الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire

Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Docteur
en
Médecine vétérinaire

Etude bibliographique sur l'effet immunosuppresseur et thérapeutique des helminthes

Présenté par :
Ait Kaci Mohand Ameziane

Soutenu publiquement, le 12 juillet 2023 devant le jury :

Mr KHELEF D.	Pr. (ENSV)	Président
Mr GOUCEM R.	MAA (ENSV)	Examinateur
Mr BAROUDI D.	MCA (ENSV)	Promoteur

Dédicace

Je tiens à dédier ce travail à mes parents pour leur soutien constant et indéfectible, leur amour et leurs encouragements, qu'Allah vous préserve.

Remerciements

Grâce à Allah, tout puissant et miséricordieux, nous avons pu mener ce modeste travail à terme.
Nous tenons à remercier plus particulièrement :

Docteur BAROUDI Djamel, Maître de conférences à l'ENSV en parasitologie et pathologie des ruminants qui a accepté de nous encadrer.

Je tiens à remercier l'ensemble des membres du jury pour avoir accepté d'examiner ce modeste travail et de nous honorer de leur présence:
Professeur KHELEF et docteur GOUCEM.

Je remercie également tous ceux qui, de près ou de loin, m'ont aidé durant mes études d'une quelconque manière, qu'ils soient amis, membres de ma famille ou enseignants à l'ENSV.

Table des matières

Introduction 1
1 Généralités sur les helminthes 2
1.1.1 Plathelminthes : 2
1.1.2 Les trématodes : 2
1.1.3 Les cestodes : 3
1.1.4 Les nématodes : 4
1.1.5 Adenophorea : 4
1.1.6 Secernentea : 5
2 Stratégies d'évasion au système immunitaire : 5
3 Immunomodulation via Lymphocytes T régulateurs : 7
3.1 Introduction : 7
3.2 Origine : 7
3.3 Types de Lymphocytes T régulateurs : 7
3.3.1 Natural Treg cells (nTreg cells) : 8
3.3.2 Induced Treg cells (iTreg cells) : 9
3.4 Fonctions et interactions des Treg : 10
3.4.1 Interaction entre les cellules T régulatrices (Tregs) et les cellules dendritiques (DCs) : 10
3.4.2 Interaction des cellules T régulatrices (Tregs) avec les cellules T effectrices (Teffs) : 10
3.4.3 Interaction entre les cellules T régulatrices (Tregs) et les cellules de lignée B : 10
3.4.4 Interaction entre les cellules T régulatrices (Tregs) et les cellules tueuses naturelles (NK) : 11
3.4.5 Interaction entre les cellules T regulatrices et les cellules suppressives dérivées de la myéloïde (MDSCs) 12
3.5 Interactions entre les helminthes et les Lymphocytes T régulateurs : 12
3.5.1 Induction de la différenciation des cellules T régulatrices : 12
3.5.2 Modulation de la fonction des Tregs : 14
3.5.3 Activation des Tregs par des molécules dérivées de l'hôte : 14
3.5.4 Modulation de la migration des Tregs : 14
3.5.5 Modulation de la plasticité des Tregs : 15
3.6 Répression de l'activation des cellules T effectrices : 15
3.7 Quelques molécules d'origine helminthique présentant un intérêt thérapeutique grâce à leurs interactions avec les Tregs : 16
4 Immunomodulation via macrophages activés de manière alternative ou AAMs : 16
4.1 Introduction : 16
4.2 Origine : 16
4.3 Fonctions des AAM : 18
4.3.1 La réparation et le remodelage tissulaire : 18
4.3.2 Effet anti-inflammatoire : 19
4.3.3 Phagocytose et élimination des débris cellulaires : 19
4.3.4 Modulation de la réponse immunitaire : 20
4.4 Interactions entre les AAMs et les helminthes : 20
4.4.1 Interaction à travers la sécrétion de molécules immunomodulatrices a action directe : 20
4.4.2 Interaction à travers l'Arginase : 21
4.4.3 Interaction à travers l'oxyde nitrique NO : 21
4.4.4 Interaction à travers le facteur de croissance transformant bêta (TGF-β) : 22
4.4.5 Molécules à intérêt thérapeutique en polarisant les AAMs durant les interactions avec les helminthes : 23
Conclusion : 24
Bibliographie : 27

Liste des tableaux

Figure 1 Classification des helminthes selon leur morphologie 2
Figure 2 Cycle parasitaire de Fasciola spp...... 3
Figure 3 Cycle parasitaire de Taenia saginata..... 4
Figure 4 Voies de signalisation des Treg 8
Figure 5 Mécanismes d'induction des iTreg dans le microenvironnement tumoral (TME) 9
Figure 6 Plan des voies de différenciation et des destinées potentielles de polarisation des macrophages de souris naturellement présents et générés in vitro..... 18

Liste des abréviations

Treg: T regulatory lymphocytes
AAM: alternatively activated macrophages
TGF-β: transforming growth factor beta
Foxp3: forkhead box P3
iTreg: nduced regulatory T cells
nTreg: Natural regulatory T cells
Th1: T helper cells 1
Th2: T helper cells 2
Th17: T helper cells 17
DCs: Dendritic cells
MDSCs: Myeloid derived suppressor cells
Teff: T effector cells
NK: Natural killer cells

Résumé

L'ère moderne post-industrialisation a vu une augmentation drastique des cas de pathologies auto-immunes dont bon nombre ne disposent pas de traitement adéquat. La présente étude s'intéresse à l'hypothèse hygiéniste, et plus particulièrement à celle concernant les helminthes ainsi que leur effet immunosuppresseur et modulateur de l'immunité.

Pour cela, une synthèse bibliographique est effectuée, abordant les fonctions physiologiques des lymphocytes T régulateurs qui maintiennent l'homéostasie immunitaire, ainsi que leur origine et leurs interactions avec les helminthes qui présentent un potentiel thérapeutique.

Le cas des macrophages activés de manière alternative est également abordé, en citant leurs fonctions physiologiques de modulation immunitaire et de régénération tissulaire, leur origine et leurs interactions avec les helminthes, en citant certaines molécules à potentiel thérapeutique secrétées par ces derniers.

D'après cette étude, les helminthes présentent un potentiel thérapeutique non négligeable. Il est cependant nécessaire d'améliorer les techniques de recherche et de viser le développement de formes pharmaceutiques plus stables et simples à administrer plutôt que les infections vivantes car ces dernières présentent plusieurs inconvénients.

Mots-clés: Thérapie helminthique, macrophages alternativement activés, cellules T régulatrices, immunosuppression helminthique.

Summary

The modern post-industrial era has seen a drastic increase in cases of autoimmune pathologies, many of which have no adequate treatment. This paper focuses on the hygienic hypothesis, and more specifically on helminths and their immunosuppressive and immunity-modulating effects.

To this end, a literature review is carried out, covering the physiological functions of regulatory T cells in maintaining immune homeostasis, as well as their origin and interactions with helminths, which have therapeutic potential.

The case of alternatively activated macrophages is also discussed, citing their physiological functions of immune modulation and tissue regeneration, their origin and interactions with helminths, citing some molecules with therapeutic potential secreted by the latter.

According to this study, helminths have considerable therapeutic potential. However, there is a need to improve research techniques and aim for the development of more stable, easy-to-administer pharmaceutical forms rather than live infections, which have a number of drawbacks.

Key-words Helminth therapy, alternatively activated macrophages, regulatory T cells, helminth immunosuppression.

خلاصة

العصر الحديث بعد الصناعة شهد زيادة كبيرة في حالات الأمراض المناعية الذاتية التي ليس لديها علاجات مناسبة. سنركز على الفرضية النظافية وبالأخص على تلك المتعلقة بالديدان الطفيلية وتأثيرها المثبط للجهاز المناعي وتنظيمه.

لهذا الغرض، أجرينا مراجعة شاملة للمصادر حيث سنتناول الوظائف الفسيولوجية للخلايا اللمفاوية المنظمة (T) التي تحافظ على التوازن المناعي ومصدرها ثم تفاعلها مع الديدان الطفيلية التي تظهر إمكانات علاجية من خلال ذكر بعض الجزيئات المدروسة.

سنتطرق أيضًا إلى حالة الماكروفاج المُنشَّطة بشكل بديل عن طريق ذكر وظائفها الفسيولوجية لتنظيم المناعة وتجديد الأنسجة ومصدرها وتفاعلها مع الديدان الطفيلية عن طريق ذكر بعض الجزيئات المفرزة التي لها إمكانية علاجية.

بناءً على هذه الدراسة، نستنتج أن الديدان الطفيلية تمتلك إمكانات علاجية هامة ولكنه من الضروري تحسين تقنيات البحث والسعي نحو تطوير أشكال صيدلانية أكثر استقرارًا وسهولة في الإعطاء بدلاً من العدوى الحية بسبب مجموعة من السلبيات.

الكلمات الرئيسية: العلاج الديداني، الخلايا النمطية المنشطة بديلاً، الخلايا النمطية التنظيمية، تعديل المناعة بواسطة الديدان، تثبيط المناعة بواسطة الديدان، تعديل المناعة بواسطة الخلايا النمطية المنشطة بديلاً، تعديل المناعة بواسطة الخلايا النمطية التنظيمية

Introduction

De plus en plus de personnes à travers le monde souffrent de diverses pathologies auto-immunes qui sont le résultat d'un dysfonctionnement où le système immunitaire s'attaque aux constituants de l'organisme, et les cas ne cessent d'augmenter d'une manière globale.

La majorité des chercheurs pointent du doigt notre mode de vie moderne et plus spécifiquement l'ère post-industrialisation lorsque le monde a connu de grands changements tels que :

- Une augmentation drastique du taux de polluants dans l'air (gaz et particules) (Franklin, Brook, and Pope, 2015) l'eau (micro plastiques) (Qadri et Faiq, 2020) et le sol (métaux lourds) qui se retrouvent tôt ou tard dans notre organisme par voie alimentaire, respiratoire ou autre à travers l'environnement.
- Un changement radical concernant les habitudes alimentaires des populations qui consomment de plus en plus d'aliments transformés, pauvres en fibres et oligoéléments, tout en ayant un pH acide par rapport aux aliments consommés auparavant ce qui peut causer un déséquilibre du microbiome intestinal (Abu Mweis and Jones 2009).
- Sans parler de nombreux autres facteurs tels que le mode de vie stressant, manque de sommeil, obésité, etc. et l'hypothèse hygiéniste que nous allons aborder.

Tous ces facteurs sont susceptibles de favoriser l'apparition de diverses maladies auto immunes comme le diabète de type 1, la sclérose en plaque, la maladie de Crohn, l'arthrite rhumatoïde, l'asthme, divers eczémas et allergies, etc. pour n'en citer que quelques-unes parmi des centaines d'autres.

Des scientifiques à travers le monde entier sont donc en train de chercher une manière d'endiguer cette pandémie mondiale de maladies auto immunes par divers moyens, nous allons nous intéresser à l'hypothèse hygiéniste et plus particulièrement celle qui concerne les helminthes

De nombreuses études tendent à prouver que plusieurs espèces d'helminthes diminueraient le taux d'apparition de troubles auto-immunitaires en cas d'infection par rapport aux populations non infectées et qui ont une capacité d'immunomodulation très intéressante d'un point de vue thérapeutique et de recherche (Smallwood *et al.*, 2017).

Nous allons effectuer une étude bibliographique concernant quelques composants du système immunitaire et leurs interaction avec différentes espèces d'helminthes ainsi que leurs produits de sécrétion pour mieux comprendre l'intérêt de ces derniers et vérifier leur potentiel thérapeutique.

1 Généralités sur les helminthes

Les helminthes sont un groupe polyphylétique désignant d'une manière générale les vers parasites appartenant au phylum des plathelminthes (également polyphylétique) ou des nématodes ce qui fait que malgré leur classification ces vers sont extrêmement différents des uns des autres d'un point de vue anatomique mais également en terme de cycle de vie (Castro, 2011 ; Cox, 2015).

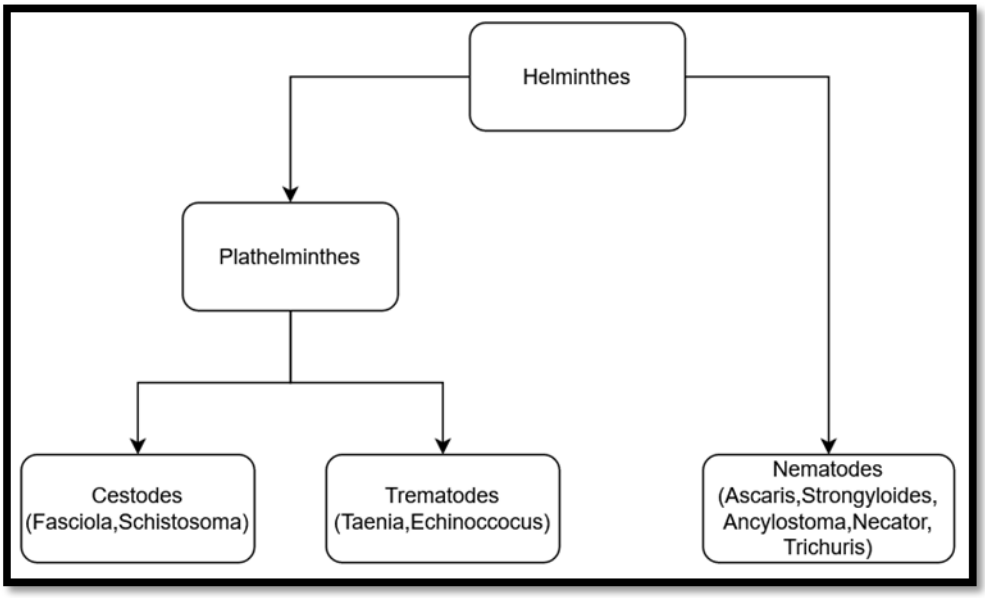

Figure 1 Classification des helminthes selon leur morphologie

1.1.1 Plathelminthes

Ce groupe polyphylétique comporte des vers définis comme étant plats, fins et des fois de forme ovale, ils ne possèdent pas d'appareil circulatoire ou respiratoire a proprement dit et ont une morphologie simple.

