

PRACA POGLĄDOWA/REVIEW PAPER

***Ascaris lumbricoides* – bezwarunkowy endopasożyt czy źródło alergenów? Askarioza jako model do badania relacji pasożyt/alergia**

Ascariasis as a model to study the helminth/allergy relationships

Kacper Packi^{1,2}, Alicja Rudek²

¹Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska

²AllerGen Centrum Medycyny Spersonalizowanej, Polska

STRESZCZENIE

Ascaris lumbricoides to czynnik etiologiczny glistnicy. Infestacja wywołuje szereg dolegliwości obejmujących różne układy i narządy organizmu, w których przebiega cykl rozwojowy pasożyta. Istnieje wiele podobieństw dotyczących odpowiedzi immunologicznej gospodarza podczas infestacji pasożytniczej i choroby alergicznej. Opisano cztery białka *A. lumbricoides* znajdujące się na oficjalnej liście alergenów WHO/IUIS, tj. Asc s 1 (poliproteina, ABA-1), Asc l 5 (SXP/RAL-2), Asc l 3 (tropomiozyna) oraz Asc l 13 (transferaza glutationowa, GSTA). Metaanaliza kilkunastu badań epidemiologicznych wykazała, że aktywna infestacja *A. lumbricoides* i związana z nią zależna od IgE odpowiedź gospodarza jest czynnikiem ryzyka rozwoju astmy i atopii oraz związek ten jest silniejszy u pacjentów dodatkowo uczulonych na roztozce kurzu domowego. Najnowsze badania pokazują, że infestacja pasożytnicza indukuje syntezę przeciwciał IgE wobec szerokiej gamy N-glikanów. Epitop węglowodanowy galaktoza- α -1,3-galaktoza (α -gal) jest obecny w glikoproteinach *A. lumbricoides* w stężeniu wyższym niż w kleszczy *Amblyomma hebraeum* oraz *Rhipicephalus evertsi*. Naukowcy wykazali związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy infestacją *A. lumbricoides* a zespołem α -gal. Ekwiwalencja objawów pasożytozy i alergii wskazuje na konieczność prowadzenia równoległej diagnostyki różnicującej obu schorzeń oraz zasadność zastosowania askariozy jako modelu do badania relacji pasożyt/alergia.

SŁOWA KLUCZOWE

alergia, pasożyt, *Ascaris lumbricoides*, galaktoza- α -1,3-galaktoza.

ABSTRACT

Ascaris lumbricoides causes ascariasis. There are many similarities in the host's immune response during parasitic infestation and allergic diseases. Four *A. lumbricoides* proteins from the official list of WHO/IUIS allergens, i.e. Asc s 1 (polyprotein, ABA-1), Asc l 5 (SXP/RAL-2), Asc l 3 (tropomyosin) and Asc l 13 (glutathione transferase, GSTA) have been described. A meta-analysis of several epidemiological studies has shown that active *A. lumbricoides* infestation and the related IgE-mediated host response is a risk factor for the development of asthma and atopy, and this relationship is stronger in patients additionally allergic to house dust mites. Moreover, recent

studies have indicated that parasitic infestation induces the synthesis of IgE antibodies against a wide range of N-glycans. The presence of the carbohydrate epitope galactose- α -1,3-galactose (α -gal) in *A. lumbricoides* glycoproteins was found at a higher concentration than in *Amblyomma hebraeum* and *Rhipicephalus evertsi* ticks. The equivalence of symptoms of parasitosis and allergy indicates the need for parallel differential diagnosis of both diseases and the legitimacy of using ascariasis as a model to study the parasite/allergy relationship.

KEY WORDS

allergy, parasite, *Ascaris lumbricoides*, galactose- α -1,3-galactose.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr Kacper Packi, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska, AllerGen Centrum Medycyny Spersonalizowanej, Polska, e-mail: kacperpacki1@wp.pl

WSTĘP

Związek między infestacją pasożytniczą i chorobą alergiczną jest przedmiotem wielu badań [1–3]. Złożoność tej relacji opisują różne teorie i koncepcje [4–6]. Jedną z nich jest „higieniczna hipoteza alergizacji” (*hygiene hypothesis*), związana ze zmianą stylu życia człowieka. Według niej nadmierna higienizacja i izolacja od mikroorganizmów bytujących w naturalnym ekosystemie, w tym zmniejszona ekspozycja na pasożyty, sprzyja alergizacji społeczeństw na świecie [5]. Badania populacyjne z kontynentu afrykańskiego utożsamianego z największym ubóstwem i będącego obszarem endemicznym dla wielu pasożytów wykazały wyraźny wzrost częstości występowania chorób alergiczych w ciągu ostatnich kilku dekad [7]. Badacze wskazują, że potencjalnym czynnikiem ryzyka może być zmniejszające się narażenie na pasożyty spowodowane podnoszeniem standardów życia [8].

U podstaw koegzystencji układu pasożyt–żywiciel leżą zjawiska oparte na immunoregulacji układu odpornościowego i zdolności do wywołania immunosupresji [6, 9]. Pasożyty mają zdolność modulacji odpowiedzi obronnej gospodarza, kontrolując w ten sposób rozwój stanu zapalnego, w tym zapalenia alergicznego. Z drugiej strony aktywna infestacja pasożytnicza indukuje odpowiedź obronną Th2 i swoistą syntezę przeciwciał IgE, które mogą reagować krzyżowo z alergenami środowiskowymi i pośredniczyć w efektorowej fazie odpowiedzi immunologicznej [5]. Przykładowo wykazano, że *Ascaris lumbricoides* jest czynnikiem ryzyka rozwoju astmy, podczas gdy zarażenie *Ancylostoma duodenale* wiąże się z działaniem ochronnym. Z kolei infestacja *Trichuris trichiura*, *Enterobius vermicularis* i *Strongyloides stercoralis* nie ma wpływu na rozwój i przebieg astmy alergiczej [10]. Najnowsze

dane literaturowe coraz częściej pokazują, że chociaż infestacje pasożytnicze wpływają na zmniejszenie częstości pozytywnych wyników skórnych testów punktowych (*skin prick test* – SPT), to związane są ze zwiększonym stężeniem alergenowo swoistych przeciwciał IgE wobec alergenów środowiskowych [5].

