaci Th2 odpovědi (Artis *et al.*, 1999). Z čehož lze odvodit, že tyto E-S produkty potlačují imunitní odpověď a dávají parazitovi větší šanci na přežití.

2.3. Infekce hlísticí *Ascaris lumbricoides*

Člověk se nakazí pozřením vajíčka s vyvinutou larvou, která se v trávicím traktu vylhne a migruje skrze stěnu střeva portální cévou do jater. Odtud dále migruje přes srdce do plicní tepny. Poté penetruje skrze stěnu plicních sklípků do průdušek, migruje průdušnicí do hltanu, odkud se po spolknutí dostává do tenkého střeva, kde dospívá a po oplození produkuje vajíčka, která se uvolňují do vnějšího prostředí s výkaly. Střešní formy infekce způsobují poškození stěny střeva, krvácivé průjmy, poruchy trávení a případně i gangrénu střeva. V submukóze tenkého střeva bývá patrný zánět a přítomnost eozinofilů a lymfocytů (Kawatra *et al.*, 2010).

V krevním séru pacientu s askariózou byla pozorována zvýšená hladina chemokinu CXCL5/Ena78 (Asemota *et al.*, 2014), atrahujícího neutrofilů (Dent *et al.*, 2014), avšak ta postupně klesala s rostoucí intenzitou nákazy (Asemota *et al.*, 2014). Naopak množství chemokinu CXCL9/MIG atrahujícího Th buňky (Liu *et al.*, 2012) s intenzitou nákazy stoupalo (Asemota *et al.*, 2014). Hladina chemokinu CXCL11/I-TAC, důležitého při migraci Tr1 buněk (Zohar *et al.*, 2014)

zůstala na podobné úrovni jako u neinfikovaných kontrolních vzorků (Zohar *et al.*, 2014). Při stimulaci PBMC pacientů s askariózou antigeny dospělé *A. lumbricoides* docházelo ke zvýšené produkci IL-4 a IL-5. Množství IL-10 a IFN- γ zůstalo v této studii oproti zdravé kontrole nezměněno (Cooper *et al.*, 2000). V případě kultury periferní krve pacientů různého věku z oblasti s vysokým výskytem *A. lumbricoides* docházelo po stimulaci antigeny celého červa k produkci IL-9, IL-10 a IL-13, která byla vyšší u starších pacientů, kde lze předpokládat delší dobu nákazy a zároveň byla prokázána její menší intenzita (Turner *et al.*, 2003). IL-9 indukuje tvorbu žírných buněk a zvyšuje propustnost střevního epitelu, přičemž dochází ke snížení množství střevních parazitů (McDermott *et al.*, 2003).

2.4. Závěr kapitoly

Gastrointestinální helminti jsou běžnými parazity savců, včetně člověka s výskytem převážně v rozvojových zemích s nízkými hygienickými standardy. V případě úspěšného boje imunitního systému proti těmto parazitům se uplatňuje polarizace imunitní odpovědi směrem k Th2 a potlačení Th1 a Th17 odpovědi. V případě dlouhodobých nálezů bylo pozorováno v těle hostitele ubývání Th buněk, neutrofilů, eozinofilů, monocytů a dalších buněk imunitního systému podílejících se na tvorbě granulomů okolo parazita. Na potlačení imunitní odpovědi se podílejí i sami paraziti svými E-S produkty, které vyvolávají tvorbu imunoregulačního cytokinu IL-10. V poslední době probíhá intenzivní výzkum o možnostech využití tohoto jevu při léčbě autoimunitních onemocnění jako je Crohnova choroba (Hiemstra *et al.*, 2014).

3. Infekce filáriemi

Filárie jsou tenké hlístice, typicky vázané na tropické a subtropické oblasti. Infekční larvou pro člověka je stádium L3, které přenáší krev sající členovci. V těle definitivního hostitele se vyskytují jak dospělci, tak i migrující larvy (mikrofilárie, L1) a způsobují nemoc zvanou filarióza. Typická je pro řadu filárií přítomnost endosymbiotických bakterií z rodu *Wolbachia* způsobující vážné patologické stavy. Následující podkapitoly shrnou výsledky mapování imunitní odpovědi lidí na nákazy filáriemi *Onchoderca volvulus* a *Wuchereria bancrofti* a jejich působení na myši modelový organismus v případě filárie *Brugia malayi*.

3.1. Infekce filárií *Onchocerca volvulus*

Dospělí jedinci jsou v definitivním hostiteli lokalizováni ve skupinách v podkoží, kde způsobují tvorbu vazivových nodulů – onchocerkomů. Zde dochází k jejich množení a cyklickému uvolňování mikrofilárií. Tyto larvy migrují kůží a po jejich smrti dochází k zánětlivé reakci, vyvolávající svědění a hrozí sekundární infekce vzniklé škrábáním postižených míst. V případě chronické (generalizované) formy infekce (GEO) dochází ke ztrátě pigmentu kůže (tzv. leopardí kůže) a zhoršení její elasticity. V některých případech se vyskytuje hyperreaktivní forma infekce (tzv. Sowda), pro kterou je typické malé množství cercarií v těle hostitele a projevuje se silnou dermatitidou, hyperpigmentací a praskání kůže – lichenifikací. Mikrofilárie mohou domigrovat až do očí a vyvolávat zde zánětlivé reakce, což může vést až k oslepnutí – říční slepota.

Při nákaze člověka bylo v okolí dospělých samců a samic bez přítomnosti mikrofilárií pozorováno zvýšené množství neutrofilů a makrofágů. Tyto buňky bylo také možné nalézt v drobné polotekuté cystě v anteriorní části červů. Polotekuté skupenství cesty patrně usnadňuje červům příjem hostitelských buněk jako potravy (Rubio De Krömer *et al.*, 1998). Eozinofily byly prokázány jen v přítomnosti mikrofilárií, ať už v děloze samičky nebo i jejím okolí (Rubio De Krömer *et al.*, 1998; Wildenburg *et al.*, 1996). Žírné buňky se vyskytovaly v nodulech zejména za přítomnosti samic produkujících mikrofilárie nebo samotných samečků a na rozdíl od neutrofilů a makrofágů nebyly v těsném kontaktu s kutikulou parazita (Wildenburg *et al.*, 1998). V okolí mrtvých červů bylo velké množství žírných buněk (Wildenburg *et al.*, 1998), makrofágů a mnohjaderných obrovských buněk, ale téměř žádné neutrofilů (Rubio De Krömer *et al.*, 1998). Makrofágy, žírné buňky, T buňky a fibrocyty infikovaných pacientů produkovaly TGF- β v okolí dospělého viabilního parazita, mikrofilárií, ale i mrtvých jedinců (Korten *et al.*, 2010). TGF- β má kromě imunoregulační funkce (Kulkarni *et al.*, 1993) i důležitý podíl na diferenciaci fibrocytů a hojení ran (Abe *et al.*, 2001).

V krevním séru pacientů s onchocerkózou bylo oproti zdravé kontrole pozorováno menší množství prozánětlivého cytokinu IL-6 a naopak více protizánětlivého IL-13, jehož hodnoty

stoupaly se zvyšujícím se množstvím mikrofilárií v kůži. V případě zvýšeného množství IL-10 docházelo k výraznému poklesu hladiny monocytů (Nmorsi *et al.*, 2012). Bylo také detekováno zvýšené množství chemokinu CCL17/TARC v séru pacientů s mikrofiláriemi oproti pacientům v postpatentní fázi, kdy se tělo zbavilo parazita, aniž by probíhala cílená léčba. I tito jedinci však měli vyšší hodnoty zmíněného cytokinu než ti nenakažení (Lechner *et al.*, 2012). Chemokin CCL17/TARC se podílí na atrakci Th2 buněk a rozvoji zánětu v kůži (Vestergaard *et al.*, 2004). Hodnoty chemokinu CCL17/TARC negativně korelovaly s množstvím chemokinu CCL3/MIP-1 α (Lechner *et al.*, 2012), což je chemokin atrahující eozinofily (Phillips *et al.*, 2003) a makrofágy (Wang *et al.*, 2013) a jeho tvorba může být inhibována cytokinem IL-4 (Standiford *et al.*, 1993), který patří mezi cytokiny produkované Th2 buňkami (Iwaki *et al.*, 2011).

PBMC krátce nakažených pacientů (akutní fáze) po *in vitro* stimulaci antigeny z dospělého červa produkovaly větší množství cytokinů IL-5 a IFN- γ než tomu bylo v případě pacientů s GEO (Cooper *et al.*, 2001). V podobném experimentu byla pozorována vyšší hladina IL-5 také po stimulaci PBMC z pacientů rezistentních k nákaze (Doetze *et al.*, 2000). Monocyty z periferní krve pacientů s GEO stimulované antigeny z dospělců i mikrofilárií produkovaly v prvních hodinách TNF- α . Postupně se však jeho hladina snižovala a zvyšovalo se množství IL-10 (Brattig *et al.*, 2000). T buňky izolované z onchocerkomů pacientů s GEO po stimulaci mitogenní směsí anti-CD3/anti-CD28 produkovaly zejména zvýšené množství cytokinu IL-10, menší množství IL-5 a IFN- γ a téměř žádný IL-2 a IL-4 (Satoguina *et al.*, 2002). Nárůst hladiny IL-10 v této fázi infekce byl potvrzen i stimulací PBMC Buněčným stimulačním koktejlem² (Katawa *et al.*, 2015). Tato data napovídají, že by mohlo docházet k proliferaci regulačních Tr1 buněk (Groux *et al.*, 1997). Důležitost IL-10 jako imunosupresoru při GEO byla prokázána neutralizací IL-10 a TGF- β specifickými protilátkami proti těmto cytokinům přidanými do kultury PBMC stimulovanými antigenem z dospělých *O. volvulus*, načež byla pozorována proliferace T buněk (Doetze *et al.*, 2000). V práci Cooper *et al.* (2001) byla zvýšená proliferace PBMC pozorována dokonce jen při neutralizaci IL-10. Diferenciace T buněk na Tr1 by mohla být důvodem dlouhého trvání GEO infekce bez závažných patologických stavů.

V případě hyperreaktivní formy nákazy dochází k diferenciaci CD4+ buněk směrem k tvorbě Th2 a Th17 buněk. O tom svědčí minimální hodnoty IFN- γ a zvýšené množství IL-4 a IL-17 produkované PBMC, který byly získány z pacientů s heperreaktivní formou infekce a *in vitro* stimulovány výše zmíněným stimulačním koktejlem² nebo antigenem z dospělých červů, v porovnání se stimulací PBMC z jedinců s GEO. Stejně tak byly pozorovány transkripční faktory spjaté se zmíněnými Th buňkami (GATA3 resp. STAT3) (Katawa *et al.*, 2015).

² Složení této směsi: phorbol 12-myristate 13-acetate + Ionomycin + Brefeldin A + monensin.

