

Madot ja allergia

Allergian ja autoimmuunisairauksien lisääntymisen syyksi epäillään pieneliökontaktien vähentymistä. Mikro-organismit (esim. bakteerit, virukset ja niiden komponentit sekä loismadot) muokkaavat ihmisen puolustusjärjestelmää. Vaikutusmekanismit tunnetaan kuitenkin huonosti. Suoliston loismatoinfektiot ovat vähentyneet samaan aikaan kun atooppinen allergia on lisääntynyt. Käänteinen yhteys voi olla näennäinen, mutta se on innostanut tutkimaan loismatojen tai niiden osien soveltuvuutta allergian hoitoon. Kliinisiä kokeita on tehty eniten sian piiskamadon (*Trichuris suis*) munilla, koska ne eivät aiheuta vakavaa infektiota. Tulehdussellisten suolistosairauksien osalta alustavaa näyttöä on saatu, mutta allergian hoidossa vakuuttava näyttö puuttuu. Piiskamadon tulehdusta muokkaavista vaikutuksista ei ole tarpeeksi tietoa. Madoista on eristetty anti-inflammatorisia aineita, joista toivotaan apua pitkäaikaisiin tulehdustauteihin.

Ihmisen evoluutiossa suurin terveystarve ovat olleet tartuntataudit. Hygienian parantaminen, rokotukset ja mikrobilääkkeet ovat vähentäneet tätä riskiä kaikkialla. Korkean elintason maissa allergia ja autoimmuunitaudit ovat lisääntyneet. Noin joka viides teollistuneen maan asukas sairastaa astmaa, allergista nuhaa tai ekseemaa. Allergian esiintyminen lähisuvussa on suurin yksittäinen riskitekijä allergisen sairauden puhkeamiselle. Perintötekijät eivät kuitenkaan yksinään selitä allergian lisääntymistä. Yli 30 vuoden ikäinen hygieniahypoteesi perustuu oletukseen, että hygienian parantaminen liittyy allergian ja muiden kroonisten tulehdussellisten sairauksien yleistymiseen (Gerrard ym. 1976, Haahtela 1998).

Vastasyntyneen immuunijärjestelmän kypsymisen kannalta on tärkeää, että normaali-

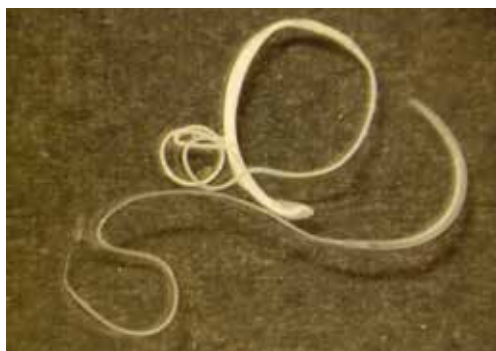
floora kolonisoii ihon, hengitysteiden ja ruoansulatuskanavan pinnan. Tämä mahdollistaa sekundaarisen puolustusjärjestelmän kehittymisen iholla ja limakalvoilla. Pintakerroksen, synnynnäisen immunitietin ja ympäristön välinen vuorovaikutus ohjaa lapsen puolustusjärjestelmän kypsymistä. Esimerkiksi eri ruokien sietäminen ja puolustautuminen patogeeneja vastaan perustuvat tähän (Renz ym. 2012). Monet eri mikro-organismit muokkaavat immunitiettiä. Lähiympäristön niukka biodiversiteetti, elimistön mikrobiomin köyhyys ja atopia liittyvät toisiinsa (Hanski ym. 2012). Kodin bakteeriperäisten endotoksiinien runsas määrä saattaa jopa edistää vastasyntyneen keuhkofunktion kehittymistä (Abbing-Karahagopian ym. 2012).

Matoinfektiot

Parasiitin klassisen määritelmän mukaan kyseessä on eliö, joka käyttää yksipuolisesti hyväkseen isäntäeliötään elääkseen ja lisääntyäkseen. Nykytutkimukset paljastavat, että joidenkin mikro-organismien vuorovaikutus isäntäeliön kanssa saattaa parantaa isäntäeliön terveyttä. Tiedetyt loismadot kuuluvat tähän ryhmään. Maailmanlaajuisesti yli kahdella miljardilla ihmisellä on krooninen madon aiheuttama tulehdus. Aiheuttajia ovat etenkin verimadot (*schistosomiasis*), *Ascaris lumbricoides* (KUVA 1), koukkumadot (*Ancylostoma duodenale* ja *Necator americanus*) ja *Trichuris trichiura* (KUVA 2) (Siikamäki ym. 2002). Tartunnan aiheuttaa tavallisimmin huono hygienia. *Ascaris* ja *Trichuris* tarttuvat ulosteen kontaminoiman ravinnon kautta, kun taas koukkumatojen nuoruusmuodot eli larvat ja skistosomat (bilhartsiamadot) kulkeutuvat isäntäeliöön ihon kautta. Kaikkien näiden aiheuttamilla infektioilla, lukuun ottamatta *Trichuris*-infektiota, on systeeminen vaihe, jolloin parasiitin on säilyttävä hengissä verenki-



