



Mariana Sendão Lisboa Meneses

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “The use of helminth parasites to treat allergic and autoimmune inflammatory diseases” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Sílvia Ferraz, da Dra. Dina Lopes e da Professora Doutora Maria do Céu Sousa, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Thornton, J., Lewis, S. - **The New (Ancient) Cure for Immune Disorders**. Men's Health, 2012. [Acedido a 5 de setembro de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.menshealth.com/health/a19536415/immune-system-worms/>

Mariana Sendão Lisboa Meneses

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “The use of helminth parasites to treat allergic and autoimmune inflammatory diseases” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Sílvia Ferraz, da Dra. Dina Lopes e da Professora Doutora Maria do Céu Sousa, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Mariana Sendão Lisboa Meneses, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013173859, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “The use of helminth parasites to treat allergic and autoimmune inflammatory diseases” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 5 de setembro de 2018.

Mariana Sendão Lisboa Meneses

Agradecimentos

À Dr.^a Sílvia Ferraz, Diretora Técnica da Farmácia Brito e minha orientadora, o meu muito obrigada pela forma como me acolheu, por toda a disponibilidade e, sobretudo, simpatia que teve para comigo durante o estágio.

À restante equipa técnica, em especial à Dr.^a Raquel Ramalheira, à Dr.^a Sandra Casanova, à Dr.^a Sandra Dias e ao Técnico Auxiliar Luís Vale, agradeço a forma como me integraram na equipa, o carinho com que responderam a todas as minhas questões e a boa disposição que traziam diariamente.

À Dr.^a Dina Lopes, Técnica Superior da Direção de Avaliação de Medicamentos do INFARMED, I.P. e minha orientadora, o meu agradecimento pelo carinho com que me recebeu e a prontidão em ajudar no que fosse preciso.

À Dr.^a Leonor Chambel, Técnica Superior da Direção de Avaliação de Medicamentos do INFARMED, I.P., um especial agradecimento pela vontade incansável com que me ajudou a ser melhor e por toda a sabedoria que me transmitiu ao longo deste meu percurso.

À Professora Doutora Maria do Céu Sousa e minha orientadora, um enorme agradecimento quer pela compreensão e disponibilidade que teve para comigo, quer pela ajuda na realização da monografia.

À Faculdade de Farmácia e a Coimbra que foram a minha casa ao longo destes cinco anos.

Aos meus pais, pelo amor incondicional, por tornarem possível este sonho. A gratidão para com vocês nunca será suficiente.

Às minhas amigas, obrigada por tudo, levo-vos comigo para a vida.

ÍNDICE

PARTE I – RELATÓRIOS DE ESTÁGIOS

1. Introdução	10
2. Análise SWOT	11
3. Análise SWOT – Farmácia Comunitária	12
3.1. Pontos Fortes	12
3.2. Pontos Fracos	15
3.3. Oportunidades	15
3.4. Ameaças	16
4. Análise SWOT – Assuntos Regulamentares	18
4.1. Pontos Fortes.....	18
4.2. Pontos Fracos	20
4.3. Oportunidades.....	21
4.4. Ameaças	23
5. Considerações Finais	25
Referências Bibliográficas.....	26
Anexos	27

PARTE II – Monografia “The use of helminth parasites to treat allergic and autoimmune inflammatory diseases”

1. Introduction	32
2. Helminths.....	33
2.1. The Hygiene Hypothesis	34
3. Helminths and the Immune System.....	35
3.1. T-cell Subset.....	35
3.2. Other cells.....	37
4. Excretory-Secretory (E/S) products of Parasites.....	39
5. Allergic and autoimmune inflammatory disorders	40
5.1. Inflammatory intestinal disorders.....	41
5.2. Other disorders	44
6. Conclusions and future perspectives	47
Bibliographic References.....	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I. <i>Helminth parasites modulate the immune system via type 2 or regulatory immune responses.</i>	36
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I. <i>Helminths, respective helminthiasis and mode of transmission.</i>	33
Tabela II. <i>Effects of helminths and helminth-derived products on inflammatory intestinal disorders.</i>	42

Resumo – Relatórios de Estágio

O Estágio Curricular é a ligação entre a vida académica e a vida profissional, é a primeira experiência laboral do futuro farmacêutico, onde este se depara com as mais variadas situações e tem oportunidade de contactar com as diferentes áreas do medicamento. Espera-se então que seja o momento em que possamos consolidar toda a nossa formação teórica adquirida ao longo do mestrado. Assim sendo, optei por realizar o estágio em Farmácia Comunitária e em Assuntos Regulamentares, entre os meses de janeiro e julho de 2018.

O relatório que em seguida se apresenta visa analisar cada um dos estágios realizados de um modo retrospectivo e sob a forma de uma análise SWOT, realçando as forças, fraquezas, oportunidades e ameaças, pretendendo sempre aliar à instrução de base que o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas me proporcionou.

Palavras-chave

Análise SWOT, Assuntos Regulamentares, Estágio Curricular, Farmácia Comunitária, Relatório de Estágio.

Abstract – Internship Reports

The Curricular Internship is the bond between the academic life and the professional life, it is the future pharmacist's first work experience as he connects with diverse situations and has the opportunity to contact with the different pharmaceutical fields. It is expected that this is the moment where we can consolidate all of the knowledge we acquired during our master course. Therefore, I chose to do the internship in Community Pharmacy and in Regulatory Matters, between the months of January and July of 2018.

The following report aims to analyze each internship in a retrospective way and through a SWOT analysis, highlighting the strengths, weaknesses, opportunities and threats, always regarding the knowledge foundation that the master course provided us with.

Key words

Community Pharmacy, Curricular Internship, Internship Reports, Regulatory Matters, SWOT Analysis.

Resumo – O Uso de Parasitas Helmintas para Tratar Doenças Inflamatórias Alérgicas e Autoimunes

Os parasitas helmintas são principalmente endêmicos em vários países subdesenvolvidos, nos quais as doenças inflamatórias intestinais e outras imunopatologias são menos predominantes que nos países desenvolvidos. As infecções com esses parasitas estão associadas a mecanismos imunomodulatórios que afetam a resposta imune do hospedeiro de modo a garantir a sua persistência. Os helmintas induzem imunossupressão, particularmente através da modulação de células T e da produção de citocinas antiinflamatórias. Esta característica incitou a perspectiva de usar helmintas ou os seus produtos imunomoduladores como terapias derivadas de parasitas para uma ampla gama de doenças inflamatórias.

Palavras-chave

Doenças Inflamatórias Alérgicas e Autoimunes, Helmintas, Hospedeiro, Imunopatologias, Mecanismos Imunomodulatórios, Parasitas, Resposta Imune, Supressão Imune.

Abstract – The Use of Helminth Parasites to Treat Allergic and Autoimmune Inflammatory Diseases

Helminth parasites are mostly endemic in many undeveloped countries, in which inflammatory bowel disease and other immunopathologies are less predominant than in the developed world. Infections with these worms are connected with an array of immunomodulatory mechanisms that affect the host immune response to guarantee their persistence within the host. Helminths induce immune suppression, particularly by the modulation of T cells and generation of anti-inflammatory cytokines. This led to the prospects for using helminths or their immunomodulatory products as worm-derived therapies for a wide range of inflammatory diseases.

Keywords

Allergic and Autoimmune Inflammatory Diseases, Helminth, Host, Immune Response, Immune Supression, Immunomodulatory mechanisms, Immunopathologies, Parasites.

Parte I

Relatórios de Estágios

P H A R M Á C I A
BRI+O



Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CAM – Comissão de Avaliação de Medicamentos

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

DAM – Direção de Avaliação de Medicamentos

DATS – Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde

DCQ – Direção de Comprovação da Qualidade

DPS – Direção de Produtos de Saúde

DT – Diretora Técnica

EDQM – *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*

EMA – *European Medicines Agency* (Agência Europeia do Medicamento)

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FI – Folheto Informativo

GestProc – Gestão de Procedimentos (aplicação)

GIMED – Gestão de Informação do Medicamento (aplicação)

GRCM – Gestão de RCM

GSK – GlaxoSmithKline

IdDB – *Identity Drug Base*

INEM – Instituto Nacional de Emergência Médica

INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

LBM – Laboratório de Biologia e Microbiologia

LQTF – Laboratório de Química e Tecnologia Farmacêuticas

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

OCCL – *Official Cosmetics Control Laboratories*

OMCL – *Official Medicines Control Laboratories*

PSUR – *Periodic Safety Update Report*

PSUSA – *Periodic Safety Update Report Single Assessment*

QRD – *Quality Review of Documents*

RCM – *Resumo das Características do Medicamento*

SMUH-ALTER – *Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano – Submissão Eletrónica aos Termos de AIM (plataforma)*

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TAIM – *Titular de Autorização de Inserção no Mercado*

UIM – *Unidade de Introdução no Mercado*

UMM – *Unidade de Manutenção no Mercado*

I. Introdução

Chegado o décimo e último semestre do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) faculta aos seus alunos a unidade de Estágio Curricular, permitindo a aplicação das competências científicas adquiridas através da formação curricular em atividades de cariz prático, abordando as diferentes áreas do medicamento.

Por conseguinte, escolhi realizar estágio em Farmácia Comunitária e em Assuntos Regulamentares, os quais tiveram lugar na Farmácia Brito e no INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, respetivamente.

O meu trajeto enquanto estagiária teve início na Farmácia Brito, no dia 8 de janeiro de 2018. O plano de estágio foi deveras completo, dando-me oportunidade de exercer o máximo de funções existentes no âmbito da Farmácia Comunitária. Comecei por desempenhar tarefas de *backoffice*, nomeadamente na receção de encomendas, gestão de reservas e de devoluções, organização do receituário e disposição de lineares, passando para a medição de parâmetros bioquímicos e antropométricos, observação de atendimentos, culminando no atendimento autónomo ao balcão e aconselhamento farmacêutico.

De seguida, no dia 2 de maio de 2018, iniciei o estágio no Infarmed, na Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM) na Unidade de Manutenção no Mercado (UMM). Comecei por ter uma formação teórica que serviu para contextualizar com as várias questões a serem abordadas posteriormente, bem como a obtenção das credenciais de acesso às diversas plataforma a serem utilizadas por mim no futuro. Foi-me feita uma demonstração dos programas informáticos que serviam como suporte fundamental ao trabalho desempenhado nesta instituição e, ganha a autonomia necessária, comecei a gerir processos de alterações e a contactar os respetivos Titulares de Autorização de Inserção no Mercado (TAIM) via *email*.

Todas as tarefas por mim desempenhadas em ambos os estágios foram monitorizadas pelos respetivos orientadores e restante equipa, os quais me ajudaram e orientaram ao logo de toda a formação.

2. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta que permite fazer um diagnóstico estratégico para ajudar uma pessoa ou empresa a identificar as suas Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças. Divide-se numa componente interna (Forças e Fraquezas) que é inerente ao próprio objeto em análise, e numa componente externa (Oportunidades e Ameaças) relacionada com o ambiente envolvente e a forma como este pode ter um impacto positivo ou negativo¹. De um modo geral, os fatores internos são controlados pela própria empresa, com o objetivo de aumentar os pontos fortes e minimizar os fracos. Já os fatores externos estão fora do controlo da organização, mas visam aproveitar as oportunidades e evitar as ameaças.

A adequação deste método para um domínio pessoal, nomeadamente o estágio curricular, permite-nos elaborar uma análise concisa, enfatizando os aspetos mais importantes a nível do que considerámos ser um ponto forte e fraco, as oportunidades que nos foram apresentadas e as ameaças que devemos ter em atenção.

Assim se segue a minha opinião pessoal sobre o meu percurso no estágio em Farmácia Comunitária, na qual relaciono os conhecimentos teóricos que adquiri ao longo do meu trajeto académico com as componentes práticas que realizei.

Pelos mesmos padrões, segue-se uma análise do meu estágio em Assuntos Regulamentares.

3. Análise SWOT – Farmácia Comunitária

3.1. Pontos Fortes

a) Plano de estágio

O farmacêutico tem a seu cargo um vasto número de responsabilidades e funções no âmbito da Farmácia Comunitária. Desta forma, é crucial estabelecer um plano de estágio bem delineado, que dê oportunidade ao estagiário de efetivar as várias funções, de forma a tirar o maior proveito do mesmo.

A minha experiência enquanto estagiária teve início no *backoffice*, na receção de encomendas e acondicionamento dos produtos nos respetivos locais. Foi-me explicado passo a passo a forma como se processava a receção de encomendas, bem como a importância dessa função na gestão da farmácia. Ambas as funções foram bastante úteis na minha integração pois na primeira, para além de aprender a dinâmica e as etapas dessa atividade, ajudou-me a familiarizar com os nomes comerciais, várias dosagens e laboratórios. Ao proceder ao acondicionamento dos produtos segundo a regra *first in first out* fui sensibilizada para os prazos de validade e rotações de *stock* e também me conferiu agilidade para o posterior atendimento ao balcão, na medida em que sabia onde cada produto se encontrava.

Posteriormente, iniciei o desempenho de tarefas como devoluções de produtos não conformes, gestão de reservas e organização das receitas manuais. Na mesma altura foi-me confiada a tarefa de medição de parâmetros bioquímicos e antropométricos no espaço da farmácia adequado para o efeito. Com o aumento de conhecimentos e ganho de experiência fui começando a observar atendimentos até poder fazê-los autonomamente, tendo em conta que sempre que me surgisse alguma questão não hesitava em perguntar, especialmente no aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica.

Também tive oportunidade de participar noutras tarefas como na correção de prazos de validade que ocorria mensalmente e observar o fecho de mês. Como iniciei o estágio em janeiro, pude estar presente no inventário global onde se deu a contagem de todos os produtos existentes na farmácia, corrigindo os possíveis erros de *stock*. Estas tarefas serviram para me elucidar da importância de uma gestão cuidada de forma a evitar inúmeras falhas.

Na minha opinião, este ponto forte foi fundamental no êxito do meu estágio, permitindo que pudesse passar pelo maior número de experiências que a Farmácia Comunitária pode oferecer e assimilar todas as funções de um modo organizado e eficaz.

b) Determinação de parâmetros bioquímicos e antropométricos

Sendo a medição de parâmetros bioquímicos uma das funções por mim desempenhada, tive a oportunidade de contactar com várias pessoas com necessidades diferentes, experienciando assim diversos casos práticos. O parâmetro mais requisitado era a medição da tensão arterial, seguido do colesterol total e da glicémia, tendo em conta que também tínhamos ao dispor a medição dos triglicéridos (Anexo I).