3.2. Infekce filárií *Wuchereria bancrofti*

W. bancrofti je nejčastější původce lidských lymfatických filarióz. Dospělci žijí v lymfatické soustavě a samičky periodicky uvolňují mikrofilárie migrující podkožím. Během akutní fáze infekce trpí pacient horečkami a záněty lymfatické soustavy (lymphangitis a adenolymphangitis). Pro chronickou obstruktivní fázi je typická elefantiáza a tvorba lymfatického edému a hydrocelu (vodní kýly). Klinické příznaky pacientů z endemických oblastí se dělí podle fáze infekce na tři skupiny. (1) jedinci bez příznaků s přítomností mikrofilárií v oběhu, (2) jedinci s příznaky filariózy a s přítomností filariálního antigenu v oběhu (s přítomností mikrofilárií i bez), (3) jedinci s příznaky filariózy bez přítomnosti filariálních antigenů (Adriana *et al.*, 1998).

Většina prací věnujících se nákaze *W. bancrofti* byla prováděna na pacientech z endemických oblastí a za *in vitro* podmínek, kdy se většinou ke stimulaci používaly antigeny filárie *Brugia malayi* (BMA). V séru i hydrocelní tekutině pacientů s patologickými příznaky a bez přítomnosti filariálního antigenu bylo pozorováno zvýšené množství cytokinů IFN- γ i IL-10 (Mishra *et al.*, 2014). Produkce cytokinů nejednotného fenotypu v případě chronického onemocnění byla prokázána i při stimulaci PBMC z pacientů v této fázi infekce pomocí BMA, kdy byly exprimovány cytokiny IL-2 a IFN- γ , respektive IL-4 a IL-5 (Ravichandran *et al.*, 1997) a také po stimulaci PBMC z pacientů s klinickými příznaky mitogenní směsí PMA/ionomycin docházelo ke zvýšené produkci cytokinu IFN- γ , ale také IL-4 oproti stimulaci buněk z asymptomatických jedinců (Adriana *et al.*, 1998). U asymptomatických pacientů s přítomností mikrofilárií v těle byla *in vitro* pozorována snížena proliferace PBMC po stimulaci BMA, oproti chronicky nemocným a nenakaženým jedincům. Byla zde patrná protizánětlivá odpověď reprezentovaná zejména zvýšenou expresí IL-10 a také IL-4 a IL-5. Oproti tomu při experimentální stimulaci PBMC nenakažených jedinců pomocí BMA byla patrná silná prozánětlivá odpověď, reprezentovaná cytokiny IL-2 a IFN- γ (Ravichandran *et al.*, 1997). V případě asymptomatických pacientů bylo prokázáno i potlačení exprese Toll-like receptorů (TLR), které jsou důležité pro aktivaci antigen prezentujících buněk. Zejména B buňky, ale i monocyty je u asymptomatických pacientů exprimovaly v omezené míře, což ovlivnilo sníženou produkci IL-5 a IFN- γ (ale ne IL-4) CD4+ buňkami po stimulaci BMA (Babu *et al.*, 2005).

3.3 Infekce filárií *Brugia malayi*

B. malayi patří mezi běžná nematoda způsobující lymfatickou filariózu. Nákaza a patologické příznaky jsou podobné jako u nákazy filárií *W. bancrofti*.

Podobně jako v předchozích případech zde dochází k balancování mezi Th1 a Th2 odpovědí. Studie prováděná na jedincích z endemických oblastí ukázala, že po stimulaci PBMC z nakažených asymptomatických jedinců pomocí BMA docházelo k nárůstu IL-4, IL-5 a IFN- γ , což

v případě zdravých jedinců, kteří během svého života nebyli nakaženi tímto parazitem, pozorováno nebylo. Množství IL-4 bylo téměř stejné u pacientů s mikrofiláriemi v krevním oběhu jako u těch bez mikrofilárií. Nicméně cytokiny IL-5 a IFN- γ byly produkovány ve zvýšené míře pacienty amikrofilarickými (Sartono *et al.*, 1997).

Lymfatické filárie mohou způsobovat i tropickou plicní eozinofilii, což je astmatický syndrom způsobený alergickou reakcí na mikrofilárie v plicích, kam mohou v některých případech mikrofilárie domigrovat. Toto onemocnění bylo popsáno na IK myších i na myších s blokací exprese vybraných cytokinů. Myši byly předem imunizovány mrtvými mikrofiláriemi *B. malayi* a následně jim byly intravenózně injikovány živé mikrofilárie. U IK myší bylo pozorováno poškození plic a zvýšený výskyt eozinofilů v nich (Higgins *et al.*, 1998; Mehlotra *et al.*, 2001). Při zablokování exprese Th2 cytokinu IL-4, kdy lze předpokládat vývoj směrem Th1 odpovědi, bylo poškození nižší (Mehlotra *et al.*, 2001). Podobně tomu bylo při zablokování IL-5, kdy docházelo k ubývání eozinofilů a naopak nárůstu počtu mononukleárních buněk (Higgins *et al.*, 1998). Vývoj prozánětlivé odpovědi byl ještě posílen imunizací IK myší kromě výše zmíněnými mikrofiláriemi i cytokinem IL-12. V tomto případě bylo také detekováno ubývání eozinofilů v plicích a nárůst množství IFN- γ v homogenátu z plic (Mehlotra *et al.*, 1998). Naopak při blokaci Th1 cytokinu IFN- γ docházelo v plicích ke zvyšování celularity a výraznému poškození epitelu (Mehlotra *et al.*, 2001).

V bronchoalveolární tekutině IK myší byl po injikaci živých mikrofilárií pozorován nárůst množství eozinofilů (Higgins *et al.*, 1998) a Th-2 cytokinů IL-4 a IL-5 (Mehlotra *et al.*, 1998). Oproti tomu u IL-5 deficientních myší byla po injikaci zjištěna proliferace mononukleárních buněk, zejména lymfocytů a makrofágů (Higgins *et al.*, 1998), což bylo potvrzeno i u IK myší při posílení Th1 vývoje imunizací pomocí IL-12, což vyvolalo zvýšenou proliferaci CD4+, CD8+, B buněk a makrofágů (Mehlotra *et al.*, 1998). Naopak u myší s blokací IFN- γ byl v bronchoalveolární tekutině prokázán nárůst počtu eozinofilů. Nicméně toto působení je patrně pouze lokální, protože v periferní krvi bylo jejich množství totožné u všech sledovaných myších kmenů (Mehlotra *et al.*, 2001).

Pro proliferaci eozinofilů není patrně klíčová přítomnost T lymfocytů, protože v případě vpravení dospělců *B. malayi* do peritoneálního prostoru athymické (nude) myši, pro kterou je typická absence T lymfocytů nebyla pozorována změna v množství peritoneálních eozinofilů, nicméně produkce makrofágů byla nižší (MacDonald *et al.*, 2003).

3.4. Závěr kapitoly

Imunitní odpověď na infekce filáriemi se odvíjí od fáze infekce a přítomnosti mikrofilárií v krevním oběhu. V raných fázích infekce dochází k balancování Th1/Th2 odpovědi, což je doprovázeno např. produkcí cytokinů IL-4, IL-5 a IFN- γ , postupně však převládá tvorba imunoregulačních cytokinů IL-10 a TGF- β . Důsledkem toho jsou zřejmě časté dlouhotrvající

infekce. Kromě běžných forem infekce se mohou vyskytovat i závažnější patologické formy jako je hyperreaktivní forma onchocerkózy nebo plicní eozinofilie. Na kterých má veliký podíl nízká regulace cytokinů asociovaných s Th2 odpovědí.

4. Infekce schistosomami

Motolice z rodu *Schistosoma* jsou významným patogenem člověka. Dospělí jedinci nejrozšířenějších zástupců jsou lokalizováni v cévách okolo střeva (*Schistosoma mansoni* a *S. japonicum*) a močového měchýře (*S. haematobium*) a způsobují nemoc zvanou schistosomóza. Většina prací věnujících se lidské nákaze byla prováděna na pacientech podstupujících léčbu a nepopisuje vliv přirozeného imunitního systému na eliminaci parazita. Proto je v následující kapitole kladen důraz na infekci modelových organismů v případě infekcí *S. mansoni* a *S. japonicum* a role lidského imunitního systému je zmíněna pouze v případě nálezů *S. haematobium*.

4.1. Infekce motolicí *Schistosoma mansoni*

Cerkárie *S. mansoni* aktivně penetrují pokožku hostitele a transformují se ve schistosomuly, které migrují oběhovým systémem přes plíce a srdce do cév mezenteria a portální žíly, kde dospívají. Tady samičky produkují vajíčka s trnem, která penetrují do lumen střeva, odkud jsou poté vyloučeny společně se stolicí. Avšak část vajíček zůstává ve stěně střeva a jejich přítomnost vyvolává v okolí záněty a tvorbu granulomu. Tato střevní schistosomóza se projevuje bolestmi břicha, krvavými průjmy a může vést až k tvorbě nádorů.

V kůži ušních boltců experimentálně infikovaných IK myší atenuovanými cercáriemi byla v prvních dvou týdnech po nákaze patrná silná prozánětlivá odpověď a akumulace neutrofilů, makrofágů a dendritických buněk (Hogg *et al.*, 2003). Tyto buňky byly mimo jiné atrahovány zřejmě chemokiny CCL3/MIP-1 α (Wang *et al.*, 2013) a CCL4/MIP-1 β (Manuelpillai *et al.*, 2012), které byly v prvních dnech po infekci detekovány *in vitro* v kůži získané z nakažených myší. Prozánětlivou odpověď potvrzují i cytokiny IL-1 β , IL-6, IL-12 a IL-18, které byly exprimovány také v počátcích infekce. Nicméně postupně docházelo ke zvyšování hladiny cytokinu IL-10 (Hogg *et al.*, 2003), který působí protizánětlivě (Groux *et al.*, 1997) a zánětlivá reakce v pozorovaném ušním boltci IK myší byla postupně potlačena (Hogg *et al.*, 2003).

Penetrace cercárií byla pozorována i *in vitro* na vzorku lidské kůže. Krátce po penetraci cercárií a jejich transformaci ve schistosomuly bylo v kůži pozorováno zvýšené množství imunoregulačního IL-10 a IL-1ra i jejich mRNA (He *et al.*, 2002). IL-1ra je antagonistou k receptoru pro IL-1 a jeho zvýšená produkce byla zaznamenána po stimulaci neonatálních lidských keratinocytů ES produkty a homogenátem získaným z *in vitro* transformovaných schistosomul *S. mansoni*. Tento protein patrně blokuje receptor pro IL-1, jelikož exprese IL-1 α a IL-1 β byla v jeho přítomnosti potlačena (Ramaswamy *et al.*, 1995). Ve výše zmíněném experimentálním modelu penetrace lidskou kůží byla v přítomnosti IL-1ra exprese mRNA pro IL-1 α a IL-1 β rovněž potlačena (He *et al.*, 2002).