KUVA 1. Suolinkainen (*Ascaris lumbricoides*). Vasemmallalla koiras (huomaa koukku) ja oikealla naaras. Kuva: Sakari Jokiranta.



KUVA 2. Ihmisen piiskamato (*Trichuris trichiura*). Kuva: Anu Näreaho.

rossa ja tietyissä isäntäeliön sisäelimissä. Allergian kannalta toinen tärkeä matoryhmä ovat filariat, etenkin *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* ja *Onchocerca volvulus*. Näiden aiheuttamia infektioita sairastaa arviolta 150 miljoonaa ihmistä. Filariaasin aiheuttavat pitkäikäiset kudoksiin leviävät aikuiset madot, jotka leviävät verta syövien hyönteisten välityksellä. Endemisillä alueilla väestössä esiintyy tavallisesti useiden matolajien aiheuttamia kroonisia tulehduksia samassa yksilössä.

Matoinfektion mekanismeja

Parasiiteilla on keinoja, joilla ne muokkaavat isäntäeliön immunitettä pidentääkseen omaa elinaikaansa. Matoinfektion ja allergian mekanismeissa on sekä yhtäläisyyksiä että eroavaisuuksia. Molemmista on auttaja-T2-solu (Th2-solu) -painotteinen sytokiiniprofiili, mutta matoinfektio ei laukaista tyyppin 1 allergista puolustusreaktiota. Matoinfektiossa

interleukiinien 4, 5 ja 13 tuotannon lisääntyminen kiihdyttää myös IgE:n, syöttösolujen ja eosinofiilisten valkosolujen tuotantoa (Erb 2009). Toisin kuin allergiassa, matoinfektiossa käynnistyy yleensä suuri polyklonaalinen ei-parasiittispesifinen IgE-vasta-ainetuotanto. Madon infektoiman yksilön syöttösolut eivät vapauta sytokiineja, eikä tähän liittyvää tulehdusvastetta pääse syntymään. Tämä johtunee osittain siitä, että matoinfektio lisää T-soluja ja sytokiineja (kuten IL-10), jotka estävät allergisen tulehdusvasteen synnyn.

Th2-solupainotteinen tulehdus yleensä suojaa elimistöä parasiitin aiheuttamalta infektiolta, mutta esimerkiksi askariaasiin liittyvässä eosinofiilisessa pneumoniitissa Th2-soluvälitteinen tulehdus johtaa infektion komplisointumiseen. Th2-välitteisen vasteen oletetaan kehittyneen alun perin puolustukseksi solunulkoisia parasiitteja vastaan. Koska Th2-välitteinen immunitetti on keskeisessä osassa myös allergiassa, saattaa allergikon voimakas Th2-vaste olla jääne ajoista, jolloin tällä fenotyypillä oli parempi eloonjäämisennuste puolustauduttaessa endemisenä esiintyneitä parasiitteja vastaan. On myös esitetty, että IgE-vasta-ainevaste on kehittynyt elimistössä tunnistamaan matojen rakenteita, jotka ovat immuunipuolustuksen kannalta vaikeita ja joihin IgG-vasta-aineet eivät kykene kunnolla sitoutumaan (Niemi ym. 2007). Suhteutettuna eliöiden pintarakenteiden valkuaisaineiden määrään allergeeneja on hyvin vähän. Siksi on epäilty, että allergeenit saattavat sattumalta muistuttaa madon epitooppeja ja laukaista IgE-välitteisen tulehdusvasteen. Jos olot ovat hygieeniset ja tulehdusvastetta stimuloivat parasiitit puuttuvat, immuunijärjestelmä ei kehitä kunnollista toleranssia syntymän jälkeen. Tämä saattaa johtaa allergian puhkeamiseen. Matoinfektio voi toisaalta vaikuttaa haitallisesti auttaja-T1-soluvälitteisen puolustusvasteen kehittymiseen muita parasiitteja sekä viruksia tai bakteereja vastaan. Matoinfektio häiritsee mahdollisesti myös rokotevasteen syntymistä. Lisäksi matoinfektion laukaiseman Th2-vasteen on osoitettu estävän sytotoksisen T-soluvasteen muodostumista, mikä voi haitata puolustusjärjestelmää (Wang ja Shi 2008).