A realização destas medições dá oportunidade ao utente de acompanhar a sua própria evolução, registando continuamente os valores, que pode servir para controlo pessoal ou para apresentar ao médico para que ele possa tirar as suas ilações e fazer alterações na terapêutica, se necessário. Para além disso, esta ação pode ser incisiva na adesão à terapêutica na medida em que os utentes têm conhecimento presencial de que a terapêutica que lhes foi prescrita está a surtir efeitos, da mesma forma que, quando não tomam a devida medicação, são sensibilizados pelos valores desregulados.

Ainda, o momento de medição dos parâmetros é realizado num ambiente mais calmo e sigiloso o que despoleta por parte dos utentes um maior à vontade para colocar certas questões acerca da terapêutica, falar sobre sintomas que possam ter, entre outros temas de alta relevância para os podermos ajudar tanto a nível farmacológico como no estilo de vida.

As medições foram realizadas segundo os procedimentos descritos, com recurso a dispositivos médicos específicos e devidamente calibrados.

c) Conteúdo programático do MICF

Enalteço o conteúdo programático que me foi lecionado ao longo do MICF, pois foi deveras útil no meu desempenho neste estágio, uma vez que me senti confortável no ambiente em que me encontrava, devido ao significativo conhecimento teórico que possuía no momento em que iniciei esta etapa.

A unidade curricular de Farmacologia foi crucial para o reconhecimento da terapêutica de complicações comuns como hipercolesterolemia, hipertensão arterial e asma, nomeadamente os nomes das classes de medicamentos e principais princípios ativos. Ensinou-me a correta utilização dos inaladores, como por exemplo, o inalador pressurizado

doseável (Ventilan[®]-Inalador 100 microgramas/dose GSK) ou o inalador de pó seco (Symbicort[®] Turbohaler[®] AstraZeneca), prática que expliquei e demonstrei aos utentes sempre que era a sua primeira utilização². Já no que se refere aos casos clínicos apresentados nesta unidade curricular, também foram importantes na medida em que presenciei situações idênticas ou muito semelhantes às expostas nos mesmos, auxiliando-me assim a proceder corretamente.

Posteriormente, a unidade curricular de Dispositivos Médicos foi útil para o correto manuseamento dos dispositivos de medição da tensão arterial (tensiómetros) e de medição de glicémia e colesterol. Por último, a unidade curricular de Organização e Gestão da Farmácia ajudou no entendimento prévio da organização geral do espaço de uma farmácia, dando-me conhecimento de certos nomes técnicos vastamente usados naquele seio, como “regletes” ou “gôndolas”. Quanto à gestão também me concedeu algumas bases que depois foram consolidadas com a prática e com diversas explicações por parte da Diretora Técnica e restante equipa.

d) Organização e Gestão da Farmácia

Os excelentes alicerces de gestão e organização que sustentam a Farmácia Brito são um ponto forte que gostaria de enaltecer. São convocadas reuniões espontâneas semanais que geram uma dinâmica extraordinária, permitindo o esclarecimento de dúvidas, exposição de novas ideias, calendarização de eventos a decorrer, entre outros assuntos de relevância no momento. A farmácia também demonstra o seu carácter proactivo e vanguardista nas campanhas e eventos que realiza frequentemente com os mais variados temas. Tem ao seu abrigo os serviços de podologia, nutricionista, técnico de aparelhos auditivos, administração de vacinas e primeiros socorros, medição de parâmetros bioquímicos e antropométricos e ainda entregas ao domicílio. Tem também páginas nas redes sociais podendo dessa forma captar a atenção de um outro público alvo.

Para além desses aspetos, a Farmácia Brito é cliente da Glinntt³, uma empresa de tecnologia e consultoria, que apresenta ser um forte aliado ao bom funcionamento e gestão, focando-se no programa “Kaisen” que significa “melhoria contínua”.

A Farmácia Brito faz também parte das Farmácias Portuguesas e tem implementado o sistema Cartão Saúde que surte muita satisfação por parte dos utentes. Possui ainda um sistema de criação de ficha de cliente e conta corrente que aumenta as possibilidades de fidelização dos utentes, a relação mais desejada numa farmácia. Somando à ficha de cliente, também felicita os mesmos nos seus aniversários, oferecendo um vale para uso na farmácia.

Esta, entre muitas outras ações, faz com que os utentes escolham a Farmácia Brito como sua farmácia de eleição.

3.2. Pontos Fracos

a) Imagem do estagiário perante a população

Ao longo do meu percurso foram várias as situações em que a minha capacidade de atendimento foi posta em causa por ser estagiária. Essas situações são negativas e deixaram-me com um sentimento de impotência pois, os utentes ao não quererem ser atendidos por mim, não me davam a oportunidade de mostrar o meu valor.

A meu ver, acho que devemos moldar a opinião pública de que o estagiário não tem conhecimentos nem competências, para uma de que somos capazes, temos a nossa formação teórica completa e uma visão crítica e alerta naquele ambiente.

Não obstante, tive o prazer de receber críticas positivas por parte dos utentes que me dão esperança de que essa opinião pública está a mudar (Anexo II).

b) Manipulados

Saliento como um ponto fraco não ter tido a oportunidade de fazer ou ver fazer manipulados, pois a farmácia onde estagiei não possui essa vertente técnica. Como a prescrição de manipulados que chega à Farmácia Brito é residual, não é viável o investimento em matérias primas e instalações adequadas. Os manipulados, quando requisitados, são encomendados a outra farmácia que detém todas as condições necessárias.

3.3. Oportunidades

a) Formações

O farmacêutico, independentemente da área profissional que exerce, deve manter-se sempre atualizado relativamente a todos os produtos e terapêuticas, de forma a enriquecer constantemente os seus conhecimentos para que possa prestar um serviço de qualidade. Deste modo, as formações que se fazem chegar aos farmacêuticos são de extrema importância.

Nos quatro meses em que estive na Farmácia Brito tive acesso a inúmeras formações sobre os mais variados temas, que me deram oportunidade de aprender com elas. Saliento as formações de Dermocosmética (Vichy® e La Roche Posay® L'Oréal) sobre anti envelhecimento, peles sensíveis e proteção solar, formações estas que foram muito esclarecedoras e úteis, sobretudo para o aconselhamento farmacêutico, visto que a área da cosmética é uma das que os utentes mais solicitam ajuda profissional. Desde que participei nessas formações senti-me muito mais à vontade e confiante para orientar um atendimento sobre esse tema, dando igualmente um maior conforto ao utente ao poder responder a todas as suas questões.

As formações também me permitiram adquirir conhecimentos sobre outros temas importantes e emergentes como a dor lombar (Volaren® GSK) e as gripes e constipações (Milid® e Levotuss® Mylan; Fluimucil® Zambon), dando-me igualmente domínio para o atendimento ao balcão.

É então minha opinião que as formações são uma enorme oportunidade para enriquecer o nosso conhecimento e nos tornar um profissional mais completo.

b) Aprendizagem contínua

Gostaria de salientar como oportunidade o facto de estarmos constantemente a aprender e a adquirir conhecimentos novos, à medida que nos deparamos com as mais variadas situações no dia-a-dia de estágio na farmácia (Anexo III). O estágio é o fechar das lacunas da nossa aprendizagem e é, portanto, a meu ver, essencial para a nossa formação. Senti que aprendi imenso diariamente tanto a nível farmacológico, em termos de posologias, indicações terapêuticas, suplementos alimentares e vitaminas, como a nível pessoal, pela constante interação com o público, revelando características de comunicação que eu não sabia possuir.

Considero então que o estágio curricular nos dá oportunidade de consolidar toda a informação que adquirimos ao longo dos 5 anos do MICF.

3.4. Ameaças

a) Receitas manuais

As receitas manuais, ao contrário das eletrónicas, dão origem a mais erros. Ao sermos confrontados com receitas manuais há diversos aspetos que podem gerar enganos,

como é o caso da caligrafia do médico prescriptor que pode levar à dispensa de um medicamento errado, na dose errada, posologia errada ou ainda na quantidade errada. Também o facto de termos de inserir o regime de comparticipação aplicado à receita manualmente pode gerar confusões e uma maior ocupação de tempo, o que é desvantajoso tanto para nós como para os utentes.

Com a obrigatoriedade da prescrição em receitas eletrónicas era de prever que o número de receitas manuais fosse quase nulo, o que na realidade não se observa, sendo uma ameaça pelas razões acima referidas.

b) Internet e outros perigos

O utente do século XXI está mais preocupado com a sua saúde e bem-estar, sendo mais curioso e autónomo, chegando à farmácia cada vez mais decidido daquilo que pretende. Hoje em dia, tem ao seu dispor inúmeras fontes de informação, que carecem de validação científica. Este facto é uma ameaça na medida em que o utente se pode estar a prejudicar, baseando-se em crenças erradas, provenientes de informação pouco fidedigna. Para além disso, quando confrontado com o nosso aconselhamento pode pôr em causa a nossa credibilidade ao estarmos a ir contra a sua ideia.

c) Embalagens semelhantes com dosagens diferentes

Há laboratórios que erram a nível de *design* ao não diferenciarem devidamente as diferentes dosagens para os mesmos produtos, o que pode gerar erros de dispensa especialmente em vendas suspensas, onde não há receita para certificar que o produto prescrito é realmente o dispensado. Saliento como exemplo o medicamento genérico Irbesartan + Hidroclorotiazida 300 mg + 12,5 mg e 150 mg + 12,5 mg Alter (Anexo IV).

4. Análise SWOT – Assuntos Regulamentares

4.1. Pontos Fortes

a) Conteúdo programático do MICF

O curso de MICF permitiu-me adquirir conhecimentos fundamentais para melhor compreender e desempenhar as tarefas que me foram propostas neste estágio. A Unidade Curricular de Assuntos Regulamentares acrescentou um incalculável valor às minhas competências teóricas e teve um impacto positivo no estágio, na medida em que me proporcionou uma excelente formação que me auxiliou a compreender a dinâmica de trabalho no Infarmed.

Gostaria também de enaltecer a prática pedagógica utilizada nas aulas, conseguindo eximamente explicar de forma organizada e perceptível a matéria. Destaco o tema das alterações aos termos de Autorização de Inserção no Mercado (AIM) com o qual tive contacto direto no estágio.

b) Plano de estágio

O estágio teve início com uma reunião conjunta com todos os estagiários dos diversos departamentos, conduzida por um colaborador, Técnico Superior de Recursos Humanos, que nos contextualizou com o funcionamento geral da instituição, explicou a hierarquia de profissionais e respondeu às dúvidas nessa reunião levantadas. Após esse primeiro contacto, os estagiários da DAM passaram a ter uma formação interna com uma farmacêutica, Técnica Superior da Direção de Avaliação de Medicamentos, onde assuntos como o ciclo do medicamento, tipos de registo, bases legais para submissão de pedidos de AIM e medidas de monitorização no mercado foram abordados.

Posteriormente, foi efetuada uma formação individualizada com outra farmacêutica, Técnica Superior da Direção de Avaliação de Medicamentos, sobre aspetos específicos do departamento onde estávamos inseridos. Nesta formação pormenorizada foram aprofundados temas relacionados com os tipos de alterações passíveis de serem submetidas pelos TAIM e a respetiva abordagem para cada uma delas. Matérias relacionadas com Farmacovigilância, como implementação das recomendações de *Periodic Safety Update Report* (PSUR) *single assessment* (PSUSA), que é um relatório publicado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), do qual consta a avaliação de dados de farmacovigilância submetidos

regularmente pelos TAIM que tenham medicamentos com determinada substância ativa, em pontos de tempo definidos após a autorização de um medicamento, foram também abordadas⁴. Seguidamente, passamos a ter contacto com as diferentes plataformas informáticas/aplicações usadas neste departamento, GRCM, SMUH-ALTER, GestProc e GIMED, fundamentais e imprescindíveis para o trabalho desenvolvido.

Atento este plano como sendo um ponto forte, pois foi convenientemente delineado dando-me oportunidade de adquirir o máximo de conhecimentos teóricos para poder iniciar a integrante prática.

c) Competências adquiridas

Este estágio diferencia-se, substancialmente, pelos múltiplos conhecimentos obtidos e pelas várias competências desenvolvidas. Consequente de ser a Autoridade Nacional, o Infarmed é uma notável fonte de formação, habilitando os seus colaboradores de aptidões capitais a um profissional da área regulamentar.

Os medicamentos e produtos de saúde requerem atualização constante e sofrem mudanças ao longo do tempo. Estas mudanças necessitam de uma rígida avaliação e seguinte autorização por parte da autoridade regulamentar. As alterações podem ser classificadas como Administrativas (A), de Qualidade (B), de Segurança, Eficácia e Farmacovigilância (C) e Dossiers Principais do Plasma e dos Antigénios das Vacinas (D). Ainda, podem ser tipificadas como alterações menores do tipo IA e IB ou maiores, que correspondem às do tipo II⁵. Existem procedimentos uniformizados para a submissão de alterações aos termos de AIM, sendo exigido a obediência de algumas condições e entrega de documentação de suporte aquando a sua submissão.

Na UMM tive a oportunidade de analisar alterações às AIM submetidas pelos respetivos titulares, tendo posteriormente de avaliar e corrigir cada uma delas. Tive também oportunidade de fazer revisão e correção dos textos de informação dos medicamentos, como o Resumo das Características do Medicamento (RCM), Folheto Informativo (FI) e Rotulagem, de acordo com o *Quality Review of Documents* (QRD). Após avaliados os pedidos de alteração, notificava o TAIM através de *email* sobre a decisão do pedido, corretamente justificada.

Com a realização deste estágio pude adquirir novos conhecimentos sobre a área regulamentar e, consequente à atribuição de diferentes atividades a efetuar, foi possível fortalecer as minhas capacidades e tornar-me mais independente na realização das mesmas.

d) Papel do estagiário

No Infarmed, o estagiário não é encarado como alguém que não sabe fazer ou que não tem competências, pelo contrário, é encarado como alguém que pode acrescentar valor à instituição com fruto do seu trabalho e dedicação. Por essa razão, senti-me como que recompensada por saber que pude ajudar.