V prvních dnech po experimentální infekci IK myší byla pozorována produkce IL-6

plicními endoteliálními buňkami a makrofágy, lokalizovanými v okolí plicního epitelu (Angeli *et al.*, 2001). Makrofágy a eozinofily jsou atrahovány mimo jiné chemokiny CCL2/ MCP-1 (Ajuebor *et al.*, 1998), CCL7/ MCP-3 (Noso *et al.*, 1994; Ugucioni *et al.*, 1995), respektive CCL11/ eotaxin-1 (Provost *et al.*, 2013). V plicích nakažených IK myší byla detekována mRNA těchto chemokinů. V případě infekce IL-6 deficientních myší bylo v plicích zjištěno zvýšené množství mRNA i samotná exprese proteinů CCL11/ eotaxinu-1 a IL-5 byla zvýšená, což patrně vedlo k vyšší proliferaci eozinofilů, které byly pozorovány v plicním homogenátu i bronchoalveolární tekutině. Naopak úroveň mRNA pro MCP-1/CCL2 byla nižší. A také množství makrofágů bylo sniženo oproti situaci u IK myší (Angeli *et al.*, 2001).

Tvorbu IL-6 plicním epiteliálními buňkami IK myší potvrdily i *in vitro* experimenty, během nichž byla exprese tohoto cytokinu epiteliálními plicními buňkami vyvolána pomocí stimulace E-S produkty živých schistosomul. T buňky získané z plic IL-6 deficientních myší produkovaly po stimulaci antigeny ze schistosomul zejména IL-5 (Angeli *et al.*, 2001), jenž zastává důležitou úlohu v proliferaci eozinofilů (Sher *et al.*, 1990). V souladu s tímto poznatkem je zvýšená proliferace eozinofilů, která byla pozorována u těchto myší po infekci *S. mansoni* (Angeli *et al.*, 2001). CD4⁺ Th buňky získané z hrudních lymfatických uzlin a sleziny IK myší s plicní schistosomózou exprimovaly po stimulaci směsí mitogenů PMA/ionomycin ve zvýšené míře cytokiny IL-10 a IL-4 (Redpath *et al.*, 2015). Buňky izolované z tříselných mízních uzlin myší s plicní schistosomózou produkovaly IL-4 i IFN- γ po stimulaci antigeny schistosomul. Tato exprese ztrácela na intenzitě s postupem času od infekce, jelikož docházelo k úbytku antigen prezentujících buněk. Hladina těchto cytokinů po totožně provedené stimulaci byla nejnižší v případě opakované infekce (čtyřikrát). Naopak se výrazně zvyšovala hladina IL-10 produkovaného CD3⁺ CD4⁺ buňkami. IL-10 byl prokázán jako klíčový faktor pro apoptózu CD4⁺ buněk produkujících IL-4 nebo IFN- γ , která byla u nakažených IK myší detekována. V případě IL-10 deficiencie k této apoptóze nedocházelo. (Prendergast *et al.*, 2015).

V pozdější fázi infekce, pro kterou je typická gastrointestinální schistosomóza, byl u nakažených myší v jaterním parenchymu okolo vajíček pozorován granulomatózní zánět s přítomností eozinofilů, kolagenu a vznik fibrózní léze (Fallon *et al.*, 2000). V okolí granulomů ve žlučovodech byly detekovány cholangiocyty, makrofágy a myofibroblasty (Pereira *et al.*, 2015). V případě infekce IL-4 deficientních myší byl pozorován výrazný zánět stěny tenkého střeva s přítomností eozinofilů, lymfocytů a makrofágů v místě průniku vajíček do lumen střeva (Brunet *et al.*, 1997, Fallon *et al.*, 2000). V plazmě IK myší s touto formou schistosomózy byla pozorována zvýšená produkce IL-10 a v prvních dnech po infekci částečně i nárůst hladiny IFN- γ následovaný výrazným navýšením množství IL-4 (Waknine-Grinberg *et al.*, 2010).

Cholangiocyty, makrofágy a myofibroblasty, které byly pozorovány v případě střevní schistosomózy v okolí granulomů ve žlučovodech IK myší, produkovaly po stimulaci antigenem

z vajíček *S. mansoni* cytokin osteopontin (OPN, také známý jako Eta-1), který se podílí na vzniku jaterní fibrózy (Pereira *et al.*, 2015). V případě stimulace myších splenocytů antigeny z vajíček docházelo k produkci zejména IL-4, IL-5, IL-10 a IL-13 (Fallon *et al.*, 2000). Pokud byl gen pro tvorbu IL-4 utlumen, tak byla pozorována silná zánětlivá odpověď, reprezentována cytokiny IFN- γ a TNF- α a zvýšenou produkcí oxidu dusnatého a v konečném důsledku vedoucí ke zvýšené mortalitě myši (Brunet *et al.*, 1997).

4.2. Infekce motolicí *Schistosoma japonicum*

S. japonicum se podobně jako *S. mansoni* řadí mezi schistosomy napadající gastrointestinální trakt. Dospělci žijí v okolí portální žíly, kde samičky kladou vajíčka, jež opět penetrují do lumen střeva a s trusem se dostávají ven. V některých jsou časná fáze infekce provázeny horečkou Katayama.

Stejně jako v případě *S. mansoni* bylo krátce po penetraci cercárií vzorkem lidské kůže a po jejich transformaci ve schistosomuly pozorováno zvýšené množství IL-10 a IL-1ra mRNA. Avšak zajímavé je, že na rozdíl od odpovědi na *S. mansoni* a *S. haematobium* byla pozorována zvýšená exprese mRNA i pro další cytokiny, jako například IL-6, IL-8. Tato rozdílná odpověď je možná způsobena odlišnou migrací čerstvě transformovaných schistosomul. Schistosomuly *S. japonicum* totiž migrují po penetraci rychle do dermis, zatímco schistosomuly *S. mansoni* a *S. haematobium* zůstávají delší dobu v epidermis (He *et al.*, 2002)

Okolo vajíček byly v játrech IK myši pozorovány granulomy, které byly tvořeny zejména neutrofilů, eozinofilů, makrofágy a částečně obrovskými mnohojadernými buňkami, docházelo ke vzniku jaterní fibrózy (Cheever *et al.*, 1995; Chuah *et al.*, 2016) a zvýšené expresi cytokinů IL-4, IL-5 a IL-13 (Seki *et al.*, 2012). Množství eozinofilů, velikost granulomů a rozsah fibrózy byli sníženy při ošetření těchto myši protilátkami proti IL-5 (Cheever *et al.*, 1991) nebo IL-4 (Cheever *et al.*, 1995). V játrech IL-4/IL-13 deficientní myši byla velikost granulomu a rozsah fibrózy vyšší, ale nižší hladina eozinofilů a IL-5. Na druhou stranu byla pozorována zvýšená exprese IL-17A (Seki *et al.*, 2012), což je cytokin produkovaný Th17 buňkami a jeden z potenciálních stimulů pro proliferaci eozinofilů a neutrofilů (Guo *et al.*, 2015; Ye *et al.*, 2001). Kromě zmíněného IL-17A docházelo ke zvýšené expresi také IL-22 mRNA (Seki *et al.*, 2012), což je mediátor pro translaci dalšího Th17 cytokinu, a to IL-22 (Zheng *et al.*, 2007). V tomto případě však IL-17A není klíčový pro proliferaci eozinofilů, jelikož u IL-4/IL-13/IL-17A deficientních myši bylo množství eozinofilů srovnatelné s množstvím u IL-4/IL-13 deficientních myši (Seki *et al.*, 2012). Prozánětlivá odpověď Th1 buněk tento typ imunitní odpovědi neovlivňovala. Hodnoty cytokinu IFN- γ v játrech byly totožné v případě nákaz IK i IL-4/IL-13 deficientních myši (Seki *et al.*, 2012) a množství eozinofilů bylo stejné u IFN- γ deficientní i IK myši (Cheever *et al.*, 1995).

Na rozdíl od eozinofilů, jejichž množství bylo v případě infekce IL-4/IL-13 deficientních

myší snižené, byla hladina neutrofilů zvýšena. Ke zvýšené proliferaci neutrofilů přispívá patrně i chemokin CXCL2/MIP-2, jehož mRNA byla u IL-4/IL-13 deficientní myši exprimována ve zvýšené míře (Seki *et al.*, 2012) a byl prokázán jeho chemotaktický efekt pro neutrofile (Rouault *et al.*, 2013). Cytokiny IL-4 a IL-13 se tedy v případě IK myší patrně podílely na potlačení proliferace neutrofilů (Seki *et al.*, 2012). V případě ošetření IK myší protilátkami proti IL-4 bylo pozorováno snížené množství červů v hostiteli (Cheever *et al.*, 1995), ale produkce vajíček vzhledem k celkovému množství dospělců byla ve všech případech nezměněna (Cheever *et al.*, 1991; Cheever *et al.* 1995).

CD4⁺ buňky získané ze sleziny nakažených IK myší v různých intervalech po infekci vykazovaly s postupující dobou od nákazy zvyšující se expresi IL-4 po stimulaci antigenem z vajíček parazita, ale i při stimulaci samotným médiem. K expresi IFN- γ také docházelo, ale v menším množství a bez znatelného nárůstu v průběhu infekce. Th2 odpověď tedy začala být dominantní s postupem času, patrně jako odpověď na zvyšující se množství vajíček parazita (Ji *et al.*, 2006). V průběhu infekce byla také pozorována zvyšující se exprese genu pro chemokiny CCL3/MIP-1 α a ECF-L (Ji *et al.*, 2006), které se podílejí na atrakci eozinofilů (Owhashi *et al.*, 2000; Phillips *et al.*, 2003)

4.3. Infekce motolicí *Schistosoma haematobium*

Schistosomuly parazita *Schistosoma haematobium* migrují tělem hostitele, dospívají a usazují se v cévách obklopujících urogenitální trakt. Samičky zde kladou vajíčka, která se dostávají do lumen močového měchýře skrze jeho stěnu a jsou vylučovány z těla močí. Při tomto procesu dochází k poškození a zánětu stěny močového měchýře a přilehlých cév, což se projevuje přítomností krve v moči.

Podobně jako v případě schistosomy *S. mansoni*, i tady bylo zjištěno zvýšené množství IL-10 a IL-1 α mRNA krátce po penetraci cercárií vzorkem lidské kůže a jejich transformaci ve schistosomuly *in vitro* (He *et al.*, 2002).

Imunitní odpověď bývá pozorována zejména u dětí a mladistvých z endemických oblastí přicházejících do styku s vodou kontaminovanou cercáriemi *S. haematobium* již od narození. Největší intenzita nákazy, hodnoceno dle množství vajíček v moči, bývá okolo jedenáctého roku života (Milner *et al.*, 2010; Mutapi *et al.*, 2007). Tito pacienti vykazovali nejvyšší množství IFN- γ a IL-2 v plazmě, které se snižovalo s ustupující intenzitou nákazy, kdy naopak narůstalo množství IL-4. U starších pacientů, kteří prodělali nákazu v dětství, byla detekována Th2 orientovaná odpověď, zastoupená cytokiny IL-4, IL-5 a IL-10 (Milner *et al.*, 2010).