Yhteys allergiaan

Madon vaikutus allergiaan on monimutkainen, ja siihen vaikuttavat laajasti laji, isäntä-eliö ja ympäristötekijät. On myös mahdollista, että matoinfektioilla ja allergialla ei ole suoraa yhteyttä, vaan ne ovat toisistaan riippumatta kytköksissä muihin tekijöihin, jotka selittävät matoinfektioiden vähenemisen ja allergian lisääntymisen. Astmasta, allergisesta nuhasta ja ekseemasta on saatu tutkimustuloksia, joiden mukaan matoinfektioilla on joko suoja- tai riskivaikutuksia (**INTERNETOHEISAINEISTON TAULUKKO**). Systemoidussa katsauksessa ja meta-analyysissä havaittiin käänteinen suhde etenkin *N. americanuksen* ja astman välillä, kun taas *A. lumbricoides* näytti lisäävän astmariskiä. *T. trichiuralla* ei ollut vaikutusta (Leonardi-Bee ym. 2006).



Venezuelassa tutkittiin 811 lasta ja havaittiin, että kaupunkiympäristössä allergisen nuhan esiintyvyys oli suurempi, mutta *A. lumbricoides*-madon esiintyvyydessä ei ollut vastaavaa alueellista eroa (Lynch ym. 1984). Ecuadorissa ja Etelä-Afrikassa toteutettujen epidemiologisten tutkimusten tulos oli samansuuntainen. Taiwanissa tutkittiin 3 107 koululaista ja havaittiin, että kihomato (*Enterobius vermicularis*) saattaa suojata nuhalta (Huang ym. 2002). Entisessä Itä-Saksassa tutkittiin 4 169 lasta ja havaittiin yhteys *A. lumbricoideksen* ja ekseeman välillä (Flohr ym. 2008). Sen sijaan ecuadorilais- ja taiwanilaistutkimuksessa *Ascaris*, *Trichuris*- tai *E. vermicularis* madot eivät liittyneet ekseeman esiintymiseen koululaisaineistossa (Huang ym. 2002, Cooper ym. 2003). *A. lumbricoideksen* allergialta suojaava vaikutus saattaa tulla paremmin esiin, kun infekction saa lapsuusiällä ja endeemisellä alueella. Sen sijaan *Ascariksella* voi olla jopa atooppisuutta lisäävä vaikutus, jos infekction saa myöhemmällä iällä ja ympäristössä, jossa matoa ei esiinny paljon (Yazdanbakhsh ja Wahyuni 2005, Koskinen ym. 2011). Kaikkiaan 21 tutkimuksesta koostuneessa meta-analyysissä osoitettiin, että parasiitti-infektio vähensi merkittävästi herkistymistä allergeeneille (Feary ym. 2011).

Tutkimuksessa herkistymistä tarkasteltiin kuitenkin vain ihopistokokeessa, mikä ei täy-

sin vastaa oireita aiheuttavaa allergiaa. Myös joidenkin eläinkokeiden perusteella matoinfektiot voivat lisätä allergiaa tai astmaa (Pinelli ym. 2008). Loismatoinfektio saattaa liittyä nokkosihottumaan, ja esimerkiksi *A. simplex* voi toimia myös suoraan allergeeninä (Demirci ym. 2003). Matolääkitys vaikuttaa mahdollisesti matojen allergeenisten osien vapautumiseen, mikä voi johtaa ihoreaktioihin.

Leveän heisimadon eli lapamadon (*Diphyllobothrium latum*) aiheuttamat infektiot ovat vähentyneet Suomessa huomattavasti neljänkymmenen vuoden aikana (Meri 2012). Atoopian ja lapamadon tai muiden heisimatojen (kuten *D. dendriticum*, *D. nihonkaiense*, *Taenia saginata*, *T. solium*, *Hymenolepsis nana*, *H. diminuta*, *Dipylidium caninum*) aiheuttaman infekction välisestä yhteydestä ei ole epidemiologista tutkimustietoa.