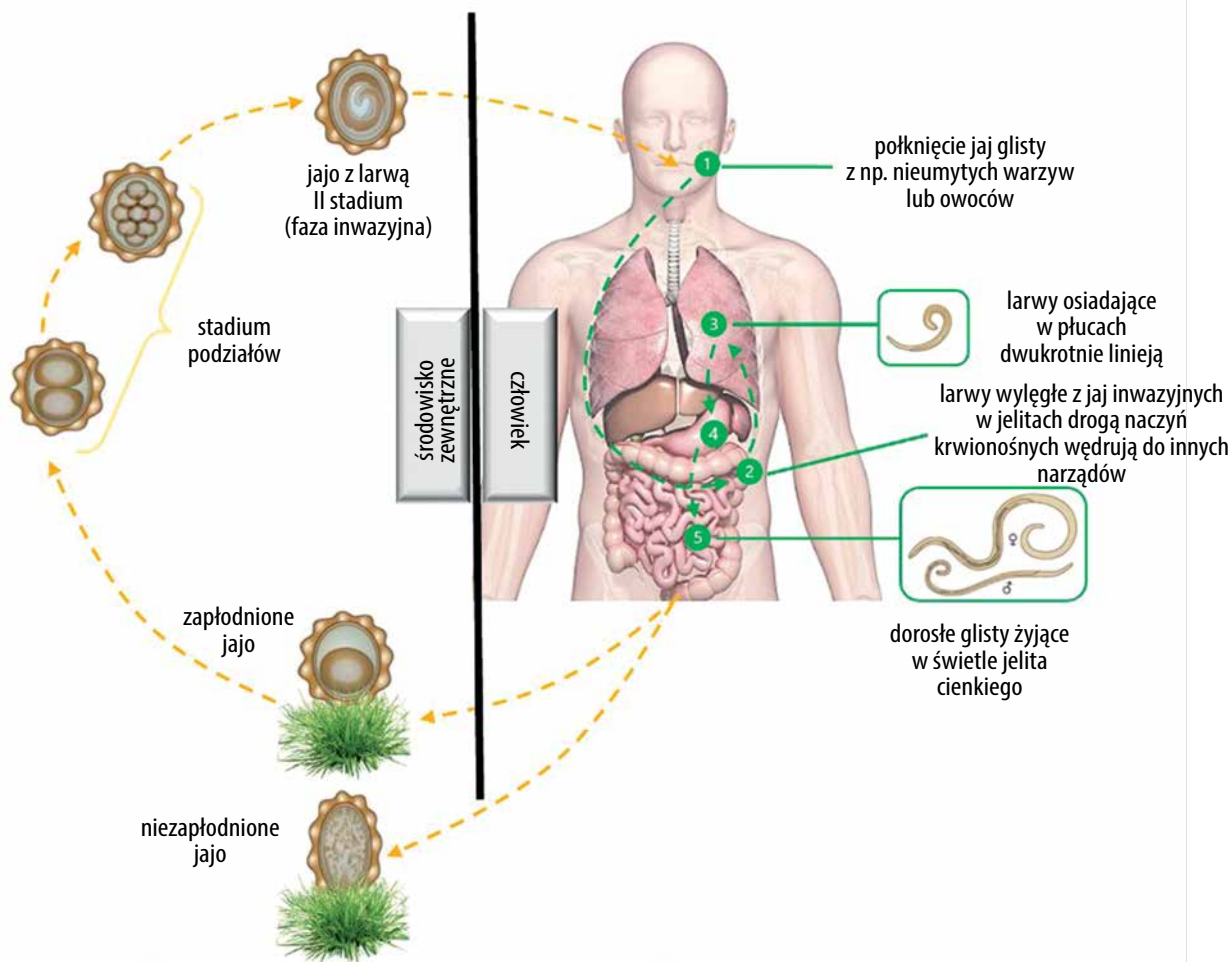
Szacuje się, że na świecie niemal dwa miliardy ludzi zarażonych jest pasożytami jelitowymi, a pięć miliardów żyje w rejonach stałego ryzyka zarażenia patogenami inwazyjnymi [11, 12]. Najpowszechniej występującym pasożytem jelitowym w populacji ludzkiej na świecie jest glista ludzka (*Ascaris lumbricoides*) [1, 13].

W artykule podjęto próbę przeanalizowania podobieństw i różnic w przebiegu choroby alergiczej oraz parazytozy na przykładzie glistnicy, przedstawiono odpowiedź immunologiczną swoistą i nieswoistą w stosunku do białkowych i niebiałkowych antygenów pasożytniczych oraz opisano alergen *Ascaris lumbricoides*.

GLISTNICA

Ascaris lumbricoides to pasożytniczy nicien z rodziny *Ascarididae* [1, 14]. Samice mogą osiągać długość do 40 cm, nieco krótsze samce dorastają do 10–32 cm. Pasożyty żyją w jelicie cienkim człowieka 10–24 miesiące [15]. Na rycinie 1 przedstawiono cykl rozwojowy glisty ludzkiej [16, 17].