PBMC pacientů s vysokou intenzitou nákazy produkovaly po stimulaci antigeny z dospělců převážně IL-10 a buňky pacientů se snižující se intenzitou infekce i IL-5. Při blokaci IL-10 protilátkami proti tomuto cytokinu, byla po stimulaci antigeny z dospělců pozorována okamžitá

zvýšená exprese IL-5. IL-10 v tomto případě patrně působí jako supresor produkce IL-5. Antigeny dospělých červů tedy zřejmě mají imunoregulační funkci, jelikož při stimulaci Con A byla produkce IL-10 srovnatelná s produkcí IL-5 (Mutapi *et al.*, 2007). Antigeny z vajíček rovněž stimulovaly PBMC k tvorbě IL-10, ale jen pokud nedošlo k patologickému poškození močového měchýře pacientů, z nichž byly PBMC získány. V opačném případě byla zaznamenána silná zánětlivá odpověď. PBMC takovýchto pacientů po stimulaci antigeny z vajíček produkovaly výrazné množství prozánětlivého TNF- α . Tento cytokin byl produkován z části CD4+ buňkami (King *et al.*, 2001), nicméně hlavním zdrojem bývají monocyty a makrofágy (Domingos *et al.*, 2009).

4.4. Závěr kapitoly

Průběh cytokinové reakce na infekce způsobené výše uvedenými druhy schistosom je podobný. V prvních dnech je typická tvorba prozánětlivých cytokinů v místě penetrace cercárie a pohybu schistosomul a také proliferace granulocytů, což se snaží paraziti potlačit indukcí tvorby imunoregulačních cytokinů. S progresí infekcí převládá Th2 odpověď, která však v případě dlouhodobé infekce také ztrácí na intenzitě.

5. Infekce neurotropními helminty

Mezi neurotropní helminty řadíme parazitické červy vyskytující se v určitém životním stádiu v centrální nervové soustavě (CNS) svého hostitele

5.1. Infekce CNS tasemnicí *Taenia solium*

Člověk je typickým definitivním hostitelem intestinální tasemnice *T. solium*. Kromě toho může fungovat i jako aberantní mezihostitel. Nakazí se pozřením jejího vajíčka, z něhož se působením gastrointestinálních šťáv vyvíjí onkosféra, jež penetruje skrz střevní stěnu a migruje cévním systémem (mimo jiné orgány) do CNS, kde encystuje a dospívá v cysticerkus. Cysticerkus bývá nejčastěji usídlen v mozkovém parenchymu, případně subarachnoidálním prostoru nebo mozkových komorách a způsobuje závažné onemocnění - neurocysticerkózu (NCC), která se může projevat symptomy, jako jsou epileptické záchvaty, bolesti hlavy, poruchy vidění, koordinace atd.

Viabilní cysticerkus je většinou charakteristický invaginovaným skolexem obklopeným průhlednou cystickou tekutinou a ohraničeným propustnou membránou. Tato fáze se označuje jako vezikulární, může trvat až roky a imunitní odpověď hostitele vůči tomuto stádiu je slabá. S postupnou degenerací se cysticerkus dostává do koloidní fáze, cystická tekutina kolem skolexu je hustá a kalná. Během této fáze se tvoří okolo cysticerku zánětlivá kapsule plasmatických buněk, lymfocytů, makrofágů a eozinofilů a v okolí dochází k proliferaci mikroglíí a astrocytů, jakožto reakce na degradaci neuronů. Později se cystická membrána rozpadá a degenerující cysta se může dostat do fáze kalcifikované, během které je kolem kalcifikovaných zbytků parazita patrný mírný zánět (shrnutí v Garcia *et al.*, 2014; Chavarria *et al.*, 2006). V řadě studií je rozlišována i granulózní fáze (Del Brutto, 2012). Nastává po fázi koloidní a u pacientů s touto infekcí byla detekována zvýšená aktivita makrofágů, produkce prozánětlivých cytokinů IL-18, IFN- γ a imunoregulačního TGF- β (Alvarez *et al.*, 2002) a v některých případech i Th2 cytokinu IL-4 v blízkém okolí cysticerku (Restrepo *et al.*, 2001) a transformace degenerujícího skolexu v mineralizovanou granula (Wang *et al.*, 2008). Postupně docházelo k tvorbě gliální jizvy působením astrocytů v okolí zánětlivého infiltrátu (Alvarez *et al.*, 2002) a usmrcení parazita (Del Brutto, 2012; Wang *et al.*, 2008). Aktivita astrocytů při neurocysticerkóze byla zaznamenána i v případě experimentální nákazy IK myši. Při nichž s postupnou degenerací parazita v jeho okolí docházelo k nárůstu hladiny cytokinu OPN (Wang *et al.*, 2008), který se podílí na aktivaci astrocytů (Gliem *et al.*, 2015), jež byly detekovány v okolí neurocysticerků při nákaze lidí (Alvarez *et al.*, 2002).

Změnu exprese cytokinů v závislosti na degeneraci cysticerků potvrzují i *in vitro* experimenty. Stimulace PBMC pacientů antigeny z cystické tekutiny vedla ke zvýšené expresi prozánětlivých cytokinů TNF- α , IL-1 β a IL-2 a také Th2 cytokinu IL-4 a imunoregulačního IL-10.

Antigeny z membrány cysticerku tuto expresi nestimulovaly (Amit *et al.*, 2011). Na druhou stranu stimulace PBMC pomocí membrány a skolexu cysticerků vyvolala produkci chemokinu CXCL8/IL-8 (Uddin *et al.*, 2010), který atrahuje neutrofilů (De Buck *et al.*, 2015). Avšak viabilní cysticerkus ovlivňuje imunitní systém i svými E-S produkty. V případě, že byly myší krevní leukocyty stimulovány E-S produkty, došlo k omezení exprese IL-12, IFN- γ a OPN v porovnání se stimulací tělními proteiny cysticerků (Wang *et al.*, 2008).

Výše zmíněné reakce imunitního systému v závislosti na průběhu infekce jsou patrné i v případě klinických testů pacientů s NCC, kde se často používá detekce cytokinů a buněk imunitního systému v likvoru (mozkomíšním moku). Testy ukázaly zvyšující se množství IL-1 β , IL-5 a IL-10 při zánětlivé imunitní odpovědi v závislosti na lokalizaci cysticerků v mozku (Rodrigues *et al.*, 2000). V případě pacientů se symptomatickou NCC bylo detekováno největší množství eozinofilů a nejvyšší hladiny cytokinů IL-5, IL-6 a IL-10 při lokalizaci parazita v mozkových komorách a v subarachnoidním prostoru, kde dochází k těsnějšímu kontaktu cysticerku s likvorem (Chavarría *et al.*, 2005). V periferní krvi se symptomatická NCC projevovala zvýšenou hladinou prozánětlivých cytokinů IL-17, IL-23, TNF- α a IFN- γ a poklesem hladiny protizánětlivého a imunoregulačního IL-4, resp. IL-10 (Verma *et al.*, 2011). V případě nezápětivé NCC byla zjištěna pozitivní korelace produkce protizánětlivých cytokinů IL-4, IL-10 a IL-13 v likvoru s prozánětlivými TNF- α a IFN- γ v periferní krvi, což může značit tendenci k potlačení neurodegenerativních procesů při případném zánětu v CNS (Sáenz *et al.*, 2012).

5.2. Infekce CNS hlísticemi rodu *Toxocara*

Hlístice rodu *Toxocara* má dva zástupce významné pro lidské zdraví. Larvy *Toxocara canis* a *T. cati* způsobují onemocnění zvané toxokaróza. Definitivním hostitelem *T. canis* bývají psi, lišky a další psovití, v případě *T. canis* to bývají kočkovité šelmy. Nákaza proběhne většinou pozřením vajíčka s vyvinutou larvou nebo pozřením infikované tkáně paratenického hostitele. Tato larva se vylíhne v trávicím traktu, penetruje skrze střešní stěnu, vstoupí do oběhového systému, migruje do jater a odtud dále skrze srdce do plicní tepny. Poté buď penetruje skrze stěnu plicních sklípků do průdušek a migruje průdušnicí až do hltanu, odkud se po spolknutí dostává do střev, kde dospívá. Nebo se larva skrze plicní sklípky dostává zpět do oběhového systému a usazuje se v některé z tělních tkání. V případě, že migrace probíhá ve vnitřních orgánech, tak se mluví o syndromu *larva migrans visceralis*, postihující zejména játra, plíce a způsobující bolesti břicha, astma a ztrátu chuti. V případě lokalizace v oku se jedná o syndrom *larva migrans ocularis* s poruchami vidění (shrnuto v Magnaval *et al.*, 2001). *Larva migrans visceralis* bývá ovšem nalezena i v CNS. V případě experimentální infekce myší se larvy nacházejí nejčastěji v koncovém mozku, kde se aktivně pohybují bez viditelné zánětlivé reakce v jejich okolí (Othman *et al.*, 2010). Toto onemocnění je označováno jako neurotoxokaróza, která může být jednou z příčin

epileptických záchvatů dětí (Bächli *et al.*, 2004).

Při klinických testech likvoru dětských pacientů byla prokázána proliferace eozinofilů (Bächli *et al.*, 2004; Marx *et al.*, 2007; Moreira-Silva *et al.*, 2004), které mohou být aktivovány cytokinem IL-5 (Sher *et al.*, 1990). Hladina cytokinu IL-5 v mozku experimentálně nakažených myší s průběhem infekce stoupala (Hamilton *et al.*, 2008). Stejně tak v podobném experimentu (Othman *et al.*, 2010) stoupala hladina cytokinů IL-6 a TNF- α , které bývají produkovány astrocyty (Lafortune *et al.*, 1996), které potlačují patologii vzniklou poškozením tkáně (Myer *et al.*, 2006). Na druhou stranu byly v těchto experimentech prokázány i imunoregulační cytokiny IL-10 (Hamilton *et al.*, 2008) a TGF- β 1 (Liao *et al.*, 2008), které omezují produkci TNF- α astrocyty (Benveniste *et al.*, 1995). Stejně tak nejspíše regulují produkci Th1 cytokinu IFN- γ , jehož množství v průběhu infekce klesá (Hamilton *et al.*, 2008).

5.3. Infekce CNS motolicemi rodu *Schistosoma*

Schistosoma mansoni, *S. haematobium* a *S. japonicum* se kromě běžných lokalizací mohou vyskytovat i ektopicky a způsobovat plicní nebo genitální schistosomózu a v neposlední řadě také neuroschistosomózu. Schistosomy se mohou vyskytovat v cévách obklopujících CNS, avšak hlavní patologické problémy způsobují vajíčka dopravená krevním oběhem do míchy (v případě *S. mansoni* a *S. haematobium*) a mozku v případě *S. japonicum*, jejíž vajíčka jsou drobnější.