Allergisuutta ennen matoinfekction lääkehoidon aloittamista ja sen jälkeen verranneissa tutkimuksissa hoidon jälkeen on useimmiten havaittu positiivisten arvojen lisääntymistä ihopistokokeessa. Kaikkiaan 1 400 vietnamilaislasta (kahdella kolmanneksella koukkumatoinfektio) satunnaistettiin saamaan joko matolääkitys tai lumehoito (Flohr ym. 2010). Yhdeksän kuukauden kuluttua aktiivista lääkitystä saaneiden ryhmässä saatiin positiivisia ihopistoketuloja merkittävästi enemmän. Seuranta-aikana rasitukseen liittyvää hengitysteiden supistumista, hengityksen vinkunaa ja nuhaa esiintyi kuitenkin molemmissa ryhmissä yhtä vähän.

Matolääkityksen ja allergian yhteyttä tarkastelevien tutkimusten heikkoutena on se, että lapsen immuniteetti kehittyy elimistön ollessa kontaktissa mikro-organismeihin ja muihin ympäristötekijöihin. Tämän vuoksi on mahdollista, että infektioiden allergialta suojaava vaikutus lapsen immuniteettiin säilyy matolääkityksestä huolimatta.

Madot hoitona

Eniten tutkittu loismato tulehdussairauksien hoitona on sian piiskamato (*Trichuris suis*) (**KUVA 3** ja **TAULUKKO**), joka kuuluu sukkulamatoihin. Piiskamato kulkeutuu sian elimistöön sen syödessä madon munia. Larvat kas-

vavat umpisuolen ja paksusuolen limakalvon pinnalla. Systeemi-invaasiota ei tapahdu. Madon munat erittyvät ulosteen mukana ja pysyvät infektoimaan seuraavan eläimen vasta kypsyttyään maaperässä. Sian piiskamatoja esiintyy paljon teollistumattomilla maataloilla, mutta vähemmän tiloilla, joissa siat kasvatetaan sisätiloissa. Aikuisella sialla piiskamato-infektio on melko oireeton, mutta porsaalle se voi aiheuttaa ripulia ja kasvun hidastumista. Ihminen ei ole sian piiskamadon luonnollinen isäntä. Ihmiselämässä mato ei aiheuta infektiota lainkaan tai infektiota on oireeton.

Sian piiskamatojen terapeuttista käyttöä on tutkittu aikaisemmin tulehduksellisia suolistosairauksia potevista koostuneissa aineistoissa (Summers ym. 2003, 2005b). Satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa 54 vaikeaa haavaista koliittia sairastavaa potilasta sai 12 viikon ajan joka toinen viikko 2 500 sian piiskamadon munaa tai lumevalmistetta (Summers ym. 2005a). Joillekin potilaille tehtiin paksusuolen täyhystys, jossa suolesta löytyi harvoja piiskamatoja. Ulostenäytteissä matoja tai munia ei kuitenkaan todettu. Sairauden aktiivisuutta kuvaava arvo oli pienentynyt 12 viikon kuluttua 43 %:lla aktiivihoidoa saaneista ja 17 %:lla lumevalmistetta käyttäneistä.

Toistaiseksi ainoassa kontrolloidussa allergiaa ja sian piiskamadon munia koskevassa tutkimuksessa sata allergista nuhaa sairastavaa aikuista sai satunnaistetusti ja sokkoutetusti 2 500 sian piiskamadon munaa tai lumevalmistetta kolmen viikon välein yhteensä kahdeksana antokertana (Bager ym. 2010). Maha-suolikanavan oireita, kuten ripulia, todettiin merkitsevästi enemmän aktiivihoidon ryhmässä. Sian piiskamadon munia ja lumehoitoa saaneiden välillä ei ollut eroa allergisen nuhan oireipisteissä tai heinän kukinta-aikaisten oireettomien päivien lukumäärissä. Tämä voi johtua joko siitä, että hoito ei tehoa allergiseen nuhaan, tai siitä, että potilaat ehtivät saada vain muutaman hoitoannoksen ennen siitepölykautta. Parhailtaan kliinisissä tutkimuksissa selvitetään sian piiskamatojen käyttöä tulehduksellisissa suolistosairauksissa, pähkinäallergiassa, multippeliskleroosissa ja autismissa (Wolff ym. 2012).



KUVA 3. Sian piiskamato (*Trichuris suis*). Kuva: Seppo Saari.