Desde os primeiros dias de estágio que me foi dada autonomia para desempenhar tarefas, considerando este aspeto um ponto forte, pois me estimulou a ultrapassar as minhas barreiras pessoais, a tentar ser melhor e, sobretudo, a estar mais alerta para qualquer erro que eu pudesse cometer.

4.2. Pontos Fracos

a) Curto período de estágio

O estágio curricular realizado no Infarmed contou com uma duração de três meses. Apesar da experiência admirável que esta formação me proporcionou, o tempo do estágio é limitado para a expansão e aquisição dos conhecimentos e prática independente das tarefas apresentadas. Devido à complexidade da gestão de processos e do tempo essencial para obtenção dos conhecimentos substanciais na área de assuntos regulamentares, leva cerca de três anos a formar um profissional totalmente autónomo. Posto isto, um trimestre não é suficiente para adquirir o conhecimento processual suficiente e necessário para tal.

b) Contacto com apenas uma unidade

O estágio em Assuntos Regulamentares no Infarmed facultado pela FFUC dividia-se em quatro principais departamentos, sendo eles: DAM, Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS), Direção de Produtos de Saúde (DPS) e Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC)⁶. Aquando a escolha optei pela DAM e, já iniciado o período de estágio, foi-me atribuído o lugar na UMM.

Devido ao meu vasto interesse pela área de Assuntos Regulamentares gostava de poder ter tido a oportunidade de passar pelas várias unidades derivadas da DAM, como por exemplo a Unidade de Introdução no Mercado (UIM).

4.3. Oportunidades

a) Contacto com a mais recente legislação e política do medicamento

Por mérito do estágio no Infarmed, o aumento do meu conhecimento relativo à legislação e política do medicamento foi insigne. A legislação publicada no Diário da República e as *guidelines* da Comissão Europeia e EMA, regulam grande parte da atividade realizada no Infarmed, considerando a inserção num sistema europeu. Como tal, inicialmente, foi necessário um enquadramento com as mesmas por minha parte, tendo lido e interpretado alguns documentos legislativos influentes para o departamento onde estagiei. Seguramente, a meu ver, o enquadramento legislativo foi um passo muito importante e interessante na minha formação.

Com o aparecimento de novos medicamentos e produtos de saúde e consequentemente atualizações nos documentos legislativos, é necessária uma constante instrução e evolução da parte dos colaboradores no que respeita às mesmas. Observo este contacto como sendo uma oportunidade pois permitiu-me estar na vanguarda do conhecimento no que respeita à legislação e outras matérias.

b) Perspetivas futuras

O Infarmed é um instituto público integrado na administração indireta do Estado, dotado de autonomia administrativa, financeira e património próprio. Tem por missão regular e supervisionar os setores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a produtos de qualidade, eficazes e seguros.

Considero como uma oportunidade importante as bases que este estágio me dá para o futuro profissional, podendo-me destacar de outros futuros farmacêuticos que procurem emprego nesta área, devido aos conhecimentos que adquiri. Para além do mais, o contacto prévio com a face regulamentar pode ser uma mais valia para uma posição numa indústria farmacêutica, pois a minha instrução permitirá transmitir quais as melhores abordagens perante a autoridade regulamentar. A assimilação do funcionamento destes procedimentos e o contacto com as plataformas informáticas de submissão de alterações, faculta as ferramentas básicas para um futuro gestor de processos na área regulamentar, podendo, portanto, conceder vantagem competitiva.

c) Visita ao Laboratório

Na última semana de estágio, tivemos a marcante oportunidade de visitar o laboratório do Infarmed, tomando conhecimento do que esse estabelecimento engloba e visitando as suas completas e contemporâneas instalações.

Enquanto laboratório de referência nacional para a comprovação da qualidade de medicamentos, o laboratório do Infarmed é membro da rede europeia de Laboratórios Oficiais de Controlo de Medicamentos (OMCL - *Official Medicines Control Laboratories*) e enquanto referência nacional para o controlo laboratorial de produtos cosméticos é membro da rede europeia de Laboratórios Oficiais de Controlo de Cosméticos (OCCL - *Official Cosmetics Control Laboratories*), coordenadas pela *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare* (EDQM) do Conselho da Europa. O mesmo é acreditado de acordo com a NP EN ISO IEC 17025⁷, desde 2008. Considerando os medicamentos comercializados no mercado português, um Plano de Monitorização é anualmente estruturado, definido com base em critérios que envolvem uma abordagem baseada no risco. Para além dos medicamentos abrangidos no plano de monitorização anual, são feitos ensaios em medicamentos suspeitos de defeito de qualidade, originários de notificações ao Infarmed.

A Direção de Comprovação da Qualidade (DCQ) está dividida em duas subunidades, nomeadamente o Laboratório de Biologia e Microbiologia (LBM) e o Laboratório de Química e Tecnologia Farmacêuticas (LQTF), tendo tido a oportunidade de ser acompanhada em ambas, dando-me uma visão global interna do trabalho nestas instalações realizado.

d) Reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM)

Para além da visita ao Laboratório do Infarmed, tivemos a oportunidade de assistir a uma reunião da CAM. A esta comissão compete-lhe a emissão de pareceres em assuntos referentes a medicamentos, nomeadamente no foro da avaliação da qualidade, eficácia e segurança, assim como outros conteúdos de carácter técnico-científico, sempre que solicitados.

A reunião teve início com um pedido de confidencialidade e uma declaração de conflitos de interesse, consoante aplicável. Seguidamente, foi iniciada a discussão dos pontos referentes à reunião, como Pedidos de AIM, Alterações tipo II, Renovações AIM, entre outros, com análise paralela dos pareceres (clínicos, farmacológicos, toxicológicos) contando

com a presença dos respetivos peritos. Mediante resposta positiva dos mesmos pareceres, eram aprovados os pontos discutidos.

4.4. Ameaças

a) Ferramentas de *software*

Nas primeiras semanas de estágio foi-me concedido acesso às plataformas digitais utilizadas pelos colaboradores para a realização das demais tarefas. Dessas aplicações informáticas destaco o GRCM, SMUH-ALTER e GIMED, que tem como função auxílio na gestão e validação dos processos de alteração, conservando informação detalhada sobre o processo e dando oportunidade de certificação da validade dos documentos que se fazem chegar ao Infarmed.

O GRCM é uma aplicação que permite proceder à verificação de um documento, FI e RCM, conferindo se estes são derivados dos documentos aprovados e disponibilizados *online* pelo Infarmed. Considerando que este passo era obrigatório para proceder à avaliação de qualquer processo, observo que a existência de uma aplicação separada para esta funcionalidade é desnecessária e trabalhosa, podendo estar inserida essa função conjuntamente com outro programa.

Por sua vez, o SMUH-ALTER é a principal ferramenta para a gestão dos processos de alterações aos termos de AIM. Esta plataforma contém toda a informação sobre o processo, nomeadamente, o nº de processo geral e individual, o tipo de pedido, a data de entrada, o estado do processo, os pontos de contactos do TAIM ou seus representantes legais, entre outros. Esta aplicação é um ponto de contacto entre o TAIM e o gestor de processo, e é onde são inseridos os documentos referentes ao processo por parte do requerente. O gestor, em seu turno, insere os eventos, os *emails* recebidos e enviados ao requerente e atualiza toda a informação alusiva ao processo para poder manter a rastreabilidade do mesmo. No início do estágio achei esta plataforma confusa e difícil de trabalhar, porém com a prática adquirida começou a ser mais simples.

Por último, o GIMED é um suporte de dados interno do Infarmed, que inclui toda a informação sobre os medicamentos, permitindo a pesquisa por IdDB, nome comercial, número de registo, titular de AIM, entre outras opções. Após encontrado o medicamento em questão, temos acesso à mais variada informação como o TAIM, estado da AIM, embalagens, farmacovigilância, cadeia de produção, classificações e ações judiciais. Esta

plataforma era por mim usada num conceito comparativo para os elementos fornecidos pelos requerentes. Pessoalmente, também considero que poderia ser mais prático juntar o que esta aplicação nos fornece a outra, como por exemplo, o SMUH-ALTER.

Considerei como ameaça estes *softwares*, pois para além de pouco intuitivos eram muitas plataformas, o que dificultou imenso a organização mental de execução de processos no início do meu estágio. As aplicações também sofrem de muitos erros inerentes como se desligarem sozinhas, pararem com frequência e serem, no geral, morosas. Todavia, apesar desses entraves, considero que fui capaz de os ultrapassar e assim conseguir ter o máximo de aproveitamento no meu desempenho.

b) Dependência de outros profissionais

Apesar de toda a autonomia que me era dada, precisava de acompanhamento para esclarecimento de certas questões, enviar *emails* aos TAIM e finalizar os respetivos processos. Para além disso, como eramos 5 estagiários para uma só orientadora, foi difícil conciliar o tempo e, por vezes, ficava sem poder avançar no trabalho, alongando a duração de gestão dos processos.

A instabilidade laboral devido à conjuntura que vive a instituição, causou uma entropia na mesma. Posto isto, durante o meu estágio houve alturas de pouca disponibilidade de acompanhamento por parte dos superiores, pois foram convocadas reuniões recorrentemente. Considero que para um maior aproveitamento do estágio era preferível um menor número de estagiários por orientador.

Conquanto, é essencial ressaltar o esforço notável da orientadora por me ter acompanhado sempre que lhe foi possível, conseguindo dessa forma conciliar o seu trabalho com as minhas dúvidas, sendo sempre e sem exceção, paciente e compreensiva.

5. Considerações Finais

O meu percurso enquanto estagiária curricular permitiu-me consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos de formação que o plano do MIFC abrange. Em ambos os estágios, quer em Farmácia Comunitária, quer em Assuntos Regulamentares, desenvolvi novas competências sob a forma de práticas de trabalho em ambiente controlado.

O estágio na Farmácia Brito permitiu-me perceber o farmacêutico ligado ao utente, apto para fornecer respostas a cuidados de saúde primários e pondo o bem estar da população em primeiro lugar.

Por outro lado, o estágio no INFARMED, I.P., possibilitou-me adquirir conhecimentos sobre a área de assuntos regulamentares, abrangendo a enorme extensão de funções que esta área engloba, e como o circuito de processos deve funcionar ao nível de uma Autoridade Nacional. Para além disso, este estágio mostrou-me o farmacêutico como colaborador no âmbito regulamentar e de que modo a sua formação se pode mostrar vantajosa.

As diferentes funções que desempenhei em cada estágio demonstraram-me que o farmacêutico é um profissional com inúmeras valências e que deve investir constantemente na sua formação de forma a alargar a sua valorização profissional e a melhor prestar os serviços no meio em que se insere.

Chegada ao fim esta etapa, encaro tudo o que aprendi como alicerces que me vão sustentar ao longo da vida profissional, salvaguardando o valor destes estágios na minha formação para ser uma farmacêutica de sucesso.

Referências Bibliográficas

- 1- Economic Times – Definition of ‘SWOT Analysis’ [acedido a 6 de março de 2018]. Disponível na Internet: <http://economictimes.indiatimes.com/definition/swot-analysis>
- 2- DGS – Norma de Utilização de Dispositivos Simples em Aerossolterapia [acedido a 18 de abril]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0102013-de-02082013.aspx>
- 3- GLINTT – Sobre a Glintt [acedido a 18 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.glintt.com/pt/o-que-somos/sobreaglintt/Paginas/default.aspx>
- 4- EMA - European Medicines Agency [acedido a 7 de junho]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2017/04/WC500225265.pdf
- 5- Regulamento (CE) nº 1234/2008 de 24 de Novembro de 2008. Jornal Oficial da União Europeia. L 334/7 [acedido a 11 de junho de 2018]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_pt.pdf
- 6- INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. [acedido a 6 de março]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/conselho-diretivo>
- 7- Instituto Português de Acreditação - NP EN ISO/IEC 17025 “Requisitos gerais de competência para laboratórios de ensaio e calibração” [acedido a 16 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.ipac.pt/ipac/funcao.asp>
- 8- DGS – Norma de Hipertensão Arterial: definição e classificação [acedido a 6 de março de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0202011-de-28092011-atualizada-a-19032013.aspx>
- 9- INFARMED – Resumo das Características do Medicamento [acedido a 17 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5725&tipo_doc=rcm

Anexos

Anexo I: Caso prático I – Hipertensão Arterial

Um indivíduo do sexo masculino com idade compreendida entre os 30 e 40 anos, entrou na farmácia para medir a tensão arterial, pois sentia-se “ansioso, com dores de cabeça e tonturas”. Acompanhei-o até à divisão onde são medidos esses parâmetros, pedi para o senhor se acalmar e descansar e só depois procedi à medição da tensão arterial. Os valores da primeira medição da pressão sistólica e diastólica foram de 220 mmHg e 110 mmHg, respetivamente, que refletem hipertensão arterial grau III⁸. Na segunda medição não houve alterações, pelo que, subtilmente, ausentei-me da sala e expliquei o sucedido à DT que procedeu a uma terceira e última medição, apresentando os mesmos valores. Tendo em conta a sintomatologia e os valores muito elevados de tensão arterial, encaminhamos o utente para o hospital sendo transportado para o INEM.