Mozková schistosomóza je typická pro infekci *S. japonicum*. V okolí vajíček v mozkových komorách bývá patrný granulomatózní zánět (Zhou *et al.*, 2009). Granulomy obsahují vaječnou skořápku obklopenou obrovskými mnohojadernými buňkami, plazmatickými buňkami, lymfocyty a okolní tkáň je infiltrována množstvím eozinofilů (Lei *et al.*, 2008). Mimo to je v okolí prokázána aktivita gliálních buněk spojená s degenerací neuronů (Wu *et al.*, 2012). Tento útvar je v mozku patrný po dlouhou dobu a jeho přítomnost může způsobovat epileptické záchvaty, bolesti hlavy a závratě. Po čase může vajíčko zmizet a zánět ustoupit (Lei *et al.*, 2008).

Hlavní příčinou míšní schistosomózy³ jsou *S. mansoni* a *S. haematobium*, jejichž vajíčka bývají lokalizovány v dolní části míchy. Infekce se může projevovat parestezií a bolestmi nohou (Nobre *et al.*, 2001). V okolí vajíček se stejně jako u mozkové schistosomózy nachází granulomatózní zánět a velké množství mononukleárních buněk (Ferrari *et al.*, 2004). V likvoru pacientů s míšní schistosomózou bylo pozorováno zvýšené množství lymfocytů a eozinofilů (Ferrari *et al.*, 2004; Nobre *et al.*, 2001). Vyšetření takovýchto pacientů ukázala zvýšenou produkci cytokinů IL-4, IL-6 (Ferrari *et al.*, 2006) a IL-13 (Sousa-Pereira *et al.*, 2006), což nasvědčuje dominanci Th2 odpovědi (Morita *et al.*, 2011). Tuto hypotézu podporují i nízké hladiny prozánětlivých cytokinů IFN- γ a TNF- α a zvýšené množství imunoregulačního cytokinu IL-10

³ Někdy též nazývané jako schistosomální myeloradiculopatie.

v likvoru pacientů (Ferrari *et al.*, 2006). Proliferaci eozinofilů podporuje i zvýšené množství chemokinů CCL11/Eotaxin-1 a CCL24/MIPF-2 (Provost *et al.*, 2013) v séru pacientů s míšní infekcí *S. mansoni* (Sousa-Pereira *et al.*, 2006). Na tvorbu granulomatózního zánětu v okolí vajíčka mají patrně vliv chemokin CCL2/MCP-1, který byl detekován v séru (Sousa-Pereira *et al.*, 2006) a cytokin IL-1 β , který byl zjištěn v likvoru (Ferrari *et al.*, 2006). Tyto proteiny se podílejí na chemoatrakci monocytů (Ajuebor *et al.*, 1998) a diferenciaci makrofágů (Sierra-Filardi *et al.*, 2014), jejichž aktivitu během infekce lze tedy předpokládat.

5.4. Závěr kapitoly

Role cytokinů během neurocysticerkózy, neuroschistosomózy a neurotoxokarózy není zatím zcela detailně prozkoumána a existuje jen omezené množství publikací na toto téma. Nicméně při imunitní odpovědi v CNS je evidentní částečná izolace hematoencefalickou bariérou a vliv rezidentních buněk centrální nervové soustavy, zejména astrocytů a mikroglíí. Patologie nálezů helmintů je odvislá od lokalizace parazita a jeho životaschopnosti. Živý parazit produkuje E-S produkty, které mohou částečně regulovat vznik zánětu, jenž v CNS mívá závažné důsledky.

Závěr

V této práci jsou popsány cytokiny a chemokiny vyskytující se při helmintárních nálezích, jejich vliv na stimulaci dalších složek imunitního systému a jejich dopad na obranu proti těmto patogenům.

Imunitní odpověď mívá podobné charakteristické rysy v případě nálezích hostitelů, kteří jsou pro daný druh helminta přirozeními a jejich lokalizace v těle není ektopická. V prvotních fázích infekce imunokompetentních jedinců je častá prozánětlivá odpověď zastoupená chemokiny atrahujícími neutrofilů (CXCL5/Ena78), makrofágy (CCL2/MCP-1 , CCL3/MIP-1 α), eozinofily (CCL11/ eotaxin-1) a další buňky, které se podílejí na tvorbě granulomu. Tyto buňky exprimují cytokiny jako jsou IL-1 β , IL-5, IL-12, TNF- α nebo IFN- γ a vytváří granulomatózní lézi okolo parazita, jež by měla omezit jeho růst a pohyb a v konečném důsledku ho usmrtit. Nicméně tento zánět způsobuje v některých orgánech, zejména při velikém rozsahu parazitózy v poměru k velikosti orgánu, závažné patologické stavy.

S postupem času dochází k polarizaci a stabilizaci Th2 orientované imunitní odpovědi reprezentované cytokiny IL-4, IL-5, IL-13 a chemokinem CCL17/TARC, atrahujícími Th2 buňky, a produkci imunoregulačních IL-10 a TGF- β . V důsledku tohoto působení je snížena hladina Th1 cytokinů IL-2, IFN- γ . V tomto stavu přežívá parazit v těle hostitele po dlouhou dobu, nicméně patologické působení je utlumeno. V případě dlouhodobých infekcí dochází i ke snižování počtu leukocytů.

Helminti ovlivňují imunitní systém i aktivně působením svými exkrečními-sekrečními produkty, které bývají imunosupresivní a vedou k potlačení zánětu, rozvoji Th2 odpovědi a produkci cytokinů IL-4, IL-10, IL-13. Zároveň také omezují expresi prozánětlivých IL-12, IFN- γ nebo OPN.

Vliv cytokinů a chemokinů při helmintárních infekcích je jedním ze základních pilířů při popisu vztahu hostitel-parazit a na toto téma bylo provedeno nespočet experimentů a zcela jistě budou další stále přibývat. V některých případech je ovšem složité nalézt ideální modelový organizmus a popis přirozené imunitní odpovědi člověka je komplikovaný, vzhledem k malému množství neléčených pacientů díky rozvoji medicíny a životního standartu v endemických oblastech.

Použitá literatura

- Abe R, Donnelly SC, Peng T, Bucala R, Metz CN (2001).** Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 166(12):7556–7562.
- Adriana B, Carmelita M, Silva ME, Braga C, Freedman DO (1998).** Differences in the Frequency of Cytokine-Producing Cells in Antigenemic and Nonantigenemic Individuals with Bancroftian Filariasis. *Infection and Immunity* 66(4):1377–1383.
- Ajuebor MN, Flower RJ, Hannon R, Christie M, Bowers K, Verity a, Perretti M (1998).** Endogenous monocyte chemoattractant protein-1 recruits monocytes in the zymosan peritonitis model. *Journal of leukocyte biology* 63(1):108–116.
- Alheim K, Chai Z, Fantuzzi G, Hasanvan H, Malinowsky D, DiSanto E, Ghezzi P, Dinarello C, Bertfai T (1997).** Hyperresponsive febrile reactions to interleukin (IL) 1 and IL-1 , and altered brain cytokine mRNA and serum cytokine levels , in IL-1 -deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94(6):2681–2686.
- Alvarez JI, Colegial CH, Castao C a., Trujillo J, Teale JM, Restrepo BI (2002).** The human nervous tissue in proximity to granulomatous lesions induced by *Taenia solium* metacestodes displays an active response. *Journal of Neuroimmunology* 127(1-2):139–144.
- Amit P, Prasad KN, Kumar GR, Shweta T, Sanjeev J, Kumar PV, Mukesh T (2011).** Immune response to different fractions of *Taenia solium* cyst fluid antigens in patients with neurocysticercosis. *Experimental Parasitology* 127(3):687–692.
- Angeli V, Faveeuw C, Delerive P, Fontaine J, Barriera Y, Franchimont N, Staels B, Capron M, Trottein F (2001).** *Schistosoma mansoni* induces the synthesis of IL-6 in pulmonary microvascular endothelial cells: Role of IL-6 in the control of lung eosinophilia during infection. *European Journal of Immunology* 31(9):2751–2761.
- Ankathatti Munegowda M, Xu S, Freywald A, Xiang J (2012).** CD4 + Th2 cells function alike effector Tr1 and Th1 cells through the deletion of a single cytokine IL-6 and IL-10 gene. *Molecular Immunology* 51(2):143–149.
- Argueta-Donohué J, Carrillo N, Valdés-Reyes L, Zentella A, Aguirre-García M, Becker I, Gutiérrez-Kobeh L (2008).** *Leishmania mexicana*: Participation of NF-κB in the differential production of IL-12 in dendritic cells and monocytes induced by lipophosphoglycan (LPG). *Experimental Parasitology* 120(1):1–9.
- Artis D, Humphreys NE, Bancroft AJ, Rothwell NJ, Potten CS, Grecis RK (1999).** Tumor Necrosis Factor-α Is a Critical Component of Interleukin 13-mediated Protective T Helper Cell Type 2 Responses during Helminth Infection. *J Exp Med* 190(7):953–62.
- Asemota OO, Nmorsi OPG, Isaac C, Odoya EM, Akinseye J, Isaac O (2014).** Chemokines responses to *Ascaris lumbricoides* sole infection and co-infection with hookworm among Nigerians. *North American Journal of Medical Sciences* 6(2):84–88.
- Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Jansson M, Zawaideh S, Rittling SR, Denhardt DT, Glimcher MJ, Cantor H (2000).** Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science (New York, NY)* 287(5454):860–864.
- Babu S, Blauvelt CP, Kumaraswami V, Nutman TB (2005).** Diminished expression and function of TLR in lymphatic filariasis: a novel mechanism of immune dysregulation. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 175(2):1170–1176.
- Bächli H, Minet JC, Gratzl O (2004).** Cerebral toxocariasis: a possible cause of epileptic seizure in

children. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 20(7):468–472.