Kliinisissä kokeissa on tutkittu myös koukkumadon (*N. americanus*) tehoa tulehdussairauksissa. Koukkumato lisää sian piiskamadon tavoin immunitettia sääteleviä molekyylejä (esim. IL-10, TGF- β ja metalloproteiinaasit) (Wolff ym. 2012). Koska ihminen on koukkumadon luonnollinen isäntä ja koukkumadon elinkaareissa on suolistonulkoisen vaihe, sen terapeuttinen ikkuna on pieni. Koukkumato-infektio voi aiheuttaa kutisevaa makulopapulaarista ihottumaa, ripulia, yskää ja pahoinvointia sekä kroonisen verenhukan seurauksena raudanpuuteanemiaa. Yhteensä 32 astmapotilasta satunnaistettiin saamaan ihon alle kymmenen koukkumadon larvaa tai lumevalmistetta (histamiiniliuos) (Feary ym. 2010). Kun tarkasteltiin sitä adenosiinimonofosfaattinosta, joka pienensi uloshengityksen sekuntikapasiteettia 20 % (eli PD₂₀AMP-arvoja), absoluuttisten annosmäärien todettiin parantuneen koukkumatoja saaneiden ryhmässä 16 viikon kuluttua enemmän kuin verrokeilla. Ero ei kuitenkaan ollut merkitsevä. Haittavaikutuksia, kuten vatsakipua, ruokahaluttomuutta ja pahoinvointia, esiintyi merkitsevästi enemmän koukkumatoja saaneilla. Toisen koukkumadoilla tehdyn tutkimuksen tulokset eivät myöskään ole lupaavia: 20 HLA-DQ2-positiivista inaktiivista keliakiaa sairastavaa potilasta sai satunnaistetusti ja sokkoutetusti ihon alle koukkumadon larvoja tai tabaskovalmistetta kahdesti 12 viikon välein (Daveson ym. 2011). Kahdenkymmenen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta potilaille tehtiin viiden vuorokauden gluteenialtistus ja ma-

TAULUKKO. Aikuispotilaista koostuvissa aineistoissa tehtyjä kliinisiä tutkimuksia, joissa tutkimuspotilaille on annettu suun kautta sian piiskamadon munia.

Potilaat (n)	Tutkimusasetelma	Annos ja seuranta-aika	Päätulokset
Crohnin tauti (4) ja ulseratiivinen koliitti (3) (Summers ym. 2003)	Vaiheen I pilottitutkimus	2 500 munaa joka kolmas viikko 28 viikon ajan	Ei haittavaikutuksia Viikko 1: remissiossa 75 % (Crohnin tauti) ja 100 % (ulseratiivinen koliitti) Viikko 12: relapsi 66 %:lla (Crohnin tauti) ja 33 %:lla (ulseratiivinen koliitti)
Aktiivinen Crohnin tauti (29) (Summers ym. 2005b)	Vaiheen I tutkimus	2 500 munaa joka kolmas viikko 24 viikon ajan	Viikko 12: 75,9 % sai vasteen, 65,5 % remissiossa Viikko 24: 79,3 % sai vasteen, 72 % remissiossa
Keskivaikea tai vaikea ulseratiivinen koliitti (54) (Summers ym. 2005a)	Satunnaistettu kaksoissokkoutettu lumekontrolloitu tutkimus	2 500 munaa joka toinen viikko 12 viikon ajan	Viikko 12: sairauden aktiivisuutta kuvaava arvo parani 43,3 %:lla aktiivihoidon ryhmässä ja 16,7 %:lla lumehoidon ryhmässä Viikko 12: ei merkittävää eroa remissioiden määrässä
Uusiutunut, aikaisemmin hoitamaton multippleksikleroosi (5) (Fleming ym. 2011)	Vaiheen I tutkimus	2 500 munaa joka toinen viikko 12 viikon ajan	Ei haittavaikutuksia Toiminnallisissa tutkimuksissa ei eroa ennen hoitoa ja sen jälkeen Pään vahvakenttä-MK:ssa gadoliniu-milla tehostuneiden leesioiden lukumäärän keskiarvo ennen hoitoa 6,6 ja hoidon jälkeen 2,0
Allerginen nuha (100) (Bager ym. 2010)	Satunnaistettu kaksoissokkoutettu lumekontrolloitu tutkimus	2 500 munaa joka kolmas viikko 24 viikon ajan	Ripulia esiintyi keskimäärin 41 vrk hoidon aloituksesta 33 %:lla aktiivihoidoa saaneista ja 2 %:lla lumehoidoa saaneista Ei merkittävää eroa oirepisteissä, heinäspesifisessä IgE:ssä tai ihopistokeen renkaan halkaisijassa usealla allergeenilla

han tähytys. Ryhmien välillä ei havaittu eroa oireissa gluteenialtistuksen jälkeen. Keliakian vaikeusastetta kuvaava Marsh-luokka ja veren gluteenispesifisten IFN-gammaa tuottavien mononuklearisolujen suhteellinen määrä eivät eronneet koukkumatoja tai lumevalmistetta saaneiden välillä. Puolella koukkumatoja saaneista oli ajoittain melko voimakasoireinen ripuli.