Ils peuvent être trouvés dans différents environnements dont l'eau douce, l'eau de mer ou le sol, et peuvent être hors de leur hôte selon l'espèce et son cycle parasitaire.

Ils sont subdivisés en 2 groupes :

1.1.2 Trématodes

Ce sont des vers qui parasitent une grande variété d'organes et de tissus comme le foie, les poumons et les vaisseaux sanguins.

Leurs cycles de vie sont extrêmement complexes et varient d'une espèce à une autre et peuvent inclure un ou plusieurs hôtes intermédiaires souvent représentés par des gastéropodes mais qui peuvent également être des insectes aquatiques ou des poissons selon l'espèce.

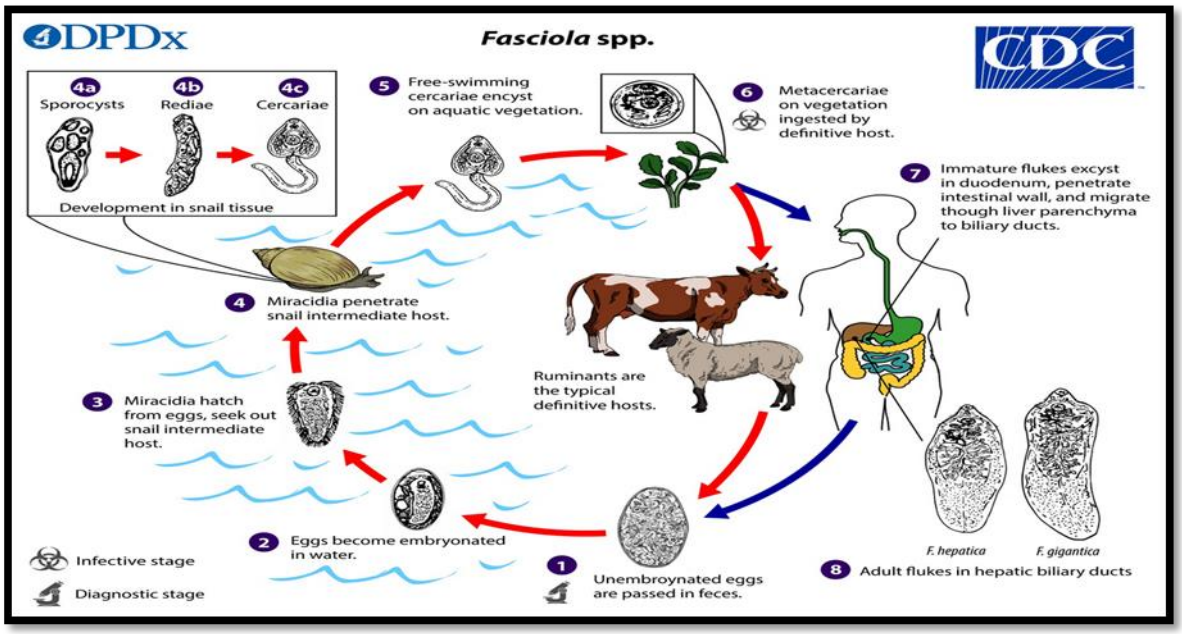

Figure 2 Cycle parasitaire de *Fasciola* spp. ("CDC - DPDx - Fascioliasis" 2019).

Les trématodes possèdent un système digestif rudimentaire et absorbent les nutriments dont ils ont besoin directement à travers leurs parois externes.
Fasciola Hepatica s'attache à son hôte grâce à deux ventouses, une buccale et une ventrale, elle est hématophage.

1.1.3 Cestodes

Ces parasites sont allongés en forme de ruban et segmentés en plusieurs compartiments de nombre variable selon l'espèce, ces segments sont appelés proglottis et contiennent un appareil reproducteur complet pouvant produire des milliers d'œufs.
Ils résident essentiellement au niveau du tube digestif quand ils atteignent leur stade adulte et se fixent à la paroi intestinale grâce à un scolex possédant des ventouses et pouvant être crochu ou non selon l'espèce et ils se nourrissent par perméabilité grâce à leur paroi externe de manière similaire aux trématodes car leur morphologie est rudimentaire comme ces derniers.
Leurs cycles de vie comprennent généralement un hôte intermédiaire et un hôte définitif.
Les œufs excrétés par l'hôte définitif sont ingérés par l'hôte intermédiaire, ces derniers vont éclore et migrer pour former des kystes musculaires qui seront à leur tour ingérés par l'hôte définitif pour donner naissance à des vers adultes au niveau du tube digestif.

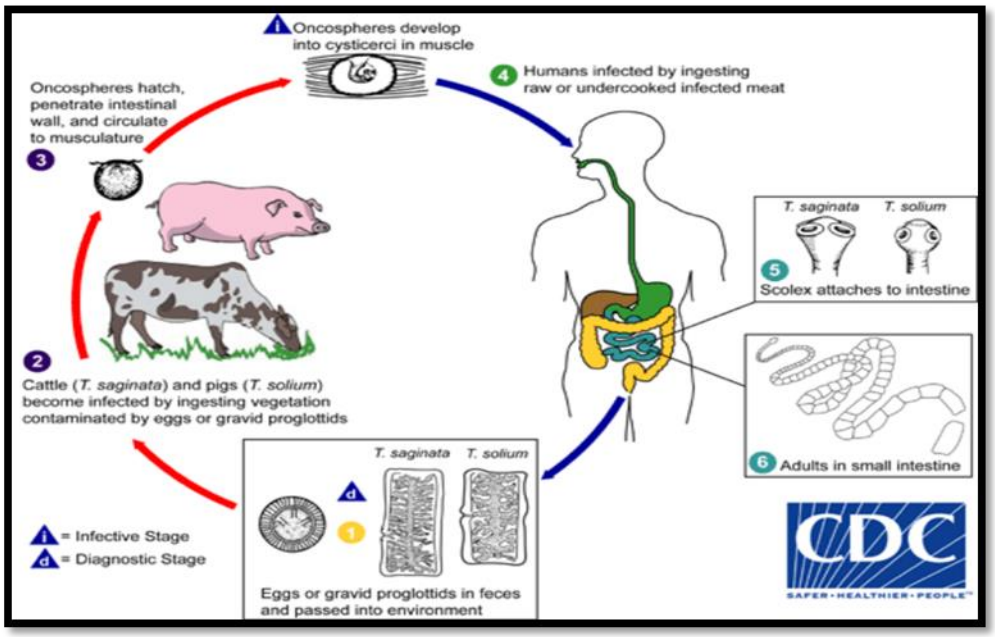

Figure 3 Cycle parasitaire de *Taenia saginata* (CDC - DPDx - *Taeniasis*, 2019)

1.1.4 Nématodes

Ces vers sont ubiquitaires et présents partout à travers le monde, ils peuvent survivre dans une grande variété d'environnements qu'ils soient aquatiques ou terrestres.

Un grand nombre d'espèces sont non parasitaires et sont considérées comme nuisibles dans le domaine de l'agriculture.

Ils sont caractérisés par un corps long, cylindrique et non segmenté contrairement aux cestodes, leur corps est couvert d'une cuticule qui est remplacée périodiquement à chaque mue.

Leur morphologie bien que rudimentaire comporte un tube digestif complet avec un deux orifices faisant office de cavité buccale et d'anus, les systèmes respiratoires et vasculaires sont absents.

Les nématodes sont subdivisés en deux groupes majeurs selon leur morphologie et leur comportement.

1.1.5 *Adenophorea*

Ce groupe de nématodes est caractérisé par l'absence d'un pharynx et la présence d'un œsophage comportant une musculature servant à ingérer les aliments, ils sont subdivisés en deux différentes sous classes à savoir :

- *Enoplia* : cette sous classe possède une cavité buccale particulièrement développée et un œsophage relativement court, ils présentent également des structures en forme de dents appelées odontostyles qu'ils utilisent pour maintenir les particules d'aliments dont ils se nourrissent, de nombreuses espèces sont non parasitaires et vivent dans des milieux aquatiques ou terrestres.
- *Chromadoria* : Les membres de cette sous classe possèdent un œsophage plus complexe contenant des structures spécialisées appelés stomas qu'ils utilisent pour capturer et ingérer leurs aliments. Ce groupe contient de nombreuses espèces nuisibles pour les cultures.

1.1.6 *Secernentea*

Cette classe est caractérisée par la présence d'un pharynx sous forme de tube musculaire servant à ingérer les aliments, la majorité des espèces parasitaires auxquelles nous allons nous intéresser sont incluses dans ce groupe qui est subdivisé en 3 sous classes :

- *Rhabditia* : les membres de cette sous classe possèdent un pharynx rudimentaire et un œsophage court, certaines espèces sont parasitaires et d'autres non.
- *Spiruria* : leur morphologie est plus complexe contrairement au groupe si dessus, en effet ils possèdent un pharynx plus élaboré et un œsophage plus allongé, de nombreuses espèces sont considérées comme agents causaux de parasitoses majeures chez l'homme tel que l'éléphantiasis et la cécité des rivières aussi appelée onchocercose.
- *Diplogasteria* : Cette sous classe mineure et peu étudiée est souvent considérée comme faisant partie de Rhabditia, Les membres de ce groupe présentent des particularités reproductives remarquables leur permettant de s'auto fertiliser et de produire des gamètes male et femelles à la fois, certaines espèces sont parasitaires et d'autres non.

En conclusion, les helminthes présentent des morphologies et des cycles de vie très variées selon leur phylums et ils peuvent être parasites ou non.

Ce qui va nous intéresser est le fait que les espèces parasites arrivent à échapper au système immunitaire dans de nombreux tissus et organes peu à travers différents phylums et pour des périodes plus ou moins prolongées ce qui présente une piste quant à leur effet immuno-modulateur et immunosuppresseur.

Nous allons maintenant nous intéresser à la capacité des helminthes à maintenir des infections chroniques en manipulant la réponse immunitaire de leur hôte.

2 Stratégies d'évasion au système immunitaire

Les helminthes ont développé toute une gamme de stratégies pour établir et maintenir des infections chroniques chez leurs hôtes et ce à travers de nombreux mécanismes que nous allons aborder dans cette partie :

- **Induction de réponses immunitaires régulatrices :** Les helminthes peuvent induire la production de cellules immunitaires régulatrices, telles que les cellules T régulatrices, qui suppriment les réponses immunitaires excessives et favorisent la tolérance aux parasites. Les helminthes produisent une variété de molécules qui induisent des réponses immunitaires régulatrices, incluant les antigènes glycanes, les produits d'excrétion-sécrétion et les antigènes du ver (Z. Wang *et al.,* 2020 ; Logan *et al.,* 2018 ; White, McManus, and Maizels 2020).
- **Inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires :** Les helminthes peuvent supprimer la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF-α), par des cellules immunitaires telles que les macrophages et les cellules dendritiques (Zakeri *et al.,* 2022 ; Camaya *et al.,* 2021).
- **Altération de la présentation des antigènes :** Les helminthes peuvent altérer la façon dont les cellules immunitaires présentent les antigènes à d'autres cellules immunitaires, résultant en une réponse immunitaire réduite. Cela peut se produire par la production de molécules qui interfèrent avec la présentation des antigènes, telles que les protéases dérivées des helminthes et les antigènes glycanes (Bunte *et al.,* 2022 ; Tundup, Srivastava and Harn, 2012 ; Molehin *et al.,* 2012).

- **Modulation des voies de signalisation des cellules hôtes :** Les helminthes peuvent interférer avec les voies de signalisation des cellules hôtes qui sont impliquées dans l'activation immunitaire, telles que les voies NF-κB (nuclear factor-kappa B) et MAPK (mitogen activated protein kinase). Les molécules dérivées des helminthes telles que les phosphatases et les protéases peuvent inhiber ces voies, résultant en une réponse immunitaire réduite (Blank and Shoenfeld 2019 ; Harnett and Harnett 2010 ; Thomas *et al.,* 2005 ; Bąska and Norbury 2022 ; Callejas *et al.,* 2019).
- **Activation de macrophages alternativement activés (AAM) :** Les AAM sont un type de cellule immunitaire impliqué dans la réparation tissulaire et la régulation immunitaire. Des molécules dérivées d'helminthes telles que le produit sécrété ES-62 d'*Acanthocheilonema viteae* sont sujets d'études car ils peuvent induire une différenciation des AAM et supprimer l'inflammation dans des modèles animaux d'arthrite et d'asthme (Al-Riyami and Harnett 2012 ; Al-Riyami *et al.,* 2013 ; Aprahamian *et al.,* 2015 ; North *et al.,* 2019 ; Pineda *et al.,* 2014).
- **Modulation de la fonction des cellules dendritiques :** Les cellules dendritiques sont un type de cellule immunitaire qui joue un rôle crucial dans l'initiation et la régulation des réponses immunitaires. Des molécules dérivées d'helminthes telles que des produits excréteurs-sécréteurs de *H. polygyrus* et des produits de *Fasciola hepatica* ont peuvent selon certaines études moduler la fonction des cellules dendritiques, entraînant une suppression des réponses pro-inflammatoires (Maruszewska-Cheruiyot *et al.,* 2019 ; Dayer 2011 ; Blum *et al.,* 2012 ; Ryan *et al.,* 2020 ; Khan *et al.,* 2020 ; Corral-Ruiz and Sánchez-Torres 2020 ; de la Torre-Escudero *et al.,* 2019).
- **Modulation du métabolisme lipidique de l'hôte :** Les infections par des helminthes ont été associées à des altérations du métabolisme lipidique de l'hôte, ce qui pourrait contribuer aux effets immuno-modulateurs de ces parasites. Des molécules dérivées d'helminthes S. mansoni peuvent moduler le métabolisme lipidique de l'hôte en induisant l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme des acides gras et en inhibant la synthèse du cholestérol (Schramm and Haas 2010 ; van der Zande *et al.,* 2021 ; Doenhoff *et al.,* 2002 ; Goncalves-Silva *et al.,* 2022 ; Hehr *et al.,* 2021).
- **Migration et localisation :** Les helminthes peuvent migrer à travers le corps de l'hôte pour éviter qu'ils ne soient détectés par le système immunitaire. Certains vers peuvent se déplacer vers des sites dans l'hôte où la réponse immunitaire est plus faible ou où ils sont moins susceptibles d'être détectés, tels que le système nerveux central ou les tissus a privilège immun (Castro 2011).
- **Barrières physiques :** Les helminthes peuvent se protéger physiquement de la réponse immunitaire de l'hôte en formant des barrières ou en modifiant leur surface corporelle. Par exemple, certains helminthes ont une cuticule externe épaisse qui est difficile à pénétrer pour les cellules immunitaires de l'hôte, tandis que d'autres peuvent sécréter une substance gélatineuse qui recouvre leur surface corporelle et inhibe la fonction des cellules immunitaires de l'hôte (Hayunga 1991).