- Bastos KRB, Barboza R, Sardinha L, Russo M, Alvarez JM, Lima MRD (2007).** Role of endogenous IFN-gamma in macrophage programming induced by IL-12 and IL-18. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research* 27(5):399–410.
- Benveniste EN, Tang LP, Law RM (1995).** Differential regulation of astrocyte TNF-alpha expression by the cytokines TGF-beta, IL-6 and IL-10. *International Journal of Developmental Neuroscience* 13(3-4):341–349.
- Berglundh T, Liljenberg B, Lindhe J (2002).** Some cytokine profiles of T-helper cells in lesions of advanced periodontitis. *Journal of clinical periodontology* 29(8):705–9.
- Bergmann C, Strauss L, Wang Y, Miroslaw J, Szczepanski SL, Johnson JT, Whiteside TL (2008).** T Regulatory Type 1 Cells in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Mechanisms of Suppression and Expansion in Advanced Disease. *Clin Cancer Res* 14(12):3706–15.
- Blumenthal-Barby F, Hamann A, Klugewitz K (2006).** Adoptively transferred Th1 cell populations lose IFN-gamma+ cells by cytokine down-regulation on single-cell level. *Immunology Letters* 107(2):176–181.
- Brattig NW, Rathjens U, Ernst M, Geisinger F, Renz A, Tischendorf FW (2000).** Lipopolysaccharide-like molecules derived from Wolbachia endobacteria of the filaria *Onchocerca volvulus* are candidate mediators in the sequence of inflammatory and antiinflammatory responses of human monocytes. *Microbes and Infection* 2(10):1147–1157.
- Brunet LR, Finkelman FD, Cheever AW, Kopf MA, Pearce EJ (1997).** IL-4 protects against TNF-alpha-mediated cachexia and death during acute schistosomiasis. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 159(2):777–85.
- Buck M De, Berghmans N, Po rtner N, Vanbrabant L, Cockx M, Struyf S, Opdenakker G, Proost P, Damme J Van, Gouwy M (2015).** Serum amyloid A1 induces paracrine IL-8/CXCL8 via TLR2 and directly synergizes with this chemokine via CXCR2 and formyl peptide receptor 2 to recruit neutrophils. *Journal of Leukocyte Biology* 98(6):1049–1060.
- Cervi L, Cejas H, Masih DT (2001).** Cytokines involved in the immunosuppressor period in experimental fasciolosis in rats. *International Journal for Parasitology* 31(13):1467–1473.
- Conti P, Pang X, Boucher W, Letourneau R, Reale M, Barbacane RC, Thibault J, Theoharides TC (1997).** Impact of Rantes and MCP-1 chemokines on in vivo basophilic cell recruitment in rat skin injection model and their role in modifying the protein and mRNA levels for histidine decarboxylase. *Blood* 89(11):4120–7.
- Cooper PJ, Chico ME, Sandoval C, Espinel I, Guevara A, Kennedy MW, Urban JF, Griffin GE, Nutman TB (2000).** Human Infection with *Ascaris lumbricoides* Is Associated with a Polarized Cytokine Response. *Journal of Infectious Diseases* 182(4):1207–1213.
- Cooper PJ, Mancero T, Espinel M, Sandoval C, Lovato R, Guderian RH, Nutman TB (2001).** Early human infection with *Onchocerca volvulus* is associated with an enhanced parasite-specific cellular immune response. *The Journal of infectious diseases* 183(11):1662–1668.
- Dauchy F a., Vincendeau P, Lifermann F (2006).** Eight cases of fascioliasis: Clinical and microbiological features. *Medecine et Maladies Infectieuses* 36(1):42–46.
- Davidson C, Verma ND, Robinson CM, Plain KM, Tran GT, Hodgkinson SJ, Hall BM (2007).** IL-13 prolongs allograft survival: Association with inhibition of macrophage cytokine activation. *Transplant Immunology* 17(3):178–186.
- Dent G, Loweth SC, Hasan AM, Leslie FM (2014).** Synergic production of neutrophil chemotactic

- activity by colonic epithelial cells and eosinophils. *Immunobiology* 219(10):793–797.
- Doetze A, Satoguina J, Burchard G, Rau T, Loliger C, Fleischer B, Hoerauf A (2000).** 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* 12(5):623–630.
- Domingos MO, Andrade RG, Barbaro KC, Borges MM, Lewis DJ, New RRC (2009).** Influence of the A and B subunits of cholera toxin (CT) and Escherichia coli toxin (LT) on TNF-alpha release from macrophages. *Toxicon* 53(5):570–577.
- Fallon PG, Richardson EJ, McKenzie GJ, McKenzie a N (2000).** Schistosome infection of transgenic mice defines distinct and contrasting pathogenic roles for IL-4 and IL-13: IL-13 is a profibrotic agent. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 164(5):2585–2591.
- Ferrari TCA, Moreira PRR, Cunha AS (2004).** Spinal cord schistosomiasis: A prospective study of 63 cases emphasizing clinical and therapeutic aspects. *Journal of Clinical Neuroscience* 11(3):246–253.
- Ferrari TCA, Moreira PRR, Sampaio MJ, Cunha AS da, Oliveira JT de, Gazzinelli G, Correa-Oliveira R (2006).** Intrathecal cytokines in spinal cord schistosomiasis. *Journal of Neuroimmunology* 177(1-2):136–141.
- Gironènes N, Valero MA, García-Bodelón M a, Chico-Calero I, Punzón C, Fresno M, Mas-Coma S (2007).** Immune suppression in advanced chronic fascioliasis: an experimental study in a rat model. *The Journal of infectious diseases* 195(10):1504–1512.
- Gliem M, Krammes K, Liaw L, Rooijen N van, Hartung HP, Jander S (2015).** Macrophage-derived osteopontin induces reactive astrocyte polarization and promotes re-establishment of the blood brain barrier after ischemic stroke. *Glia* 63(12):2198–2207.
- Groux H, Garra A, Bigler M, Rouleau M, Antonenko S, Vries JE, Roncarolo M-GG, O'Garra a, Bigler M, Rouleau M, Antonenko S, Vries JE de, Roncarolo M-GG (1997).** A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature* 389(October):737–742.
- Gu L, Tseng S, Horner RM, Tam C, Loda M, Rollins BJ (2000).** Control of TH2 polarization by the chemokine monocyte chemoattractant protein-1. *Nature* 404(6776):407–411.
- Guichard D, Flori P, Raberin H, Gallot B, Lang B, Tran Manh Sung R (2002).** Distomatose à Fasciola hepatica. À propos de quatre observations en Haute-Loire. *Medecine et Maladies Infectieuses* 32(4):190–195.
- Gulsen M, Savas M, Koruk M, Kadayifci A, Demirci F (2006).** Fascioliasis: a report of five cases presenting with common bile duct obstruction. *The Netherlands journal of medicine* 64(1):17–19.
- Guo C, Chen G, Ge R (2015).** IL-23, rather than IL-17, is crucial for the development of ovalbumin-induced allergic rhinitis. *Molecular Immunology* 67(2):436–443.
- Hamilton CM, Brandes S, Holland C V., Pinelli E (2008).** Cytokine expression in the brains of *Toxocara canis*-infected mice. *Parasite Immunology* 30(3):181–185.
- He YX, Chen L, Ramaswamy K (2002).** *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium*, and *S. japonicum*: Early events associated with penetration and migration of schistosomula through human skin. *Experimental Parasitology* 102(2):99–108.
- Hiemstra IH, Klaver EJ, Vrijland K, Kringel H, Andreasen a., Bouma G, Kraal G, Die I Van, Haan JMM Den (2014).** Excreted/secreted *Trichuris suis* products reduce barrier function and suppress inflammatory cytokine production of intestinal epithelial cells. *Molecular Immunology* 60(1):1–7.
- Higgins AW, Haxhiu M a, I EP (1998).** An Essential Role for Interleukin-5 and Eosinophils In Helminth-

- Induced Airway Hyperresponsiveness. *Infection and Immunity* 66(216):4425–4430.
- Hogg KG, Kumkate S, Anderson S, Mountford AP (2003)**. Interleukin-12 p40 Secretion by Cutaneous CD11c. *Society* 71(6):3563–3571.
- Chavarría A, Fleury A, Bobes RJ, Morales J, Fragoso G, Sciutto E (2006)**. A depressed peripheral cellular immune response is related to symptomatic neurocysticercosis. *Microbes and Infection* 8(4):1082–1089.
- Chavarría A, Fleury A, García E, Márquez C, Fragoso G, Sciutto E (2005)**. Relationship between the clinical heterogeneity of neurocysticercosis and the immune-inflammatory profiles. *Clinical Immunology* 116(3):271–278.
- Cheever AW, Finkelman FD, Cox TM (1995)**. Anti-interleukin-4 treatment diminishes secretion of Th2 cytokines and inhibits hepatic fibrosis in murine schistosomiasis japonica. *Parasite Immunol* 17(2):103–109.
- Cheever AW, Xu Y, Sher A, Macedonia JG (1991)**. Analysis of egg granuloma formation in *Schistosoma japonicum*-infected mice treated with antibodies to interleukin-5 and gamma interferon. *Infection and Immunity* 59(11):4071–4074.
- Chuah C, Jones MK, McManus DP, Nawaratna SK, Burke ML, Owen HC, Ramm GA, Gobert GN (2016)**. Characterising granuloma regression and liver recovery in a murine model of schistosomiasis japonica. *International Journal for Parasitology* 46(4):239–252.
- Chung JY, Bae YA, Yun DH, Yang HJ, Kong Y (2012)**. Experimental murine fascioliasis derives early immune suppression with increased levels of TGF- β and IL-4. *Korean Journal of Parasitology* 50(4):301–308.
- Iwaki K, Ohashi E, Arai N, Kohno K, Ushio S, Taniguchi M, Fukuda S (2011)**. Trypanthrin inhibits Th2 development, and IgE-mediated degranulation and IL-4 production by rat basophilic leukemia RBL-2H3 cells. *Journal of Ethnopharmacology* 134(2):450–459.
- Jagannath C, Actor JK, Hunter RL (1998)**. Induction of nitric oxide in human monocytes and monocyte cell lines by *Mycobacterium tuberculosis*. *NITRIC OXIDE: Biology and Chemistry* 2(3):174–186.
- Ji M-J, Su C, Wang Y, Wu H-W, Cai X-P, Li G-F, Zhu X, Wang X-J, Zhang Z-S, Wu G-L (2006)**. Characterization of CD4+ T cell responses in mice infected with *Schistosoma japonicum*. *Acta biochimica et biophysica Sinica* 38(30430600):327–334.
- Kajiyama Y, Umezu-Goto M, Kobayashi N, Takahashi K, Fukuchi Y, Mori A (2007)**. IL-2-induced IL-9 production by allergen-specific human helper T cell clones. *International Archives of Allergy and Immunology* 143(SUPPL. 1):71–75.
- Katawa G, Layland LE, Debrah AY, Horn C von, Batsa L, Kwarteng A, Arriens S, W. Taylor D, Specht S, Hoerauf A, Adjobimey T (2015)**. Hyperreactive Onchocerciasis is Characterized by a Combination of Th17-Th2 Immune Responses and Reduced Regulatory T Cells. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 9(1):.
- Kawatra V, Arora P, Lakshmi Kantha A, Varma D, Khurana N (2010)**. Gangrene intestine caused by *Ascaris lumbricoides*; Report of 5 cases in children. *Pathology Research and Practice* 206(5):292–294.
- King CL, Malhotra I, Mungai P, Wamachi A, Kioko J, Muchiri E, Ouma JH (2001)**. *Schistosoma haematobium*-induced urinary tract morbidity correlates with increased tumor necrosis factor- α and diminished interleukin-10 production. *Journal of Infectious Diseases* 184(9):1176–1182.
- Korten S, Kaifi JT, Büttner DW, Hoerauf A (2010)**. Transforming growth factor-beta expression by host cells is elicited locally by the filarial nematode *Onchocerca volvulus* in hyporeactive