Tulehdusta vähentävien matojen molekyylit

Tutkimuksia tehdään myös loismatojen tulehdusta vähentävistä osista tai niiden erittämistä aineista (Hewitson ym. 2009). Eniten on tutkittu filariaalisen sukkulamadon *Acantho-*

*cheilonema viteae*n erittämää ES-62-glyko-proteiinia. Sen aktiivisuus on riippuvainen Tollin kaltaisen reseptorin 4 esiintymisestä kohdesolun pinnalla. ES-62 estää B-lymfosyyttien toimintaa sekä vähentää antigeenin esittelyyn osallistuvien solujen ja syöttösolujen aktiivisuutta. Se ei kuitenkaan näytä estävän Th1-soluvastetta tuberkuloosirokotteen (BCG) eikä häiritsevän säätelijä-T-solujen toimintaa (Melendez ym. 2007, Al-Riyami ym. 2009). Sian piiskamadosta on eristetty yhdisteitä, jotka solumalleissa vaikuttavat estävän monosyyteistä eristettyjen kypsymättömien dendriittisten solujen aktiivisuutta ja siirtävän immuniteettia Th1-solujen fenotyyppistä Th2-suuntaan (Kuijk ym. 2012, Molehin ym. 2012). Sian piiskamadon perintötekijöiden

1027

YDINASIAI

- ▶ Suoliston loismatoinfektioiden esiintyvyys on vähentynyt samaan aikaan kun atooppinen allergia on yleistynyt.
- ▶ Matoinfektioiden yhteys pienentyneeseen allergiariskiin on epäselvä.
- ▶ Loismatojen tulehdusta muokkaavien mekanismien selvittämisen myötä on ehkä mahdollista tuottaa uusia tulehdusvastetta sääteleviä aineita.
- ▶ Sian piiskamatoa (*Trichuris suis*) on tutkittu eniten saatavuuden ja turvallisuuden vuoksi.
- ▶ Kliinisissä tutkimuksissa suun kautta annetut sian piiskamadon munat ovat lievittäneet Crohnin tautia ja haavaista koliittia mutta eivät allergista nuhaa.

systemaattinen tutkimus on paljastanut yli sata geenä, joita vastaavat proteiinit liittyvät tulehdukseen tai immuunipuolustukseen. Näitä ovat muun muassa proteaasit, proteaasinestäjät, eri kinaasit, kalsiumkanavat, G-proteiiniin kytkeytyneet reseptorit ja inositolitrifosfaattiryano-diinireseptori (Cantacessi ym. 2011). Jatkotutkimuksia tarvitaan selvittämään, mitä näistä perintötekijöitä vastaavista proteiineista sian piiskamato tuottaa ja ovatko proteiinit toiminnallisia.

Loismatojen kroonista tulehdusta vähentävä vaikutus suolistossa ei ehkä perustu ainoastaan soluvälitteisen immunitetin säätelemiseen. Tietyt loismadot voivat lisätä pikarisolujen hyperplasiaa, liman tuotantoa ja epiteelisolujen uusiutumista sekä parantaa erittyvän liman laatua muun muassa aktiivomalla syöjä- ja syöttösoluja (Wolff ym. 2012). Hiirimalleissa tämä lisäsi pintakerroksen kykyä suojautua luumenissa olevilta antigeeneilta ja suojasi siten hiiriä koliitilta.

Lopuksi

Varmaa näyttöä matoinfektioiden allergiariskiä vähentävästä vaikutuksesta ei ole saatu.

Ihmissä tai muissa eliöissä esiintyvien loismatojen (esim. sian piiskamadon) tulehdusta muokkaavaa vaikutusta tutkitaan. Piiskamatojen hoidollinen turvallisuus on selvittämättä. Haittavaikutuksina on ilmennyt ohimenevää ripulia, ilmavaivoja ja ylävatsakipua (Wolff ym. 2012). Mikäli ihminen infektoituu sian piiskamadolla, hoitona on lääkitys (albendatsoli tai mebendatsoli), joka sopii myös lapsille. Kliinisissä kokeissa ei ole kuitenkaan ilmennyt, että sian piiskamato olisi levinnyt ihmiselimistöön tai lisännyt sekundaarista bakteerikoliittia (Wolff ym. 2012). Toisaalta eläin- ja solututkimuksissa sian piiskamato on edistänyt kampylobakteeri-infektiota (Abner ym. 2002, Mansfield ym. 2003).