Ascaris lumbricoides jest czynnikiem etiologicznym glistnicy (askariozy). Szacowana globalna częstość występowania glistnicy wynosi 11,01%. Zgodnie z najnowszymi danymi w 2021 roku około 732 miliony ludzi na świecie było nosicielami tego pasożyta [16]. Intensywność infestacji *A. lumbricoides* jest najwyższa u dzieci w wieku od 5 do 15 lat. W Polsce i wielu innych krajach europejskich nie istnieją dokładne dane epidemiologiczne



RYCINA 1. Cykl rozwojowy *Ascaris lumbricoides*. Glista ludzka jest rozdzielnopłciowa, jajorodna, z wyraźnie zaznaczonym dymorfizmem płciowym. Samica wydalą ponad 200 tysięcy jaj dziennie, które wraz z kałem żywiciela wydostają się na zewnątrz [16]. *Ascaris lumbricoides* jest geohelminthem, dojrzewanie jaj przebiega w glebie i trwa 2–4 tygodnie. Proces dojrzewania rozpoczyna się, gdy warunki środowiskowe są optymalne: odpowiednia wilgotność, temperatura, dostęp tlenu. W ciągu kilku tygodni wewnątrz rozwija się larwa, jajo staje się dojrzałe i inwazyjne. Jest odporne na działanie czynników środowiska, otoczone grubą trójwarstwową skorupą, może przetrwać w glebie przez kilkanaście miesięcy, wciąż zachowując zdolność do zarażenia [14]. Glista ludzka jest pasożytem monoksenicznym, kolejnym – ostatecznym żywicielem jest również człowiek. Po przypadkowym połknięciu inwazyjnego jaja w jelicie człowieka larwy wydostają się z osłon jajowych. Przedostają się poprzez śluzówkę jelita do naczyń krwionośnych i rozpoczynają wędrówkę do wątroby, prawej komory serca oraz płuc. Docierają do pęcherzyków płucnych, gdzie dwukrotnie linieją. Dorastają w warunkach tlenowych. Po osiągnięciu 2 mm długości zaczynają wędrówkę w górę przez oskrzeliki, oskrzela, tchawicę do krtani. Mechanicznie podrażniają delikatne struktury układu oddechowego, wywołując napady kaszlu. Odkrztuszone dostają się do przełyku, żołądka i jelita. Okres wędrówki larw trwa około 14 dni. Po około 2 miesiącach od zakażenia osiągają w jelicie pełną dojrzałość i zaczynają się rozmnażać. Wydalanie jaj rozpoczyna się 9–11 tygodni od zarażenia, do którego dochodzi, gdy żywiciel połknie jaja znajdujące się w glebie zanieczyszczonej odchodami. Kolejnym groźnym źródłem zarażenia są niedomyte owoce i warzywa lub zanieczyszczona woda [17]. Przedstawiona rycina została wykonana zgodnie z koncepcją autorów przy wykorzystaniu programu Inkscape 1.2.2

dotyczące infestacji *A. lumbricoides* ze względu na brak obowiązku raportowania zarażeń [1].

Nasilenie objawów askariozy zależy od intensywności zarażenia oraz wrażliwości osobniczej. Często symptomy chorobowe potęgują metabolity wydzielane przez pasożyta. Produkty przemiany materii mogą wywoływać poważniejsze zaburzenia w organizmie ludzkim (m.in. objawy ze strony układu nerwowego) niż sama jego obecność [18]. Dojrzałe osobniki prowadzą metabolizm energetyczny beztlenowy. Objawy kliniczne glistnicy dotyczą

wielu układów ze względu na cykl rozwojowy pasożyta i fakt migracji larw. Dolegliwości dotyczą głównie układu pokarmowego (środowisko życia dorosłych osobników), tj. wzdęcia, bóle brzucha, biegunki, zapalenie trzustki, wyrostka robaczkowego, perforacja jelita oraz układu oddechowego (dojrzewanie larw). Objawy wywołane wędrówką larw w drogach oddechowych ludzko przypominają symptomy alergii. Drażnią nabłonek rzęskowy, wywołują suchy kaszel, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, duszność, świszczący oddech, czasem krwio-

plucie. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się eozynofilię, podwyższony poziom całkowitych przeciwciał klasy IgE (c-IgE) oraz hipergammaglobulinemię [19].

Przetrwanie pasożyta w organizmie żywiciela warunkuje szereg wykształconych przez niego zdolności adaptacyjnych. Należą do nich: wywoływanie immunosupresji, spowolnienie produkcji przeciwciał, mimikra antygenowa oraz zdolność zmiany płaszcza antygenowego wraz ze zmianą kolejnych stadiów rozwojowych [20]. Konsekwencją jego działań obronnych mogą być zmienne sygnały alarmowe przypominające dolegliwości alergiczne lub inwazję pasożytniczą [19].

ODPOWIEDŹ UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO

Podobieństwo objawów w przypadku infestacji *A. lumbricoides* i choroby alergicznej wynika przede wszystkim z uruchomienia tych samych mechanizmów obronnych organizmu podczas kontaktu z obcym białkiem [1]. Antygeny pasożytów należą do czynników najsilniej stymulujących produkcję przeciwciał IgE [19]. Zarówno w przypadku infestacji *Ascaris*, jak i w chorobach alergicznych obserwuje się proces zapalny o podobnym charakterze. W obu stanach stwierdza się duże stężenie c-IgE, zwiększoną eozynofilię, pobudzenie limfocytów Th2 i ich cytokin (IL-4, IL-5, IL-9 i IL-13), mastocytozę oraz nacieki zapalne w tkankach [19, 21, 22].

