

SISTEMA DE REGULAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE ALÉRGICA

SYSTEM OF REGULATION OF THE ALLERGIC IMMUNE RESPONSE

Maria Ilma Araujo^{1,2}, Manoel Medeiros Júnior¹, Luciana Santos Cardoso¹, Ricardo Riccio Oliveira¹, Edgar M. Carvalho^{1,2}

¹Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia; ²Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil

A patogênese das doenças alérgicas é complexa, envolvendo células do tipo Th2, Th1 e também algumas citocinas recém descritas, a exemplo da IL-25 e IL-33. Por outro lado, mecanismos regulatórios da inflamação alérgica vem também sendo identificados. A IL-10, por exemplo, é uma citocina capaz de promover uma diminuição da produção de IgE, da liberação de histamina e de outros mediadores inflamatórios pelos mastócitos. Recentemente vêm sendo descritas algumas células ditas regulatórias, que através da produção de IL-10 e/ou TGF- β , ou ainda por contato direto, pode inibir a resposta inflamatória alérgica. A IL-10 é altamente produzida por indivíduos infectados por helmintos e existem algumas evidências de que esses parasitos protegem contra o desenvolvimento de doenças alérgicas. Em indivíduos asmáticos, residentes em áreas endêmicas em esquistossomose, foi demonstrado, em estudos *in vitro*, que existe uma modulação da resposta Th2 por mecanismos que envolvem a IL-10, produzida principalmente pelas células regulatórias TCD4⁺ CD25⁺ e a expressão do antígeno 4 de linfócitos T citotóxicos (CTLA-4). Estudos com antígenos parasitários que induzam mecanismos modulatórios da resposta inflamatória alérgica vêm sendo conduzidos por vários grupos de pesquisadores e representam novas perspectivas para o tratamento das doenças alérgicas.

Palavras-chaves: Alergia, asma, imunorregulação.

*The pathogenesis of allergic diseases is complex, involving Th2 and Th1-type cells and also some recently described cytokines, such as IL-25 and IL-33. On the other hand, regulatory mechanisms of allergic inflammation have also been identified. IL-10, for example is a cytokine able to promote a decrease in IgE production, and inhibit the release of histamine and other inflammatory mediators by mast cells. Recently it has been described some regulatory cells, which through the production of IL-10 and / or TGF- β , or by direct contact, can inhibit the allergic inflammatory response. IL-10 is highly produced by helminth-infected individuals and there is some evidence that these parasites protect against the development of allergic diseases. In asthmatic individuals living in endemic areas of schistosomiasis it has been shown in *in vitro* studies, that there is a modulation of Th2 response by mechanisms involving IL-10, produced mainly by T CD4⁺CD25⁺ regulatory cells, and the expression of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4). Studies using parasite antigens that induce modulatory mechanisms of allergic inflammatory response are being conducted by several groups of researchers and represent new perspectives for the treatment of allergic diseases.*

Key words: Allergy, asthma, immunoregulation.

A prevalência das doenças alérgicas vem aumentando nas últimas três décadas, representando um grande problema de saúde principalmente para os países industrializados^(71,93). Os fatores genéticos, que contam para o desenvolvimento de alergia, por si só não explicariam esse aumento de prevalência, sendo então implicados os fatores ambientais como importantes desencadeadores. A asma e a rinite alérgica são dentre as doenças alérgicas as mais frequentes e as que mais comprometem a rotina e o bem estar dos pacientes. A imunopatogênese dessas doenças envolve as células auxiliaadoras do tipo 2 (Th2), com produção de interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13, e conseqüente aumento na síntese de IgE, da expressão de receptores de IgE nos mastócitos e basófilos e produção de eosinófilos. A resposta inflamatória culmina

Recebido em 24/07/2008

Aceito em 20/10/2008

Endereço para correspondência: Dra. Maria Ilma Araujo, Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, UFBA, Rua João das Botas, s/n, 40110-160, Canela, Salvador-Bahia, Telefone: 71-3237-7353; Fax: 71-3245-7110; Endereço eletrônico: mia@ufba.br.

com a liberação de mediadores dos mastócitos e basófilos, dentre eles a histamina e os leucotrienos, que resulta em vasodilatação, edema, produção de muco e broncoconstrição. O eosinófilo, através da liberação da proteína básica principal e da proteína catiônica eosinofílica também participa da agressão tecidual. As citocinas e quimiocinas produzidas por essas células da resposta imune inata perpetuam a resposta inflamatória, recrutando mais eosinófilos e neutrófilos, e mantendo ativada a resposta imune do tipo Th2⁽³⁵⁾. Recentemente vêm surgindo algumas evidências de que a inflamação pulmonar alérgica é agravada pela presença das citocinas IL-25 e IL-33^(22,59), e que a resposta Th1/Th17/inflamatória, através da produção de interferon (IFN)- γ , fator de necrose tumoral (TNF)- α ^(23,76) e IL-17⁽¹⁴⁾ também participa da patogênese da asma, agravando o processo inflamatório.

Várias hipóteses tem sido levantadas para explicar o grande aumento na prevalência das alergias nos países desenvolvidos, sendo a "hipótese da higiene" bastante conhecida e discutida. Segundo essa hipótese, a falta de regulação da resposta imune pela ausência de contato com antígenos que induzam uma resposta do tipo Th1, a exemplo

de infecções bacterianas e virais, manteria a resposta Th2 da criança recém nata predispondo-a às doenças alérgicas^(80,81,93). Nos últimos anos vêm surgindo algumas evidências de que a infecção por helmintos, por induzir células e citocinas regulatórias, a exemplo da IL-10, são também capazes de prevenir a resposta imune alérgica^(11,86).

Nesse artigo serão discutidos os principais aspectos da imunopatogênese das doenças alérgicas, particularmente da rinite e da asma, e os principais mecanismos de regulação da resposta inflamatória alérgica.

Imunopatogênese das Doenças Alérgicas

Estima-se que pelo menos 20% da população mundial sofra de doenças alérgicas⁽⁶⁵⁾ e nas últimas três décadas vem sendo observado um aumento na prevalência dessas doenças, principalmente em países industrializados^(71,72). Segundo um estudo conduzido no Brasil no qual foi utilizado o questionário padronizado para diagnóstico populacional de alergia, o "International Study of Asthma and Allergy in Childhood" (ISAAC), a frequência de asma entre adolescentes residentes em Curitiba, Porto Alegre, Salvador e São Paulo foi em média 20 %, sendo a prevalência de 24,6 % em Salvador⁽⁷⁷⁾.