Sian piiskamadon munia koskevat hoitotutkimukset kannattaneet kohdistaa sairauksiin, joissa nykyhoito on riittämätöntä tai joissa se aiheuttaa merkittäviä haittavaikutuksia. Ruoansulatuskanavan sairauksia on ehdotettu tutkimuskohteeksi ja lapsia tutkimuspotilaiksi (Jouvin ja Kinet 2012). Matojen käyttäminen sairauden hoitoon vaatii kuitenkin laajempia ja myös lapsipotilaista koostuvissa aineistoissa tehtyjä turvallisuustutkimuksia sekä kustannus-hyötysuhteen arviointia. Mikäli halutaan tutkia matojen merkitystä sairauksien ehkäisyssä, tarvitaan tietoa ja eettistä pohdintaa siitä, mille kohderyhmälle ja missä vaiheessa hoitoa tarjotaan. Madot voivat myös aiheuttaa allergisia reaktioita. Hoidon aiheiden lisäksi on selvitettävä, mikä on optimaalinen annos sian piiskamadon munia ja millainen on ihanteellinen antoväli ja hoidon pituus.

Hoidon onnistumisesta kertovia biomarkkereita on myös etsittävä. Molekyylibiologiset menetelmät voivat tuoda lisää tietoa loismatojen anti-inflammatorisista mekanismeista ja sopivista kohdesairauksista ja potilaista. Matojen perimän systemaattinen tutkiminen saattaa paljastaa matojen molekyylijä, jotka muokkaavat ihmisen immunitettia. Madon tuottamien anti-inflammatoristen molekyylien eristäminen ja tutkimus niitä vastaavilla synteettisillä valmisteilla voi tulevaisuudessa olla parempi vaihtoehto kokonaisten mikroorganismien sijaan. ■

Summary

Worms in prevention of allergy

The increase in allergy and autoimmune diseases is suspected to be caused by the diminished contact of humans with microorganisms. Microorganisms, such as bacteria, viruses and their components, as well as parasitic worms modify the human defence system. The applicability of parasitic worms and their components to the prevention of allergy has been investigated. Most clinical studies have been carried out with whipworm eggs (*Trichuris suis*), because they do not cause a severe infection. There is preliminary evidence of their efficacy in inflammatory bowel diseases, but convincing evidence in the treatment of allergy is lacking.

SANNA TOPPILA-SALMI, LT, erikoislääkäri
HYKS Iho- ja allergiasairaala
ja Helsingin yliopisto, transplantaatiolaboratorio

TARI HAAHTELA, emeritusprofessori
HYKS Iho- ja allergiasairaala
ja Helsingin yliopisto

MIKA MÄKELÄ, vt. professori, ylilääkäri
HYKS Iho- ja allergiasairaala

RISTO RENKONEN, professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto,
transplantaatiolaboratorio
ja HUSLAB