- patients independently from Wolbachia. *Microbes and Infection* 12(7):555–564.
- Kulkarni a B, Huh CG, Becker D, Geiser a, Lyght M, Flanders KC, Roberts a B, Sporn MB, Ward JM, Karlsson S (1993).** Transforming growth factor beta 1 null mutation in mice causes excessive inflammatory response and early death. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90(2):770–774.
- Kyung Sun O, You Sun K, Jung Hoon S, Jin Ho L, Soo Hyung R, Jung Hwan L, Jeong Seop M, Dong Hee W, Hye Kyung L (2009).** Trichuris trichiura infection diagnosed by colonoscopy: Case reports and review of literature. *Korean Journal of Parasitology* 47(3):275–280.
- Lafortune L, Nalbantoglu J, Antel JP (1996).** Expression of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) and interleukin 6 (IL-6) mRNA in adult human astrocytes: comparison with adult microglia and fetal astrocytes. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 55(5):515–521.
- Lechner CJ, Gantin RG, Seeger T, Sarnecka A, Portillo J, Schulz-Key H, Karabou PK, Helling-Giese G, Heuschkel C, Banla M, Soboslay PT (2012).** Chemokines and cytokines in patients with an occult *Onchocerca volvulus* infection. *Microbes and Infection* 14(5):438–446.
- Lei T, Shu K, Chen X, Li L (2008).** Surgical treatment of epilepsy with chronic cerebral granuloma caused by *Schistosoma japonicum*. *Epilepsia* 49(1):73–79.
- Liao C-W, Fan C-K, Kao T-C, Ji D-D, Su K-E, Lin Y-H, Cho W-L (2008).** Brain injury-associated biomarkers of TGF-beta1, S100B, GFAP, NF-L, tTG, AbetaPP, and tau were concomitantly enhanced and the UPS was impaired during acute brain injury caused by *Toxocara canis* in mice. *BMC infectious diseases* 8(1):84.
- Liu W, Ren HY, Dong YJ, Wang LH, Yin Y, Li Y, Qiu ZX, Cen XN, Shi YJ (2012).** Bortezomib regulates the chemotactic characteristics of T cells through downregulation of CXCR3/CXCL9 expression and induction of apoptosis. *International Journal of Hematology* 96(6):764–772.
- MacDonald AS, Loke P, Martynoga R, Dransfield I, Allen JE (2003).** Cytokine-dependent inflammatory cell recruitment patterns in the peritoneal cavity of mice exposed to the parasitic nematode *Brugia malayi*. *Medical microbiology and immunology* 192(1):33–40.
- Manuelpillai U, Lourensz D, Vaghjiani V, Tchongue J, Lacey D, Tee JY, Murthi P, Chan J, Hodge A, Sievert W (2012).** Human Amniotic epithelial cell transplantation induces markers of alternative macrophage activation and reduces established hepatic fibrosis. *PLoS ONE* 7(6):1–11.
- Marx C, Lin J, Masruha MR, Rodrigues MG, Rocha AJ Da, Vilanova LCP, Gabbai AA (2007).** Toxocariasis of the CNS simulating acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 69(8):806–807.
- McDermott JR, Bartram RE, Knight PA, Miller HRP, Garrod DR, Grecis RK (2003).** Mast cells disrupt epithelial barrier function during enteric nematode infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100(13):7761–6.
- Mehlotra RK, Hall LR, Haxhiu MA, Pearlman E (2001).** Reciprocal immunomodulatory effects of gamma interferon and interleukin-4 on filaria-induced airway hyperresponsiveness. *Infection and Immunity* 69(3):1463–1468.
- Mehlotra RK, Hall LR, Higgins AW, Dreshaj IA, Haxhiu MA, Kazura JW, Pearlman E (1998).** Interleukin-12 suppresses filaria-induced pulmonary eosinophilia, deposition of major basic protein and airway hyperresponsiveness. *Parasite Immunology* 20(10):455–462.
- Milner T, Reilly L, Nausch N, Midzi N, Mduluzi T, Maizels R, Mutapi F (2010).** Circulating cytokine levels and antibody responses to human *Schistosoma haematobium*: IL-5 and IL-10 levels depend upon age and infection status. *Parasite Immunology* 32(11-12):710–721.
- Mishra S, Achary KG, Mandal NN, Tripathy A, Kar SK, Bal MS (2014).** Hydrocele fluid: can it be used for immunodiagnosis of lymphatic filariasis? *Journal of vector borne diseases* 51(3):188–193.

- Moreira-Silva SF, Rodrigues MG, Pimenta JL, Gomes CP, Freire LH, Pereira FEL (2004).** Toxocariasis of the central nervous system: With report of two cases. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 37(2):169–174.
- Morita R, Schmitt N, Bentebibel SE, Ranganathan R, Bourdery L, Zurawski G, Foucat E, Dullaers M, Oh S, Sabzghabaei N, Lavecchio EM, Punaro M, Pascual V, Banchereau J, Ueno H (2011).** Human Blood CXCR5+CD4+ T Cells Are Counterparts of T Follicular Cells and Contain Specific Subsets that Differentially Support Antibody Secretion. *Immunity* 34(1):108–121.
- Motomura Y, Khan WI, El-Sharkawy RT, Verma-Gandhu M, Grecis RK, Collins SM (2010).** Mechanisms underlying gut dysfunction in a murine model of chronic parasitic infection. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 299(6):G1354–G1360.
- Mutapi F, Winborn G, Midzi N, Taylor M, Mduluzi T, Maizels RM (2007).** Cytokine responses to *Schistosoma haematobium* in a Zimbabwean population: contrasting profiles for IFN-gamma, IL-4, IL-5 and IL-10 with age. *BMC infectious diseases* 7139.
- Myer DJ, Gurkoff GG, Lee SM, Hovda DA, Sofroniew M V. (2006).** Essential protective roles of reactive astrocytes in traumatic brain injury. *Brain* 129(10):2761–2772.
- Nmorsi OPG, Nkot BIC, Che J (2012).** Relationship between pro-and anti-inflammatory cytokines profiles and some haematological parameters in some Cameroonians infected with *Onchocerca volvulus*. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 5(9):713–717.
- Nobre V, Silva LCS, Ribas JG, Rayes A, Serufo JC, Lana-Peixoto M a., Marinho RFZ, Lambertucci JR (2001).** Schistosomal Myeloradiculopathy due to *Schistosoma mansoni*: Report on 23 Cases. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 96(SUPPL.):137–141.
- Noso N, Proost P, Damme J Van, Schroder JM (1994).** Human monocyte chemotactic proteins-2 and 3 (MCP-2 and MCP-3) attract human eosinophils and desensitize the chemotactic responses towards RANTES. *Biochem Biophys Res Commun* 200(3):1470–1476.
- Othman A a., Abdel-Aleem G a., Saied EM, Mayah WW, Elatrash AM (2010).** Biochemical and immunopathological changes in experimental neurotoxocariasis. *Molecular and Biochemical Parasitology* 172(1):1–8.
- Owhashi M, Arita H, Hayai N (2000).** Identification of a novel eosinophil chemotactic cytokine (ECF-L) as a chitinase family protein. *Journal of Biological Chemistry* 275(2):1279–1286.
- Panaro M a, Acquafredda a, Lisi S, Lofrumento DD, Trotta T, Satalino R, Saccia M, Mitolo V, Brandonisio O (1999).** Inducible nitric oxide synthase and nitric oxide production in *Leishmania infantum*-infected human macrophages stimulated with interferon-gamma and bacterial lipopolysaccharide. *International journal of clinical & laboratory research* 29(3):122–127.
- Paula RC De, Cassali GD, Negrão-Corrêa D, Guimarães MP (2010).** Development and pathology of *Fasciola hepatica* in CCL3-deficient mice. *Veterinary Parasitology* 173(1-2):147–151.
- Pereira TA, Syn W-K, MacHado M V, Vidigal P V, Resende V, Voietta I, Xie G, Otoni A, Souza MM, Santos ET, Chan IS, Trindade GVM, Choi SS, Witek RP, Pereira FEL, Secor WE, Andrade ZA, Lambertucci JR, Diehl AM (2015).** Schistosoma-induced cholangiocyte proliferation and osteopontin secretion correlate with fibrosis and portal hypertension in human and murine schistosomiasis mansoni. *Clinical Science* 129875–883.
- Phillips RM, Stubbs VEL, Henson MR, Williams TJ, Pease JE, Sabroe I (2003).** Variations in eosinophil chemokine responses: an investigation of CCR1 and CCR3 function, expression in atopy, and identification of a functional CCR1 promoter. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 170(12):6190–6201.
- Piedrafita D, Parsons JC, Sandeman RM, Wood PR, Estuningsih SE, Partoutomo S, Spithill TW (2001).** Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity to newly excysted juvenile *Fasciola*

- hepatica in vitro is mediated by reactive nitrogen intermediates. *Parasite Immunology* 23(9):473–482.
- Prendergast CT, Sanin DE, Cook PC, Mountford AP (2015).** CD4+ T cell hyporesponsiveness after repeated exposure to *Schistosoma mansoni* larvae is dependent upon interleukin-10. *Infection and Immunity* 83(4):1418–1430.
- Provost V, Larose M-C, Langlois A, Rola-Pleszczynski M, Flamand N, Laviolette M (2013).** CCL26/eotaxin-3 is more effective to induce the migration of eosinophils of asthmatics than CCL11/eotaxin-1 and CCL24/eotaxin-2. *Journal of leukocyte biology* 94(2):213–22.
- Rabolli V, Badissi AA, Devosse R, Uwambayinema F, Yakoub Y, Palmal-Pallag M, Lebrun A, Gussem V De, Couillin I, Ryffel B, Marbaix E, Lison D, Huaux F (2014).** The alarmin IL-1 α is a master cytokine in acute lung inflammation induced by silica micro- and nanoparticles. *Particle and Fibre Toxicology* 11(69):1–15.
- Ramaswamy K, Salafsky B, Lykken M, Shibuya T (1995).** Modulation of IL-1 α , IL-1 β and IL-1RA production in human keratinocytes by schistosomulae of *Schistosoma mansoni*. *Immunology and Infectious Diseases* 5(January):100–107.
- Ravichandran M, Mahanty S, Kumaraswami V, Nutman TB, Jayaraman K (1997).** Elevated IL-10 mRNA expression and downregulation of Th1-type cytokines in microfilaraemic individuals with *Wuchereria bancrofti* infection. *Parasite immunology* 19(2):69–77.
- Redpath SA, Werf N van der, MacDonald AS, Maizels RM, Taylor MD (2015).** *Schistosoma mansoni* larvae do not expand or activate Foxp3+ regulatory T Cells during their migratory phase. *Infection and Immunity* 83(10):3881–3889.
- Restrepo BI, Alvarez JI, Castaño J a, Arias F, Restrepo M, Trujillo J, Carlos H, Teale JM, Arias LF, Colegial CH (2001).** Brain Granulomas in Neurocysticercosis Patients Are Associated with a Th1 and Th2 Profile Brain Granulomas in Neurocysticercosis Patients Are Associated with a Th1 and Th2 Profile. 69(7):4554–4560.
- Rodrigues V, De-Mello F a., Magalhães EP, Ribeiro SBF, Marquez JO (2000).** Interleukin-5 and interleukin-10 are major cytokines in cerebrospinal fluid from patients with active neurocysticercosis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 33(9):1059–1063.
- Rouault C, Pellegrinelli V, Schilch R, Cotillard A, Poitou C, Tordjman J, Sell H, Clément K, Lacasa D (2013).** Roles of chemokine ligand-2 (CXCL2) and neutrophils in influencing endothelial cell function and inflammation of human adipose tissue. *Endocrinology* 154(3):1069–1079.
- Rubio De Krömer MT, Krömer M, Lüersen K, Brattig NW (1998).** Detection of a chemotactic factor for neutrophils in extracts of female *Onchocerca volvulus*. *Acta Tropica* 71(1):45–56.
- Sáenz B, Fleury A, Chavarría A, Hernández M, Crispin JC, Vargas-Rojas MI, Fragoso G, Sciotto E (2012).** Neurocysticercosis: Local and systemic immune-inflammatory features related to severity. *Medical Microbiology and Immunology* 201(1):73–80.
- Saric J, Li J V., Swann JR, Utzinger J, Calvert G, Nicholson JK, Dirnhofer S, Dallman MJ, Bictash M, Holmes E (2010).** Integrated cytokine and metabolic analysis of pathological responses to parasite exposure in rodents. *Journal of Proteome Research* 9(5):2255–2264.
- Sartono E, Kruize YC, Kurniawan A, Maizels RM, Yazdanbakhsh M (1997).** Depression of antigen-specific interleukin-5 and interferon-gamma responses in human lymphatic filariasis as a function of clinical status and age. *The Journal of infectious diseases* 175(5):1276–1280.
- Satoguina J, Mempel M, Larbi J, Badusche M, Löliger C, Adjei O, Gachelin G, Fleischer B, Hoerauf A (2002).** Antigen-specific T regulatory-1 cells are associated with immunosuppression in a chronic helminth infection (onchocerciasis). *Microbes and Infection* 4(13):1291–1300.
- Seki T, Kumagai T, Kwansa-Bentum B, Furushima-Shimogawara R, Anyan WK, Miyazawa Y, Iwakura**