Anexo II: Caso prático II – Flictena rebentada

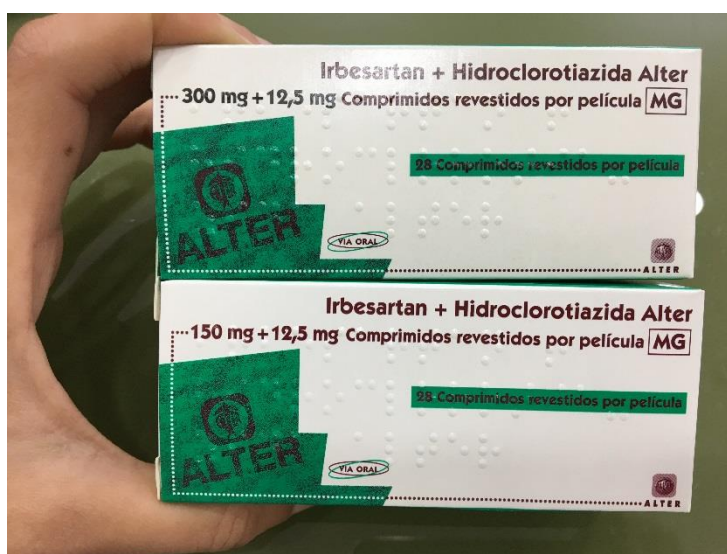
Um homem com cerca de 30 anos dirigiu-se à farmácia queixando-se de uma ferida num pé. O senhor era alemão e estava a fazer o Caminho de Santiago a pé. O atendimento foi feito em inglês. Ele começou por explicar que se tratava de uma flictena que havia rebentado e que lhe causava muita dor e desconforto a caminhar. Primeiramente perguntei como era a ferida, há quanto tempo a tinha e se já tinha tentado qualquer tipo de tratamento. Depois de uma pequena conversa, o senhor ficou muito à vontade comigo, mostrou-me o pé e eu procedi ao aconselhamento. Como se tratava de uma ferida aberta optei por um spray desinfetante com clorohexidina (Diseptyl[®] Ducray), um creme cicatrizante (Bepanthene plus[®] Bayer), uma compressa gorda (Grassolind[®] Hartmann), para evitar levantar pele ao trocar o curativo, e por fim, uma compressa normal e um adesivo. O utente esteve sempre muito recetivo a adquirir os produtos que eu lhe indiquei. Expliquei várias vezes a ordem de aplicação dos mesmos e como eram muitos passos pedi para ele mos repetir, certificando-me que ele tinha percebido. O senhor mostrou-se bastante satisfeito e agradeceu a minha atenção para com ele e o facto de me ter expressado bem numa língua estrangeira. Este atendimento fez-me sentir muito realizada pessoal e profissionalmente ao ver a gratidão do doente.

Anexo III: Caso Prático III – Erro de prescrição

Certo dia, uma senhora veio à farmácia no seguimento de uma ida ao médico com uma receita para levantar os medicamentos prescritos. Ao ler a receita e ver a medicação que nela constava (Fosfomicina 2000 mg⁹, Flavoxato 200 mg e Paracetamol 1000 mg) reparei que a dosagem do antibiótico era demasiado baixa, vindo depois a confirmar com a farmacêutica que se encontrava comigo no atendimento que era a dose pediátrica. Decidimos então ligar ao médico para confirmar se a dose era aquela ou se se tratava de um erro de prescrição. A conversa com o médico consistiu na minha apresentação e na explanação do caso que se sucedia, ao que o médico admitiu ser um engano e logo prescreveu uma nova dosagem do medicamento numa receita eletrónica sem papel, enviada para o telemóvel da senhora em questão.

Este foi um excelente exemplo que prova como o farmacêutico é um agente de saúde pública, com um papel fundamental na prevenção e redução de erros de medicação. Ligar ao médico, neste caso, foi indispensável ao atendimento de qualidade e posterior terapêutica correta da doente. Saliento ainda a vantagem da existência das receitas eletrónicas sem papel, que foram uma mais valia para um caso como este, evitando uma nova ida ao médico.

Anexo IV – Fotografia comparativa de embalagens de Irbesartan + Hidroclorotiazida Alter (300 mg + 12,5 mg e 150 mg + 12,5 mg).



PARTE II

**The use of helminth parasites to
treat allergic and autoimmune
inflammatory diseases**

List of abbreviations

AAMs – *Alternatively Activated Macrophages*

ApoE^{-/-} – *Apolipoprotein E deficient*

BMA_{sn}RS – *Brugia malayi cytoplasmic asparaginyl-tRNA synthetase*

Breg cells – *Regulatory B cells*

CD – *Crohn's Disease*

CIA – *Collagen-Induced Arthritis*

CNS – *Central Nervous System*

CVD – *Cardiovascular Disease*

DAI – *Disease Activity Index*

DC – *Dendritic Cells*

DNBS – *Dinitrobenzene Sulfonic Acid*

DSS – *Dextran Sodium Sulphate*

EAE – *Experimental Autoimmune Encephalomyelitis*

ES – *Excretory/Secretory*

Foxp3 – *Forkhead Box Protein 3*

IBD – *Inflammatory Bowel Disease*

Ig – *Immunoglobulin*

IL – *Interleukin*

KLF4 – *Kruppel Type Factor 4*

LDLR^{-/-} – *Low Density Lipoprotein Receptor Deficient*

LNFP_{III} – *Lacto-N-Fucopentose-III*

LP – *Lamina Propria*

M1 Macrophages – *Classically Activated Macrophages*

M2 Macrophages – *Alternatively Activated Macrophages*

MIF – *Migration Inhibitory Factor*

MPO – *Myeloperoxidase*

MRI – *Magnetic Resonance Imaging*

NO – *Nitric Oxide*

NOD – *Nonobese Diabetic*

OVA – *Ovalbumin*

P28GST – *28-kDa Glutathione S-Transferase*

RELM – *Resistin-Like Molecule*

rTI-GAL – *Recombinant Toxascaris Leonina Galectin-9 Homologue Gene*

SEA – *Soluble Egg Antigens*

SMA – *Small Molecule Analogues*

SWA – *Soluble Worm Antigens*

T1D – *Type 1 Diabetes*

T2D – *Type 2 Diabetes*

TGF – *Transforming Growth Factor*

TNBS – *Trinitrobenzenesulfonic Acid*

TNF – *Tumor Necrosis Factor*

Treg cells – *Regulatory T cells*

TSHR – *Thyrotropin Receptor*

UC – *Ulcerative Colitis*

I. Introduction

The health profile of countries across the world disclose many contrasts, including the high prevalence of parasite helminths in underdeveloped worlds, in which diseases of modern society such as allergy, autoimmunity and other immunopathologies are less frequent than in the developed world¹.

Helminths have designed many immunomodulatory strategies to escape host immune responses, prevent their expulsion or elimination and guarantee long time survival, and while doing so, stop unpleasant overreactions that generate immunopathology². It is known that some parasite infections are capable of modulate specific pathways of host's metabolism and immune responses. This modulation is not only important in order to understand the host-pathogen interactions but also in the development of treatments against allergic and autoimmune inflammatory diseases³.

Helminthic therapy, the use of helminths to treat diseases, offers the best possibility of decreasing inflammation via immunomodulation rather than immunosuppression¹. This philosophy is based on the long co-evolutionary history between helminths and their vertebrate hosts, which, under adequate nutrition conditions, include advantages to both host and parasite in suppressing collateral damage during parasite infection and reducing allergic, autoimmune and inflammatory reactions by modulation of the immune system without harming the host⁴. However, helminth infection can also be detrimental in increasing susceptibility to coinfection⁵.

Helminthic therapy has demonstrated a significant reduction or complete regression of some inflammatory diseases, by infection with the helminthic worm or with their products⁶. The value of helminths to treat autoimmune diseases is well documented in laboratory animal models, and the underlying mechanisms of the helminth-derived immunomodulation are being elucidated. Work with experimental models also proposes that helminths may be useful in preventing or even treating some allergic conditions⁷.

Nowadays, the attention lies in whether helminth-associated immune regulation can improve allergy and autoimmunity, with investigations in both laboratory models and human trials. Understanding and exploring the interactions between these parasites and the host regulatory network will probably highlight new strategies for the control of infectious and immunological diseases⁸.

In this review, the interactions between parasite helminths and the immune system are taken into account, as well as the progress made to identify mechanisms and molecular

mediators through which it may be possible to develop a therapy able to attenuate these kind of pathologies.

2. Helminths

Helminths are highly prevalent metazoan worm parasites that have developed an array of refined means to regulate and evade the host immune system⁹. Only about dozen of helminths species are common in human subjects but together they infect 2 billion people¹⁰. This extraordinary prevalence is witness of their success in defeat the host defences and suggest that we have a lot to learn about how these parasites modulate our own immune system⁸.

Table I. Helminth, respective helminthiasis and mode of transmission.

Organism	Primary infection or Disease	Mode of Transmission	References
Cestodes (Tapeworms)			
<i>Taenia solium</i>	Pork tapeworm infection	Consumption of undercooked meat	11
Trematodes (Flukes)			
<i>Schistosoma</i> spp.	Shistosomiasis	Direct penetration of the skin	12
Nematodes (Roundworms)			
<i>Necator americanus</i>	Hookworm disease	Direct penetration of the skin	13
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Ascariasis	Fecal-oral	14
<i>Trichuris trichiura</i>	Trichuriasis	Fecal-oral	15
<i>Trichinella spiralis</i>	Trichinosis	Consumption of undercooked meat	16
<i>Brugia malayi</i>	Filariasis	<i>Mansonia</i> mosquitoes	17

Helminth parasites encompass a countless different life history with particular dynamics and properties, leading to a vast diversity of responses. Consideration of immune modulation by helminths should take into account the multiple environmental variables (coinfections, comorbidities, diet and climate) and polymorphisms in host immune response genes¹⁸. Some parasites cause symptoms, however in many others infections they are asymptomatic, reflecting a form of the host's immunologic tolerance against the parasite². Although helminths establish in a variety of tissue and intestinal niches, in nearly all cases they do not multiply within the host but produce eggs or larvae to infect new hosts. Usually,

they tend to establish stable chronic infections that can undergo for surprisingly long (up to 20 years). In this scenery, the immune system can be modified or even recalibrated, with infected subjects exhibiting a state of immune hyporesponsiveness that can be considered a form of immunologic tolerance⁸. These parasites seem to act by neutralizing immune pathways that would otherwise expel them and by redefining the thresholds of immune reactivity. In doing so, they also diminish responses to unrelated specificities, such as allergens and autoantigens, in a way that might in fact benefit the host².

2.1. The Hygiene Hypothesis

The Hygiene Hypothesis was first proposed by Strachan¹⁹ back in 1989, when he noticed that there was an inverse association between the occurrence of hay fever in children and the number of family members in the same house. His observation led to the hypothesis that childhood infections helped to properly develop the regulation of the immune system, and that the lack of those infections predisposed to the emergence of autoimmune diseases¹⁸.

The helminthic infections are highly predominant in tropical and developing countries, yet these areas suffer low levels of “modern world diseases” associated with an overactive immune responsiveness. While the developed countries has reduced or eliminated helminths infections, there has been an increase in the incidence of immunological disorders such as allergy and inflammatory bowel disease (IBD)². The Hygiene Hypothesis suggests that an environment with high incidence of infectious diseases protects against allergic and autoimmune disorders, while hygienic settings raise the incidence of these²⁰. The Hygiene Hypothesis has suffered many changes through the years by incorporating the upsurge of inflammatory disorders in developed countries²¹, and has expanded to evoke immunosuppressive regulatory cells as key pathway in which the infectious agents could affect the control of allergies and autoimmunity²².

Other significant derivatives from the Hygiene Hypothesis such as the “Old Friends Hypothesis”²³, the “Microflora Hypothesis”²⁴ and the “Biodiversity Hypothesis”²⁵ propose that the removal of the regulatory effects of microorganisms and parasites tend to lead to an imbalance in the immune system and an increase in immune-mediate diseases. The formulation of the Hygiene Hypothesis is based on epidemiological and experimental evidences and suggests that the helminthic infections may have modulating effects in many inflammatory disorders²⁶. This theory has also identified that the eradication of worms may

have left a hyper-unbalanced immune system and first suggested the therapeutic potential of parasitic worms in inflammatory diseases²⁷.

3. Helminths and the Immune System

As the immunoparasitology field grows, it is evident that parasites have developed strategies to modulate, subvert or evade the immune response that could cause its elimination. To assess modulation mediated by parasites or their products, the models of immunopathology are useful tools. It is also useful to consider the responses involved in helminths expulsion from the host as the most likely targets for modulation⁸.

In the presence of helminths, the downmodulation of the immune system depends on the exact species of the parasite and the intensity of the infection²⁸. Helminths can change the level of host reactivity during development of the infant immune system as well by cushioning immune responses in mature individuals who may be exposed to helminths for the first time in adulthood. This latter setting led to the proposition that helminths or their products could be used as therapies for inflammatory diseases in the 'parasite-free' developed world⁸.

Parasites are powerful regulators of host immune responses, preventing and/or blocking inflammation in various organs in a diverse range of diseases. Many helminths use approaches like regulatory T cells (Treg) activation, stimulation of regulatory cytokine production, manipulation of dendritic cells function and modulation of macrophage activity to accomplish that regulation²⁹. However, the potent regulatory and type 2 immune response induced by helminths actively suppress protective immune responses raised against unrelated pathogens, therefore the infection is often accompanied by increased susceptibility to infection with bacteria, viruses or even other parasites, reducing vaccine responses and potentially reducing tumor immunosurveillance⁸.

3.1. T-cell Subset

The Treg, an immunosuppressive T-cell subset, supervise the immune system to prevent untoward inflammatory reactions against self-antigens and innocuous environmental antigens such as commensal bacteria and food components⁸. A strong link has also arisen between long-term helminth infection and Treg cell activity, mainly in the asymptomatic or hyporesponsive state³⁰. It is suggested that intestinal helminths induce two separable

components of immunity, a type 2 cytokine response and a regulatory response, which synergize to dampen the type 1 pro-inflammatory response³¹ (Fig. 1).