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Abbing-Karahagopian V, van der Gugten AC, van der Ent CK, ym. Effect of endotoxin and allergens on neonatal lung function and infancy respiratory symptoms and eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:448–55.
- Abner SR, Hill DE, Turner JR, ym. Response of intestinal epithelial cells to *Trichuris suis* excretory-secretory products and the influence on *Campylobacter jejuni* invasion under in vitro conditions. *J Parasitol* 2002;88:738–45.
- Al-Riyami L, Wilson EH, Watson CA, Harnett W. T-helper type 1 responses to the BCG vaccine component PPD in mice are unaffected by the filarial nematode immunomodulatory molecule ES-62. *J Parasitol* 2009;95:1201–4.
- Bager P, Arnved J, Ronborg S, ym. *Trichuris suis* ova therapy for allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:123–30.e1–3.
- Cantacessi C, Young ND, Nejsum P, ym. The transcriptome of *Trichuris suis* – first molecular insights into a parasite with curative properties for key immune diseases of humans. *PLoS One* 2011;6:e23590.
- Cooper PJ, Chico ME, Bland M, Griffin GE, Nutman TB. Allergic symptoms, atopy, and geohelminth infections in a rural area of Ecuador. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:313–7.
- Daveson AJ, Jones DM, Gaze S, ym. Effect of hookworm infection on wheat challenge in celiac disease – a randomised double-blinded placebo controlled trial. *PLoS One* 2011;6:e17366.
- Demirci M, Yildirim M, Aridogan BC, Baysal V, Korkmaz M. Tissue parasites in patients with chronic urticaria. *J Dermatol* 2003;30:777–81.
- Erb KJ. Can helminths or helminth-derived products be used in humans to prevent or treat allergic diseases? *Trends Immunol* 2009;30:75–82.
- Feary J, Britton J, Leonardi-Bee J. Atopy and current intestinal parasite infection: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2011;66:569–78.
- Feary JR, Venn AJ, Mortimer K, ym. Experimental hookworm infection: a randomized placebo-controlled trial in asthma. *Clin Exp Allergy* 2010;40:299–306.
- Fleming JO, Isaak A, Lee JE, ym. Probiotic helminth administration in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 1 study. *Mult Scler* 2011;17:743–54.
- Flohr C, Tuyen LN, Quinnell RJ, ym. Reduced helminth burden increases allergen skin sensitization but not clinical allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Vietnam. *Clin Exp Allergy* 2010;40:131–42.
- Flohr C, Weiland SK, Weinmayr G, ym. The role of atopic sensitization in flexural eczema: findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:141–7 e4.
- Gerrard JW, Geddes CA, Reggin PL, ym. Serum IgE levels in white and metis communities in Saskatchewan. *Ann Allergy* 1976;37:91–100.
- Haahtela T. Sodanjälkeinen atopia-epidemia: infektiosuojan ja elintason hinta? *Duodecim* 1998;114:393.
- Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, ym. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:8334–9.
- Hewitson JP, Grainger JR, Maizels RM. Helminth immunoregulation: the role of parasite secreted proteins in modulating host immunity. *Mol Biochem Parasitol* 2009;167:1–11.
- Huang SL, Tsai PF, Yeh YF. Negative association of *Enterobius infestation* with asthma and rhinitis in primary school children in Taipei. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1029–32.
- Jouvin MH, Kinet JP. *Trichuris suis* ova: Testing a helminth-based therapy as an extension of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:3–10.
- Koskinen JP, Laatikainen T, von Hertzen L, Vartiainen E, Haahtela T. IgE response to *Ascaris lumbricoides* in Russian children indicates IgE responses to common environmental allergens. *Allergy* 2011;66:1122–3.

- Kuijk LM, Klaver EJ, Kooij G, ym. Soluble helminth products suppress clinical signs in murine experimental autoimmune encephalomyelitis and differentially modulate human dendritic cell activation. *Mol Immunol* 2012;51:210–8.
- Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:514–23.
- Lynch NR, Medouze L, Di Prisco-Fuenmayor MC, Verde O, Lopez RI, Malave C. Incidence of atopic disease in a tropical environment: partial independence from intestinal helminthiasis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:229–33.
- Mansfield LS, Gauthier DT, Abner SR, Jones KM, Wilder SR, Urban JF. Enhancement of disease and pathology by synergy of *Trichuris suis* and *Campylobacter jejuni* in the colon of immunologically naive swine. *Am J Trop Med Hyg* 2003;68:70–80.
- Melendez AJ, Harnett MM, Pushparaj PN, ym. Inhibition of Fc epsilon RI-mediated mast cell responses by ES-62, a product of parasitic filarial nematodes. *Nat Med* 2007;13:1375–81.
- Meri S. Lapamato – uhanalainen kansallisparsiittimme? *Duodecim* 2012;128:1318–20.
- Molehin AJ, Gobert GN, McManus DP. Serine protease inhibitors of parasitic helminths. *Parasitology* 2012;139:681–95.
- Niemi M, Jylhä S, Laukkanen ML, ym. Molecular interactions between a recombinant IgE antibody and the beta-lactoglobulin allergen. *Structure* 2007;15:1413–21.
- Pinelli E, Brandes S, Dormans J, Gremmer E, van Loveren H. Infection with the roundworm *Toxocara canis* leads to exacerbation of experimental allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 2008;38:649–58.
- Renz H, Brandtzaeg P, Hornef M. The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation. *Nat Rev Immunol* 2012;12:9–23.
- Siikamäki H, Kyrönseppä H, Jokiranta S. Suoliston parasiitti-infektiot. *Duodecim* 2002;118:1235–47.
- Summers RW, Elliott DE, Qadir K, Urban JF, Jr., Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2034–41.
- Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Jr., Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut* 2005(b);54:87–90.
- Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Jr., Thompson RA, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005(a);128:825–32.
- Wang LJ, Shi HN. Helminth infections and intestinal inflammation. *World J Gastroenterol* 2008;14:5125–32.
- Wolff MJ, Broadhurst MJ, Loke P. Helminthic therapy: improving mucosal barrier function. *Trends Parasitol* 2012;28:187–94.
- Yazdanbakhsh M, Wahyuni S. The role of helminth infections in protection from atopic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:386–91.