- Y, Ohta N (2012).** Interleukin-4 (IL-4) and IL-13 suppress excessive neutrophil infiltration and hepatocyte damage during acute murine schistosomiasis japonica. *Infection and Immunity* 80(1):159–168.
- Sher a, Coffman RL, Hieny S, Scott P, Cheever a W (1990).** Interleukin 5 is required for the blood and tissue eosinophilia but not granuloma formation induced by infection with *Schistosoma mansoni*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87(1):61–65.
- Sierra-Filardi E, Nieto C, Domínguez-Soto A, Barroso R, Sánchez-Mateos P, Puig-Kroger A, López-Bravo M, Joven J, Ardavin C, Rodríguez-Fernández JL, Sánchez-Torres C, Mellado M, Corbí AL (2014).** CCL2 shapes macrophage polarization by GM-CSF and M-CSF: identification of CCL2/CCR2-dependent gene expression profile. *Journal of immunology* 192(8):3858–67.
- Skrzeczyńska-Moncznik J, Bzowska M, Loseke S, Grage-Griebenow E, Zembala M, Pryjma J (2008).** Peripheral blood CD14^{high} CD16⁺ monocytes are main producers of IL-10. *Scandinavian Journal of Immunology* 67(2):152–159.
- Sousa-Pereira SR, Teixeira a. L, Silva LCS, Souza a. LS, Antunes CM, Teixeira MM, Lambertucci JR (2006).** Serum and cerebral spinal fluid levels of chemokines and Th2 cytokines in *Schistosoma mansoni* myeloradiculopathy. *Parasite Immunology* 28(9):473–478.
- Standiford TJ, Kunkel SL, Liebler JM, Burdick MD, Gilbert AR, Strieter RM (1993).** Gene expression of macrophage inflammatory protein-1 α from human blood monocytes and alveolar macrophages is inhibited by interleukin-4. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 9(6):192–198.
- Stouch AN, McCoy AM, Greer RM, Lakhdari O, Yull FE, Blackwell TS, Hoffman HM, Prince LS (2016).** IL-1 β and Inflammasome Activity Link Inflammation to Abnormal Fetal Airway Development. *Journal of Immunology* 196(8):3411–3420.
- Taylor MD, Betts CJ, Else KJ (2000).** Peripheral cytokine responses to *Trichuris muris* reflect those occurring locally at the site of infection. *Infection and Immunity* 68(4):1815–1819.
- Tliba O, Moire N, Vern Y Le, Boulard C, Chauvin A, Sibille P (2002).** Early hepatic immune response in rats infected with *Fasciola hepatica*. *Veterinary Research* 33(3):261–270.
- Tliba O, Sibille P, Boulard C, Chauvin A (2000).** Local hepatic immune response in rats during primary infection with *Fasciola hepatica*. *Parasite (Paris, France)* 7(1):9–18.
- Turner J, Faulkner H, Kamgno J, Else K, Boussinesq M, Bradley JE (2002).** A comparison of cellular and humoral immune responses to trichuroid derived antigens in human trichuriasis. *Parasite Immunology* 24(2):83–93.
- Turner JD, Faulkner H, Kamgno J, Cormont F, Snick J Van, Else KJ, Grecis RK, Behnke JM, Boussinesq M, Bradley JE (2003).** Th2 cytokines are associated with reduced worm burdens in a human intestinal helminth infection. *The Journal of infectious diseases* 188(11):1768–1775.
- Turner N a, Das A, Warburton P, Regan DJO, Ball SG, Porter KE (2009).** Interleukin-1 alpha stimulates proinflammatory cytokine expression in human cardiac myofibroblasts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 101117–1127.
- Uddin J, Gonzalez AE, Gilman RH, Thomas LH, Rodriguez S, Evans C a W, Remick DG, Garcia HH, Friedland JS (2010).** Mechanisms regulating monocyte CXCL8 secretion in neurocysticercosis and the effect of antiparasitic therapy. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 185(7):4478–4484.
- Uguccioni M, D'Apuzzo M, Loetscher M, Dewald B, Baggiolini M (1995).** Actions of the chemotactic cytokines MCP-1, MCP-2, MCP-3, RANTES, MIP-1 alpha and MIP-1 beta on human monocytes. *European journal of immunology* 25(1):64–68.

- Valero MA, Panova M, Comes AM, Fons R, Mas-Coma S (2002).** Patterns in size and shedding of *Fasciola hepatica* eggs by naturally and experimentally infected murid rodents. *The Journal of parasitology* 88(2):308–313.
- Verma A, Prasad KN, Cheekatla SS, Nyati KK, Paliwal VK, Gupta RK (2011).** Immune response in symptomatic and asymptomatic neurocysticercosis. *Medical Microbiology and Immunology* 200(4):255–261.
- Vestergaard C, Deleuran M, Gesser B, Thymus- LCG, Vestergaard C, Gesser B, Larsen CG (2004).** chemokine (TARC / CCL17) induces a Th 2 -dominated inflammatory reaction on intradermal injection in mice. 10(12):265–271.
- Vukman K V., Adams PN, Dowling D, Metz M, Maurer M, O'Neill SM (2013).** The effects of *Fasciola hepatica* tegumental antigens on mast cell function. *International Journal for Parasitology* 43(7):531–539.
- Waknine-Grinberg HJ, Gold D, Ohayon A, Flescher E, Heyfets A, Doenhoff JM, Schramm G, Haas H, Golenser J (2010).** *Schistosoma mansoni* infection reduces the incidence of murine cerebral malaria. *Malaria journal* 9:1–11.
- Wang IC, Fan PC, Lu SC, Fan CK, Su KE (2008).** Suppression of host Th1-type granulomatous inflammation by *Taenia solium* metacestodes is related to down-regulation of osteopontin gene expression. *International Journal for Parasitology* 38(2):239–248.
- Wang J, Tian Y, Phillips KLE, Chiverton N, Haddock G, Bunning R a., Cross AK, Shapiro IM, Maitre CL Le, Risbud M V. (2013).** Tumor necrosis factor α - And interleukin-1 β -dependent induction of CCL3 expression by nucleus pulposus cells promotes macrophage migration through CCR1. *Arthritis and Rheumatism* 65(3):832–842.
- Wheeler RD, Brough D, Feuvre R a. Le, Takeda K, Iwakura Y, Luheshi GN, Rothwell NJ (2003).** Interleukin-18 induces expression and release of cytokines from murine glial cells: Interactions with interleukin-1 β . *Journal of Neurochemistry* 85(6):1412–1420.
- Wildenburg G, Korten S, Büttner DW (1998).** Mast cell distribution in nodules of *Onchocerca volvulus* from untreated patients with generalized onchocerciasis. *Parasitology* 116 (Pt 3):257–268.
- Wildenburg G, Krömer M, Büttner DW (1996).** Dependence of eosinophil granulocyte infiltration into nodules on the presence of microfilariae producing *Onchocerca volvulus*. *Parasitology Research* 82(2):117–124.
- Wu L, Wu M, Tian D, Chen S, Liu B, Chen Q, Wang J, Cai Q, Ji B, Wang L, Zhang S, Ruan D, Zhu X, Guo Z (2012).** Clinical and Imaging Characteristics of Cerebral Schistosomiasis. *Cell Biochemistry and Biophysics* 62(2):289–295.
- Ye P, Rodriguez FH, Kanaly S, Stocking KL, Schurr J, Schwarzenberger P, Oliver P, Huang W, Zhang P, Zhang J, Shellito JE, Bagby GJ, Nelson S, Charrier K, Peschon JJ, Kolls JK (2001).** Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *The Journal of experimental medicine* 194(4):519–27.
- Zheng W, Flavell R (1997).** Recenzja podręcznika pt. „CT Teaching Manual. A Systematic Approach to CT Reading”. *Cell* 89(4):587–596.
- Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, Ouyang W (2007).** Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 445(7128):648–651.
- Zhou J, Li G, Xia J, Xiao B, Bi F, Liu D, Chen C (2009).** Cerebral schistosomiasis japonica without gastrointestinal system involvement. *Surgical Neurology* 71(4):481–486.

Zohar Y, Wildbaum G, Novak R, Salzman AL, Thelen M, Alon R, Barsheshet Y, Karp CL, Karin N (2014). CXCL11-dependent induction of FOXP3- negative regulatory T cells suppresses autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of Clinical Investigation* 124(5):.

Review:

Del Brutto OH (2012). Neurocysticercosis: A Review. *The Scientific World Journal* 20121–8.

Garcia HH, Nash TE, Brutto OH Del (2014). Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *The Lancet Neurology* 13(12):1202–1215.

MagnaVal JF, Glickman LT, Dorchie P, Morassin B (2001). Highlights of human toxocariasis. *Korean Journal of Parasitology* 39(1):1–11.

Russ BE, Prier JE, Rao S, Turner SJ (2013). T cell immunity as a tool for studying epigenetic regulation of cellular differentiation. *Frontiers in Genetics* 4(NOV):1–10.

Schmitt N, Ueno H (2015). Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines. *Current Opinion in Immunology* 34:130–136.

Zeng H, Zhang R, Jin B, Chen L (2015). Type 1 regulatory T cells: a new mechanism of peripheral immune tolerance. *Cellular & molecular immunology* 12(5):566–71.