Nous allons plus particulièrement nous intéresser aux Lymphocytes T régulateurs ainsi qu'aux macrophages activés alternativement et expliquer leurs fonctions physiologiques au sein de l'organisme ainsi que leurs interactions avec les helminthes selon plusieurs études.

3 Immunomodulation via Lymphocytes T régulateurs

3.1 Introduction

Les lymphocytes T régulateurs ou Treg sont définis comme étant une sous population de lymphocytes T CD4+ et jouant un rôle majeur dans la modulation de la réponse immunitaire grâce à leur action sur la tolérance de l'organisme au soi et à leur action immunosuppressive contribuant à l'homéostasie immunitaire (Sakaguchi *et al.*, 2008).

Il y a corrélation entre la présence d'anomalies fonctionnelles des T reg , de leur absence ou de leur manque avec l'occurrence de différentes pathologies (Logan *et al.*, 2018) notamment auto-immunitaires (Sorci, Cornet, and Faivre 2013).

3.2 Origine

Les lymphocytes T dérivent d'une lignée de progéniteurs lymphoïdes au niveau de la moelle osseuse qui migrent ensuite vers le thymus à travers différentes voies à savoir :

- La voie indépendante du système vasculaire qui précède la vascularisation du thymus au stade fœtal (C. Liu *et al.*, 2005) (Haynes and Heinly 1995).
- La voie dépendante du système vasculaire qui se produit dans le stade final de l'embryogenèse et après la naissance après la vascularisation du thymus (Lind *et al.*, 2001).

Et ce pour subir une différenciation plus poussée en différentes sous populations de lymphocytes T ayant chacune un rôle diffèrent pour maintenir l'homéostasie immunitaire (Juelke and Romagnani 2016), ces populations sont :

- Les lymphocytes T auxiliaires aussi appelés T helper portant le marqueur CD4 a leur surface et jouant le rôle d'intermédiaire dans la réponse immunitaire en recrutant d'autres types cellulaires (Zhu 2018).
- Les lymphocytes T cytotoxiques aussi appelés T killer exprimant le marquer CD8 et jouant un rôle dans l'immunité cellulaire (Tupin, Kinjo, and Kronenberg 2007).
- Les lymphocytes NKT exprimant un marqueur CD3 et jouant également un rôle dans l'immunité cellulaire mais contrairement aux autres sous populations elles jouent également un rôle dans l'immunité adaptative (Godfrey *et al.*, 2000).
- Les Lymphocytes T gamma delta (γδ) non conventionnels ayant un récepteur TCR diffèrent des sous populations
- Les lymphocytes MAIT ou mucosal associated invariant T cells exprimant un marqueur CD3 et un TCR semi-invariant.
- Les Lymphocytes T régulateurs ou Treg auxquels nous allons nous particulièrement nous intéresser car ils sont d'une importance capitale au bon fonctionnement du système immunitaire et la cible de nombreuses molécules secrétées par les helminthes, ce type cellulaire exprime principalement le facteur de transcription Foxp3 (Forkhead box P3) qui est essentiel à l'apparition de la fonction régulatrice des lymphocytes présentant les protéines de surface CD25 et CD4 mais aussi (CTLA-4) cytotoxic T-lymphocyte-associated protein, (ICOS) inducible T-cell co-stimulator et (TIGIT) T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains (White, McManus, and Maizels 2020).

3.3 Types de Lymphocytes T régulateurs

Les T reg sont subdivisés en plusieurs populations distinctes les unes des autres de par leurs marqueurs mais également leurs origines et leur localisation au niveau des tissus et des organes,

nous allons nous intéresser à deux de ces populations que nous jugeons importantes bien que d'autres existent.

3.3.1 Natural Treg cells (nTreg cells)

Ces cellules sont produites au niveau du Thymus et expriment le facteur de transcription Foxp3 et représentent la majorité des Treg, elles jouent un rôle crucial dans l'immunité en maintenant la tolérance périphérique.

La différenciation des nTregs commence d'abord par l'expression du facteur de transcription Foxp3 nécessaire au développement des Tregs et à leur fonction de la part de thymocytes double positifs CD4+ et CD8+ (Liston and Rudensky 2007).

Il s'ensuit une sélection positive au niveau de la section médullaire du thymus ou les Treg doivent reconnaitre les antigènes présentés par le complexe majeur d'histocompatibilité a la surface des cellules épithéliales thymiques ou TECs, les T regs ayant une basse a moyenne affinité avec les antigènes du soi sont sélectionnés positivement tandis que celles qui ont une grande affinité sont éliminées (Hsieh, Lee, and Lio 2012).

Enfin vient l'étape de la maturation ou les Tregs quittent la médullaire du thymus et migrent vers son cortex afin de subir plusieurs changements ou ils acquièrent leur phénotype spécifique et leur activité fonctionnelle avec l'expression de Foxp3, CD25 et CTLA-4.

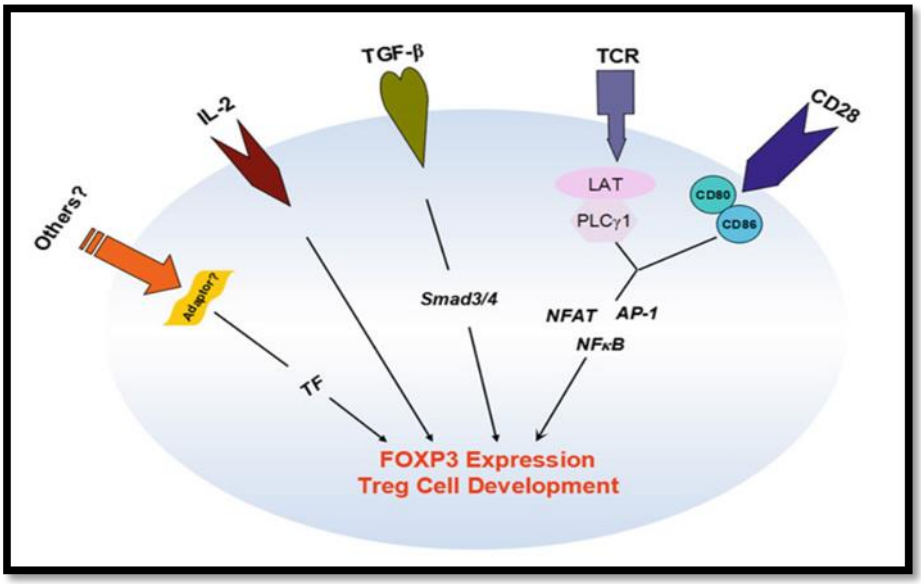

Figure 4 Voies de signalisation des Treg (Piccioni *et al.*, 2014)

Les voies de signalisation impliquées dans le développement des cellules Treg. La stimulation des récepteurs TCR et CD28 est essentielle au développement des cellules Treg. La signalisation du TGF-β est nécessaire à l'induction de FOXP3 et à la différenciation des iTreg. La voie de l'IL-2 est critique pour le développement des nTreg et des iTreg. D'autres voies de signalisation importantes peuvent également contribuer à stabiliser l'expression de FOXP3 et promouvoir le développement des cellules Treg. Les adaptateurs clés et les facteurs de transcription (TF) sont indispensables dans le processus de développement des cellules Treg (Piccioni *et al.*, 2014).

3.3.2 Induced Treg cells (iTreg cells)

Ce type de T reg représente une sous population distincte qui se forme sous différentes conditions et diffère des nTregs en plusieurs points :

- **Origine :** la ou les nTregs se développent au niveau du thymus a travers une sélection, les iTregs eux, se forment au niveau des tissus périphériques à partir de lymphocytes T conventionnels CD4+ en réponse à un changement tel qu'une inflammation chronique ou une exposition a des antigènes (Kanamori *et al.,* 2016).
- **Signaux d'activation :** les nTregs sont activés au niveau du thymus par les antigènes du soi et maintiennent leur activité grâce a un phénomène contact-dépendant et a médiation cytokine dépendante, en contraste, les iTregs sont activés par des antigènes environnementaux et nécessitent des cytokines spécifiques tel que TGF-β et l'interleukine 2 ou IL-2 afin de se différencier et d'acquérir leur fonction (Paluskievicz *et al.,* 2019 ; Francisco *et al.,* 2009).
- **Localisation Tissulaire :** Les iTregs sont essentiellement présent au niveau des tissus périphériques et on des fonctions spécifiques au type de tissu ou ils résident contrairement au nTregs qui sont présent au niveau des tissus lymphoïdes et non lymphoïdes pour maintenir la tolérance périphérique (Amsen *et al.,* 2018).
- **Phénotype :** les iTregs présentent un phénotype fluctuant et instable, ils peuvent également perdre leur fonction immunosuppressive en absence de TGF-β ou d'autres cytokines essentielles à leur signalement, les nTregs eux présentent un phénotype stable avec expression de Foxp3 (Chen *et al.,* 2011 ; Komatsu *et al.,* 2009 ; Sakaguchi *et al.,* 2013).

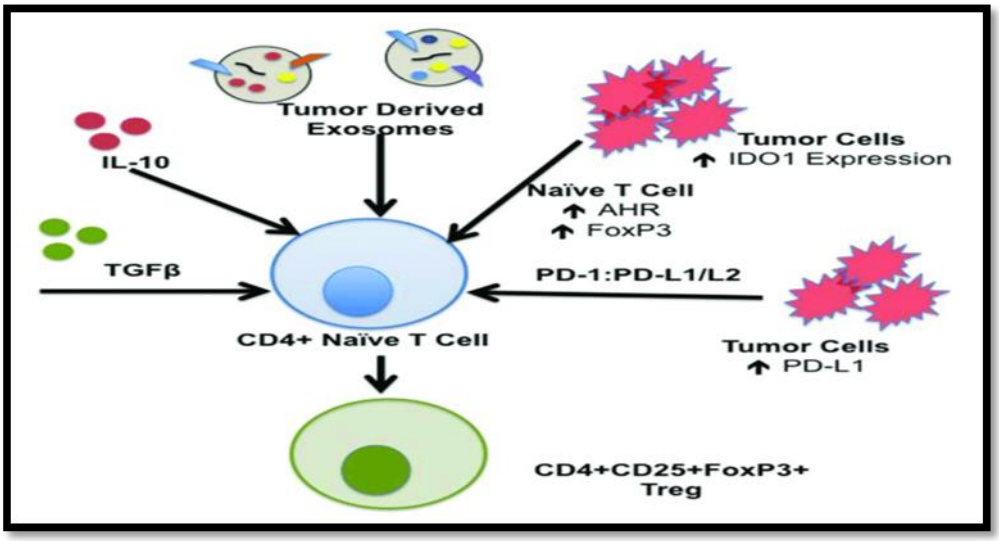

Figure 5 Mécanismes d'induction des iTreg dans le microenvironnement tumoral (TME)
(Paluskievicz *et al.,* 2019)

Les iTreg sont dérivés de lymphocytes T CD4+ naïfs après exposition à un milieu de cytokines spécifiques. Les constituants du TME sont capables de produire plusieurs facteurs qui forment les iTreg, favorisant ainsi l'immunosuppression et l'inhibition de la réponse immunitaire anti-tumorale. Les facteurs spécifiques qui induisent la formation d'iTreg comprennent TGFβ et IL-10 ; les transcrits de TGFβ et d'IL-10 ont été isolés à partir de sous-types de tumeurs, y compris l'ovaire, le sein, le rein, le poumon et le carcinome épidermoïde. Les exosomes dérivés de la tumeur contiennent de l'IL-10, du TGF-β et du ligand Fas capables de générer des iTreg. IDO1

est exprimé de manière ubiquitaire par les composants du TME, y compris les cellules tumorales, les cellules stromales, les cellules dendritiques et les MDSC, qui favorisent l'induction des iTreg. La liaison de PD-L1/L2 dérivé de la tumeur aux PD-1 des lymphocytes T est impliquée dans le développement, le maintien et la fonction suppressive des iTreg par la stabilisation de l'expression de FoxP3 (Paluskievicz *et al.*, 2019).

En somme, les iTregs assument une fonction plus spécifique à un tissu donné et possèdent une activité limitée par leur environnement, ils peuvent également perdre leur fonctions selon ce dernier et la présence de TGF-β qui est un médiateur important pour leur activation qui va tout particulièrement nous intéresser car les helminthes en font usage durant leurs infections afin de survivre au système immunitaire.

3.4 Fonctions et interactions des Treg

3.4.1 Interaction entre les cellules T régulatrices (Tregs) et les cellules dendritiques (DCs)

Les DCs sont des cellules présentatrices d'antigène qui jouent un rôle crucial dans l'initiation et la modulation des réponses immunitaires. Les Tregs peuvent interagir avec les DCs de différentes manières pour moduler leur fonction et prévenir une réponse immunitaire excessive.

Tout d'abord, les Tregs peuvent supprimer directement l'activation et la maturation des DCs en inhibant l'expression de molécules co-stimulatrices telles que CD80 et CD86 (Zheng *et al.*, 2004 ; Onishi *et al.*, 2008).