Alergia, um conceito criado em 1906 por Von Pirquet, é uma alteração da resposta imune do organismo, que causa uma reação exagerada, a substâncias normalmente tolerada por indivíduos não alérgicos (revisado por Jones et al.)⁽⁴⁵⁾. Atopia é um termo criado por Coca, em 1923, que a definiu como doenças alérgicas que envolvem um fenômeno de hipersensibilidade do tipo I⁽⁴⁵⁾. Enquanto indivíduos atópicos produzem altos níveis de anticorpos da classe IgE, em resposta a um determinado antígeno, os não atópicos sintetizam outros isotipos de imunoglobulinas, como IgG, IgM e apenas pequenas quantidades de IgE⁽¹⁾. A resposta imune adaptativa inicia-se com a ativação dos linfócitos T que reconhecem o antígeno. Estas células, então, podem se diferenciar em células Th1, produtoras das citocinas IFN- γ e IL-2, ou em células Th2, produtoras das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13. O direcionamento da resposta imune para o padrão Th1 ou Th2 é influenciado por fatores a exemplo da natureza do antígeno, sinais co-estimulatórios e o ambiente de citocinas em que essas células se encontram. Assim, enquanto a IL-4 induz uma diferenciação para Th2, a IL-12 e o IFN- γ induzem uma diferenciação para Th1⁽¹⁾.

Embora o desenvolvimento das doenças alérgicas envolva a predisposição genética, evidências vêm se acumulando de que a resposta imune participa diretamente para o desenvolvimento das mesmas. Uma evidência para essa participação é a de que pacientes leucêmicos sem história prévia de doenças alérgicas desenvolvem essas doenças após transplante de medula óssea de doadores alérgicos^(2,68). Os fatores ambientais também parecem influenciar no desenvolvimento das doenças alérgicas, principalmente da rinite e da asma.

A asma é uma doença complexa e multifatorial, mas é bem conhecido o papel fundamental das células Th2 na

imunopatogênese da mesma⁽⁹⁰⁾. Estas células secretam IL-4 e IL-13 que induzem e mantêm a produção de IgE por células B, e IL-5, que induz o recrutamento, diferenciação e infiltração de eosinófilos na mucosa brônquica⁽³⁵⁾. Além das ações acima referidas, a IL-4, que é também produzida por mastócitos ativadas, é um fator de diferenciação para células Th2, perpetuando o processo inflamatório⁽⁹⁵⁾. Como consequência da ativação desses diversos tipos celulares, ocorre a produção de muco e hiperreatividade brônquica, o que leva aos sintomas da doença. Além das células TCD4⁺ do tipo Th2, subpopulações de células Th1 ativadas que produzem IFN- γ e TNF- α contribuem para a reação inflamatória associada ao dano tecidual na asma^(23,76). Recentemente vêm surgindo algumas evidências de que as recém descritas IL-17 E (IL-25) e IL-33 também participam do agravamento do quadro da asma.

A família da IL-17 consiste em seis membros, sendo três deles implicadas em doenças humanas. A IL-17A e IL-17F induzem o recrutamento de neutrófilos e parece ter papel importante na patogênese das doenças auto-imunes, enquanto que a IL-17 E (IL-25) participa da resposta imune alérgica^(14,22,83). A IL-25 é produzida por vários tipos celulares, incluindo mastócitos, basófilos e eosinófilos, e participa do processo de resposta imune alérgica através da manutenção e ativação das células Th2 de memória⁽⁸⁸⁾. O receptor da IL-25 é altamente expresso nas células Th2 e essa citocina promove a diferenciação das células Th2 em uma via dependente de IL-4 e do fator de transcrição STAT6. Adicionalmente, durante a ativação inicial das células T não primadas, a IL-25, possivelmente através da produção de IL-4 e do fator de transcrição GATA3, promove a diferenciação dessas células em Th2^(9,88). A administração de IL-25 em modelo experimental de inflamação alérgica pulmonar levou ao aumento da produção de citocinas do tipo Th2 e de eotaxina⁽⁷⁴⁾. Por outro lado, o bloqueio da IL-25 nesse modelo previniu a hiperreatividade brônquica, a síntese de IL-5 e de IL-13, a infiltração eosinofílica e os níveis séricos de IgE, agindo portanto na inibição da resposta do tipo Th2^(14,82). A IL-25 também aumenta a sobrevivência dos eosinófilos e aumenta a expressão das moléculas de adesão ICAM-1, ICAM-3 e L-selectina nessas células, fatores relacionados ao agravamento da inflamação alérgica⁽²²⁾.

A inflamação pulmonar alérgica também parece agravar-se pela ação de outra citocina recém descrita, a IL-33^(22,59). Essa citocina age nas células T ativadas servindo de co-estimulação para a produção de citocinas por essas células, e induz também a produção de citocinas Th2 e quimiocinas por mastócitos, participando então tanto da resposta alérgica inata quanto adaptativa⁽⁷⁾.

O papel da resposta do tipo Th2 na inflamação alérgica é reconhecido há muito tempo, entretanto, os mecanismos de diferenciação e manutenção dessas células não são bem entendidos. Estes novos estudos envolvendo citocinas recém descritas, a exemplo da IL-25 e da IL-33, vêm contribuindo para o esclarecimento desses mecanismos e podem colaborar para a descoberta de novas estratégias de regulação da resposta imune alérgica.

Regulação da Resposta Imune Alérgica

O tratamento das doenças alérgicas de um modo geral baseia-se no uso de anti-histamínicos e corticosteróides. Alternativas baseadas no bloqueio de alguns mediadores da inflamação, a exemplo do anti-IgE vêm sendo utilizado^(24,60), mas o custo benefício tem limitado o uso desses agentes. Diante das evidências de que a resposta imune alérgica pode ser modulada por células e citocinas regulatórias, ou por antígenos que possam induzir essa resposta, abriu-se novas perspectivas para o tratamento das doenças alérgicas. Sabe-se hoje que o mecanismo de ação da imunoterapia envolve essas células e citocinas^(3,5), contudo, essa estratégia terapêutica ainda não é muito utilizada, seja porque nem todo paciente se beneficia com o uso da mesma, seja pela possibilidade de efeitos colaterais.