Odpowiedź immunologiczna gospodarza wobec glisty ludzkiej jest specyficzna dla stadium rozwojowego pasożyta i prowadzi do stanu zapalnego lub immunomodulacji [19]. Antygeny pochodzące z larw powodują miejscowe uszkodzenie tkanek gospodarza podczas migracji. Uwalnianie są alarminy, interleukina (IL) 25 (IL-25), limfopoetyny zrębu grasicy i IL-33, które promują aktywację i regulację neutrofilów, eozynofilów, wrodzonych komórek limfoidalnych typu 2 (ILC2), alternatywnie aktywowanych makrofagów i komórek Th2. Zwiększona ekspresja cytokin typu drugiego powoduje nadmierną kurczliwość mięśni gładkich, produkcję śluzu, napływ eozynofilów i produkcję przeciwciał IgE, co pomaga w zabicciu pasożytów i usuwaniu ich we wczesnej fazie infekcji [18]. Podobnie może przebiegać ostra reakcja alergiczna na alergeny wziewne lub pokarmowe. Dojrzałe osobniki bytujące w jelicie tworzą środowisko immunomodulujące. Antygeny dorosłego pasożyta stymulują różnicowanie limfocytów T-regulatorowych, które poprzez wydzielanie cytokin supresorowych (IL-10 i TGF- β) ograniczają rozwój odpowiedzi zapalnej, co umożliwia chroniczną, długotrwałą infekcję jelitową [22, 23]. Ta immunosupresja u osób o fenotypie atopowym (szczególnie w środowisku endemicznym) może zahamować lub osłabić reakcję alergiczną gospodarza na inne pospolite alergeny, np. pyłki drzew lub roztocze kurzu domowego [1].

ALERGENY ASCARIS LUMBRICOIDES

Badania różnych populacji pokazują, że dzieci z atopią w wieku przedszkolnym zarażone *A. lumbricoides* mogą mieć do 20 razy wyższe stężenie c-IgE w porównaniu z dziećmi niezarażonymi [19]. Wskazano pozytywną korelację między aktywnym zakażeniem glistą ludzką i objawami astmy [24]. Metaanaliza kilkunastu badań epidemiologicznych wykazała, że aktywna infestacja *A. lumbricoides* i związana z nią zależna od IgE odpowiedź gospodarza jest czynnikiem ryzyka rozwoju astmy i atopii [25] oraz związek ten jest silniejszy u pacjentów dodatkowo uczulonych na roztocze kurzu domowego [19]. *Ascaris lumbricoides* indukuje odpowiedź Th2 i swoistą syntezę IgE u ludzi, jednak nieliczne z antygenów wiążących przeciwciała IgE w rzeczywistości są prawdziwymi alergenami [19, 22].

Cztery białka *A. lumbricoides* znajdują się na oficjalnej liście alergenów WHO/IUIS, tj. gatunkowo specyficzna molekula Asc s 1 (poliproteina, ABA-1), dwie reagujące krzyżowo molekuly Asc l 3 (tropomiozyna) i Asc l 13 (transferaza glutationowa, GSTA) oraz odkryta i opisana jako ostatnia molekula Asc l 5 (SXP/RAL-2). Chociaż do dnia dzisiejszego zostało zidentyfikowanych co najmniej osiem dodatkowych antygenów wiążących przeciwciała IgE [19, 25, 26].

Asc s 1 (POLIPROTEINA, ABA-1)

Molekula została po raz pierwszy zidentyfikowana w ekstrakcie *A. suum*, ale jest również obecna w *A. lumbricoides* [27]. Jest to małe (~10 kDa), monomeryczne białko globularne wiążące kwasy tłuszczowe, lipidy oraz retinoidy. Wpływ właściwości biologicznych na jego alergenność jest nieznany. Asc s 1 jest odporne na denaturację pod wpływem wysokiej temperatury. Występuje tylko u nicieni, należy do rodziny poliprotein nicieni. Białko to określane jest specyficznym dla nicieni markerem infekcji [28]. U ludzi odpowiedzi IgE i IgG w stosunku do ABA-1 są raczej wynikiem reakcji ochronnej przed glistnicą niż objawami alergii. Badania różnych populacji wykazują, że od 25% do 75% dzieci uczulonych na *Ascaris* spp. ma w surowicy przeciwciała IgE wobec Asc s 1. Związek białka Asc s 1 z astmą nie jest oczywisty. Ahumada i wsp. nie wykazali związku uczulenia na Asc s 1 z astmą [29], natomiast badania prowadzone przez Buendia i wsp. wskazały na silny związek uczulenia na Asc s 1 z zaostreniem objawów astmy [30]. ABA-1 jest przykładem, że glistnica może nasilać odpowiedź IgE/Th2 na antygeny postronne. Pomimo braku reaktywności krzyżowej dzieci uczulone na ABA-1 *Ascaris* miały zwiększone stężenie IgE wobec Blo t, Blo t 12 *B. tropicalis* oraz Der p 2 *D. pteronyssinus* (zwiększone 2-krotnie ryzyko uczulenia na roztocze kurzu domowego) [29, 31].

Asc I 3 (TROPOMIOZYNA)

Najlepiej scharakteryzowanym alergenem *A. lumbricoides* jest molekula Asc I 3, należąca do rodziny tropomiozyn [19]. Masa cząsteczkowa Asc I 3 wynosi 40 kDa. Struktura drugorzędowa tropomiozyny *A. lumbricoides* utworzona jest przez dwie równoległe α -helisy [28]. Odgrywa ważną rolę w aktywności skurczowej oraz regulacji morfologii i ruchliwości komórek. Asc I 3 ma dwie izoformy: Asc I 3.0101 oraz Asc I 3.0102, które zawierają epitopy liniowe odporne na temperaturę i trawienie. Tropomiozynę Asc I 3 charakteryzuje silne działanie alergizujące. Może indukować degranulację komórek tucznych i uwalnianie histaminy z bazoofilów [25]. Specyficzne IgE dla tropomiozyny wykrywane są nawet u 50% pacjentów uczulonych na ekstrakt *Ascaris* spp. Częstość uczulenia w badanych populacjach ogólnych wynosi odpowiednio: Europa, USA – do 7%; Afryka, Ameryka Południowa – do 50%. Istnieje ponad 70% podobieństwa sekwencji tropomiozyny Asc I 3 z tropomiozynami kraba, krewetki i roztoczy kurzu domowego [32]. Wysoki stopień konserwatywności sekwencji aminokwasowej jest przyczyną immunologicznej i klinicznej reaktywności krzyżowej między różnymi gatunkami bezkręgowców. Wykazano silną reaktywność krzyżową Asc I 3 z Bla g 7 (karaluch), Blo t 10 oraz Der p 10. Ze względu na wysoką reaktywność krzyżową z tropomiozynami roztoczy molekula Asc I 3 może zwiększać uczulenie na roztocze kurzu domowego i wpływać na diagnostykę alergii [1]. Badania pokazują, że robaczycy wraz z wieloletnią ekspozycją na tropomiozyny roztoczy może nasilać objawy astmy i predysponować do reakcji alergicznych na krewetki [33]. Nie ma danych dotyczących wpływu uczulenia na tropomiozynę *Ascaris* na rezultat lub powodzenie immunoterapii w przypadku alergii na roztocze.