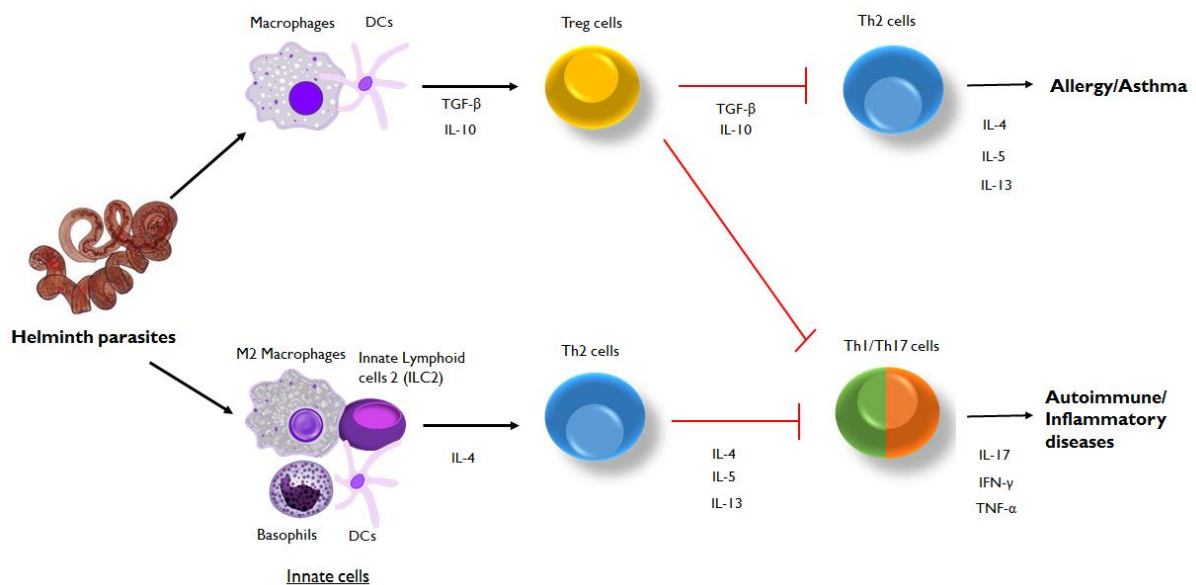


Fig. 1. Helminth parasites modulate the immune system via type 2 or regulatory immune response. Helminth parasites activate innate immune cells that promote either Th2 or Treg responses. They can induce DCs or macrophages to produce TGF-β or IL-10 that in their turn induce TGF-β or IL-10-producing Treg cells. These cells can suppress either Th2 responses that mediate allergy and asthma or Th1/Th17 responses that mediate autoimmune or other inflammatory diseases. On the other hand, helminth parasites can induce activate type 2 innate cells (basophils, M2 macrophages and type 2 innate lymphoid cells (ILC2)) to produce IL-4, which drives differentiation of Th2 cells. These cells can also suppress Th1/Th17 responses that mediate autoimmune or other inflammatory diseases. Adapted from: Finlay, C. M., Walsh, K. P., Mills, K. H. G. - *Induction of regulatory cells by helminth parasites: exploitation for the treatment of inflammatory diseases*. Immunological Reviews. 259 (2014) 206-230.

Casual connections between helminth infections and Treg cells have now been established in both directions. First, certain helminths drive host Treg cell responses directly or indirectly through the induction of host cells to produce transforming growth factor (TGF)-β, a key cytokine that promotes regulatory cell function. Second, Treg cells are crucial for parasites to survive in the immunocompetent host because their depletion in mouse model systems results in clearance of the infection, whereas expansion of Treg cells through interleukin (IL)-2 administration renders mice more susceptible^{32, 33}. Intestinal helminths have evolved a diversity of mechanisms to prompt regulatory responses that promote their survival and counter the Th1/Th17-mediated pathology that would likely arise in the absence of a modified Th2 response³⁴.

In helminth-infected subjects, the Treg cells that express the transcription factor Forkhead Box Protein 3 (Foxp3) are more abundant and more active however decrease

after elimination of the parasite^{8, 30}. Foxp3, also known as scurf, is a protein involved in immune system responses and is the main regulator in the development and function of regulatory T cells³⁵. A mutation in the Foxp3 gene culminates in serious autoimmunity in mice and the IPEX syndrome in humans (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) with extensive inflammation, mainly in the gastrointestinal tract^{18, 36}.

Another study led to the conclusion that in patients with chronically infected schistosomiasis and filariasis, the antigen-specific T cell reactivity is depressed, although it can be restored after the cure of the infection, showing that the presence of helminths actively suppresses host immunity³⁷.

Two investigators followed the development of a typical immune response since the beginning of the infection of the parasite in the mucosal surfaces³⁸. A wide and vigorous inflammation, mainly mediated by effector Th1, Th2, and Th17 CD4⁺ cells, try to control the infection. If these cells cannot terminate it, during the subacute or latent phase, there is a period of weeks or months following, characterized by a more restricted or focused Th2 reaction, primarily mediated by Th2 CD4⁺ cells, IL-4, IL-5 and eosinophils, that together minimize the parasitic load. If a chronic infection is established in the subsequent months or years, the host response becomes essentially immunomodulatory and it is predominantly mediated by regulatory cells and anti-inflammatory cytokines, like IL-10 and TGF, to ensure that low levels of helminths are tolerated and that the immune homeostasis prevail^{18, 29}.

3.2. Other cells

Together with Treg cells, regulatory B (Breg) cells are also crucially important in controlling the immune response during helminth infection. This specific subset of regulatory cells is associated with the development of allergen tolerance and appears to be responsible for consequent induction of protective regulatory T cell responses^{8, 34}. A trial with *Heligmosomoides polygyrys*-infected mice has shown that their B cells can suppress experimental autoimmune encephalomyelitis and airway allergy once transferred to recipient mice. Likewise, B cells from *Schistosoma mansoni*-infected mice can suppress airway allergy, directly through their production of IL-10 and indirectly by increasing Treg cell activity^{39, 40}. A study found high levels of producing IL-10 Breg cells in human patients with multiple sclerosis and that they were protected from relapse after an intestinal helminth infection, compared with uninfected patients⁴¹.

More recently, the use of helminth infection models has identified new roles for macrophages, which in patients with helminth infection are deeply altered, embracing an alternatively activated phenotype (often termed M2 or alternatively activated macrophages [AAMs]). They are driven by IL-4 and IL-13 type 2 cytokines and adopt a pattern of gene expression, metabolism and function markedly different from that of classically activated (M1) macrophages^{8, 34}. Type 2 macrophages are centrally involved in the antihelminth response and repair mechanisms through molecules such as Arginase-I, Resistin-like molecule (RELM)- α , and the chitinase-like molecule Ym1⁴². In this context, helminth-stimulated macrophages assume an anti-inflammatory role with immunosuppressive features, inhibiting T-cell proliferation, fighting infection, maintaining metabolic homeostasis and promoting tissue repair⁴³. Protection against experimental induced colitis was found to be mediated via the dominant population of AAMs generated by *Hymenolepis diminuta* infection. The depletion of the macrophage reduced the effects of the parasite, while adoptive transfer of *in vitro*-generated AAMs was protective^{18, 44}. In a different study, mice infected with *S. mansoni* worms were refractory to dextran sodium sulphate (DSS)-induced colitis. The protection from DSS-induced colitis was shown to be macrophage dependent, however it was not due to alternatively activated macrophages. Therefore, a new mechanism was proposed via a novel colon-infiltrating macrophage population. It was identified that protection was mediated by modulated colon lamina propria (LP) macrophages that can prevent inflammation in the colon⁴⁵.

Dendritic cells (DCs) in patients with helminth infections have also been broadly explored for their predisposition to induce Th2 responses in contrast to microbial stimulated DCs, which effectively leads to Th1 and Th17 outcomes⁴⁶. The question of whether DCs in helminth-infected mice are more tolerogenic and contribute to the expansion of Treg cells *in vivo* is also of great importance. Although it is not known how DCs recognize the presence of helminths, there are some key intracellular signals, such as the Kruppel type factor 4 (KLF4), that are known to be essential for DCs to adopt the pro-Th2 phenotype⁸. KLF4 is an evolutionarily conserved zinc-finger transcription factor that regulates diverse cellular processes such as cell growth, proliferation, differentiation, apoptosis and somatic cell reprogramming⁴⁷. Several studies have been conducted and demonstrated that, for example, DCs recuperated from *H. polygyrus*-infected mice show altered phenotypes, which expanded DCs that preferential induce Foxp3⁺ Treg cells *in vitro*. Other studies shown that intestinal DCs from *H. polygyrus* infected mice, when transferred to recipients, were able to protect them from colitis⁴⁸. In terms of *in vivo* immunoregulation, DCs pulsed with *Hymenolepis diminuta* antigens are able to downmodulate dinitrobenzene

sulfonic acid (DNBS)-induced colitis in recipient mice and the CD4⁺ T cells from those recipients can be further transferred to new hosts and protect against colitis, requiring IL-10 production for their effect⁴⁹.

Furthermore, mast cells are also involved in immune responses⁵⁰, where tumor necrosis factor (TNF)- α secretion from these cells is critical to pathology in inflammatory disorders⁵¹. The protective effect of helminths against immune disorders may be the results of its molecules directly block the release of pro-inflammatory mediators from mast cells⁵. Also, the gut epithelium is critically involved in expulsion of parasites through increased mucus production and epithelial cell turnover⁵². The close association between many helminths and the epithelial barrier makes the epithelium a prime site for helminth modulation⁸.

4. Excretory/Secretory (ES) products of Parasites

The efficacy of the use of live helminths in clinical trials was not as good as expected. Pointing reasons are the unknown ideal parasite dose or duration of infection that is required to exert a significant effect⁵³. Furthermore, the therapeutic application of deliberate parasite infection is loaded with ethical and practical problems¹⁸. Hence, a more analytical approach to the identification of immunomodulatory mechanisms and molecular mediators of helminths is promoted as the finest strategy for the development of new therapies inspired by the immunosuppressive abilities of parasites³⁴.

Major advances have been made in the latest years to identify the roles and targets of Excretory/Secretory (ES) molecules from helminths to modulate the immune response and promote tissue repair⁵⁴. Parasite products can be individual evaluated, validated and developed as defined pharmaceutical products, which can then be delivered to the inflamed tissue even when distant from the normal niche of the parasite. More important, this approach separates the benefit from the damage and eliminates the need to introduce a potentially pathogenic parasite in the treatment of the disease⁸. Analogous to the parasites themselves, parasite-derived molecules primarily stimulate a type 2 response in innate cells, as well as trigger Treg cells. Recent studies tested ES products for their protective effects improving disease activity scores in IBD mouse models¹⁸. It is believed that schistosomes and schistosome-derived molecules can be used as a model to study the potential applications of helminths against allergic and autoimmune inflammatory diseases. These molecules can prompt the activation and modulation of innate and adaptive responses as well as allowing

the parasite to evade host defence mechanisms, downregulate proinflammatory cytokines, upregulate anti-inflammatory cytokines and drive a Th2 type of immune response³. Among diverse schistosome molecules (ω -1 protein, soluble egg antigens (SEA), soluble worm antigens (SWA), sm16, Sj cystatin) the 28-kDa glutathione S-transferase (P28GST) is a unique protein that prevents the inflammation in experimental colitis through a type-Th2 response with mucosal eosinophils³¹.

The response and adaptation to intestinal inflammation using the nematode *Heligmosomoides polygyrus* as a model organism was investigated⁵⁵. This parasite is a gut nematode commonly used to study the molecular interactions between the parasite and the host immune system. It has been shown that the parasite affects the host immune response in several ways: by activating and stimulating the population of Treg cells that dampen Th1 and Th2 responses or inhibiting the process of antigen presentation across its ES products. A recent work showed that *H. polygyrus* protects mice from the inflammatory symptoms of induced colitis⁵⁵. Many other molecules from different parasites have shown their potential immunomodulatory effects and much more remains to investigate.

5. Allergic and autoimmune inflammatory disorders

The presence of certain helminths may block the same inflammatory pathways that are responsible for allergies and autoimmunity¹⁸. Given the ability of helminths to modify the development of allergic and autoimmune disorders, animal models were created to better understand the molecular mechanisms behind the connections of helminths and these diseases³. Although most of the evidence is based on epidemiological associations between the incidence of diseases and the prevalence of infection, some experimental studies support the view that helminths are essential in preventing the risk of such disorders⁵⁵.

Recently, clinical trials with living parasites have been conducted to treat patients suffering from a number of immune diseases and, at least in some cases, administration of immunomodulatory helminths may actually contribute to the improvement of the disease symptoms⁸. Based on these initial observations and great evidence from experimental models, helminth therapy is currently being used in several clinical trials as a novel approach for the treatment of a range of inflammatory disorders⁵.

5.1. Inflammatory intestinal disorders

The attention is given on the effects of helminth exposure on intestinal immunity and how this can protect against immune-mediated intestinal inflammation.

Inflammatory bowel diseases are characterized by compromised intestinal barrier function, chronic inflammation and microbial dysbiosis⁵⁶, that is thought to trigger aggressive cellular immune responses by innate cells, such as dendritic cells and macrophages, leading to production of nitric oxide (NO) and TNF- α ⁵⁷. This category of illnesses includes ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) that may result in significant long-term morbidity and mortality¹⁸.

CD is a chronic ulcerating inflammation that can involve any part of the gut and can result in severe abdominal pain, fever, diarrhoea with blood and mucus, malnutrition, intestinal fibrosis and obstruction as well as fistulisation and abscesses²⁹. The disease can also result in nongastrointestinal features such as uveitis and enteropathic arthritis¹⁸. On the other hand, UC is also a chronic ulcerating inflammation but it is restricted mostly to the colon²⁹ and differs from CD in displaying an atypical Th2-like inflammatory condition¹⁸. The symptoms are similar to the ones of CD, except it is not associated with intestinal fibrosis, strictures or fistulisation. Both can exhibit relapsing behaviour mainly early in the course of the disease²⁹.

Regardless of significant improvements in understanding genetic susceptibility, inflammation pathways, and the biology of IBD, treatment is still disappointing. Most approaches target pro-inflammatory signals and pathways, and include broad anti-inflammatory drugs such as 5-aminosalicylic acid or steroids, more specific immunosuppressants (such as thiopurines), and antibodies against TNF or integrins⁵⁸.

Coeliac disease is a common intestinal autoimmune inflammation, a small intestinal enteropathy, caused by delayed-type hypersensitivity to peptide antigens present in gluten¹⁸. This can cause diarrhoea, abdominal discomfort, distension, skin rash, vitamin deficiency and intestinal ulceration²⁹. Coeliac disease is treated with a gluten-free diet; yet, there are cases of refractory disease that may benefit from immunomodulatory therapies¹⁸.

Many studies in both animal models and patients with active intestinal inflammation showed that the use of intestinal helminths was safe and reduced symptoms. A more detailed list of immunomodulatory effects of helminths and its products with potential for use in inflammatory intestinal disorders is shown in Table I^{31, 44, 45, 55, 57, 59-75}.

Table 1. Effects of helminths and helminth-derived products on inflammatory intestinal disorders.