Dentre as possibilidades de modulação da resposta imune alérgica do tipo Th2, encontra-se a indução da resposta do tipo Th1, desde que o IFN- γ é capaz de inibir a resposta Th2⁽¹⁾, e esta é a base da “hipótese da higiene”, discutida nessa revisão. Teoricamente, a indução de IL-12 também seria capaz de modular a resposta do tipo Th2, uma vez que esta citocina participa da polarização da resposta para o tipo Th1, que se opõe a Th2, como já referido.

Hipótese da Higiene

Existem na literatura dados que sugerem que a exposição das crianças a patógenos indutores da resposta do tipo Th1, a exemplo de infecções virais e bacterianas, preveniria o desenvolvimento de doenças alérgicas, a chamada “hipótese da higiene”⁽⁸¹⁾. Segundo esta hipótese, as crianças ao nascerem apresentam um padrão de resposta do tipo Th2 que vai sendo modificado pela exposição a agentes indutores da resposta do tipo Th1 encontrados no ambiente. Isso explicaria as crescentes prevalências de doenças alérgicas nos países industrializados, onde ocorre o uso abusivo de antibióticos e vacinação, e também ausência de exposição das crianças a microrganismos que normalmente fazem parte do ambiente de comunidades rurais ou são encontrados em alimentos “in natura”. Essa mudança no estilo de vida que ocorreu nas últimas décadas deve contar para o aumento na prevalência não apenas das doenças alérgicas, mas também auto-ímmunes, como revisado por Bach et al.⁽¹³⁾. O conhecimento de que muitas das doenças de base auto-ímmunes decorrem da ativação da resposta imune do tipo Th1^(50,96), e que essas doenças vêm crescendo em prevalência nos países desenvolvidos, concomitantemente com o crescimento das doenças alérgicas, fala contra a idéia de que a ausência do balanço da resposta do tipo Th2 pela Th1, ou vice versa, seria a explicação para o aumento da prevalência das doenças mediadas por essas respostas. Diante dos conhecimentos atuais pode-se ampliar o conceito da hipótese da higiene, ou interpretá-la diferentemente. A indução de uma resposta imune que fosse capaz de modular tanto a resposta do tipo Th2 envolvida nas alergias, quanto Th1, envolvida nas doenças auto-ímmunes seria o caminho para a prevenção dessas doenças.

Surgem então novas possibilidades de se modular a resposta imune do tipo Th2, sem entretanto desviá-la para o pólo Th1, ou vice-versa. Essas possibilidades incluem a indução de células e citocinas regulatórias da resposta imune que previnam o dano tecidual mediado pelas repostas do tipo Th1 ou Th2.

Papel das Citocinas e Células Regulatórias na Modulação da Resposta Imune Alérgica

Dentre as citocinas com propriedades regulatórias da resposta imune encontram-se a IL-10 e o TGF- β . A IL-10 foi descrita por Fiorentino et al. em 1989⁽³⁴⁾, sendo inicialmente classificada como uma citocina do tipo Th2, e posteriormente considerada a principal citocina regulatória da resposta imune⁽⁴⁾. A IL-10 é produzida por uma variedade de células, a exemplo dos macrófagos, linfócitos TCD4⁺, TCD8⁺, TCD4⁺, CD25⁺, linfócitos B, células dendríticas e células NK. Dentre as funções promovidas por esta citocina estão a inibição da ativação da célula T e de macrófagos. Agindo nos macrófagos, a IL-10 modula sua atividade antimicrobiana, inibe a atividade co-estimulatória e a produção de citocinas pró-inflamatórias. A IL-10 também inibe a diferenciação de células dendríticas e suprime a produção de quimiocinas inflamatórias e citocinas do tipo Th1 e Th2 em alguns modelos^(31,75). Existem várias evidências de que a IL-10 participa da regulação da resposta imune alérgica, ela inibe a produção de IgE, enquanto estimula a produção de IgG4, inibe a ativação eosinofílica⁽³⁴⁾, e a liberação de histamina pelos mastócitos⁽⁶⁶⁾. Tem sido demonstrado que o sucesso da imunoterapia está associado com a indução da produção de IL-10^(6,19).

Em virtude de antígenos de *Schistosoma mansoni* serem capazes de induzir a produção de IL-10⁽¹⁰⁾ *in vitro*, grande interesse têm surgido em avaliar a capacidade da infecção por esse trematoda em atenuar as doenças auto-ímmunes, doenças inflamatórias crônicas e doenças alérgicas em modelos experimentais. A prevenção do diabetes tipo I em camundongos não obesos, por exemplo, foi observada na infecção pelo *S. mansoni* ou pela injeção dos ovos do helminto⁽⁹⁶⁾.

O TGF- β , por outro lado, faz parte de um grupo de citocinas chamadas “superfamília do TGF- β ”, que está relacionada com a regulação do crescimento das células epiteliais, além da regulação da diferenciação, mobilidade, organização e apoptose destas células⁽⁵⁵⁾. O TGF- β é uma proteína extracelular expressa virtualmente em todos os tipos celulares⁽⁷⁹⁾, o que inclui macrófagos, células matadoras naturais (NK), além de células T e B. Possui propriedades tanto pró quanto anti-inflamatória, a depender da concentração e do ambiente⁽⁵⁶⁾. Os estudos iniciais avaliando o efeito do TGF- β na função dos linfócitos humanos revelaram que esta citocina é capaz de inibir a proliferação de linfócitos dependente de IL-2⁽⁴⁷⁾. Tem sido demonstrado que o TGF- β 1, uma das três isoformas do TGF- β encontradas em mamíferos, tem atividade inibitória de células inflamatórias como células T, células B, células dendríticas, mastócitos e eosinófilos, além de modificar a

função de células estruturais como células do epitélio brônquico, fibroblastos e células do músculo liso dos brônquios ⁽⁴²⁾. Além disso, foi demonstrado em modelos experimentais que o TGF- β é capaz de inibir a hiperreatividade e a inflamação das vias aéreas ⁽³⁹⁾.

Além dos monócitos / macrófagos e das células Th2, que têm sido descritos como fontes importantes da produção de IL-10 e TGF- β , outro grupo de células descrito recentemente, as células T regulatórias, parece produzir estas citocinas em altos níveis e participar da regulação da resposta imune ⁽⁶³⁾.

Essas células T regulatórias parecem ser originadas por formas distintas. Podem surgir a partir do timo como um subtipo distinto de células T maduras com funções definidas ⁽⁶⁹⁾, ou a partir da diferenciação das células T virgens na periferia após o contato com elevadas concentrações de antígeno ^(89,94).