Asc I 13 (TRANSFERAZA GLUTATIONOWA, GST)

S-transferazy glutationowe odgrywają kluczową rolę w detoksykacji reaktywnych form tlenu i ksenobiotyków. GST Asc I 13.0101 jest jedną z co najmniej sześciu izoform i okazuje się strukturalnie podobna do transferaz roztoczy i karaluchów [34]. Jej masa cząsteczkowa wynosi 23 kDa. Tworzy dimery, nie występuje glikozylacja i inne modyfikacje potranslacyjne. Stwierdzono, że naturalna molekula GST *Ascaris* ma zdolność wywołania reakcji nadwrażliwości typu I u osób uczulonych [28]. Jednak częstość uczulenia na Asc I 13 u pacjentów z *A. lumbricoides* jest niska (< 20%). Badania wykazały, że naturalna GST indukuje słabo dodatnie odpowiedzi w testach skórnych u pacjentów z astmą. Poziomy przeciwciał wobec Asc I 13 *A. lumbricoides* mogą być szczególnie ważne w pierwszych latach życia, kiedy kształtuje się odporność wobec glisty ludzkiej. We wczesnym dzieciństwie

Asc I 13 jest najczęstszą molekułą *A. lumbricoides* wiążącą IgE, indukując jednocześnie największe miana swoistych przeciwciał, jednak odpowiedź ta zmniejsza się wraz z wiekiem (7–13 lat, 35,2%, $n = 62$ vs 14–27 lat, 13,6%, $n = 66$) i nie ma związku z astmą [34]. Opisano potencjalne uczulenie krzyżowe pomiędzy molekułą Asc I 13 a Bla g 5, Der p 8 i Blo t 8. Jednak stopień homologii sekwencji aminokwasowej pomiędzy Asc I 13 i pozostałymi białkami bezkręgowców jest zdecydowanie niższy niż w przypadku tropomiozyn (50% Bla g 5, 43% Blo t 8, 48% Der p 8). Reaktywność krzyżowa pomiędzy Asc I 13 a karaluchem występuje głównie u ludzi mieszkających w rejonach tropikalnych, natomiast badania w populacji z USA pokazują, że nie stanowi ona problemu w tym regionie [35]. Homologia sekwencji aminokwasowej pomiędzy Asc I 13 a Blo t 8 jest umiarkowana. Stwierdzono reaktywność krzyżową Asc I 13 z naturalną GST *B. tropicalis*, jednak wyniki nie zostały potwierdzone podczas testowania oczyszczonych rekombinowanych molekuł rAsc I 13 i rBlo t 8 w populacji północnoamerykańskiej. Prawdopodobnie inne naturalne izoformy GST mogą pośredniczyć w reaktywności krzyżowej między tymi gatunkami [1].

Asc I 5 (SXP/RAL-2)