Les Tregs peuvent également moduler la fonction des DCs de manière indirecte en produisant des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 et le TGF-β. Ces cytokines peuvent altérer le microenvironnement cytokinique et inhiber l'activation des DCs selon plusieurs études (Piccioni *et al.*, 2014 ; Tzavlaki and Moustakas 2020 ; Baumgart *et al.*, 2006).

En outre, les Tregs peuvent inhiber l'interaction entre les DCs et les lymphocytes T effecteurs (Teffs) en bloquant la migration des DCs vers les zones T.

3.4.2 Interaction des cellules T régulatrices (Tregs) avec les cellules T effectrices (Teffs)

Les Tregs ont la capacité de supprimer directement la fonction des Teffs à travers plusieurs mécanismes, tels que le contact cellulaire et la sécrétion de cytokines inhibitrices comme l'IL-10 et le TGF-β. Les Tregs peuvent également inhiber indirectement la fonction des Teffs en les privant de cytokines et de nutriments essentiels nécessaires à leur survie et leur prolifération.

Plusieurs études ont montré que les Tregs régulent la fonction des Teffs en inhibant leur activation et leur différenciation. Les Tregs peuvent se lier directement aux Teffs et supprimer leur fonction à travers une interaction cellulaire de contact. Les Tregs peuvent également produire des cytokines inhibitrices qui régulent les fonctions des Teffs. Par exemple, l'IL-10 produite par les Tregs peut inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires par les Teffs, tandis que le TGF-β produit par les Tregs peut induire la différenciation des Teffs en Tregs (Davidson and Shevach 2011 ; Arce-Sillas *et al.*, 2016 ; Pedroza-Pacheco, Madrigal, and Saudemont 2013 ; Tzavlaki and Moustakas 2020).

3.4.3 Interaction entre les cellules T régulatrices (Tregs) et les cellules de lignée B

Les cellules T régulatrices (Tregs) interagissent avec les cellules B pour inhiber leur activation et la production d'anticorps. Les Tregs y parviennent en supprimant la fonction des cellules T folliculaires (Tfh), qui sont des cellules T CD4+ spécialisées qui fournissent une aide aux cellules B dans les centres germinatifs. Les Tregs peuvent également interagir directement avec les cellules B et inhiber leur fonction par contact cellulaire et la sécrétion de cytokines inhibitrices.

Au cours d'une réponse immunitaire, les cellules B rencontrent des antigènes et sont activées pour produire des anticorps qui peuvent neutraliser ou éliminer les pathogènes. L'activation des cellules B nécessite plusieurs signaux, notamment la présentation d'antigènes, l'aide des cellules T et la signalisation des cytokines. Les cellules Tfh jouent un rôle crucial en fournissant de l'aide aux cellules B en reconnaissant les antigènes présentés par les cellules B et en fournissant des signaux qui favorisent l'activation, la prolifération et la différenciation des cellules B.
Les Tregs peuvent supprimer la fonction des Tfh et ainsi inhiber l'activation des cellules B et la production d'anticorps. Les Tregs y parviennent en sécrétant des cytokines inhibitrices comme l'IL-10 et le TGF-β qui peuvent inhiber l'activation et la fonction des Tfh.
Les Tregs peuvent également interagir directement avec les cellules B et inhiber leur fonction par contact cellulaire en exprimant des récepteurs inhibiteurs comme CTLA-4 et PD-1 qui peuvent se lier à des ligands sur les cellules B et inhiber leur activation.
Un mécanisme implique l'expression de la protéine CTLA-4 (protéine associée aux lymphocytes T cytotoxiques) sur les Tregs, qui peut se lier à CD80 et CD86 sur les cellules Tfh et empêcher leur interaction avec CD28 sur les cellules B. Cela inhibe les signaux de co-stimulation nécessaires à l'activation et à la prolifération des cellules Tfh (Rosser, Blair, and Mauri 2014 ; Sage and Sharpe 2015).
Cet effet sur les cellules de lignée B est particulièrement intéressent afin de remédier aux pathologies ou elles sont impliquées, comme certains états inflammatoires avec présence d'auto anticorps qui bloquent la transmission nerveuse, déclenchent des voies de signalisation anormales qui entraînent une coagulation répandue dans les micro-vaisseaux sanguins, provoquent la destruction des cellules immunitaires, activent les neutrophiles et déclenchent des réponses hyper-inflammatoires.

3.4.4 Interaction entre cellules T régulatrices (Tregs) et cellules tueuses naturelles (NK)

Les cellules NK ou Natural Killer sont des cellules cytotoxiques du système immunitaire inné qui jouent un rôle important dans la défense contre les infections virales et tumorales.
Les Tregs peuvent inhiber l'activation et la cytotoxicité des cellules NK de plusieurs manières. Tout d'abord, les Tregs peuvent produire des cytokines inhibitrices telles que l'IL-10 et le TGF-β, qui peuvent bloquer la maturation et l'activation des cellules NK. De plus, les Tregs peuvent directement interagir avec les cellules NK et les empêcher de s'activer en se liant à des récepteurs inhibiteurs exprimés à la surface des cellules NK. Enfin, les Tregs peuvent également inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN-γ par les cellules NK (Godfrey *et al.*, 2000 ; Chen *et al.*, 2011 ; Zimmer, Andrès, and Hentges 2008 ; Venken *et al.*, 2008 ; Pedroza-Pacheco, Madrigal, and Saudemont 2013 ; 2013 ; Ghiringhelli *et al.*, 2006).
Ces mécanismes d'interaction entre les Tregs et les cellules NK contribuent à maintenir l'homéostasie immunitaire et à prévenir les dommages tissulaires causés par une réponse immunitaire excessive. Cependant, dans certaines pathologies, comme les cancers, une augmentation de la population de Tregs peut entraîner une inhibition excessive de la fonction des cellules NK, ce qui peut favoriser la progression tumorale.
Les Tregs peuvent donc réguler l'activation et la fonction des cellules NK par la production de cytokines inhibitrices, l'interaction directe avec les cellules NK et l'inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires. Cette interaction est importante pour maintenir l'homéostasie immunitaire, mais peut également jouer un rôle dans la progression de certaines maladies, notamment les cancers.

3.4.5 Interaction entre cellules T régulatrices et cellules suppressives dérivées de la myéloïde (MDSCs)

Dans le contexte du système immunitaire, les cellules suppressives dérivées de la myéloïde (MDSCs) sont une population hétérogène de cellules capables de supprimer les réponses immunitaires dans diverses conditions pathologiques, telles que le cancer, les infections chroniques et les maladies auto-immunes. Les MDSCs jouent un rôle critique dans la promotion de la tolérance immunitaire et la prévention des dommages tissulaires.

Les cellules régulatrices T (Tregs) peuvent interagir avec les MDSCs et inhiber leur activité.

Elles peuvent produire des cytokines inhibitrices, telles que l'interleukine-10 (IL-10) et le facteur de croissance transformant bêta (TGF-β), qui peuvent directement inhiber la fonction des MDSCs. Elles peuvent également priver les MDSCs de nutriments essentiels, tels que l'arginine et la cystéine, nécessaires à leur activité suppressive.

De plus, les Tregs peuvent inhiber le recrutement des MDSCs sur les sites inflammatoires en produisant des antagonistes des récepteurs de chimiokines et en inhibant l'expression de molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales.

L'interaction entre les Tregs et les MDSCs joue un rôle critique dans la promotion de la tolérance immunitaire et la prévention des dommages tissulaires dans diverses conditions pathologiques. Par exemple, dans certains cancers, les Tregs peuvent interagir avec les MDSCs pour inhiber la fonction des lymphocytes T effecteurs et favoriser la croissance tumorale. Dans les maladies auto-immunes, les Tregs peuvent interagir avec les MDSCs pour empêcher l'activation des lymphocytes T autoréactifs et prévenir les dommages tissulaires.

3.5 Interactions entre les helminthes et les Lymphocytes T régulateurs

Un des domaines les plus étudiés en terme d'interactions entre les helminthes et le système immunitaire concerne les lymphocytes T régulateurs, comme nous l'avons énoncé plus haut, cette population cellulaire jouerait un rôle capital dans l'homéostasie immunitaire et constituerait une cible potentielle pour l'étude de l'immunosuppression induite par les helminthes car bon nombre d'entre eux interagissent avec ce système a travers de nombreux produits de sécrétion selon de nombreuses études.

Nous allons dorénavant aborder les points principaux à travers lesquelles les helminthes interagissent avec les lymphocytes T régulateurs afin de survivre dans leur milieu.

3.5.1 Induction de la différenciation des cellules T régulatrices

Les helminthes peuvent induire la différenciation des Tregs en sécrétant des molécules qui favorisent leur développement et leur fonction.

Cette induction peut limiter la réponse immunitaire de l'hôte en réduisant l'activation des cellules T effectrices.

Plusieurs études ont montré que les helminthes peuvent induire la différenciation des Tregs dans les tissus infectés. Ces derniers ont la possibilité de produire des molécules telles que l'acide glycosaminoglycan (GAG), qui peut induire la différenciation des Tregs dans les tissus intestinaux.

Le transforming growth factor (TGF-β) est une cytokine immunosuppressive puissante qui joue un rôle crucial dans l'induction de la différenciation des lymphocytes Treg et plus spécialement les iTreg comme expliqué plus haut. Des helminthes tels que *Schistosoma spp* et Fasciola

hepatica peuvent sécréter du TGF-β, ce qui favorise l'expansion et la différenciation des lymphocytes Treg (Chauché *et al.,* 2022).

Omega-1 ainsi que kappa-5 sont deux glycoprotéines secrétées par le trématode Fasciola hepatica ainsi que certains Schistosomes (van der Zande *et al.,* 2021) et ayant démontré leurs capacité à induire une différentiation de lymphocytes T régulateurs et à supprimer la production de cytokines pro-inflammatoires (Wilbers *et al.,* 2017 ; Nutman 2015 ; Zaccone and Cooke 2013 ; Harnett 2014), ce qui suggère qu'elle pourrait avoir un potentiel dans le traitement des maladies inflammatoires et auto-immune , il existe bon nombre d'autres molécules secrétées par *Fasciola Hepatica* ayant des effets similaires (Corral-Ruiz and Sánchez-Torres 2020 ; de la Torre-Escudero *et al.,* 2019 ; Khan *et al.,* 2020 ; Roig *et al.,* 2018 ; Ryan *et al.,* 2020).

Les protéines de choc thermique (HSP, Heat Shock Proteins) ont été identifiées comme jouant un rôle dans l'induction de la différenciation des lymphocytes T régulateurs (Treg) (He *et al.,* 2023 ; Pockley 2003 ; Van Eden, Van der Zee, and Prakken 2005 ; van Noort *et al.,* 2012)

Les HSP peuvent activer des facteurs de transcription spécifiques, tels que la protéine FoxP3 (forkhead box P3), qui est un régulateur clé de la différenciation des Treg. L'activation de FoxP3 est cruciale pour le développement et la fonction des Treg. Les HSP peuvent influencer directement ou indirectement l'expression et l'activité de FoxP3, conduisant ainsi à la différenciation des Treg.

Les HSP peuvent également interagir directement avec les cellules présentatrices d'antigènes et en moduler la fonction. Cela inclut la réduction de l'expression de molécules co-stimulatrices sur les cellules présentatrices d'antigènes et l'augmentation de la production de cytokines anti-inflammatoires, telles que l'interleukine-10 (IL-10). Ces changements dans le comportement des cellules présentatrices de l'antigène créent un environnement propice à la différenciation des Treg.

Ov-ASP-1 (*Oesophagostomum dentatum* activation-associated secreted protein 1) est une molécule dérivée du parasite helminthe *Oesophagostomum dentatum*, un nématode communément trouvé chez les porcs.

Cette molécule pourrait induire une différenciation des Lymphocytes T régulateurs et aurait egalement la capacité de supprimer la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-4 (IL-4), l'interleukine-5 (IL-5) et l'interleukine-13 (IL-13). Ces cytokines sont généralement associées aux réponses allergiques et inflammatoires. En inhibant leur production, Ov-ASP-1 contribue à moduler la réponse immunitaire et à atténuer l'inflammation.

Elle active également des voies de signalisation anti-inflammatoires au sein des cellules immunitaires. Elle peut déclencher l'activation de molécules telles que STAT6 (facteur de transcription et activateur de signal 6) et PPARγ (récepteur gamma activé par les prolifférateurs de peroxysomes), qui sont associées à des réponses anti-inflammatoires (McSorley, Hewitson, and Maizels 2013 ; MacDonald *et al.,* 2005).

Une fois que les Tregs sont différenciés, ils peuvent limiter l'activation des cellules T effectrices et favoriser la survie des parasites en limitant les dommages causés par la réponse immunitaire de l'hôte. Et par la même occasion, potentiellement réduire l'intensité de phénomènes inflammatoire sous-jacents et avoir un effet thérapeutique grâce à leur immunomodulation.

3.5.2 Modulation de la fonction des Tregs

Les helminthes peuvent moduler la fonction des Tregs en sécrétant des molécules qui favorisent leur survie et leur expansion. Cette modulation peut limiter la réponse immunitaire de l'hôte en réduisant l'activation des cellules T effectrices.

Plusieurs études ont montré que les helminthes peuvent augmenter le nombre de Tregs chez l'hôte infecté (Van Eden, Van der Zee, and Prakken 2005 ; White, McManus, and Maizels 2020 ; Grainger *et al.*, 2010 ; Johnston *et al.*, 2017). Par exemple, des études ont montré que les infections par *Schistosoma mansoni* peuvent augmenter le nombre de Tregs chez les individus infectés (Baumgart *et al.*, 2006 ; Pearce *et al.*, 2004 ; Hasby *et al.*, 2015 ; Watanabe *et al.*, 2007 ; Acharya, Da'dara, and Skelly 2021)

La modulation de la fonction des Tregs par les helminthes peut avoir des effets bénéfiques pour les parasites en limitant la réponse immunitaire de l'hôte. Cependant, elle peut également avoir des effets bénéfiques pour l'hôte en limitant l'inflammation excessive et les dommages tissulaires causés par la réponse immunitaire.