Já foram descritos pelo menos 4 tipos principais de células T CD4⁺ com capacidade de regular a resposta imune. São as células T auxiliares tipo 3 (Th3), células T regulatórias 1 (TRL), células T matadoras naturais (TNK) e células TCD4⁺ expressando a molécula CD25 e FOXP3 (CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺). As células Th3 podem ser induzidas por antígenos orais nos linfonodos mesentéricos e produzem altos níveis de TGF- β e quantidades variáveis de IL-4 e IL-10. Estas células são capazes de inibir o desenvolvimento de encefalomielite autoimune experimental, sugerindo que são capazes de inibir o efeito patogênico de células T autoreativas ⁽²¹⁾.

Roncarolo et al. ⁽³⁷⁾ demonstraram que a ativação crônica das células T CD4⁺ humanas ou de camundongos, na presença de IL-10 leva a aumento da proporção de células Tr1. Este subtipo específico de células regulatórias tem baixa capacidade proliferativa e produz altos níveis de IL-10, baixos níveis de IL-2 e não produz IL-4 ⁽³⁷⁾. Tem sido demonstrado que estas células regulam a resposta imune antígeno específica e inibe a função de células T autoreativas e células Th2 *in vivo* ⁽²⁸⁾.

As células regulatórias TCD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ foram descritas por Sakaguchi et al. ⁽⁶⁹⁾ como uma pequena fração das células TCD4⁺ (aproximadamente 10%). O mecanismo de indução dessas células não está bem esclarecido, entretanto existem evidências de que a expressão de CD83 confere às células TCD4⁺ a função regulatória ⁽⁶⁴⁾, e que a IL-2 é capaz de expandir as células TCD4⁺CD25⁺FOXP3⁺, de aumentar a capacidade supressora das mesmas e a produção de IL-10 ⁽¹⁶⁾. Há evidências de que essas células são capazes de prevenir doenças autoimunes órgão-específicas ⁽⁶⁹⁾ e atopia ⁽³⁰⁾. Apoiando esta teoria, indivíduos com alteração no fator de transcrição das células TCD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ (síndrome XLAAD/IPEX) desenvolvem alergia alimentar e eczema severo, além de altos níveis de IgE e eosinofilia ⁽⁸⁵⁾. As células TCD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ inibem a produção de IL-4 e a proliferação linfocitária prevenindo a sensibilização para alérgenos e a inflamação crônica ⁽²⁹⁾, e a interação das mesmas com as células TCD8⁺ parece ser importante para a supressão da produção de IL-13 e para a inibição da hiperreatividade brônquica ⁽⁴⁴⁾. Estas células parecem estar envolvidas na modulação da resposta imune alérgica em modelos

experimentais de infecção pelo *Schistosoma* sp. ^(54,92). Ainda não está muito claro na literatura se este subtipo celular age apenas através da produção de citocinas, a exemplo da IL-10 e / ou TGF- β ⁽⁴⁶⁾, ou se promove a modulação da resposta imune pelo contato direto célula-célula, num processo dependente da sinalização via o antígeno 4 de linfócitos T citotóxico (CTLA-4) e / ou com secreção de TGF- β ^(32,85).

Outro tipo celular também recentemente descrito, as células TNK, que compreendem uma população de células T que expressam em sua superfície marcadores característicos tanto de células NK quanto de células T, tem sido demonstrado que possuem potente atividade regulatória em doenças autoimunes ⁽⁹¹⁾. Essas células podem expressar tanto a molécula CD4 quanto ser duplamente negativa. Elas possuem um repertório restrito de receptor de células T, apresentando a cadeia invariável Va24-Ja15 em humanos, o qual reconhecem antígenos glicolipídicos que são apresentados por moléculas de MHC classe I não polimórfica como a proteína CD1 ⁽¹⁸⁾. Em algumas condições, as células TNK podem sintetizar a IL-4 e podem iniciar a resposta do tipo Th2, participando da patogênese das alergias. Por outro lado, as células TNK também podem produzir IFN- γ e inibir a resposta do tipo Th2 como revisado por Bendelac et al. ⁽¹⁵⁾. Adicionalmente, as células TNK podem produzir a recém descrita IL-21 e prevenir doenças alérgicas ^(27,40,78). A IL-21 é também produzida por células TCD4⁺ ativadas e células Th17, regulam o crescimento, diferenciação e função das células T, B e NK, e também inibe a produção de IgE pelas células B e de eotaxina por fibroblastos ⁽⁷³⁾, o que resulta em prevenção de doenças alérgicas em modelo experimental, a exemplo da rinite ⁽⁴¹⁾ e da anafilaxia ⁽⁴⁹⁾.

A indução desses complexos mecanismos de regulação da alergia vem sendo realizada na tentativa de se obter novas estratégias para a prevenção dessas doenças. Uma das linhas de pesquisas bastante promissoras é aquela que avalia o papel de antígenos de helmintos como moduladores da resposta imune alérgica, discutida abaixo.

Papel das Infecções por Helmintos na Modulação da resposta Imune Alérgica

Existem na literatura, dados que sugerem que a baixa prevalência de atopia em países em desenvolvimento deve decorrer da alta frequência de infecções parasitárias nestas regiões. Em trabalhos realizados na Venezuela, foram demonstrados uma baixa positividade aos testes cutâneos de alergia em população exposta à infecção por *Ascaris lumbricoides* ⁽³⁸⁾, havendo um aumento da reatividade aos testes após o tratamento com anti-helmíntico ⁽⁵²⁾. Em estudo realizado no Gabão, África, apenas 11% das crianças em idade escolar reagiram ao antígeno de ácaros da poeira domiciliar no teste cutâneo de leitura imediata, embora 32% apresentassem IgE específica para os ácaros ⁽⁸⁶⁾. Cooper et al. ⁽²⁵⁾, avaliando 2865 crianças em idade escolar residentes em uma área endêmica em geohelmintos no Equador, demonstraram baixa positividade ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata para aeroalérgenos.

Existem algumas hipóteses para explicar a baixa frequência de positividade aos testes alérgicos em indivíduos infectadas por helmintos, dentre elas a grande produção de IgE policlonal que inibiria a produção de IgE específica ou competiria com esta pela ligação nos receptores dos mastócitos^(36,58); altas concentrações da IgG4 antígeno-específica que poderia competir com a IgE pela ligação com o antígeno⁽⁴³⁾, e mecanismos regulatórios da resposta imune, a exemplo do desenvolvimento de células regulatórias e da produção elevada da IL-10^(10,48) e TGF- β ⁽⁵¹⁾.