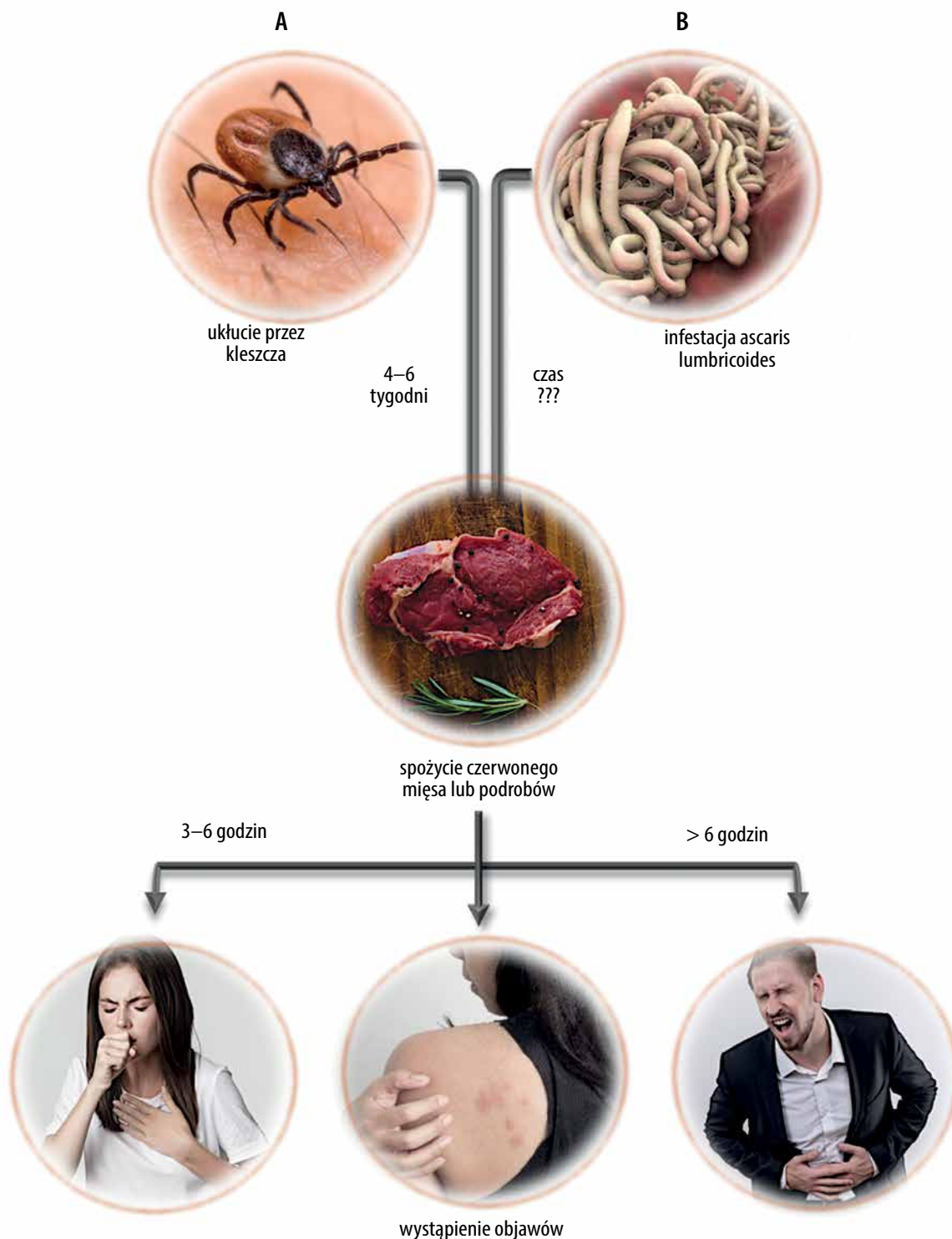
Asc I 5 to molekula scharakteryzowana i wpisana na oficjalną listę alergenów w 2020 roku. Jest monomerycznym białkiem, wiążącym kationy (Ca^{2+} i Mg^{2+}), o masie cząsteczkowej 14 kDa. Należy do rodziny białek SXP/RAL-2 specyficznej dla nicieni [36]. Wykazuje wysoki stopień homologii sekwencji z antygenami As16 *A. suum* i Ag2 *A. lumbricoides* oraz 53% podobieństwa z alergenem Ani s 5 *A. simplex*. Naturalna molekula nAsc I 5 jest obecna w ekstrakcie *A. lumbricoides*. Rekombinowane białko rAsc I 5 hamuje w około 30% zdolności wiązania IgE z ekstraktem *A. lumbricoides*. Uczulenie na rAsc I 5 w populacji dzieci z atopią uczulonych na *Ascaris* spp. wynosi około 44%. Badania na modelach zwierzęcych pokazują, że białko rAsc I 5 indukuje syntezę specyficznych IgE i wywołuje reakcję nadwrażliwości typu I. Dotychczas nie potwierdzono związku Asc I 5 z astmą [37].

PASOŻYT KONTRA IgE ANTY-CCD

Reagujące krzyżowo determinanty węglowodanowe (*cross-reactive carbohydrate determinants* – CCD) to reszty cukrowe przyłączane do białek w trakcie potranslacyjnej modyfikacji zwanej glikozylacją. Reszty CCD łączą się z białkami za pomocą grup aminowych (N-glikany) bądź hydroksylowych (O-glikany) [38]. Szczególnie immunogenne właściwości wykazują fragmenty N-glikanowe indukujące produkcję przeciwciał klasy E. Krzyżowa reaktywność pomiędzy różnymi źród-

dłami alergenowymi wynika z obecności reszty α -1,3-fukozy lub β -1,2-ksylozy we fragmentach N-glikanów [38]. Analogiczne łańcuchy wykryto u niektórych endopasożytów, takich jak *Schistosoma mansoni* lub *Schistosoma japonica* [38, 39].

Wzór glikozylacji występujący w świecie bezkręgowców oraz roślin różni się od wzoru spotykanego w ludzkich białkach. Dlatego reszty CCD roślin i zwierząt bezkręgowych często stymulują układ odpornościowy człowieka do produkcji swoistych przeciwciał IgE



RYCINA 2. Schemat powstania zespołu α -gal. Pierwotny (potencjalny) induktor (A) ukłucie przez kleszcza (B) infestacja *Ascaris lumbricoides*. Przedstawiona rycina została wykonana zgodnie z koncepcją autorów przy wykorzystaniu programu Inkscape 1.2.2.

anty-CCD [40]. Najnowsze badania pokazują, że pacjenci zarażeni pasożytami wytwarzają odpowiedź IgE przeciwko szerokiej gamie N-glikanów [19]. Wykazano pozytywny związek między reaktywnością na klasyczne epitopy CCD (β -1,2-ksyloza; α -1,3-fukoza) a uczuleniem na naturalne ekstrakty alergenowe, środowiskiem wiejskim i infestacją *Schistosoma mansoni*, przy jednoczesnym braku reaktywności skóry na ekstrakt alergenowy oraz braku uczulenia na główne molekuly. Znalezione również kilka glikozylowanych komponent o wysokiej masie cząsteczkowej (> 100 kDa) w ekstrakcie *A. lumbricoides* [19]. Z kolei epitop galaktoza- β -1-4-fukozy wykryto w N-glikanach wspólnych dla *A. suum* i *D. pteronyssinus* [41]. Na podstawie dostępnych badań można wnioskować, że istnieje pozytywna korelacja między infestacją *Ascaris* i stężeniem przeciwciał IgE anty-CCD. Przeciwciała IgE anty-CCD mają ograniczone znaczenie kliniczne, ponieważ nie mają zdolności indukowania reakcji alergicznej, jednak szerokie rozpowszechnienie oraz wysoki stopień reaktywności krzyżowej determinant węglowodanowych wpływa na pomiary swoistych IgE *in vitro* [42, 43].