Par conséquent, la modulation de la fonction des Tregs par les helminthes peut être considérée comme un mécanisme d'adaptation de l'hôte à l'infection parasitaire.

3.5.3 Activation des Tregs par des molécules dérivées de l'hôte

Les helminthes peuvent activer les Tregs en stimulant la production de molécules dérivées de l'hôte qui peuvent les activer.

Le neuropeptide VIP (vasoactive intestinal peptide) est un exemple de molécule dérivée de l'hôte qui peut activer les Tregs (Bouchery, Le Gros, and Harris 2019). Ce neuropeptide est produit par les cellules nerveuses du système nerveux entérique et joue un rôle important dans la régulation de la fonction immunitaire dans l'intestin ("The Interplay of Helminthic Neuropeptides and Proteases in Parasite Survival and Host Immunomodulation | Biochemical Society Transactions | Portland Press" n.d.).

Plusieurs helminthes peuvent stimuler la production de VIP par les cellules nerveuses de l'intestin, ce qui peut favoriser la différenciation et la fonction des Tregs. Le VIP peut également inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules T effectrices ce qui peut contribuer à la répression de la réponse immunitaire de l'hôte contre les helminthes (Riffkin *et al.*, 1996 ; Douglas *et al.*, 2021 ; Rick M. Maizels, Smits, and McSorley 2018 ; A. Wang and McKay 2005).

En outre, ces études ont suggéré que le VIP peut favoriser la survie et la fonction des helminthes en limitant les dommages causés par la réponse immunitaire de l'hôte et ainsi permettre au parasite de maintenir une infection chronique.

3.5.4 Modulation de la migration des Tregs

La modulation de la migration des cellules T régulatrices (Tregs) est un autre mécanisme important par lequel les helminthes peuvent moduler la réponse immunitaire de l'hôte. Les helminthes peuvent sécréter des molécules qui modifient l'expression des récepteurs de chimiokines et des molécules d'adhésion sur les Tregs, ce qui peut affecter leur migration vers les sites d'inflammation.

Par exemple, certains helminthes peuvent sécréter des molécules qui augmentent l'expression de CCR4, un récepteur de chimiokine impliqué dans la migration des Tregs vers les sites

d'inflammation. Cette augmentation de l'expression de CCR4 peut favoriser la migration des Tregs vers les sites d'infection par les helminthes, où elles peuvent moduler la réponse immunitaire de l'hôte en limitant l'activation des cellules T effectrices (Classon *et al.*, 2022 ; "The Role of the C-C Type Chemokine Receptors CCR4 and CCR8 in Migration and Effector Function of Innate Lymphoid Cells Type 2 (Ilc2s) - ProQuest" n.d.).
D'autre part, les helminthes peuvent également sécréter des molécules qui modifient l'expression de molécules d'adhésion sur les Tregs, ce qui peut également affecter leur migration vers les sites d'inflammation. Par exemple, certains helminthes peuvent diminuer l'expression de CD62L sur les Tregs, une molécule d'adhésion qui est importante pour leur migration vers les ganglions lymphatiques. Cette diminution de l'expression de CD62L peut empêcher les Tregs de migrer vers les ganglions lymphatiques, où elles pourraient réguler la réponse immunitaire de l'hôte.

3.5.5 Modulation de la plasticité des Tregs

La plasticité des Tregs se réfère à leur capacité à se différencier en d'autres sous-types de cellules T, comme les cellules Th2. Les helminthes peuvent moduler cette plasticité en sécrétant des molécules qui favorisent l'expression de facteurs de transcription associés à Th2 dans les Tregs.
Par exemple, certains helminthes peuvent sécréter des molécules qui favorisent l'expression de GATA3 et de STAT6, deux facteurs de transcription impliqués dans la différenciation des cellules Th2. L'expression de ces facteurs de transcription dans les Tregs peut conduire à leur conversion en cellules Th2, qui peuvent favoriser la réponse immunitaire contre les helminthes. Cette conversion peut également contribuer à la réduction de la réponse immunitaire de type Th1 qui peut être nocive pour les helminthes.
En outre, certains helminthes peuvent favoriser la différenciation des cellules Th2 en stimulant la production de cytokines comme l'IL-4 et l'IL-13. Ces cytokines peuvent favoriser la survie des helminthes en stimulant la production de mucus et la contraction des muscles intestinaux, ce qui peut expulser les parasites de l'intestin. En somme, la modulation de la plasticité des Tregs est un mécanisme important par lequel les helminthes peuvent réguler la réponse immunitaire de l'hôte pour leur propre survie et persistance dans l'hôte.

3.6 Répression de l'activation des cellules T effectrices

Les cellules T effectrices sont des cellules immunitaires qui sont impliquées dans la réponse immunitaire de l'hôte contre les parasites. Lorsque les helminthes infectent un hôte, ils sont reconnus par les cellules immunitaires, notamment les cellules T effectrices, qui montent une réponse immunitaire pour éliminer les parasites. Cependant, les helminthes ont développé des mécanismes pour limiter l'activation des cellules T effectrices, ce qui peut favoriser leur survie.
Les helminthes peuvent réprimer l'activation des cellules T effectrices par l'intermédiaire de différentes voies. Par exemple, ils peuvent sécréter des molécules qui inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules T effectrices. Ces cytokines sont importantes pour monter une réponse immunitaire efficace contre les parasites, mais elles peuvent également causer des dommages tissulaires à l'hôte. En réprimant la production de ces cytokines, les helminthes peuvent limiter les dommages causés par la réponse immunitaire de l'hôte, ce qui peut favoriser leur survie (McSorley, Hewitson, and Maizels 2013 ; Wiedemann and Voehringer 2020).

Il existe également d'autres mécanismes immuno-modulateurs présentant un intérêt certain comme celui des macrophages activés de manière alternative ou AAMs que nous allons aborder plus bas.

3.7 Quelques molécules d'origine helminthique présentant un intérêt thérapeutique grâce à leurs interactions avec les Tregs

-La molécule ES-62 : une protéine produite par le ver parasite *Acanthocheilonema viteae* qui a été associée à l'induction de la réponse des lymphocytes T régulateurs chez les souris infectées et a de nombreux autres effets immuno-modulateurs (Al-Riyami and Harnett 2012 ; North *et al.*, 2019 ; Pineda *et al.*, 2014 ; Goodridge *et al.*, 2001).
-La molécule AIP-2 : une protéine produite par le ver parasite *Ancylostoma caninum* qui a été associée à l'induction de la réponse des lymphocytes T régulateurs et a bon potentiel thérapeutique d'une manière globale (Lothstein and Gause 2021 ; Rick M. Maizels 2020 ; Hodge and McSorley 2022).
-La molécule Fh15 : une protéine produite par le ver parasite *Fasciola hepatica* qui a été associée à l'induction de la réponse des lymphocytes T régulateurs chez les souris infectées (Rosado-Franco 2021).
-La molécule ABA-1 : une protéine produite par le ver parasite *Ascaris suum* qui a été associée à une stimulation des Lymphocytes T régulateurs et a un effet positif contre certaines réactions allergiques (Cooper and Figueiredo 2013 ; Paterson *et al.*, 2002).
-La molécule TsPmy paramyosin : une protéine produite par le ver parasite Trichinella spiralis qui a été associée à l'induction de la réponse des lymphocytes T régulateurs chez les souris infectées (Bruschi, Ashour, and Othman 2022 ; Du *et al.*, 2014 ; Hao *et al.*, 2022 ; Guo *et al.*, 2016).
-La molécule Sm16 : une protéine produite par le ver parasite *Schistosoma mansoni* qui a été associée à l'induction de la réponse des lymphocytes T régulateurs chez les sujets testés et a un effet immuno-modulateur potentiel mais encore non prouvé (Acharya, Da'dara, and Skelly 2021 ; Brännström *et al.*, 2009 ; Shiels *et al.*, 2020).
-La molécule Sj16 : une protéine produite par le ver parasite *Schistosoma japonicum* qui possède un effet immuno-modulateur intéressant (Hu 2010 ; Hu and Fung 2008 ; Shen *et al.*, 2019).
-La molécule TcCRT : une protéine produite par le ver parasite *Taenia crassiceps* qui a été associée à la régulation des lymphocytes T régulateurs et a un blocage de la cascade du complément en empêchant la formation de C1 (Nagai and Goto 2022).

4 Immunomodulation via macrophages activés de manière alternative ou AAMs

4.1 Introduction

Les macrophages activés de manière alternative (AAM) proviennent de monocytes, qui sont des cellules sanguines qui peuvent migrer dans les tissus et se différencier en macrophages. En réponse à des signaux spécifiques de l'environnement tissulaire, les monocytes peuvent être polarisés vers un phénotype d'AAM, qui est caractérisé par la production accrue d'enzymes et de cytokines impliquées dans la régulation de la réponse inflammatoire et la phagocytose de parasites.

4.2 Origine

Les monocytes circulants sont des cellules sanguines qui font partie du système immunitaire inné. Ils sont produits dans la moelle osseuse à partir de cellules souches pluripotentes et sont

libérés dans la circulation sanguine. Les monocytes sont des précurseurs des macrophages et des cellules dendritiques, deux types de cellules immunitaires qui jouent un rôle important dans la réponse immunitaire innée et adaptative.
Les monocytes circulants ont la capacité de migrer dans les tissus en réponse à des signaux spécifiques de l'environnement tissulaire.
Une fois dans les tissus, ces monocytes peuvent se différencier en macrophages ou en cellules dendritiques en fonction des signaux spécifiques de l'environnement tissulaire. Par exemple, en réponse à des signaux inflammatoires, les monocytes peuvent se différencier en macrophages pour aider à éliminer les agents pathogènes ou les cellules mortes.
La différenciation des monocytes en macrophages ou en cellules dendritiques est régulée par des signaux spécifiques de l'environnement tissulaire. Ces signaux peuvent être des cytokines, des facteurs de croissance ou des molécules d'adhésion, qui peuvent être produits par les cellules tissulaires ou les cellules immunitaires environnantes.
En réponse à des signaux spécifiques de l'environnement tissulaire, les monocytes peuvent être polarisés vers un phénotype d'AAM. Cette polarisation se produit en réponse à des cytokines spécifiques, telles que l'interleukine-4 (IL-4) et l'interleukine-13 (IL-13), qui sont produites par des cellules immunitaires telles que les cellules Th2 et les mastocytes.
L'activation des monocytes en AAM est régie par des voies de signalisation spécifiques qui conduisent à l'expression de facteurs de transcription impliqués dans la différenciation des macrophages en AAM, tels que PPAR-gamma, STAT6 et GATA3. Ces facteurs de transcription régulent l'expression de gènes spécifiques impliqués dans les fonctions des AAM, tels que l'expression de l'arginase-1, une enzyme impliquée dans la régulation de la réponse inflammatoire et la production de polyamines, qui sont nécessaires pour la prolifération parasitaire.
En outre, des signaux tissulaires spécifiques, tels que la présence de parasites helminthiques, peuvent également induire l'activation des monocytes en AAM. Les parasites peuvent sécréter des molécules qui stimulent la production de cytokines telles que l'IL-4 et l'IL-13, ce qui peut conduire à l'activation des monocytes en AAM pour limiter la prolifération parasitaire.

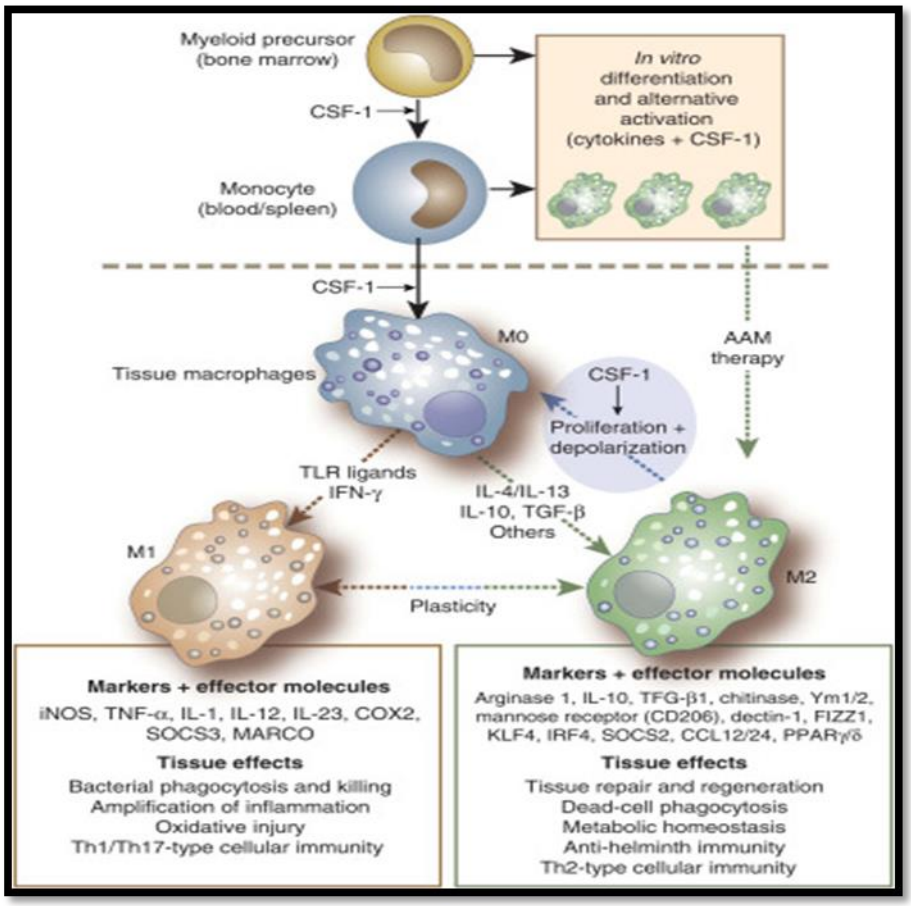

Figure 6 Plan des voies de différenciation et des destinées potentielles de polarisation des macrophages de souris naturellement présents et générés in vitro (Alagesan and Griffin 2014)

4.3 Fonctions des AAM

4.3.1 Réparation et remodelage tissulaire

C'est l'une des fonctions clés des macrophages activés de manière alternative (AAM). Lorsqu'un tissu est endommagé, les AAM interviennent dans le processus de réparation en favorisant la cicatrisation et la régénération des tissus.