A hipótese de que níveis elevados de IgE interferiria na positividade aos testes cutâneos não foi confirmada em trabalhos que mostraram maior frequência de indivíduos produtores de IgE específica para aeroalérgenos dentre os respondedores a estes antígenos nos testes cutâneos de leitura imediata^(52,70,86). Além disso, em estudo realizado por Araujo et al., não foi observado diferença significativa nos níveis de IgE total e específica para o antígeno 1 do *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1) entre indivíduos infectados pelo *Schistosoma mansoni* com baixa ou alta carga parasitária, sendo que nesse último grupo de indivíduos houve uma menor positividade aos testes cutâneos⁽¹²⁾.

O aumento da produção de IgG4 vem sendo apontado como um possível mecanismo envolvido na melhora clínica de pacientes atópicos durante imunoterapia específica com alérgenos^(33,62). Entretanto, em estudo recente realizado no Gabão, a ausência de reatividade cutânea para alérgenos em indivíduos parasitados por helmintos não foi associada com a elevação nos níveis de IgG4⁽⁸⁶⁾.

Alguns estudos vêm apontando para a possibilidade da IL-10, altamente produzida por indivíduos infectados por helmintos, estar envolvida na modulação da resposta inflamatória na alergia^(11,86).

Estudos realizados pelo Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos – Universidade Federal da Bahia (HUPES-UFBA), demonstraram que, em indivíduos cronicamente infectados pelo *S. mansoni*, residentes em uma área endêmica na Bahia, havia um menor prevalência de positividade aos testes cutâneos de alergia quando comparados com indivíduos não infectados residentes em áreas não endêmicas⁽⁵⁷⁾. A gravidade da asma em indivíduos residentes nesta região foi também avaliada em um estudo prospectivo com duração de um ano e foi observado que indivíduos residentes na área endêmica a asma foi menos grave comparando-se com asmáticos não infectados residentes em uma área rural e uma área urbana com as mesmas condições sócio-econômicas⁽⁵⁷⁾. Corroborando com estes dados, em estudo realizado na área endêmica em *S. mansoni* no município do Conde-Bahia, Almeida (2004)⁽⁸⁾, demonstrou que indivíduos infectados pelo *S. mansoni* apresentavam formas leves da asma e que após o tratamento com anti-helmínticos houve uma piora nas manifestações clínicas da doença.

Diante destes resultados, foram estudados os mecanismos envolvidos na modulação da resposta imune em asmáticos infectados por *S. mansoni*.

Sabe-se que as citocinas do tipo Th2, a exemplo da IL-4 e IL-5, são envolvidas na patogênese da asma, e que a IL-10 é uma citocina capaz de inibir a resposta inflamatória alérgica⁽⁶⁷⁾. Por conseguinte, foi avaliado o perfil de citocinas produzidas por células mononucleares de indivíduos asmáticos cronicamente infectados pelo *S. mansoni*, estimuladas com aeroalérgenos, e o papel da IL-10 na modulação da resposta imune destes indivíduos. Para a realização deste estudo, foram selecionados indivíduos residentes em uma área endêmica em *S. mansoni*. Nessa área, as condições sanitárias são precárias e os indivíduos relatavam dificuldade de acesso a serviços médicos, não havendo relatos de tratamento prévio dessas infecções. Asmáticos não infectados provenientes do Ambulatório de Alergia do HUPES-UFBA participaram como grupo controle do estudo. Foi observado que a produção de citocinas do tipo Th2, IL-4 e IL-5, por células de asmáticos infectados pelo *S. mansoni* e outros helmintos foi significativamente menor do que o encontrado nos asmáticos não infectados. Por outro lado, a produção de IL-10 foi elevada nos asmáticos infectados e muito baixa ou ausente nos não infectados⁽¹¹⁾. Além disso, houve uma associação positiva entre a produção de IL-10 específica para o Der p1 e o número de ovos de *S. mansoni* por grama de fezes. O papel da IL-10 na regulação da resposta imune na asma foi também avaliado através da adição desta citocina às culturas de células mononucleares de sangue periférico de asmáticos não infestados pelo *S. mansoni*. Estes indivíduos normalmente produzem baixos níveis de IL-10 específicos para Der p1, e a presença desta citocina nas culturas resultou na modulação da produção de IL-5 específica para o referido antígeno. Esses resultados têm ajudado no entendimento dos mecanismos pelos quais as helmintíases podem interferir com a resposta específica para aeroalérgenos e, apontam a IL-10 como uma citocina envolvida nestes mecanismos.

Em um estudo que avaliou os mecanismos de regulação da resposta imune pela infecções por geohelmintos em escolares no Equador, foi demonstrado que células de indivíduos atópicos infectados por *A. lumbricoides* produziam níveis mais baixos de citocinas do tipo Th2 (IL-4 e IL-5), bem como menor liberação de histamina, quando estimuladas *in vitro* com antígenos do parasita, comparado-se com atópicos não infectados⁽²⁶⁾. Neste trabalho, os autores sugerem que o TGF- β e, principalmente, a IL-10 possam estar envolvidos na modulação da produção de citocinas do tipo Th2.

Outra possibilidade de regulação da resposta imune, além da IL-10 e / ou TGF- β , seria a expressão de CTLA-4. Outras moléculas co-estimulatórias, a exemplo de B7.1 (CD80) e B7.2 (CD86) também podem influenciar o estado de ativação celular em modelos de infecção por helmintos e interferir na resposta inflamatória nas alergias.

A ativação das células T requer pelo menos dois sinais independentes. O primeiro é dado pela ligação do complexo peptídeo-complexo de histocompatibilidade principal (MHC) ao receptor de células T e o segundo por um sinal co-estimulatório que é emitido pela ligação de moléculas B7 (B7-

1 ou B7-2), presentes nas células apresentadoras de antígenos, com os seus receptores nas células T, a molécula CD28⁽¹⁷⁾. Em células T virgens, CD28 é o único receptor para moléculas B7. Uma vez que as células T estejam ativadas, elas passam a exibir um receptor adicional, homólogo ao CD28, o CTLA4⁽⁸⁷⁾. Este se liga às moléculas B7 com 20 vezes mais afeição, apesar de ser menos abundante que o CD28, emitindo um sinal inibitório à célula T ativada, limitando a quantidade de produção do fator de crescimento de células T, a IL-2⁽⁶¹⁾. Assim, a ligação de CTLA4 às moléculas B7 é essencial para a limitar a resposta proliferativa das células T ativadas. Isso foi confirmado utilizando-se camundongos desprovidos do gene do CTLA4. Tais camundongos desenvolvem uma doença fatal caracterizada por massiva proliferação de linfócitos⁽⁵³⁾.