NOWE NIEZNANE OBLCZE ZESPOŁU α -GAL

Galaktoza- α -1,3-galaktoza (α -gal) to jedyny wielocukier o udowodnionym znaczeniu klinicznym. Epitop α -gal jest obecny w komórkach ssaków nienaczelných, występuje w wieprzowinie, baraninie, wołowinie oraz sierści kota [44, 45]. Przeciwciała IgE anty- α -gal mogą powodować reakcję opóźnioną typu I po spożyciu czerwonego mięsa i podrobów lub natychmiastową po zażyciu cetuksymabu – przeciwciała monoklonalnego stosowanego w onkologii [46, 47]. Nadwrażliwość typu I w stosunku do dwucukru α -gal określana jest mianem zespołu α -gal [48]. Dotychczas jedynym poznanym, pierwotnym induktorem zespołu α -gal było ukłucie przez kleszcza [47]. Wykazano, że kleszcze *Ixodes ricinus*, *Amblyomma americanum*, *Amblyomma hebraeum* oraz *Rhipicephalus evertsi* zawierają epitopy α -gal [49]. Ukłucie przez kleszcza może prowadzić do wystąpienia anafilaksji pokarmowej [45, 50].

Murangi i wsp. wykazali obecność epitopu węglowodanowego α -gal w glikoproteinach *A. lumbricoides* w stężeniu wyższym niż u kleszczy *Amblyomma hebraeum* oraz *Rhipicephalus evertsi* [51]. U pacjentów z zespołem α -gal stężenie sIgE α -gal korelowało z poziomem sIgE wobec *A. lumbricoides*. Autorzy wykazali również, że rekombinowane białko rABA-1 ma zdolność aktywacji bazofilów pacjentów z zespołem α -gal, co wskazuje na przyczynową rolę ekspozycji *A. lumbricoides* w indukowaniu zespołu α -gal (ryc. 2). Nowe doniesienia naukowe prezentują dotychczas nieznaną związek przyczynowo-skutkowy zespołu α -gal.

PODSUMOWANIE

Debata na temat powiązań pomiędzy infestacją pasożytniczą a chorobami alergicznymi trwa od ponad 30 lat. Budzi coraz większe zainteresowanie alergologów, parazytologów, a także immunologów, którzy analizują przebieg reakcji immunologicznych wzbudzanych jako odpowiedź organizmu na alergeny środowiskowe i antygeny pasożytnicze. W obu przypadkach inicjowany jest stan zapalny przebiegający z eozynofilią, mastocytozą, podwyższonym poziomem IgE oraz pobudzone zostają komórki T uwalniające cytokiny zapalne szlaku Th2. Ciągłe jednak brakuje jednoznacznej odpowiedzi, czy zarażenia pasożytami mogą nasilać procesy alergiczne czy je łagodzić. Z pewnością u podstaw koegzystencji glisty ludzkiej i jej gospodarza leżą zjawiska oparte na immunoregulacji. U pacjentów o fenotypie atopowym przy stwierdzeniu zwiększonego stężenia c-IgE i ujemnych testach skórnych zasadne, a przede wszystkim pomocne, jest wprowadzenie diagnostyki różnicującej zarażenie *A. lumbricoides* i chorobę alergiczną.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Packi K, Rudek A, Matysiak J, et al. Food allergies and parasites in children. *Foods* 2023; 12: 2465.
2. de Andrade CM, Carneiro VL, Cerqueira JV, et al. Parasites and allergy: observations from Brazil. *Parasite Immunol* 2019; 41: e12588.
3. Caraballo L, Zakzuk J, Lee BW, et al. Particularities of allergy in the Tropics. *World Allergy Organ J* 2016; 9: 20.
4. Noverr MC, Huffnagle GB. The 'microflora hypothesis' of allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1511-20.
5. Santiago HC, Nutman TB. Human helminths and allergic disease: the hygiene hypothesis and beyond. *Am J Trop Med Hyg* 2016; 95: 746-53.
6. Maizels RM. Infections and allergy – helminths, hygiene and host immune regulation. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 656-61.
7. Mpairwe H, Amoah AS. Parasites and allergy: observations from Africa. *Parasite Immunol* 2019; 41: e12589.
8. Reynolds LA, Finlay BB. Early life factors that affect allergy development. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 518-28.
9. Maizels RM. Regulation of immunity and allergy by helminth parasites. *Allergy* 2020; 75: 524-34.
10. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 514-23.
11. de Silva NR, Chan MS, Bundy DA. Morbidity and mortality due to ascariasis: re-estimation and sensitivity analysis of global numbers at risk. *Trop Med Int Health* 1997; 2: 519-28.
12. Theel ES, Pritt BS. Parasites. *Microbiol Spectr* 2016; 4: 1-53.
13. Dold C, Holland CV. Ascaris and ascariasis. *Microbes Infect* 2011; 13: 632-7.