Les AAM sont recrutés vers le site de lésion par des signaux chimiques émis par les cellules en détresse ou les tissus endommagés. Une fois sur le site de la blessure, les AAM sécrètent divers facteurs de croissance et cytokines qui favorisent la prolifération cellulaire, la migration des cellules souches et la synthèse de matrice extracellulaire.

L'un des facteurs de croissance sécrétés par les AAM est le facteur de croissance transformant bêta (TGF-β). Le TGF-β est un régulateur clé de la réparation tissulaire, car il stimule la prolifération des cellules souches et des fibroblastes, qui sont essentiels à la synthèse de nouvelles fibres de collagène et d'autres composants de la matrice extracellulaire. Cela contribue à la formation d'un tissu cicatriciel qui remplace les tissus endommagés. Ils participent également à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) en sécrétant des facteurs de croissance vasculaire, favorisant ainsi l'apport en nutriments et en oxygène aux tissus en cours de réparation.

Les AAM sont également capables de sécréter des enzymes impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire, telle que la métalloprotéinase matricielle (MMP). Ces enzymes

permettent de dégrader les tissus endommagés, favorisant ainsi la migration des cellules souches et des fibroblastes vers le site de la lésion.
En plus de leur rôle dans la production de facteurs de croissance et d'enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire, les AAM peuvent également interagir avec d'autres cellules impliquées dans la réparation tissulaire. Ils peuvent stimuler la migration des cellules endothéliales, favoriser l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins) et interagir avec les cellules épithéliales pour favoriser la régénération des tissus.
Dans l'ensemble, les AAM jouent un rôle crucial dans la réparation tissulaire en favorisant la production de facteurs de croissance, en dégradant les tissus endommagés et en interagissant avec d'autres cellules impliquées dans le processus de cicatrisation. Leur capacité à moduler la réponse immunitaire et à promouvoir la régénération tissulaire en fait des acteurs clés dans la réponse aux blessures et à la récupération des tissus.

4.3.2 Effet anti-inflammatoire

Lorsqu'une infection ou une lésion survient, une réponse inflammatoire se produit pour éliminer les agents pathogènes ou réparer les tissus endommagés. Cependant, une inflammation prolongée ou excessive peut causer des dommages tissulaires supplémentaires et une détérioration de la fonction des tissus.
Les AAM interviennent dans ce processus en sécrétant des molécules anti-inflammatoires qui favorisent la résolution de l'inflammation. L'une de ces molécules clés est l'interleukine-10 (IL-10), un puissant facteur anti-inflammatoire. Les AAM sont capables de produire et de libérer de l'IL-10, qui exerce des effets inhibiteurs sur les cellules immunitaires pro-inflammatoires.
L'IL-10 agit en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α). Ces cytokines pro-inflammatoires sont responsables de l'amplification de la réponse inflammatoire et de l'activation des cellules immunitaires, contribuant ainsi à l'inflammation chronique.
En plus de l'IL-10, les AAM peuvent également produire d'autres molécules anti-inflammatoires, notamment le facteur de croissance transformant bêta (TGF-β) et l'IL-1RA (récepteur antagoniste de l'IL-1). Ces molécules exercent des effets inhibiteurs sur l'inflammation en supprimant l'activation des cellules immunitaires pro-inflammatoires et en favorisant un environnement propice à la guérison des tissus.
Les AAM jouent donc un rôle crucial dans la modulation de la réponse inflammatoire en favorisant la résolution de l'inflammation. Leur capacité à produire des molécules anti-inflammatoires, en particulier l'IL-10, contribue à limiter les dommages tissulaires causés par une inflammation excessive et à maintenir l'homéostasie tissulaire. Cette fonction des AAM est essentielle pour promouvoir la guérison et la régénération des tissus après une infection ou une lésion.

4.3.3 Phagocytose et élimination des débris cellulaires

Les AAM sont bien équipés pour cette tâche grâce à leurs récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires (PRR) qui leur permettent de reconnaître et de se lier aux débris cellulaires. Parmi ces récepteurs, on trouve les récepteurs de type lectine pouvant, tels que les récepteurs de type mannose et de type scavenger, qui reconnaissent spécifiquement les motifs moléculaires présents sur les débris cellulaires (Fairweather and Cihakova 2009).

En éliminant efficacement les débris cellulaires, les AAM contribuent à maintenir la propreté et l'homéostasie des tissus.

4.3.4 Modulation de la réponse immunitaire

Les AAM ont la capacité de moduler l'activation et la fonction d'autres cellules immunitaires, ce qui leur confère un rôle important dans la régulation de la réponse immunitaire.
En effet, Ils inhibent l'activation des lymphocytes T effecteurs, en particulier ceux de type Th1, qui sont impliqués dans les réponses immunitaires pro-inflammatoires. Les AAM peuvent sécréter des molécules immunosuppressives, telles que l'interleukine-10 (IL-10) et le facteur de croissance transformant bêta (TGF-β), qui réduisent l'activation et la prolifération des lymphocytes T (Coakley and Harris 2020 ; Ayelign *et al.*, 2020).
De plus, les AAM peuvent influencer l'activité des cellules dendritiques, qui jouent un rôle essentiel dans la présentation de l'antigène et l'activation des lymphocytes T. Les AAM peuvent inhiber l'activité des cellules dendritiques, ce qui limite leur capacité à stimuler les lymphocytes T effecteurs et à induire des réponses immunitaires pro-inflammatoires. Cela contribue à la régulation de l'activation des lymphocytes T effecteurs et à la diminution de la réponse inflammatoire.
Il est important de souligner que la modulation de la réponse immunitaire par les AAM dépend du contexte inflammatoire et des signaux environnementaux. Dans certaines situations, les AAM peuvent également favoriser la réponse immunitaire de type Th2 en sécrétant des cytokines telles que l'IL-4 et l'IL-13, qui favorisent la polarisation des lymphocytes T vers un phénotype Th2. Cela est particulièrement important lors des infections parasitaires, où la réponse de type Th2 est bénéfique pour l'élimination des parasites et a également un effet significatif sur l'inflammation en la réduisant dans le contexte d'une parasitose due à des helminthes.

4.4 Interactions entre les AAMs et les helminthes

Comme pour les Lymphocytes T régulateurs, les AAMs interagissent avec les helminthes de différentes manières afin de réduire l'intensité de la réponse immunitaire ce qui présente une piste possible afin de développer de nouvelles molécules a potentiel anti-inflammatoire mais également cicatrisantes grâce à l'effet réparateur des AAM sur les tissus lésés, nous allons citer les mécanismes les plus importants et les mieux étudiés ci-dessous :

4.4.1 Interaction à travers la sécrétion de molécules immuno-modulatrices à action directe

Les helminthes peuvent produire une variété de molécules capables de moduler la réponse immunitaire de l'hôte à travers leurs interactions avec les AAMs , notamment des molécules riches en glycanes et des protéases (Acharya, Da'dara, and Skelly 2021 ; Du *et al.*, 2014 ; Bunte *et al.*, 2022 ; Tundup, Srivastava, and Harn 2012).
Les molécules riches en glycanes, telles que l'antigène L3 de certains nématodes filariens, sont reconnues par des récepteurs immunitaires innés tels que les lectines de type C et les récepteurs de type Toll (TLRs). Ces récepteurs peuvent activer les AAMs et d'autres cellules immunitaires, entraînant la production de cytokines pro-inflammatoires et le recrutement d'autres cellules immunitaires sur le site de l'infection. Cependant, les molécules riches en glycanes peuvent également inhiber l'activation des cellules immunitaires en concurrençant d'autres ligands pour la liaison aux récepteurs ou en induisant l'expression de régulateurs négatifs tels que les protéines

SOCS (suppresseur de la signalisation des cytokines) (Chakraborty, Aravindhan, and Mukherjee 2023 ; Bunte *et al.*, 2022 ; R. M. Maizels *et al.*, 2001 ; Zakeri *et al.*, 2022).
Les protéases produites par les helminthes peuvent également avoir des effets immuno-modulateurs en clivant les protéines de l'hôte et en modifiant l'activation et la migration des cellules immunitaires (“The Interplay of Helminthic Neuropeptides and Proteases in Parasite Survival and Host Immunomodulation | Biochemical Society Transactions | Portland Press” n.d. ; Faz-López, Morales-Montor, and Terrazas 2016 ; Rick M. Maizels *et al.*, 2004 ; Donnelly, Dalton, and Loukas 2006). Par exemple, la protéase sécrétée par l'ankylostome *Ancylostoma caninum* peut cliver la portion Fc des anticorps IgE, réduisant ainsi leur liaison aux récepteurs Fc sur les mastocytes et les basophiles. Cela peut entraîner une réduction de l'inflammation d’origine allergique et une augmentation de l’activité des cellules T régulatrices (Molehin, Gobert, and McManus 2012).

4.4.2 Interaction à travers l’Arginase

L'arginase est une enzyme qui catalyse l'hydrolyse de l'arginine en ornithine et en urée. Dans les AAM, l'expression de l'arginase est régulée à la hausse par l'IL-4 qui induit une différenciation des lymphocytes T auxiliaires naïfs en lymphocytes Th2 dont l’effet est anti-inflammatoire encore une fois et l'IL-13 qui possède des propriétés également anti-inflammatoires en inhibant la secrétions de certaines cytokines par des macrophages (C.-Y. Liu *et al.*, 2010 ; Wei *et al.*, 2000), qui sont des cytokines produites pendant de nombreuses infections à helminthes (Nutman 2015 ; Donnelly *et al.*, 2008). L'expression accrue de l'arginase conduit à la production de polyamines et de proline grâce à l’augmentation de son précurseur qui est l’ornithine, ces molécules ont des effets immuno modulateurs d’un grand intérêt (Bansal and Ochoa 2003).
Les polyamines sont de petites molécules impliquées dans la croissance et la prolifération cellulaire. Elles peuvent inhiber la prolifération des lymphocytes T effecteurs et la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN-γ et le TNF-α. Les polyamines peuvent également favoriser la différenciation des lymphocytes T en lymphocytes T régulateurs, qui sont importants pour réguler la réponse immunitaire (C.-Y. Liu *et al.*, 2010 ; Bansal and Ochoa 2003 ; França-Costa *et al.*, 2015).
La proline est un acide aminé impliqué dans la synthèse du collagène et la cicatrisation des plaies. Elle peut également avoir des effets immuno-modulateurs. La proline peut inhiber l'activation des cellules dendritiques, qui sont des cellules présentatrices d'antigènes importantes. Elle peut également inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages et d'autres cellules immunitaires (Bansal and Ochoa 2003).
Par conséquent, la stimulation de l'activité de l'arginase dans les AAM par les helminthes peut favoriser un environnement anti-inflammatoire qui est favorable à la survie des parasites. En inhibant la prolifération des lymphocytes T effecteurs et la production de cytokines pro-inflammatoires, les helminthes peuvent éviter la réponse immunitaire de l'hôte et établir une infection chronique grâce à ce mécanisme encore une fois.

4.4.3 Interaction à travers l’oxyde nitrique NO

Les macrophages activés de manière alternative (AAM) peuvent produire de l'oxyde nitrique (NO). Cependant, il est important de noter que la production d'oxyde nitrique par les AAM diffère de celle des macrophages activés de manière classique (M1), qui utilisent l'enzyme

inductible appelée oxyde nitrique synthase (iNOS) pour produire de grandes quantités d'oxyde nitrique contrairement aux AAMs.
La production d'oxyde nitrique par les AAM est généralement plus faible par rapport aux macrophages M1, mais elle reste significative. L'oxyde nitrique produit par les AAM joue un rôle important dans la régulation de l'inflammation et de la réponse immunitaire.
Ce dernier agit comme un médiateur important dans divers processus biologiques. Il peut avoir des effets antimicrobiens en tuant les agents pathogènes et en inhibant leur croissance. De plus, l'oxyde nitrique peut réguler la vasodilatation, contribuant ainsi à la régulation de la pression sanguine et à la fonction cardiovasculaire.
Dans le contexte des infections parasitaires par les helminthes, la production d'oxyde nitrique par les AAM peut avoir des effets bénéfiques pour les parasites. Il peut en effet favoriser la relaxation des muscles lisses des vaisseaux sanguins, ce qui facilite la migration et l'établissement des parasites dans les tissus de l'hôte. L'oxyde nitrique peut également moduler la réponse immunitaire de l'hôte en régulant la fonction des lymphocytes T, des cellules dendritiques et d'autres cellules du système immunitaire tout en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires.

4.4.4 Interaction à travers le facteur de croissance transformant bêta (TGF-β)

Les helminthes peuvent induire la production de facteur de croissance transformant bêta (TGF-β) par les macrophages activés de manière alternative (AAMs) (Grainger *et al.*, 2010). Le TGF-β est une cytokine pléiotropique qui joue un rôle crucial dans la régulation immunitaire, la réparation tissulaire et l'homéostasie comme nous l'avons cité plus haut. Il est produit par de nombreux types de cellules différents, y compris les cellules immunitaires telles que les lymphocytes T, les lymphocytes B et les macrophages et contribue d'une manière générale a un shift immunitaire en bloquant l'action des Th1 et Th17 pro inflammatoires et en favorisant l'activité des Th2 à leur place (Tzavlaki and Moustakas 2020).
Dans le contexte des infections helminthiques, le TGF-β peut contribuer à la régulation à la baisse de la réponse immunitaire en inhibant la prolifération et l'activation de diverses cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles (NK). Le TGF-β peut également induire la différenciation des lymphocytes T régulateurs (Tregs) comme expliqué dans la partie précédente, qui sont essentiels pour maintenir la tolérance immunitaire et prévenir l'inflammation excessive (Chen *et al.*, 2011 ; Grainger *et al.*, 2010 ; Walsh *et al.*, 2009).
Les AAMs sont une source majeure de TGF-β dans le contexte des infections helminthiques. Ils peuvent être poussés à produire du TGF-β par divers facteurs, notamment les produits dérivés des helminthes tels que les antigènes excrétoires-sécrétoires (ES) et les cytokines telles que l'IL-4 et l'IL-13 induits par les infections helminthiques.
Le TGF-β produit par les AAMs peut agir de manière paracrine pour moduler l'activité des cellules immunitaires avoisinantes, telles que les lymphocytes T et les cellules dendritiques (DCs) (Tzavlaki and Moustakas 2020).
Un mécanisme important par lequel le TGF-β produit par les AAMs peut inhiber la réponse immunitaire est en induisant la différenciation des Tregs à partir de lymphocytes T naïfs, et ces Tregs peuvent ensuite inhiber l'activation et la prolifération d'autres cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T, les lymphocytes B et les macrophages.
Il est à noter que certains helminthes produisent des analogues du TGF-β selon plusieurs études comme pour le cas de H.polygyrus qui sécrète la molécule TGF-β mimic (Hp-TGM) considérée

comme analogue au TGF-β et possédant des effets similaires à ce dernier et qu'il existe de nombreux autres parasites utilisant des molécules similaires (Chauché *et al.,* 2022 ; Johnston *et al.,* 2017).