Alguns estudos têm demonstrado que o CTLA4 tem papel importante na modulação da resposta inflamatória envolvida na asma. O tratamento com proteína de fusão contendo o domínio extracelular do CTLA4 e a porção Fc da IgG1 humana (CTLA4Ig) em modelo murino de asma sensível a ovoalbumina, reduziu a produção de IL-4 e IL-5 consideravelmente. Além disso, o uso de anticorpo anti-B7.2 tem efeitos similares, sugerindo que a interação CD28 com B7.2 é importante no desenvolvimento da resposta imune do tipo Th2⁽⁸⁴⁾. Estudos recentes conduzidos pelo Serviço de Imunologia do HUPES, UFBA, comparando a expressão de moléculas co-estimulatórias em linfócitos e monócitos de asmáticos infectados ou não infectados pelo *S. mansoni*, demonstraram que, enquanto não havia diferença significativa na expressão de B7.1 e B7.2 em monócitos de pacientes dos dois grupos, a expressão de CTLA4 foi significativamente maior em linfócitos dos asmáticos infectados, não havendo diferença na expressão de CD28 entre os grupos. Nesse estudo os autores demonstraram adicionalmente que as células TCD4+ CD25+ representavam as principais fontes produtoras de IL-10 nos asmáticos infectados, e que macrófagos desses asmáticos são alternativamente ativados, ou seja, apesar de expressam altos níveis de MHC classe II, essas células expressam também elevados níveis de receptor para IL-10 e sintetizam essa citocina.

Uma vez que a IL-10 é capaz de promover uma diminuição da liberação de histamina e de outros mediadores pelos mastócitos⁽⁶⁷⁾ e de inibir a produção de citocinas Th2 envolvidas na patogênese da asma⁽¹¹⁾, e considerando que a resposta imune a antígenos de *S. mansoni* leva a produção de IL-10^(10,20), além de outros mecanismos regulatórios, e exemplo da expressão de CTLA4, é possível que antígenos de *S. mansoni* sejam capazes de modular a resposta inflamatória nas alergias. Proteínas recombinantes do verme adulto do *S. mansoni* vem sendo testadas por pesquisadores da Universidade Federal da Bahia em colaboração com Universidade Federal de Minas Gerais no sentido de avaliar o potencial modulador destas moléculas na patogênese da asma, e algumas dessas proteínas parecem promissoras. Uma vez identificados antígenos com a capacidade de prevenir a inflamação alérgica das vias aéreas, eles poderão ser

produzidos e testados quanto à segurança e eficácia na prevenção ou tratamento das alergias.

Conclusão

A modulação da resposta imune nas doenças alérgicas parece envolver mecanismos complexos, que incluem a produção de citocinas e células regulatórias. Estas, por sua vez, interferem na expressão de moléculas co-estimulatórias e ativação celular, resultando em controle da resposta inflamatória alérgica. O conhecimento destes mecanismos pode resultar em desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e preventivas nas doenças alérgicas.

Referências

1. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 383:787-93, 1996.
2. Agosti JM, Sprenger JD, Lum LG, et al. Transfer of allergen-specific IgE-mediated hypersensitivity with allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 319:1623-8, 1988.
3. Akdis CA, Blaser K. Immunologic mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Adv Exp Med Biol* 495:247-59, 2001.
4. Akdis CA, Blaser K. Mechanisms of interleukin-10-mediated immune suppression. *Immunology* 103:131-6, 2001.
5. Akdis CA, Blaser K. Role of IL-10 in allergen-specific immunotherapy and normal response to allergens. *Microbes Infect* 3:891-8, 2001.
6. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, et al. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 102:98-106, 1998.
7. Allakhverdi Z, Smith DE, Comeau MR, Delespesse G. Cutting edge: The ST2 ligand IL-33 potently activates and drives maturation of human mast cells. *J Immunol* 179:2051-4, 2007.
8. Almeida MCFD. Influencia do Tratamento das Helmintíases na Gravidade da Asma. Dissertação. Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2004.
9. Angkasekwinai P, Park H, Wang YH, et al. Interleukin 25 promotes the initiation of proallergic type 2 responses. *J Exp Med* 204:1509-17, 2007.
10. Araujo MI, Jesus AR, Bacellar O, et al. Evidence of a T helper type 2 activation in human schistosomiasis. *Eur J Immunol* 26:1399-403, 1996.
11. Araujo MI, Hoppe B, Medeiros M, Jr., et al. Carvalho. Impaired T helper 2 response to aeroallergen in helminth-infected patients with asthma. *J Infect Dis* 190:1797-803, 2004.
12. Araujo MI, Lopes AA, Medeiros M, et al. Sole, and E. M. Carvalho. Inverse association between skin response to aeroallergens and *Schistosoma mansoni* infection. *Int Arch Allergy Immunol* 123:145-8, 2000.
13. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 347:911-20, 2002.
14. Ballantyne SJ, Barlow JL, Jolin HE, et al. Blocking IL-25 prevents airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 120:1324-31, 2007.
15. Bendelac A, Savage PB, Teyton L. The biology of NKT cells. *Annu Rev Immunol* 25:297-336, 2007.
16. Brandenburg S, Takahashi T, Rosa M, et al. IL-2 induces in vivo suppression by CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells. *Eur J Immunol* 38:1643-53, 2008.
17. Bretscher P, Cohn M. A theory of self-nonsel discrimination. *Science* 169:1042-9, 1970.
18. Brossay L, Chioda M, Burdin N, et al. CD1d-mediated recognition of an alpha-galactosylceramide by natural killer T cells is highly conserved through mammalian evolution. *J Exp Med* 188:1521-8, 1998.
19. Burastero SE, Mistrello G, Falagiani P, et al. Effect of sublingual immunotherapy with grass monomeric allergoid on allergen-specific T-cell proliferation and interleukin 10 production. *Ann Allergy Asthma Immunol* 100:343-50, 2008.