Disease	Animal model/Clinical trial	Parasite/ES product	Effects	Reference
IBD: UC	Mice with TNBS-induced colitis	Adult <i>Shistosoma mansoni</i> surface proteins	Decrease in IL-17 and IL-5 levels five days after the induction of colitis"	59
	Mice with TNBS-induced colitis	<i>Heligmosomoides polygyrus</i> larvae	Reduced severity, increased mucosal electrical resistance, indicating improved barrier function. Suppression of IFN- γ and TNF.	60
	Mice with TNBS-induced colitis	<i>Shistosoma japonicum</i> cystatin (rSjCystatin)	Significantly reduced inflammatory parameters and ameliorated the severity of the disease through decreasing IFN γ and lifting the level of IL-4, IL-13, IL-10, and TGF- β in the colon tissues, with up-trending Tregs.	57
	Mice with TNBS-induced colitis	<i>Taenia solium</i> calreticulin (rTsCRT)	Predominantly induces a type 2 response characterized by IgG1, IL-4 and IL-5 production in mice. Significantly reduced the inflammatory parameters, including the acute phase cytokines TNF- α , IL-1 β and IL-6. Dampened inflammation was associated with increased local expression of IL-13 and systemic IL-10 and TGF- β production.	61
	Mice with TNBS-induced colitis	<i>S. mansoni</i> eggs	Attenuated histopathology, decrease in IFN- γ levels and mortality"	62
	Mice with TNBS-induced colitis	<i>S. japonicum</i> eggs	Attenuated histopathology, decrease in IFN- γ levels"	63
	Mice with TNBS-induced colitis	<i>Trichinella spiralis</i>	Attenuated histopathology, decrease in MPO activity and mortality"	64
	Mice with TNBS-induced colitis	<i>Shistosomae</i> recombinant enzyme (P28GST)	Local and systemic increases of IL-13 and IL-5. Eosinophil-dependent modulation of harmful type 1 responses. Mucosal immune response, associated with Th2-type and regulatory IL-10 cytokines.	31
	Mice with DNBS-induced colitis	<i>Hymenolepis diminuta</i>	Reduced clinical score, histopathology and MPO activity"	44
	Mice with DNBS-induced colitis	<i>T. spiralis</i>	Reduced histopathology, IFN- γ and MPO activity. Persistence of the Th2-type immune response.	65
	Mice DSS-induced colitis	<i>Ascaris lumbricoides</i> recombinant cystatin (rAl-CPI)	Significantly reduced DAI, MPO activity and inflammation score. Reduced inflammation by increasing the expression of anti-inflammatory cytokines and reducing pro-inflammatory ones. Overexpression of IL-10 and TGF- β gene. Reduction in IL-6 and TNF- α expression.	66
	Mice with DSS-induced colitis	<i>S. mansoni</i>	Reduced severity with suppression of weight loss, colon shortening and DAI"	45

Table 1. Effects of helminths and helminth-derived products on inflammatory intestinal disorders

	Mice with DSS-induced colitis	<i>H. polygyrus</i>	Improved capacity to alleviate the inflammatory symptoms (inhibiting the process of antigen presentation or by activating and stimulating the population of Treg that dampen Th1 and Th2 responses)"	55
	Mice with DSS-induced colitis	<i>Anisakis simplex</i> recombinant MIF-like protein (rAs-MIF)	Ameliorated clinical scores. Increases Foxp3 ⁺ Treg expression and induce upregulation of IL-10.	67
	Mice with DSS-induced colitis	<i>Toxascaris leonina</i> recombinant gene (rTI-GAL)	Suppressed intestinal inflammation and augmented IL-10 and TGF levels.	68
	Mice with DSS-induced colitis	<i>Clonorchis sinensis</i> Type I cystatin (CsStefin-I)	Reduced DAI and increased IL-10-positive macrophages.	69
	RAG-1 mice with piroxicam-induced colitis	<i>Brugia malayi</i> cytoplasmic protein (BMAsnRS)	Reduced histopathology, significant decrease in IFN- γ and IL-17 levels and a rise in levels of IL-4 and IL-10. Shift from a Th1/Th17 cytokine pattern toward a Th2/Treg pattern.	70
	IL-10 deficient mice with piroxicam-induced colitis	<i>H. polygyrus</i>	Reduced histopathology, IFN- γ and IL-12. Augmented mucosal IL-13. (The same protective effect was observed when transferring IL-10-deficient T cells to RAGdeficient mice, which normally develop severe colitis).	71
	Randomized, double blind, placebo-controlled trial (54 patients)	<i>Trichuris suis</i> ova	Improvement of DAI. 43% reported alleviation of disease symptoms. Regulatory T cells and modulatory inflammatory mediators such as IL-10, TGF- β and prostaglandin E2 help limit immune responses and tissue injury at intestinal mucosal surfaces.	72
IBD: CD	Self-treated individual (1 patient)	<i>Trichuris trichiura</i>	Disease remission associated with type 2 immune responses and elevated production of IL-22 and mucus.	73
	Pilot study (8 patients)	<i>Necator americanus</i>	Quantitative improvements in DAI.	74
	Randomized, double blind, placebo-controlled trial (29 patients)	<i>T. suis</i> ova	Improvement of DAI. 79% reported amelioration of disease symptoms.	27
Coeliac Disease	Experimental trial (12 patients)	<i>N. americanus</i>	Suppression of inflammatory cytokines and also to tolerate increasing gluten load and increased gut microbial richness.	75

BMAsnRS: *Brugia malayi* cytoplasmic asparaginyl-tRNA synthetase; DAI: Disease Activity Index; DNBS: dinitrobenzene sulfonic acid; DSS: dextran sodium sulphate; Ig: Immunoglobulin; MIF-like: migration inhibitory factor; MPO: myeloperoxidase; P28GST: 28-kDa glutathione S-transferase; rTI-GAL: recombinant *Toxascaris leonina* galectin-9 homologue gene; TNBS: trinitrobenzenesulfonic acid;

5.2. Other disorders

The prospects for designing worm-derived immunotherapies for an ever-widening range of inflammatory diseases, including, for example, asthma and airway allergies, psoriasis, multiple sclerosis, metabolic syndrome, type I diabetes, arthritis, as well as neurodevelopmental disorders like autism are considered³⁴.

Asthma is a chronic remitting and relapsing inflammatory disease that constricts the lung airways and can cause wheezing, chest tightness, shortness of breath and death from hypoxia²⁹. The treatment and prevention of airway allergies by schistosomes may be the best described use of these worms in the perspective of allergic and autoimmune inflammatory diseases. Numerous studies in mice with experimental airway hyperresponsiveness induced by ovalbumin (OVA) investigated several parasites, like *S. japonicum* and *S. mansoni* and their derivate products⁷⁶. The results were, generally, a lower eosinophilia in the lungs, less severe peribronchial and perivascular inflammation, fewer goblet cells in the bronchi, alongside the control of the hyperresponsiveness^{77, 78}. As for the products, recombinant antigens from *S. mansoni*, Sm22.6 present in the tegument of the worm in all stages of its life cycle (except for the eggs), PIII present in SWA of adult schistosomes and Sm29 located on the surface of adult worms and lung-stage schistosomula, the results were almost the same, with less lung inflammation and lower eosinophilia. The studies made with the egg protein from *S. japonicum* (SjP40) shown induction of IFN- γ , reduction of lung inflammation, mucus production and eosinophilia^{79, 80}.

Psoriasis is a common chronic skin rash, usually involving the surface areas of the limbs and back. Psoriasis can cause severe itching, pain and secondary skin infections²⁹. A study developed in *fsn/fsn* mutant mice, models for the study of psoriasis, evidenced the immunomodulatory effect of Lacto-N-fucopentose-III (LNFPIII), a LewisX 4 containing immunomodulatory glycan found in human milk and on parasitic helminths. Mice treated with that glycan did not develop skin lesions and a Th2 polarized immune response was induced⁸¹.

Multiple sclerosis is an autoimmune inflammatory disease caused by deregulated Th1 and Th17 responses, resulting in a demyelinating disorder affecting the central nervous system (CNS)⁷. It causes dysfunction of the involved areas of the central nervous system resulting in focal loss of sensory, motor or autonomic capacity²⁹. Studies with experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), using an animal model of multiple sclerosis, in which there is chronic

inflammatory demyelination of mice CNS, showed that mice infected with *S. mansoni* eggs had reduced severity of EAE by decrease in IFN- γ levels and an increase in IL-4, TGF- β , and IL-10 levels⁸². Other study with the same characteristics showed decreased inflammation of the CNS and particularly a reduction of macrophages and CD4+ T cells⁸³. In addition, the SEA from *S. japonicum* ameliorated the severity and progression of EAE via a Th2-swift response⁸⁴. In what concerns to clinical trials, an open label safety study with 5 patients with relapsing remitting multiple sclerosis treated with *T. suis* demonstrated favorable Magnetic Resonance Imaging (MRI) and immunologic effects suggesting potential efficacy⁸⁵. Also, a small trial of 4 patients with secondary progressive multiple sclerosis treated with *T. suis* found that the frequency of peripheral T cells producing IL-2 decreased and producing IL-4 increased with helminth exposure⁸⁶.

Metabolic syndrome is defined as the occurrence of hypertension, abdominal obesity, high fasting plasma glucose and dyslipidaemia, and is associated with a greater risk of developing type 2 diabetes (T2D) and cardiovascular diseases (CVD) such as atherosclerosis⁸⁷. A previous study with apolipoprotein E deficient (apoE-/-) mice infected with *S. mansoni* eggs revealed a serum cholesterol-lowering effect⁸⁸ and another one with low density lipoprotein receptor deficient (LDLR-/-) mice infected with *S. mansoni* SEA presented reduced serum cholesterol levels and systemic inflammation⁸⁹.

Graves' hyperthyroidism, an autoimmune disease, organ-specific, mediated by stimulatory thyrotropin receptor (TSHR) autoantibodies, has been considered a Th2-dominant disease. In a study with thyroid-stimulating hormone in receptor mice, *S. mansoni* proved to lower T4 production (a thyroid hormone), lower anti-TSHR IgG2 levels, and augment production of IL-10⁹⁰.

Type I diabetes (T1D) usually occurs during childhood and is immunologically driven, primarily by the selective destruction of insulin-producing pancreatic β -islet cells by CD8+ T cells, leading to insulin deficiency^{87, 91}. Nonobese diabetic (NOD) mice after the oral administration of insulin B-chain were treated with *S. mansoni* SEA and exhibited a suppressed proliferation of lymph node cells, enhanced IL-10 and TGF- β , and diminished IL-2 production⁹². In a more recent investigation, treatment with *S. mansoni* or its eggs inhibits the development of type I diabetes in NOD mice by modulating the activity of the innate immune response⁹³.

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease causing inflammation and destruction of the membranes (synovium) that line joints, but can also involve other organs such as the skin,

lungs and kidneys. This disease can cause painful swelling and eventual destruction of afflicted joints⁷. Some studies investigated the effects of *S. mansoni* infection on spontaneous autoimmune arthritis in IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra)-deficient mice and concluded that it leads to a lower arthritis scores, less severe histopathology, lower production of TNF- α and IL-17, and higher production of IL-4 and IL-10⁹⁴. Another study investigated the impact of *S. japonicum* infection on collagen-induced arthritis (CIA) in DBA/1 Mice (a murine model of human rheumatoid arthritis) and settled that it significantly reduced the severity of CIA and down-regulation of pro-inflammatory cytokines⁹⁵.

At last, **autism** is a neuroinflammatory and cognitive disorder characterized by repetitive behaviours, restricted interests and impaired social understanding, social interaction and communication skills³⁴. Autism is not a classical disease mediated by the immune system, but shares many epidemiologic features with those illnesses²⁹. Clinical trials for this disease were initiated but or did not reach statistical significance or have been terminated due to lack of available study agent. Despite, one of them showed trend towards improvement with *T. suis* exposure²⁹.

6. Conclusions and future perspectives

Throughout evolution, parasites coexisted with humans resulting in an intriguing interaction between host and parasite. In the twentieth century, parasitic infections were only seen as deleterious to the host, but as our insight of the host-parasite relationship increases, it is evident that coevolution has provided us with inestimable benefits⁹⁶.

Helminths have a widely unexplored potential for treating a wide range of inflammation-related diseases, and can be very effective in treating some serious diseases that have proven to be extremely resistant to pharmaceutical approaches⁶. In fact, a display of candidate molecular therapies is emerging from detailed helminth studies, some of which demonstrate impressive efficacy *in vivo*. In a platform of individual molecular components, each can be evaluated for its relative efficacy in different indications and applied appropriately². The helminth therapy still lacks some improvement, much of the drive to apply helminth therapy in humans has been derived from attractive animal studies, most of them test and stimulate short term priming and challenge rather than investigating the long established reactivity. Also, we have little knowledge about the appropriate dose or duration of infection that is required to exert a notorious effect - a concern particularly with studies with human hookworms, in which safety considerations limit the dose of parasite that can be applied. Likewise, an intestinal helminth species is likely to be more effective at dampening inflammation in its own setting than in more distant locations (such as the central nervous system). Lastly, the human species is highly polymorphic and reacts in a spectral manner to helminth infections. The administration of living helminths is a balancing act, trying to maximize any beneficial effects against a deleterious scenario. This balance will vary deeply according to the genetic constitution of the individual².

We shall therefore focus on the current areas of helminth-based therapy to identify recombinant helminth proteins with immunomodulatory properties, analyse their ability to mimic the regulatory effects of experimental infection and help analyse their diverse modes of action, concentrating on the identification of novel and safe targets of potential therapeutic intervention^{34,97}. Biotechnological and bioinformatic advances are offering methods to allow the selection of target proteins, to produce them in their native form in eukaryotic systems of heterologous expression to be purified and tested as an isolated formulation and in different combinations in models *in vivo* and *in vitro*. Succeeding this molecular selection and immunomodulatory screening, the best proteins to be used as therapies for allergic and

autoimmune inflammatory diseases can then be explored to determine their three-dimensional structures and obtain their epitopes and domains responsible for their immunomodulatory effects, which may enable the chemical synthesis of these active sites and to obtain smaller molecules with potential to replace the use of peptide molecules that are often unstable and incompatible with oral administrations³. Finally, there is room for the discovery of more conventional drugs directed at targets identified by helminth action or imitating the active portions of helminth ES products. For example, small molecule analogues (SMAs) of the active phosphorylcholine portion of ES-62 exhibit efficacy in a variety of models of allergic and autoimmune inflammatory disorders, and thus may lead to the generation of combination drug therapies designed to address specific defects in the immune regulation underlying the comorbidities associated with the lifestyle and age currently afflicting our society³⁴.