En résumé, l'induction de la production de TGF-β par les AAMs est un mécanisme important par lequel les helminthes peuvent moduler la réponse immunitaire et favoriser un état de régulation et de tolérance immunitaire. Le TGF-β peut contribuer à la régulation de la réponse immunitaire en inhibant la prolifération et l'activation de diverses cellules immunitaires, et en induisant la différenciation des Tregs, qui peuvent supprimer l'activité des autres cellules immunitaires.

4.4.5 Molécules à intérêt thérapeutique en polarisant les AAMs durant les interactions avec les helminthes

Il existe plusieurs molécules produites par les helminthes qui sont connues pour polariser les macrophages en direction de l'activation alternative. Voici une liste non exhaustive de quelques-unes de ces molécules :

-L'ES-62 : une molécule produite par le ver filarial *Acanthocheilonema viteae* qui favorise la polarisation des macrophages en direction de l'activation alternative, également citée plus haut comme ayant un effet sur les Tregs.

-Le polyoside LPS : un lipopolysaccharide produit par le ver parasite *Schistosoma mansoni* qui induit la polarisation des macrophages en direction de l'activation alternative (Acharya, Da'dara, and Skelly 2021).

-La molécule TGF-β : une cytokine produite par plusieurs espèces de vers parasites qui favorise la polarisation des macrophages en direction de l'activation alternative (Tzavlaki and Moustakas 2020 ; Grainger *et al.,* 2010 ; Johnston *et al.,* 2017 ; Walsh *et al.,* 2009).

-La molécule Ym1 : une protéine produite par les helminthes tels que les nématodes intestinaux *Trichuris muris* et *Heligmosomoides polygyrus* qui favorise la polarisation des macrophages en direction de l'activation alternative et sujet d'études en cas de coïnfection avec des virus (Osborne *et al.,* 2014 ; Atochina *et al.,* 2008).

-La molécule Hsp60 : une protéine produite par les helminthes tels que les nématodes *Trichinella spiralis* et *Haemonchus contortus* qui favorise la polarisation des macrophages en direction de l'activation alternative et aurait de nombreux autres effets sur le système immunitaire (Lothstein and Gause 2021 ; X. Wang *et al.,* 2016)

-La molécule IPSE/alpha-1 : une protéine produite par les œufs de *Schistosoma mansoni* peut polariser des macrophages en direction de l'activation alternative et induire la production d'interleukines 4 et 13 a effet anti inflammatoire et également favoriser le développement de B régulateurs (Harnett 2014 ; Haeberlein *et al.,* 2017 ; Wuhrer *et al.,* 2006 ; Knuhr *et al.,* 2018).

-Les chitinases : Des enzymes produites par les helminthes tels que les nématodes *Ascaris suum* et *Nippostrongylus brasiliensis* qui favorisent la polarisation des macrophages en direction de l'activation alternative (Ebner *et al.,* 2021 ; 2019)

-La molécule Tgh-2 : une protéine produite par le ver parasite *Taenia crassiceps* qui induit la polarisation des macrophages en direction de l'activation alternative (Rajakulendran *et al.,* 2016).

-La molécule FhHDM-1 : une protéine produite par le ver parasite *Fasciola hepatica* -qui favorise la polarisation des macrophages en direction de l'activation alternative(Quinteros et al. 2023; Camaya et al. 2021).

-La molécule H-gal-GP : une glycoprotéine produite par le ver parasite *Haemonchus contortus* qui induit la polarisation des macrophages en direction de l'activation alternative.(H. Wang 2022)

Nous notons un nombre assez conséquent de molécules ayant des effets intéressants par leurs interactions avec les AAMs ainsi qu'un chevauchement de leurs interactions avec les Treg.

Ces molécules étant secrétées par plusieurs espèces d'helminthes appartenant à des genres et familles différentes.

Conclusion

D'après notre recherche les helminthes présentent des effets immuno-modulateurs et immunosuppresseurs certains à travers leur influence sur différents types cellulaires à savoir :

Les Lymphocytes T régulateurs qui jouent le rôle de médiateurs immunitaire afin de protéger l'organisme d'une éventuelle réaction auto immune et de maintenir une certaine homéostasie, ce groupe cellulaire étant influencé par les helminthes à travers diverses molécules tel que des analogues du TGF-α qui représente un signal majeur pour la différentiation de ce type cellulaire et l'expression du marqueur Foxp3, mais également à travers de nombreuses autres molécules tout aussi intéressantes et pouvant être isolées pour de futures recherches afin de développer des formes pharmaceutiques de ces dernières, il est également a noter que les helminthes peuvent créer un microenvironnement a privilège immun assez similaire à celui créé par certaines tumeurs cancéreuses ce qui présente un intérêt de recherche non négligeable.

Les macrophages activés de manière alternative qui sont un groupe distinct des macrophages conventionnels, les helminthes stimulent leur différentiation à travers de nombreux signaux moléculaires que nous avons cité plus haut pouvant induire notamment des cascades d'interleukine 4 et 13 a action stimulatrice pour les AAMs qui peuvent eux même produire du TGF-β a action immuno-modulatrice et ainsi influer sur les Treg pour amplifier l'effet immuno-modulateur.

Les infections a helminthes induisent également un changement du type immunitaire Th1 en Th2 et Th17 associés a des effets anti inflammatoires et a une diminution de l'auto immunité d'une manière globale bien que l'effet des Th17 soit assez complexe et pouvant être pro inflammatoire dans certaines circonstances.

Il existe actuellement de nombreuses thérapies humaines utilisant des helminthes vivants, principalement basée sur 4 espèces à savoir :

Trichuris suis et *Trichuris trichiura* introduits en 2003 et 2009 respectivement et administrés sous forme d'œufs dans une boisson.

Necator americanus administré de manière transcutanée sous forme de larves microscopiques.

Hymenolepis diminuta administré dans une boisson sous forme de cysticerques.

Certaines espèces d'ascaris sont également utilisées mais présentent des inconvénients majeurs dus à leur localisation passagère au niveau pulmonaire durant leur cycle parasitaire et au risque d'asthme exacerbé (Zakzuk *et al.,* 2018 ; Takeuchi *et al.,* 2022).

Bien que ces thérapies à base de parasites vivants soient prometteuses leurs résultats sont extrêmement variables d'une étude a une autre et présentent des difficultés car certains parasites perdent leurs effets thérapeutiques suivant leur stades larvaires ou pendant le stade ova et selon les variabilités individuelles peuvent même être éliminés de manière précoce par une réaction immunitaire ou un milieu non propice à leur développement, et bien évidemment certains helminthes présentent un risque de contamination environnementale non négligeable.

Nous pensons donc qu'il serait plus intéressent de continuer les recherches concernant les vésicules de secrétions de certains helminthes pour pouvoir développer des formes pharmaceutiques stables, moins dangereuses, plus simples à administrer et moins contraignantes, il est cependant difficile d'isoler ces molécules et il serait intéressant de développer des techniques de recherches plus précises et rapides tel que l'utilisation d'organoïdes (Duque-Correa *et al.,* 2020) pour obtenir des modèles de recherche qui permettrait également de mieux

comprendre le fonctionnement du système immunitaire d'une façon globale et de faire nos connaissances en terme d'immunologie.
En somme, les helminthes présentent un réel intérêt dans la recherche de nouvelles molécules thérapeutiques plus ciblées et localisées que les anti-inflammatoires modernes et avec moins d'effets secondaires digestifs notamment, il serait donc intéressant de développer de nouvelles méthodes de recherches afin de mieux isoler ces dernières et ainsi pouvoir développer des formes pharmaceutiques modernes tel que des implants libérant leurs produits de façon similaire aux helminthes mais à des doses plus élevées par exemple, il ne faut pas oublier que de nombreuses molécules thérapeutiques ont été développées à partir d'organismes considérés comme dangereux tel que le captopril synthétisé à partir du venin du serpent jararaca ainsi que de nombreux alcaloïdes dangereux d'origine végétale convertis en produits pharmaceutiques.

Références bibliographiques

Acharya, Sreemoyee, Akram A. Da'dara, and Patrick J. Skelly. 2021. "Schistosome Immunomodulators." *PLoS Pathogens* 17 (12): e1010064. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010064.

Alagesan, Senthilkumar, and Matthew D. Griffin. 2014. "Alternatively Activated Macrophages as Therapeutic Agents for Kidney Disease: In Vivo Stability Is a Key Factor." *Kidney International* 85 (4): 730–33.

Al-Riyami, Lamyaa, and William Harnett. 2012. "Immunomodulatory Properties of ES-62, a Phosphorylcholine-Containing Glycoprotein Secreted by Acanthocheilonema Viteae." *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)* 12 (1): 45–52.

Al-Riyami, Lamyaa, Miguel A. Pineda, Justyna Rzepecka, Judith K. Huggan, Abedawn I. Khalaf, Colin J. Suckling, Fraser J. Scott, David T. Rodgers, Margaret M. Harnett, and William Harnett. 2013. "Designing Anti-Inflammatory Drugs from Parasitic Worms: A Synthetic Small Molecule Analogue of the Acanthocheilonema Viteae Product ES-62 Prevents Development of Collagen-Induced Arthritis." *Journal of Medicinal Chemistry* 56 (24): 9982–10002.

Amsen, Derk, Klaas PJM van Gisbergen, Pleun Hombrink, and Rene AW van Lier. 2018. "Tissue-Resident Memory T Cells at the Center of Immunity to Solid Tumors." *Nature Immunology* 19 (6): 538–46.

Aprahamian, Tamar R., Xuemei Zhong, Shahzada Amir, Christoph J. Binder, Lo-Ku Chiang, Lamyaa Al-Riyami, Raffi Gharakhanian, Margaret M. Harnett, William Harnett, and Ian R. Rifkin. 2015. "The Immunomodulatory Parasitic Worm Product ES-62 Reduces Lupus-Associated Accelerated Atherosclerosis in a Mouse Model." *International Journal for Parasitology* 45 (4): 203–7.

Arce-Sillas, Asiel, Diana Denisse Álvarez-Luquín, Beatriz Tamaya-Domínguez, Sandra Gomez-Fuentes, Abel Trejo-García, Marlene Melo-Salas, Graciela Cárdenas, Juan Rodríguez-Ramírez, and Laura Adalid-Peralta. 2016. "Regulatory T Cells: Molecular Actions on Effector Cells in Immune Regulation." *Journal of Immunology Research* 2016.

Atochina, Olga, Akram A. Da'dara, Mirjam Walker, and Donald A. Harn. 2008. "The Immunomodulatory Glycan LNFPIII Initiates Alternative Activation of Murine Macrophages in Vivo." *Immunology* 125 (1): 111–21.

Ayelign, Birhanu, Yonas Akalu, Banchamlak Teferi, Meseret Derbew Molla, and Tewodros Shibabaw. 2020. "Helminth Induced Immunoregulation and Novel Therapeutic Avenue of Allergy." *Journal of Asthma and Allergy*, 439–51.

Bansal, Vishal, and Juan B. Ochoa. 2003. "Arginine Availability, Arginase, and the Immune Response." *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 6 (2): 223–28.

Bąska, Piotr, and Luke J. Norbury. 2022. "The Role of Nuclear Factor Kappa B (NF-KB) in the Immune Response against Parasites." *Pathogens* 11 (3): 310.

Baumgart, Martin, Fae Tompkins, Jin Leng, and Mathias Hesse. 2006. "Naturally Occurring CD4+ Foxp3+ Regulatory T Cells Are an Essential, IL-10-Independent Part of the Immunoregulatory Network in Schistosoma Mansoni Egg-Induced Inflammation." *The Journal of Immunology* 176 (9): 5374–87.

Blank, Miri, and Yehuda Shoenfeld. 2019. "Helminth-Related Tuftsin-Phosphorylcholine Compound and Its Interplay with Autoimmune Diseases." *The Israel Medical Association Journal: IMAJ* 21 (3): 158–62.

Blum, Arthur M., Long Hang, Tommy Setiawan, Joseph P. Urban, Korynn M. Stoyanoff, John Leung, and Joel V. Weinstock. 2012. "Heligmosomoides Polygyrus Bakeri Induces Tolerogenic Dendritic Cells That Block Colitis and Prevent Antigen-Specific Gut T Cell Responses." *The Journal of Immunology* 189 (5): 2512–20.

Bouchery, Tiffany, Graham Le Gros, and Nicola Harris. 2019. "ILC2s—Trailblazers in the Host Response Against Intestinal Helminths." *Frontiers in Immunology* 10. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00623.

Brännström, Kristoffer, Mikael E. Sellin, Per Holmfeldt, Maria Brattsand, and Martin Gullberg. 2009. "The Schistosoma Mansoni Protein Sm16/SmSLP/SmSPO-1 Assembles into a Nine-Subunit Oligomer with Potential To Inhibit Toll-like Receptor Signaling." *Infection and Immunity* 77 (3): 1144–54.