20. Cardoso LS, Oliveira SC, Pacifico LG, et al. *Schistosoma mansoni* antigen-driven interleukin-10 production in infected asthmatic individuals. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101 Suppl 1:339-43, 2006.
21. Chen Y, Kuchroo VK, Inobe J, et al. Regulatory T cell clones induced by oral tolerance: suppression of autoimmune encephalomyelitis. *Science* 265:1237-40, 1994.
22. Cheung PF, Wong CK, Ip WK, Lam CW. IL-25 regulates the expression of adhesion molecules on eosinophils: mechanism of eosinophilia in allergic inflammation. *Allergy* 61:878-85, 2006.
23. Cho SH, Stanciu LA, Holgate ST, Johnston SL. Increased interleukin-4, interleukin-5, and interferon-gamma in airway CD4+ and CD8+ T cells in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 171:224-30, 2005.
24. Chung KF. Anti-IgE monoclonal antibody, omalizumab: a new treatment for allergic asthma. *Expert Opin Pharmacother* 5:439-46, 2004.
25. Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, et al. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *J Allergy Clin Immunol* 111:995-1000, 2003.
26. Cooper PJ, Chico ME, Sandoval C, Nutman TB. Atopic phenotype is an important determinant of immunoglobulin E-mediated inflammation and expression of T helper cell type 2 cytokines to ascaris antigens in children exposed to ascariasis. *J Infect Dis* 190:1338-46, 2004.
27. Coquet JM, Kyriassoudis K, Pellicci DG, et al. IL-21 is produced by NKT cells and modulates NKT cell activation and cytokine production. *J Immunol* 178:2827-34, 2007.
28. Cottrez F, Hurst SD, Coffman EL, Groux H. T regulatory cells 1 inhibit a Th2-specific response in vivo. *J Immunol* 165:4848-53, 2000.
29. Curotto de Lafaille MA, Kutchukhidze N, Shen S, et al. Adaptive Foxp3+ regulatory T cell-dependent and -independent control of allergic inflammation. *Immunity* 29:114-26, 2008.
30. Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. CD4(+) regulatory T cells in autoimmunity and allergy. *Curr Opin Immunol* 14:771-8, 2002.
31. Del Prete G, De Carli M, Almerigogna F, et al. Romagnani. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J Immunol* 150:353-60, 1993.
32. Dieckmann D, Bruett CH, Ploettner H, et al. Human CD4(+)CD25(+) regulatory, contact-dependent T cells induce interleukin 10-producing, contact-independent type 1-like regulatory T cells [corrected]. *J Exp Med* 196:247-53, 2002.
33. Ebner C, Siemann U, Bohle B, et al. Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH2 to TH1 in T-cell clones specific for Phl p 1, a major grass pollen allergen. *Clin Exp Allergy* 27:1007-15, 1997.
34. Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 170:2081-95, 1989.
35. Foster PS, Hogan SP, Ramsay AJ, et al. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *J Exp Med* 183:195-201, 1996.
36. Godfrey RC. Asthma and IgE levels in rural and urban communities of The Gambia. *Clin Allergy* 5:201-7, 1975.
37. Groux H, O'Garra A, Bigler M, et al. A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature* 389:737-42, 1997.
38. Hagel I, Lynch NR, Perez M, et al. Modulation of the allergic reactivity of slum children by helminthic infection. *Parasite Immunol* 15:311-5, 1993.
39. Hansen G, McIntire JJ, Yeung VP, et al. CD4(+) T helper cells engineered to produce latent TGF-beta1 reverse allergen-induced airway hyperreactivity and inflammation. *J Clin Invest* 105:61-70, 2000.
40. Harada M, Magara-Koyanagi K, Watarai H, et al. IL-21-induced Bepsilon cell apoptosis mediated by natural killer T cells suppresses IgE responses. *J Exp Med* 203:2929-37, 2006.
41. Hiromura Y, Kishida T, Nakano H, et al. IL-21 administration into the nostril alleviates murine allergic rhinitis. *J Immunol* 179:7157-65, 2007.
42. Holgate ST. Epithelial damage and response. *Clin Exp Allergy* 30 Suppl 1:37-41, 2000.
43. Hussain R, Poindexter RW, Ottesen EA. Control of allergic reactivity in human filariasis. Predominant localization of blocking antibody to the IgG4 subclass. *J Immunol* 148:2731-7, 1992.
44. Joetham A, Matsubara S, Okamoto M, et al. Plasticity of regulatory T cells: subversion of suppressive function and conversion to enhancement of lung allergic responses. *J Immunol* 180:7117-24, 2008.
45. Jones M. Understanding of the molecular mechanisms of allergy. *Methods Mol Med* 138:1-15, 2008.
46. Jonuleit H, Schmitt E, Kakirman H, et al. Infectious tolerance: human CD25(+) regulatory T cells convey suppressor activity to conventional CD4(+) T helper cells. *J Exp Med* 196:255-60, 2002.
47. Kehrl JH, Wakefield LM, Roberts AB, et al. Production of transforming growth factor beta by human T lymphocytes and its potential role in the regulation of T cell growth. *J Exp Med* 163:1037-50, 1986.
48. King CL, Medhat A, Malhotra I, et al. Cytokine control of parasite-specific anergy in human urinary schistosomiasis. IL-10 modulates lymphocyte reactivity. *J Immunol* 156:4715-21, 1996.
49. Kishida T, Hiromura Y, Shin-Ya M, et al. IL-21 induces inhibitor of differentiation 2 and leads to complete abrogation of anaphylaxis in mice. *J Immunol* 179:8554-61, 2007.
50. La Flamme AC, Ruddenklaus K, Backstrom BT. Schistosomiasis decreases central nervous system inflammation and alters the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Infect Immun* 71:4996-5004, 2003.
51. Letterio JJ, Roberts AB. Regulation of immune responses by TGF-beta. *Annu Rev Immunol* 16:137-61, 1998.
52. Lynch NR, Hagel I, Perez M, et al. Effect of anthelmintic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum. *J Allergy Clin Immunol* 92:404-11, 1993.
53. Mandelbrot DA, McAdam AJ, Sharpe AH. B7-1 or B7-2 is required to produce the lymphoproliferative phenotype in mice lacking cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4). *J Exp Med* 189:435-40, 1999.
54. Mangan NE, van Rooijen N, McKenzie AN, Fallon PG. Helminth-modified pulmonary immune response protects mice from allergen-induced airway hyperresponsiveness. *J Immunol* 176:138-47, 2006.
55. Massague J, Andres J, Attisano L, et al. TGF-beta receptors. *Mol Reprod Dev* 32:99-104, 1992.
56. McCartney-Francis NL, Wahl SM. Transforming growth factor beta: a matter of life and death. *J Leukoc Biol* 55:401-9, 1994.
57. Medeiros M, Jr., Figueiredo JP, Almeida MC, et al. *Schistosoma mansoni* infection is associated with a reduced course of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 111:947-51, 2003.
58. Merrett TG, Merrett J, Cookson JB. Allergy and parasites: the measurement of total and specific IgE levels in urban and rural communities in Rhodesia. *Clin Allergy* 6:131-4, 1976.
59. Nakajima H, Takatsu K. Role of cytokines in allergic airway inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 142:265-73, 2007.
60. Noga O, Hanf G, Kunkel G. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *Int Arch Allergy Immunol* 131:46-52, 2003.
61. Oosterwegel MA, Greenwald RJ, Mandelbrot DA, et al. CTLA-4 and T cell activation. *Curr Opin Immunol* 11:294-300, 1999.
62. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 357:752-6, 2001.
63. Read S, Powrie F. CD4(+) regulatory T cells. *Curr Opin Immunol* 13:644-9, 2001.
64. Reinwald S, Wiethe C, Westendorf AM, et al. CD83 expression in CD4+ T cells modulates inflammation and autoimmunity. *J Immunol* 180:5890-7, 2008.