The essentially complete absence of helminths is an underlying cause of inflammatory disease, and is clear that enriching the human biota with those organisms is a long-term goal. Regulatory obstacles will need to be overcome so that benign helminths become regulated as a therapy. With all the regulatory issues solved, commercial interests will eventually push the use of helminths for widespread clinical use. Also, it is expected that technology for the automatic isolation and packaging of helminths will then be developed and such studies may provide a platform toward the restoration of human body biota population-wide, potentially reversing the inflammatory consequences of biota depletion that currently affect Western society²⁹. In addition, the study of helminths is important to build a broad understanding of the general impact on the intestinal ecosystem and how this varies between species of helminths that differ in pathogenicity and other aspects of their biology⁹⁸.

Much remains to be discovered.

Bibliographic References

- (1) Maizels, R. M., Yazdanbakhsh M. – *T-cell regulation in helminth parasite infections: implications for inflammatory diseases*. *Chemical Immunology and Allergy*. 94 (2008) 112–123.
- (2) Maizels, R. M. – *Parasitic helminth infections and the control of human allergic and autoimmune disorders*. *Clinical Microbiology Infection*. 22 (2016) 481–486.
- (3) Janssen L., Silva Santos G., Sampaio Muller H., Araújo Vieira A., Amabile de Campos, T., Paulo Martins V. – *Schistosome-Derived Molecules as Modulating Actors of the Immune System and Promising Candidates to Treat Autoimmune and Inflammatory Diseases*. *Journal of Immunology Research*. (2016).
- (4) Helmbj, H. – *Human helminth therapy to treat inflammatory disorders—Where do we stand?* *BMC Immunology*. 16 (2015) 1–5.
- (5) Vukman, K. V., Lalor, R., Aldridge, A., O'Neill, S. M. – *Mast cells: New therapeutic target in helminth immune modulation*. *Parasite Immunology* 38 (2016) 45–52.
- (6) Smyth, K., Morton, C., Mathew, A., Karuturi, S., Haley, C., Zhang, M., Holzkecht, Z., Swanson, C., Lin S., Parker W. – *Production and Use of Hymenolepis diminuta Cysticercoids as Anti-Inflammatory Therapeutics*. *Journal of Clinical Medicine*. 6 (2017) 98.
- (7) Steinfelder S., O'Regan, N. L., Hartmann, S. – *Diplomatic Assistance: Can Helminth-Modulated Macrophages Act as Treatment for Inflammatory Disease?* *PLoS Pathogens*. 12 (2016) 1–14.
- (8) Maizels, R. M., McSorley, H. J. – *Regulation of the host immune system by helminth parasites*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 138 (2016) 666–675.
- (9) McSorley, H. J., Maizels, R. M. – *Helminth infections and host immune regulation*. *Clinical Microbiology Reviews*. 25 (2012) 585–608.
- (10) Hotez, P.J., Brindley, P. J., Bethony, J. M., King, C.H., Pearce, E.J., Jacobson, J. – *Helminth infections: the great neglected tropical diseases*. *Journal of Clinical Investigation*. 118 (2008) 1311–1321.
- (11) Garcia, H. H., Rodriguez, S., Friedland, J. S. – *Immunology Of Taenia Solium Taeniasis And Human Cysticercosis*.
- (12) Lewis, F. A., Tucker, M. S. – *Digenetic Trematodes*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 766 (2014) 47–75.

- (13) Pearson, M. S., Tribolet, L., Cantacessi, C., Periago, M. V., Valerio, M. A., Jariwala, A. R., Hotez, P., Diemert, D., Loukas, A., Bethony, J. – *Molecular mechanisms of hookworm disease: Stealth, virulence, and vaccines*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 130 (2012) 13–21.
- (14) Dold, C., Holland, C. V. – *Ascaris and ascariasis*. *Microbes and Infection*. 13 (2011) 632–637.
- (15) Bethony, J., Brooker, S., Albonico, M., Geiger, S. M., Loukas, A., Diemert, D., Hotez, P. J. – *Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm*. *Lancet*. 367 (2006) 1521–1532.
- (16) Lee, S. R., Yoo, S. H., Kim, H. S., Lee, S. H., Seo, M. – *Trichinosis Caused by Ingestion of Raw Soft-Shelled Turtle Meat in Korea*. *The Korean Journal of Parasitology*. 51 (2013) 219–221.
- (17) Jawaharlal, J. P. P., Ravishankaran, R., Shridharan, R. N., Lawrence, A. V., Karande, A. A., Perumal, K. – *Evaluation of Brugia malayi sheath protein (Shp-1) as a diagnostic antigen for human lymphatic filariasis*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 78 (2014) 249–254.
- (18) Varyani, F., Fleming, J. O., Maizels, R. M. – *Helminths in the gastrointestinal tract as modulators of immunity and pathology*. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*. 312 (2017) G537–G549.
- (19) Strachan, D. P. – *Hay fever, hygiene, and household size*. *BMJ: British Medical Journal*. 299 (1989) 1259–1260.
- (20) Stiemsma, L. T., Reynolds, L.A., Turvey, S. E., Finlay, B. B. – *The hygiene hypothesis: current perspectives and future therapies*. *ImmunoTargets and Therapy*. 4 (2015) 143–157.
- (21) Bach, J. F. – *The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases*. *New England Journal of Medicine*. 347 (2002) 911–920.
- (22) Yazdanbakhsh, M., Kreamsner, P. G., van Ree, R. – *Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis*. *Science*. 296 (2002) 490–494.
- (23) Rook, G. A., Raison, C. L., Lowry, C. A. – *Microbial ‘old friends’, immunoregulation and socioeconomic status*. *Clinical Experimental Immunology*. 177 (2014) 1–12.
- (24) Ley, R. E., Peterson, D. A., Gordon, J. I. – *Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine*. *Cell*. 124 (2006) 837–848.
- (25) Hanski, I., von Hertzen, L., Fyhrquist, N., Koskinen, K., Torppa, K., Laatikainen, T., Karisola, P., Auvinen, P., Paulin, L., Mäkelä, M. J., Vartiainen, E., Kosunen, T.U., Alenius, H., Haahntela, T. – *Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated*. *Proceedings National Academic Sciences USA*. 109 (2012) 8334–8339.

- (26) Weinstock, J. V., Elliott, D. E. – *Helminths and the IBD hygiene hypothesis*. *Inflammatory Bowel Diseases*. 15 (2009) 128–133.
- (27) Wammes, L., Mpairwe, H., Elliott, A. M., Yazdanbakhsh, M. – *Helminth therapy or elimination: epidemiological, immunological, and clinical considerations*. *The Lancet: Infectious Diseases*. 14 (2014) 1150–1162.
- (28) Maizels, R. M., McSorley, H. J., Smyth, D. J. – *Helminths in the hygiene hypothesis—sooner or later?* *Clinical & Experimental Immunology*. 177 (2014) 38–46.
- (29) Elliott, D. E., Weinstock, J. V. - *Nematodes and human therapeutic trials for inflammatory disease*. *Parasite Immunology*. 39 (2017) 1-12.
- (30) Metenou, S., Nutman, T. B. - *Regulatory T cell subsets in filarial infection and their function*. *Frontiers in Immunology*. 4 (2013) 1-9.
- (31) Driss, V., El Nady, M., Delbeke, M., Rousseaux, C., Dubuquoy, C., Sarazin, A., Gataultm S., Dendooven, A., Riveau, G., Colombel, J. F., Desreumaux, P., Debuquoy, L., Capron, M. – *The schistosome glutathione S-transferase P28GST, a unique helminth protein, prevents intestinal inflammation in experimental colitis through a Th2-type response with mucosal eosinophils*. *Mucosal Immunology*. 9 (2016) 322–335.
- (32) Sawant, D. V., Gravano, D. M., Vogel, P., Giacomini, P., Artis, D., Vignali, D. A. A. – *Regulatory T Cells Limit Induction of Protective Immunity and Promote Immune Pathology following Intestinal Helminth Infection*. *The Journal of Immunology*. 192 (2014) 2904–2912.
- (33) Smith, K. A., Filbey, K. J., Reynolds, L. A., Hewitson, J. P., Harcus, Y., Boon, L., Sparwasser, T., Hämmerling, G., Maizels, R. M. – *Low-level regulatory T-cell activity is essential for functional type-2 effector immunity to expel gastrointestinal helminths*. *Mucosal Immunology*. 9 (2016) 428–443.
- (34) Harnett, M. M., Harnett, W. – *Can Parasitic Worms Cure the Modern World's Ills?* *Trends in Parasitology*. 33 (2017) 694–705.
- (35) Wammes, L. J., Hamid, F., Wiria, A. E., Wibowo, H., Sartono, E., Maizels, R. M., Smits, H. H., Supali, T., Yazdanbakhsh, M. – *Regulatory T cells in human lymphatic filariasis: Stronger functional activity in microfilaremics*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 6 (2012).
- (36) Bacchetta, R., Passerini, L., Gambineri, E., Dai, M., Allan, S. E., Perroni, L., Dagna-Bricarelli, F., Sartirana, C., Matthes-Martin, S., Lawitschka, A., Azzari, C., Ziegler, S. F., Levings, M. K., Roncarolo, M. G. – *Defective regulatory and effector T cell functions in patients with FOXP3 mutations*. *The Journal of Clinical Investigation*. 116 (2006) 1713–1722.

- (37) Sartono E., Kruize, Y. C. M., Kurniawan, A., van der Meide, P. H., Partono, F., Maizels, R. M., Yazdanbakhsh, M. – *Elevated cellular responses and interferon-release after long-term diethylcarbamazine treatment of patients with human lymphatic filariasis*. *Journal of Infectious Diseases*. 171 (1995) 1683–1687.
- (38) Santiago, H. C., Nutman, T. B. – *Human Helminths and Allergic Disease: The Hygiene Hypothesis and Beyond*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 95 (2016) 746 – 753.
- (39) Wilson, M. S., Taylor, M.D., O’Gorman, M. T., Balic, A., Barr, T.A., Filbey, K., Anderton, S. M., Maizels, R. M. – *Helminth-induced CD19+ CD23hi B cells modulate experimental allergic and autoimmune inflammation*. *European Journal of Immunology*. 40 (2010) 1682–1696.
- (40) Khan, A. R., Amu, S., Saunders, S. P., Hams, E., Blackshields, G., Leonard, M. O., Weaver, C. T., Sparwasser, T., Sheils, O., Fallon, P. G. – *Ligation of TLR7 on CD19+CD1dhi B cells suppresses allergic lung inflammation via regulatory T cells*. *European Journal of Immunology*. 45 (2015) 1842–1854.
- (41) Correale J., Farez, M., Razzitte, G. – *Helminth infections associated with multiple sclerosis induce regulatory B cells*. *Annals of Neurology*. 64 (2008) 187–199.
- (42) Jang, J. C., Nair, M. G., – *Alternatively Activated Macrophages Revisited: New Insights into the Regulation of Immunity, Inflammation and Metabolic Function following Parasite Infection*. *Current Immunology Reviews*. 9 (2013) 147–156.
- (43) MacDonald, A. S., Maizels, R. M., Lawrence, R. A., Dransfield, I., Allen, J. E. – *Requirement for In Vivo Production of IL-4, But Not IL-10, in the Induction of Proliferative Suppression by Filarial Parasites*. *Journal of Immunology*. 160 (1998) 4124–4132.
- (44) Hunter, M. M., Wang, A., Parhar, K. S., Johnston, M. J. G., van Rooijen, N., Beck, P. L., McKay, D. M. – *In Vitro-Derived Alternatively Activated Macrophages Reduce Colonic Inflammation in Mice*. *Gastroenterology*. 138 (2010) 1395–1405.
- (45) Smith, P., Mangan, N. E., Walsh, C. M., Fallon, R. E., McKenzie, A. N. J., van Rooijen, N., Fallon, P. G. – *Infection with a Helminth Parasite Prevents Experimental Colitis via a Macrophage-Mediated Mechanism*. *The Journal of Immunology*. 178 (2007) 4557–4566.
- (46) Everts, B., Smits, H. H., Yazdanbakhsh, M. – *Helminths and dendritic cells: Sensing and regulating via pattern recognition receptors, Th2 and Treg responses*. *European Journal of Immunology*. 40 (2010) 1525–1537.