14. Maurelli MP, Alves LC, Aggarwal CS, et al. *Ascaris lumbricoides* eggs or artefacts? A diagnostic conundrum. *Parasitology* 2021; 148: 1554-9.
15. Wang J, Davis RE. *Ascaris*. *Curr Biol* 2020; 30: R423-5.
16. Holland C, Sepidakish M, Deslyper G, et al. Global prevalence of *Ascaris* infection in humans (2010-2021): a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty* 2022; 11: 113.
17. Gazzinelli-Guimarães AC, Gazzinelli-Guimarães P, Weatherhead JE. A historical and systematic overview of *Ascaris* vaccine development. *Parasitology* 2021; 148: 1795-805.
18. Chmielewska-Szewczyk D. Infestacje pasożytnicze a alergja. *Alergia* 2012; 4: 6-8.
19. Caraballo L, Acevedo N, Zakzuk J. Ascariasis as a model to study the helminth/allergy relationships. *Parasite Immunol* 2019; 41: e12595.
20. Smallwood TB, Giacomini PR, Loukas A, et al. Helminth immunomodulation in autoimmune disease. *Front Immunol* 2017; 8: 453.
21. Holt PG, Strickland D, Bosco A, et al. Distinguishing benign from pathologic TH2 immunity in atopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 379-87.
22. Souza V, Medeiros D, Sales I, et al. *Ascaris lumbricoides* infection in urban schoolchildren: specific IgE and IL-10 production. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014; 42: 206-11.
23. Perrigoue JG, Marshall FA, Artis D. On the hunt for helminths: innate immune cells in the recognition and response to helminth parasites. *Cell Microbiol* 2008; 10: 1757-64.
24. Saltykova IV, Freydin MB, Ogorodova LM, Puzyrev VP. Genetic predisposition to helminthiasis. *Russian J Genet Appl Research* 2014; 4: 405-15.
25. Acevedo N, Caraballo L. IgE cross-reactivity between *Ascaris lumbricoides* and mite allergens: possible influences on allergic sensitization and asthma. *Parasite Immunol* 2011; 33: 309-21.
26. Caraballo L, Acevedo N. New allergens of relevance in tropical regions: the impact of *Ascaris lumbricoides* infections. *World Allergy Organ J* 2011; 4: 77-84.
27. Christie JF, Dunbar B, Kennedy MW. The ABA-1 allergen of the nematode *Ascaris suum*: epitope stability, mass spectrometry, and N-terminal sequence comparison with its homologue in *Toxocara canis*. *Clin Exp Immunol* 1993; 92: 125-32.
28. Caraballo L, Coronado S. Parasite allergens. *Mol Immunol* 2018; 100: 113-9.
29. Ahumada V, García E, Dennis R, et al. IgE responses to *Ascaris* and mite tropomyosins are risk factors for asthma. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 1189-200.
30. Buendía E, Zakzuk J, Mercado D, et al. The IgE response to *Ascaris* molecular components is associated with clinical indicators of asthma severity. *World Allergy Organ J* 2015; 8: 8.
31. Caraballo L, Acevedo N, Buendia E. Human Ascariasis increases the allergic response and allergic symptoms. *Curr Tropical Med Rep* 2015; 2: 224-32.
32. Santos ABR, Rocha GM, Oliver C, et al. Cross-reactive IgE antibody responses to tropomyosins from *Ascaris lumbricoides* and cockroach. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1040-6.
33. Acevedo N, Erler A, Briza P, et al. Allergenicity of *Ascaris lumbricoides* tropomyosin and IgE sensitization among asthmatic patients in a tropical environment. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154: 195-206.
34. Acevedo N, Mohr J, Zakzuk J, et al. Proteomic and immunochemical characterization of glutathione transferase as a new allergen of the nematode *Ascaris lumbricoides*. *PLoS One* 2013; 8: e78353.
35. Mueller G. Analysis of glutathione S-transferase allergen cross-reactivity in a North American population: relevance for molecular diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1369-77.
36. García-Mayoral MF, Treviño MA, Pérez-Piñar T, et al. Relationships between IgE/IgG4 epitopes, structure and function in *Anisakis simplex* Ani s 5, a member of the SXP/RAL-2 protein family. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8: e2735.
37. Ahumada V, Manotas M, Zakzuk J, et al. Identification and physicochemical characterization of a new allergen from *Ascaris lumbricoides*. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 9761.
38. Majsiak E. Krzyżowo reagujące determinanty węglowodanowe (CCD) i bloker CCD w diagnostyce alergii. *Alergia* 2017; 4: 24-7.
39. Zgorzelska-Kowalik J, Wiszniewska M, Kowalik D, et al. Cross-reactive carbohydrate determinants in diagnostics of occupational allergy. *Med Pr* 2010; 61: 79-89.
40. Altmann F. The role of protein glycosylation in allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 142: 99-115.
41. Takeuchi T, Nishiyama K, Saito S, et al. Preparation of a polyclonal antibody that recognizes a unique galactose β 1-4fucose disaccharide epitope. *Carbohydr Res* 2015; 412: 50-5.
42. Altmann F. Coping with cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnosis. *Allergo J Int* 2016; 25: 98-105.
43. Erzen R, Korosec P, Silar M, et al. Carbohydrate epitopes as a cause of cross-reactivity in patients allergic to Hymenoptera venom. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 349-52.
44. Hilger C, Fischer J, Swiontek K, et al. Two galactose- α -1,3-galactose carrying peptidases from pork kidney mediate anaphylactogenic responses in delayed meat allergy. *Allergy* 2016; 71: 711-9.
45. Buczyłko K. Zespół alfa-gal – nowe fakty kliniczne, nowe techniki diagnostyczne. *Alergia* 2017; 2: 36-8.
46. Fischer J, Biedermann T. Delayed immediate-type hypersensitivity to red meat and innards: current insights into a novel disease entity. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14: 38-44.
47. Fischer J, Yazdi AS, Biedermann T. Clinical spectrum of α -Gal syndrome: from immediate-type to delayed immediate-type reactions to mammalian innards and meat. *Allergo J Int* 2016; 25: 55-62.
48. Apostolovic D, Tran TAT, Hamsten C, et al. Immunoproteomics of processed beef proteins reveal novel galactose- α -1,3-galactose-containing allergens. *Allergy* 2014; 69: 1308-15.
49. Hamsten C, Starkhammar M, Tran TA, et al. Identification of galactose- α -1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2013; 68: 549-52.
50. Commins SP, James HR, Stevens W, et al. Delayed clinical and ex vivo response to mammalian meat in patients with IgE to galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 108-15.
51. Murangi T, Prakash P, Moreira BP, et al. *Ascaris lumbricoides* and ticks associated with sensitization to galactose α 1,3-galactose and elicitation of the alpha-gal syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149: 698-707.e3.