65. Romagnani S. Atopic allergy and other hypersensitivities interactions between genetic susceptibility, innocuous and/or microbial antigens and the immune system. *Curr Opin Immunol* 9:773-5, 1997.
66. Royer B, Varadaradjalou S, Saas P, et al. Autocrine regulation of cord blood-derived human mast cell activation by IL-10. *J Allergy Clin Immunol* 108:80-6, 2001.
67. Royer B, Varadaradjalou S, Saas P, et al. Inhibition of IgE-induced activation of human mast cells by IL-10. *Clin Exp Allergy* 31:694-704, 2001.
68. Saarinen UM. Transfer of latent atopy by bone marrow transplantation? A case report. *J Allergy Clin Immunol* 74:196-200, 1984.
69. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 155:1151-64, 1995.
70. Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebenigus M, et al. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: a nested case-control study. *Lancet* 358:1493-9, 2001.
71. Sears MR. Descriptive epidemiology of asthma. *Lancet* 350 Suppl 2:S11-4, 1997.
72. Sears MR. Evolution of asthma through childhood. *Clin Exp Allergy* 28 Suppl 5:82-9; discussion 90-1, 1998.
73. Shang XZ, Ma KY, Radewonuk J, et al. IgE isotype switch and IgE production are enhanced in IL-21-deficient but not IFN-gamma-deficient mice in a Th2-biased response. *Cell Immunol* 241:66-74, 2006.
74. Sharkhuu T, Matthaei KI, Forbes E, et al. Mechanism of interleukin-25 (IL-17E)-induced pulmonary inflammation and airways hyper-reactivity. *Clin Exp Allergy* 36:1575-83, 2006.
75. Sher A, Fiorentino D, Caspar P, et al. Production of IL-10 by CD4+ T lymphocytes correlates with down-regulation of Th1 cytokine synthesis in helminth infection. *J Immunol* 147:2713-6, 1991.
76. Smart JM, Kemp AS. Increased Th1 and Th2 allergen-induced cytokine responses in children with atopic disease. *Clin Exp Allergy* 32:796-802, 2002.
77. Sole D, Melo KC, Camelo-Nunes IC, et al. Changes in the prevalence of asthma and allergic diseases among Brazilian schoolchildren (13-14 years old): comparison between ISAAC Phases One and Three. *J Trop Pediatr* 53:13-21, 2007.
78. Spolski R., Leonard WJ. The Yin and Yang of interleukin-21 in allergy, autoimmunity and cancer. *Curr Opin Immunol* 20:295-301, 2008.
79. Sporn MB, Roberts AB, Wakefield LM, Assoian RK. Transforming growth factor-beta: biological function and chemical structure. *Science* 233:532-4, 1986.
80. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 55 Suppl 1:S2-10, 2000.
81. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Bmj* 299:1259-60, 1989.
82. Tamachi T, Maezawa Y, Ikeda K, et al. Interleukin 25 in allergic airway inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 140 Suppl 1:59-62, 2006.
83. Tamachi T, Maezawa Y, Ikeda K, et al. IL-25 enhances allergic airway inflammation by amplifying a TH2 cell-dependent pathway in mice. *J Allergy Clin Immunol* 118:606-14, 2006.
84. Tsuyuki S, Tsuyuki J, Einsle K, et al. Costimulation through B7-2 (CD86) is required for the induction of a lung mucosal T helper cell 2 (TH2) immune response and altered airway responsiveness. *J Exp Med* 185:1671-9, 1997.
85. Umetsu DT, Akbari O, Dekruyff RH. Regulatory T cells control the development of allergic disease and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 112:480-7; quiz 488, 2003.
86. van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet* 356:1723-7, 2000.
87. Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* 1:405-13, 1994.
88. Wang YH, Angkasekwinai P, Lu N, et al. Liu. IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells. *J Exp Med* 204:1837-47, 2007.
89. Weiner HL. Oral tolerance for the treatment of autoimmune diseases. *Annu Rev Med* 48:341-51, 1997.
90. Wills-Karp M. Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Annu Rev Immunol* 17:255-81, 1999.
91. Wilson SB, Delovitch TL. Janus-like role of regulatory iNKT cells in autoimmune disease and tumour immunity. *Nat Rev Immunol* 3:211-22, 2003.
92. Yang J, Zhao J, Yang Y, et al. *Schistosoma japonicum* egg antigens stimulate CD4 CD25 T cells and modulate airway inflammation in a murine model of asthma. *Immunology* 120:8-18, 2007.
93. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 296:490-4, 2002.
94. Yssel H, Lecart S, Pene J. Regulatory T cells and allergic asthma. *Microbes Infect* 3:899-904, 2001.
95. Yssel H, Schneider P, Spits H. Production of IL4 by human T cells and regulation of differentiation of T-cell subsets by IL4. *Res Immunol* 144:610-6, 1993.
96. Zaccane P, Fehervari Z, Jones FM, et al. *Schistosoma mansoni* antigens modulate the activity of the innate immune response and prevent onset of type 1 diabetes. *Eur J Immunol* 33:1439-49, 2003.