- (47) Tussiwand, R., Everts, B., Grajales-Reyes, G. E., Kretzer, N. M., Iwata, A., Bagaitkar, J., Wu, X., Wong, X., Anderson, D. A., Murphy, T. L., Pearce, E. J., Murphy, K. M. – *Klf4 Expression in Conventional Dendritic Cells Is Required for T Helper 2 Cell Responses*. *Immunity*. 42 (2015) 916–928.
- (48) Blum, A. M., Hang, L., Setiawan, T., Urban Jr., J. P., Stoyanoff, K. M., Leung, J., Weinstock, J. V. – *Heligmosomoides polygyrus bakeri Induces Tolerogenic Dendritic Cells that Block Colitis and Prevent Antigen-Specific Gut T Cell Responses*. *The Journal of Immunology*. 189 (2012) 2512–2520.
- (49) Matisz, C. E., Leung, G., Reyes, J. L., Wang, A., Sharkey, K. A., McKay, D. M. – *Adoptive transfer of helminth antigen-pulsed dendritic cells protects against the development of experimental colitis in mice*. *European Journal of Immunology*. 45 (2015) 3129–3139.
- (50) Weller, C. L., Collington, S. J., Williams, T., Lamb, J. R. – *Mast cells in health and disease*. *Clinical Science*. 120 (2011) 473–484.
- (51) Christy, A. L., Walker, M. E., Hessner, M. J., Brown, M. A. – *Mast cell activation and neutrophil recruitment promotes early and robust inflammation in the meninges in EAE*. *Journal of Autoimmunity*. 42 (2013) 50–61.
- (52) Maizels, R. M., Hewitson, J. P., Smith, K. A. – *Susceptibility and immunity to helminth parasites*. *Current Opinion in Immunology*. 24 (2012) 459–466.
- (53) Evans, H., Mitre, E. – *Worms as therapeutic agents for allergy and asthma: Understanding why benefits in animal studies have not translated into clinical success*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 135 (2015) 343–353.
- (54) Shepherd, C., Navarro, S., Wangchuk, P., Wilson, D., Daly, N. L., Loukas, A. – *Identifying the immunomodulatory components of helminths*. *Parasite Immunology*. 37 (2015) 293–303.
- (55) Lippens, C., Faivre, B., Sorci, G. – *Microevolutionary response of a gut nematode to intestinal inflammation*. *International Journal for Parasitology*. 47 (2017) 10–11.
- (56) Giacomini, P., Agha, Z., Loukas, A. – *Helminths and Intestinal Flora Team Up to Improve Gut Health*. *Trends in Parasitology*. 32 (2016) 664–666.
- (57) Wang, S., Xie, Y., Yang, X., Wang, X., Yan, K., Zhong, Z., Wang, X., Xu, Y., Zhang, Y., Liu, F., Shen, J. – *Therapeutic potential of recombinant cystatin from Schistosoma japonicum in TNBS-induced experimental colitis of mice*. *Parasites and Vectors*. 9 (2016) 1–13.
- (58) Schölmerich, J., Fellermann, K., Seibold, F. W., Rogler, G., Langhorst, J., Howaldt, S., Novacek, G., Petersen, A. M., Bachmann, O., Matthes, H., Hesselbarth, N., Teich, N., Wehkamp, J., Klaus, J., Ott, C., Dilger, K., Greinwald, R., Mueller, R., International TRUST-2 Study Group. –

- A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Trichuris suis ova in Active Crohn's disease.* Journal of Crohn's & colitis. (2016) 1–10.
- (59) Ruysers, N. E., De Winter, B. Y., De Man, J. G., Ruysers, N. D., Van Gils, A. J., Loukas, A., Pearson, M. S., Weinstock, J. V., Pelckmans, P. A., Moreels, T. G. – *Schistosoma mansoni* proteins attenuate gastrointestinal motility disturbances during experimental colitis in mice. World Journal of Gastroenterology. 16 (2010) 703–712.
- (60) Sutton, T. L., Zhao, A., Madden, K. B., Elfrey, J. E., Tuft, B. A., Sullivan, C. A., Urban, J. F., Shea-Donohue, T. – *Anti-inflammatory mechanisms of enteric Heligmosomoides polygyrus infection against trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in a murine model.* Infection and Immunity. 76 (2008) 4772–4782.
- (61) Mendlovic, F., Cruz-Rivera, M., Diaz-Gandarilla, J. A., Flores-Torres, M. A., Avila, G., Perfiliev, M., Salazar, A. M., Arriaga-Pizano, L., Ostrosky-Wegman, P., Flisser, A. – *Orally administered Taenia solium Calreticulin prevents experimental intestinal inflammation and is associated with a type 2 immune response.* PLoS ONE. 12 (2017) 1–18.
- (62) Elliott, D. E., Li, J., Blum, A., Metwali, A., Qadir, K., Urban, J. F., Weinstock, J. V. – *Exposure to schistosome eggs protects mice from TNBS-induced colitis.* American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology. 284 (2003) G385–G391.
- (63) Mo, H., Liu, W., Lei, J., Cheng, Y., Wang, C., Li, Y. – *Schistosoma japonicum* eggs modulate the activity of CD4⁺ CD25⁺ Tregs and prevent development of colitis in mice. Experimental Parasitology. 116 (2007) 385–389.
- (64) Zhao, Y., Liu, M. Y., Wang, X. L., Liu, X. L., Yang, Y., Zou, H. B., Sun, S. M., Yu, L., Rosenthal, B., Shi, H. N., Boireau, P., Wu, X. P. – *Modulation of inflammatory bowel disease in a mouse model following infection with Trichinella spiralis.* Veterinary Parasitology. 194 (2013) 211–216.
- (65) Khan, W. I., Blennerhasset, P. A., Varghese, A. K., Chowdhury, S. K., Omsted, P., Deng, Y., Collins, S. M. – *Intestinal Nematode Infection Ameliorates Experimental Colitis in Mice.* Infection and immunity. 70 (2002) 5931–5937.
- (66) Coronado, S., Barrios, L., Zakzuk, J., Regino, R., Ahumada, V., Franco, L., Ocampo, Y., Caraballo, L. – *A recombinant cystatin from Ascaris lumbricoides attenuates inflammation of DSS-induced colitis.* Parasite Immunology. 39 (2017) 1–10.

- (67) Cho, M. K., Lee, C. H., Yu, H. S. – *Amelioration of intestinal colitis by macrophage migration inhibitory factor isolated from intestinal parasites through Toll-like receptor 2*. *Parasite Immunology*. 33 (2011) 265–275.
- (68) Kim, J. Y., Cho, M. Ky., Choi, S. H., Lee, K. H., Ahn, S. C., Kim, D. H., Yu, H. S. – *Inhibition of dextran sulfate sodium (DSS)-induced intestinal inflammation via enhanced IL-10 and TGF- β production by galectin-9 homologues isolated from intestinal parasites*. *Molecular and Biochemical Parasitology*. 174 (2010) 53–61.
- (69) Jang, S. W., Cho, M. K., Park, M. K., Kang, S. A., Na, B., Ahn, S. C., Kim, D., Yu, H. S. – *Parasitic Helminth Cystatin Inhibits DSS-Induced Intestinal Inflammation Via IL-10+F4/80+ Macrophage Recruitment*. *The Korean Journal of Parasitology*. 49 (2011) 245–254.
- (70) Kron, M. A., Metwali, A., Vodanovic-Jankovic, S., Elliott, D. – *Nematode asparaginyl-tRNA synthetase resolves intestinal inflammation in mice with T-cell transfer colitis*. *Clinical and Vaccine Immunology*. 20 (2013) 276–281.
- (71) Elliott, D. E., Setiawan, T., Metwali, A., Blum, A., Urban, J. F., Weinstock, J. V. – *Heligmosomoides polygyrus inhibits established colitis in IL-10-deficient mice*. *European Journal of Immunology*. 34 (2004) 2690–2698.
- (72) Summers, R. W., Elliott, D. E., Urban, J. F., Thompson, R. A., Weinstock, J. V. – *Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: A randomized controlled trial*. *Gastroenterology*. 128 (2005) 825–832.
- (73) Broadhurst, M. J., Leung, J. M., Kashyap, V., McCune, J. M., Mahadevan, U., McKerrow, J. H., Loke, P. – *IL-22+CD4+T cells are associated with therapeutic Trichuris trichiura infection in an ulcerative colitis patient*. *Science Translational Medicine*. 2 (2010).
- (74) Croese, J., O'Neil, J., Masson, J., Cooke, S., Melrose, W., Pritchard, D., Speare, R. – *A proof of concept study establishing Necator americanus in Crohn's patients and reservoir donors*. *Gut*. 55 (2006) 136–137.
- (75) Croese, J., Giacomini, P., Navarro, S., Clouston, A., McCann, L., Dougall, A., Ferreira, I., Susianto, A., O'Rourke, P., Howlett, M., McCarthy, J., Engwerda, C., Jones, D., Loukas, A. – *Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 135 (2015) 508–516.
- (76) Mangan, N. E., Rooijen, N. V., Andrew, N. J., Fallon, P. G., Mangan, N. E., Rooijen, N. V., McKenzie, A. N. J., Fallon, P. G. – *Helminth-Modified Pulmonary Immune Response Protects Mice from Allergen-Induced Airway Hyperresponsiveness*. *The Journal of Immunology*. 176 (2006) 138–147

- (77) Mo, H.-M., Lei J.-H., Jiang, Z. W. – *Schistosoma japonicum* infection modulates the development of allergen-induced airway inflammation in mice. *Parasitology Research*. 103 (2008) 1183–1189.
- (78) Smits, H. H., Hammad, H., van Nimwegen, M., Soullie, T., Willart, M. A., Lievers, E., Kadouch, J., Kool, M., Oosterhoud, K. K., Deelder, A. M., Lambrecht, B. N., Yazdanbakhsh, M. – Protective effect of *Schistosoma mansoni* infection on allergic airway inflammation depends on the intensity and chronicity of infection. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 120 (2007) 932–940.
- (79) Pacífico, L. G. G., Marinho, A. V., Fonseca, C. T., Barsante, M. M., Pinho, V., Sales-junior, P. A., Cardoso, L. S., Arau, M. I., Carvalho, E. M., Cassali, G. D., Teixeira, M. M., Oliveira, S. C. – *Schistosoma mansoni* Antigens Modulate Experimental Allergic Asthma in a Murine Model: a Major Role for $CD4^+ CD25^+ Foxp3^+$ T Cells Independent of Interleukin-10. *Infection and Immunity*. 77 (2009) 98–107.
- (80) Cardoso, L. S., Oliveira, S. C., Goés, A. M., Oliveira, R. R., Pacífico, L. G., Marinho, F. V., Fonseca, C. T., Cardoso, F. C., Carvalho, E. M., Araujo, M. I. – *Schistosoma mansoni* antigens modulate the allergic response in a murine model of ovalbumin-induced airway inflammation. *Clinical and Experimental Immunology*. 1 (2010) 266–274.
- (81) Atochina O., Harn, D. - Prevention of psoriasis-like lesions development in *fsn/fsn* mice by helminth glycans. *Experimental Dermatology*. 15 (2006) 461–468.
- (82) Sewell, D., Qing, Z., Reinke, E., Elliot, D., Weinstock, J., Sandor, M., Fabry, Z. – Immunomodulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by helminth ova immunization. *International Immunology*. 15 (2003) 59–69.
- (83) La Flamme, A. C., Canagasabay, K., Harvie, M., Backstrom, B. T. – *Schistosomiasis* protects against multiple sclerosis. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 99 (2004) 33–36.
- (84) Zheng, X., Hu, X., Zhou, G., Lu, Z., Qiu, W., Bao, J., Dai, Y. – Soluble egg antigen from *Schistosoma japonicum* modulates the progression of chronic progressive experimental autoimmune encephalomyelitis via Th2-shift response. *Journal of Neuroimmunology*. 194 (2008) 107–144.
- (85) Fleming, J. O., Isaak, A., Lee, J. E., Luzzio, C. C., Carrithers, M. D., Cook, T. D., Field, A. S., Boland, J., Fabry, Z. – Probiotic helminth administration in relapsing–remitting multiple sclerosis: a phase I study. *Multiple Sclerosis Journal* 17(2011) 743–754.

- (86) Benzel, F., Erdur, H., Kohler, S., Frentsch, M., Thiel, A., Harms, L., Wandinger, K.-P., Roschel, B. – *Immune monitoring of Trichuris suis egg therapy in multiple sclerosis patients*. Journal of Helminthology 86 (2011) 339–347.
- (87) Crowe, J., Lumb, F. E., Harnett, M. M., Harnett, W. – *Parasite excretory-secretory products and their effects on metabolic syndrome*. Parasite immunology. 39 (2017) 1–11
- (88) Stanley, R. G., Jackson, C. L., Griffiths, K., Doenhoff, M. J. – *Effects of Schistosoma mansoni worms and eggs on circulating cholesterol and liver lipids in mice*. Atherosclerosis. 207 (2009) 131–138.
- (89) Wolfs, I. M. J., Stöger, J. L., Goossens, P., Pöttgens, C., Gijbels, M. J. J., Wijnands E., Van der Vorst, E. P., van Gorp, P., Beckers, L., Engel, D., Biessen, E. A. L., Kraal G., van Die, I., Donners, C., Marjo, M. P., Menno P. J. – *Reprogramming macrophages to an anti-inflammatory phenotype by helminth antigens reduces murine atherosclerosis*. The FASEB Journal. 28 (2014) 1–10.
- (90) Nagayama, Y., Watanabe, K., Niwa, M., McLachlan, S. M., Rapoport, B. – *Schistosoma mansoni and α -galactosylceramide: prophylactic effect of Th1 immune suppression in a mouse model of Graves' hyperthyroidism*. The Journal of Immunology. 173 (2004) 2167–2173.
- (91) (6) Surendar, J., Indulekha, K., Hoerauf, A., Hübner, M. P. – *Immunomodulation by helminths: Similar impact on type 1 and type 2 diabetes?* Parasite Immunology, 39 (2017) 1–15.
- (92) Maron, R., Palanivel, V., Weiner, H. L., Harn, D. A. – *Oral administration of schistosome egg antigens and insulin B-chain generates and enhances Th2-type responses in NOD mice*. Clinical Immunology and Immunopathology. 87 (1998) 85–92.
- (93) Zacccone, P., Fehervari, Z., Jones, F. M., Sidobre, S., Kronenberg, M., Dunne, D. W., Cooke, A. – *Schistosoma mansoni antigens modulate the activity of the innate immune response and prevent onset of type 1 diabetes*. European Journal of Immunology. 33 (2003) 1439–1449.
- (94) Osada, Y., Yamada, S., Nakae, S., Sudo, K., Kanazawa, T. – *Reciprocal effects of Schistosoma mansoni infection on spontaneous autoimmune arthritis in IL-1 receptor antagonist-deficient mice*. Parasitology International 64 (2015) 13–17.
- (95) Song, X., Shen, J., Wen, H., Zhong, Z., Luo, Q., Chu, D., Qi, Y., Xu, Y., Wei, W. – *Impact of Schistosoma japonicum Infection on Collagen-Induced Arthritis in DBA/1 Mice: A Murine Model of Human Rheumatoid Arthritis*. PLoS one. 6 (2011) 1–9.
- (96) Shea-Donohue, T., Qin, B., Smith, A. – *Parasites, nutrition, immune responses and biology of metabolic tissues*. Parasite Immunology. 39 (2017) 1–11.

- (97) Mendlovic, F., Cruz-Rivera, M., Diaz-Gandarilla, J. A., Flores-Torres, M. A., Avila, G., Perfiliev, M., Salazar, A. M., Arriaga-Pizano, L., Ostrosky-Wegman, P., Flisser, A. – *Orally administered Taenia solium Calreticulin prevents experimental intestinal inflammation and is associated with a type 2 immune response*. PLoS ONE. 12 (2017) 1–18.
- (98) Parfrey, L. W., Jirků, M., Šíma, R., Jalovecká, M., Sak, B., Grigore, K., Pomajbíková, K. J. – *A benign helminth alters the host immune system and the gut microbiota in a rat model system*. PLoS ONE. 12 (2017) 1–22.