Bruschi, F., D. S. Ashour, and A. A. Othman. 2022. “Trichinella-Induced Immunomodulation: Another Tale of Helminth Success.” *Food and Waterborne Parasitology* 27 (June): e00164. https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2022.e00164.

Bunte, Myrna JM, Arjen Schots, Jan E. Kammenga, and Ruud HP Wilbers. 2022. “Helminth Glycans at the Host-Parasite Interface and Their Potential for Developing Novel Therapeutics.” *Frontiers in Molecular Biosciences* 8: 1358.

Callejas, Blanca E., Mónica G. Mendoza-Rodríguez, Olga Villamar-Cruz, Sandy Reyes-Martínez, Cuauhtémoc Angel Sánchez-Barrera, Miriam Rodríguez-Sosa, Norma L. Delgado-Buenrostro, Diana Martínez-Saucedo, Yolanda I. Chirino, and Sonia A. León-Cabrera. 2019. “Helminth-Derived Molecules Inhibit Colitis-Associated Colon Cancer Development through NF-KB and STAT3 Regulation.” *International Journal of Cancer* 145 (11): 3126–39.

Camaya, Inah, Tsz Y. Mok, Maria Lund, Joyce To, Nady Braidy, Mark W. Robinson, Jerran Santos, Bronwyn O’Brien, and Sheila Donnelly. 2021. “The Parasite-Derived Peptide FhHDM-1 Activates the PI3K/Akt Pathway to Prevent Cytokine-Induced Apoptosis of β-Cells.” *Journal of Molecular Medicine* 99 (11): 1605–21.

Castro, Gilbert A. 2011. “Helminths: Structure, Classification, Growth, and Development.”

“CDC - DPDx - Fascioliasis.” 2019. May 3, 2019. https://www.cdc.gov/dpdx/fascioliasis/index.html.

“CDC - DPDx - Taeniasis.” 2019. January 22, 2019. https://www.cdc.gov/dpdx/taeniasis/index.html.

Chakraborty, Pritha, Vivekanandhan Aravindhan, and Suprabhat Mukherjee. 2023. “Helminth-Derived Biomacromolecules as Therapeutic Agents for Treating Inflammatory and Infectious Diseases: What Lessons Do We Get from Recent Findings?” *International Journal of Biological Macromolecules*, 124649.

Chauché, Caroline, Orhan Rasid, Anne-Marie Donachie, Caitlin M. McManus, Stephan Löser, Tiffany Campion, Josh Richards, Danielle J. Smyth, Henry J. McSorley, and Rick M. Maizels. 2022. “Suppression of Airway Allergic Eosinophilia by Hp-TGM, a Helminth Mimic of TGF-β.” *Immunology* 167 (2): 197–211. https://doi.org/10.1111/imm.13528.

Chen, Qian, Yong Chan Kim, Arian Laurence, George A. Punkosdy, and Ethan M. Shevach. 2011. “IL-2 Controls the Stability of Foxp3 Expression in TGF-β–Induced Foxp3+ T Cells in Vivo.” *The Journal of Immunology* 186 (11): 6329–37.

Classon, Cajsa H., Muzhen Li, Ada Lerma Clavero, Junjie Ma, Xiaogang Feng, Christopher A. Tibbitt, Julian M. Stark, et al. 2022. “Intestinal Helminth Infection Transforms the CD4+ T Cell Composition of the Skin.” *Mucosal Immunology* 15 (2): 257–67. https://doi.org/10.1038/s41385-021-00473-9.

Coakley, Gillian, and Nicola Laraine Harris. 2020. “Interactions between Macrophages and Helminths.” *Parasite Immunology* 42 (7): e12717.

Cooper, Philip J., and Camila A. Figuieredo. 2013. “Immunology of Ascaris and Immunomodulation.” In *Ascaris: The Neglected Parasite*, 3–19. Elsevier.

Corral-Ruiz, Gerardo Manuel, and Luvia Enid Sánchez-Torres. 2020. “Fasciola Hepatica-Derived Molecules as Potential Immunomodulators.” *Acta Tropica* 210: 105548.

Cox, Francis EG. 2015. “Taxonomy and Classification of Human Parasitic Protozoa and Helminths.” *Manual of Clinical Microbiology*, 2282–92.

Davidson, Todd S., and Ethan M. Shevach. 2011. “Polyclonal Treg Cells Modulate T Effector Cell Trafficking.” *European Journal of Immunology* 41 (10): 2862–70.

Dayer, Blaise. 2011. “Modulation of Dendritic Cells Function by H. Polygyrus Products.”

Doenhoff, M. J., R. G. Stanley, K. Griffiths, and C. L. Jackson. 2002. “An Anti-Atherogenic Effect of Schistosoma Mansoni Infections in Mice Associated with a Parasite-Induced Lowering of Blood Total Cholesterol.” *Parasitology* 125 (5): 415–21.

Donnelly, Sheila, John P. Dalton, and Alex Loukas. 2006. “Proteases in Helminth-and Allergen-Induced Inflammatory Responses.” *Parasites and Allergy* 90: 45–64.

Donnelly, Sheila, Colin M. Stack, Sandra M. O’Neill, Ahmed A. Sayed, David L. Williams, and John P. Dalton. 2008. “Helminth 2-Cys Peroxiredoxin Drives Th2 Responses through a Mechanism Involving Alternatively Activated Macrophages.” *The FASEB Journal* 22 (11): 4022.

Douglas, Bonnie, Oyebola Oyesola, Martha M. Cooper, Avery Posey, Elia Tait Wojno, Paul R. Giacomin, and De’Broski R. Herbert. 2021. “Immune System Investigation Using Parasitic Helminths.”

Annual Review of Immunology 39 (April): 639–65. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-093019-122827.

Du, Linlin, Haiyan Wei, Leiqing Li, Hui Shan, Yang Yu, Yesong Wang, and Gensheng Zhang. 2014. "Regulation of Recombinant Trichinella Spiralis 53-KDa Protein (RTsP53) on Alternatively Activated Macrophages via STAT6 but Not IL-4Rα in Vitro." *Cellular Immunology* 288 (1–2): 1–7. https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2014.01.010.

Duque-Correa, María A., Rick M. Maizels, Richard K. Grencis, and Matthew Berriman. 2020. "Organoids–New Models for Host–Helminth Interactions." *Trends in Parasitology* 36 (2): 170–81.

Ebner, Friederike, Katja Balster, Katharina Janek, Agathe Niewienda, Piotr H. Malecki, Manfred S. Weiss, Tara E. Sutherland, Arnd Heuser, Anja A. Kühl, and Jürgen Zentek. 2019. "A Helminth Chitinase Structurally Similar to Mammalian Chitinase Displays Immunomodulatory Properties." *BioRxiv*, 641837.

Ebner, Friederike, Katja Lindner, Katharina Janek, Agathe Niewienda, Piotr H. Malecki, Manfred S. Weiss, Tara E. Sutherland, Arnd Heuser, Anja A. Kühl, and Jürgen Zentek. 2021. "A Helminth-Derived Chitinase Structurally Similar to Mammalian Chitinase Displays Immunomodulatory Properties in Inflammatory Lung Disease." *Journal of Immunology Research* 2021.

Fairweather, DeLisa, and Daniela Cihakova. 2009. "Alternatively Activated Macrophages in Infection and Autoimmunity." *Journal of Autoimmunity* 33 (3–4): 222–30.

Faz-López, Berenice, Jorge Morales-Montor, and Luis I. Terrazas. 2016. "Role of Macrophages in the Repair Process during the Tissue Migrating and Resident Helminth Infections." *BioMed Research International* 2016.

França-Costa, Jaqueline, Johan Van Weyenbergh, Viviane S. Boaventura, Nívea F. Luz, Hayna Malta-Santos, Murilo Cezar Souza Oliveira, Daniela Conceição Santos de Campos, Ana Cristina Saldanha, Washington LC Dos-Santos, and Patrícia T. Bozza. 2015. "Arginase I, Polyamine, and Prostaglandin E2 Pathways Suppress the Inflammatory Response and Contribute to Diffuse Cutaneous Leishmaniasis." *The Journal of Infectious Diseases* 211 (3): 426–35.

Francisco, Loise M., Victor H. Salinas, Keturah E. Brown, Vijay K. Vanguri, Gordon J. Freeman, Vijay K. Kuchroo, and Arlene H. Sharpe. 2009. "PD-L1 Regulates the Development, Maintenance, and Function of Induced Regulatory T Cells." *Journal of Experimental Medicine* 206 (13): 3015–29.

Franklin, Barry A., Robert Brook, and C. Arden Pope III. 2015. "Air Pollution and Cardiovascular Disease." *Current Problems in Cardiology* 40 (5): 207–38.

Ghiringhelli, Francois, Cédric Ménard, Francois Martin, and Laurence Zitvogel. 2006. "The Role of Regulatory T Cells in the Control of Natural Killer Cells: Relevance during Tumor Progression." *Immunological Reviews* 214 (1): 229–38.

Godfrey, Dale I., Kirsten JL Hammond, Lynn D. Poulton, Mark J. Smyth, and Alan G. Baxter. 2000. "NKT Cells: Facts, Functions and Fallacies." *Immunology Today* 21 (11): 573–83.

Goncalves-Silva, Gustavo, Lara Geralda Magela dos Santos Vieira, Miguel Cosenza-Contreras, Ana Flavia Pinho Souza, Daniela Caldeira Costa, and Wiliam Castro-Borges. 2022. "Profiling the Serum Proteome during Schistosoma Mansoni Infection in the BALB/c Mice: A Focus on the Altered Lipid Metabolism as a Key Modulator of Host-Parasite Interactions." *Frontiers in Immunology* 13: 955049.

Goodridge, Helen S., Emma H. Wilson, William Harnett, Carol C. Campbell, Margaret M. Harnett, and Foo Y. Liew. 2001. "Modulation of Macrophage Cytokine Production by ES-62, a Secreted Product of the Filarial Nematode Acanthocheilonema Viteae." *The Journal of Immunology* 167 (2): 940–45.

Grainger, John R., Katie A. Smith, James P. Hewitson, Henry J. McSorley, Yvonne Harcus, Kara J. Filbey, Constance AM Finney, Edward JD Greenwood, David P. Knox, and Mark S. Wilson. 2010. "Helminth Secretions Induce de Novo T Cell Foxp3 Expression and Regulatory Function through the TGF-β Pathway." *Journal of Experimental Medicine* 207 (11): 2331–41.

Guo, Kai, Ximeng Sun, Yuan Gu, Zixia Wang, Jingjing Huang, and Xinping Zhu. 2016. "Trichinella Spiralis Paramyosin Activates Mouse Bone Marrow-Derived Dendritic Cells and Induces Regulatory T Cells." *Parasites & Vectors* 9 (1): 1–11.

Haeberlein, Simone, Katja Obieglo, Arifa Ozir-Fazalalikhan, Mathilde AM Chayé, Henrike Veninga, Luciën EPM van der Vlugt, Astrid Voskamp, Louis Boon, Joke MM den Haan, and Lotte B. Westerhof.

2017. “Schistosome Egg Antigens, Including the Glycoprotein IPSE/Alpha-1, Trigger the Development of Regulatory B Cells.” *PLoS Pathogens* 13 (7): e1006539.

Hao, Chunyue, Wei Wang, Bin Zhan, Zixia Wang, Jingjing Huang, Ximeng Sun, and Xinping Zhu. 2022. “Trichinella Spiralis Paramyosin Induces Colonic Regulatory T Cells to Mitigate Inflammatory Bowel.” *Cellular and Molecular Basis in Parasitic Diseases Control: Research Trends*.

Harnett, William. 2014. “Secretory Products of Helminth Parasites as Immunomodulators.” *Molecular and Biochemical Parasitology* 195 (2): 130–36.

Harnett, William, and Margaret M. Harnett. 2010. “Helminth-Derived Immunomodulators: Can Understanding the Worm Produce the Pill?” *Nature Reviews Immunology* 10 (4): 278–84.

Hasby, Eiman A., Marwa A. Hasby Saad, Zeinab Shohieb, and Kholoud El Noby. 2015. “FoxP3+ T Regulatory Cells and Immunomodulation after Schistosoma Mansoni Egg Antigen Immunization in Experimental Model of Inflammatory Bowel Disease.” *Cellular Immunology* 295 (1): 67–76.

Haynes, B F, and C S Heinly. 1995. “Early Human T Cell Development: Analysis of the Human Thymus at the Time of Initial Entry of Hematopoietic Stem Cells into the Fetal Thymic Microenvironment.” *Journal of Experimental Medicine* 181 (4): 1445–58. https://doi.org/10.1084/jem.181.4.1445.

Hayunga, Eugene G. 1991. “Morphological Adaptations of Intestinal Helminths.” *The Journal of Parasitology*, 865–73.

He, Xuedong, Yue Sun, Fang Yang, Guanghui Zheng, Rui Li, Mengqi Liu, Wanjing Li, Dong-Hui Zhou, and Yadong Zheng. 2023. “Heat Shock Protein 60 in Parasitic Helminths: A Role in Immune Responses and Therapeutic Applications.” *Molecular and Biochemical Parasitology* 253 (February): 111544. https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2023.111544.

Hehr, L., V. von Bülow, S. Gindner, N. Buß, A. Baier, G. Schramm, T. Quack, C. G. Grevelding, S. Gerbig, and P. Kadesch. 2021. “Schistosoma Mansoni Eggs Modulate the Host\’ s Hepatic Lipid Metabolism.” *Zeitschrift Für Gastroenterologie* 59 (01): 1–22.

Hodge, Suzanne H., and Henry J. McSorley. 2022. “A Good Day for Helminths: How Parasite-Derived GDH Suppresses Inflammatory Responses.” *EMBO Reports* 23 (5): e55054. https://doi.org/10.15252/embr.202255054.

Hsieh, Chyi-Song, Hyang-Mi Lee, and Chan-Wang J. Lio. 2012. “Selection of Regulatory T Cells in the Thymus.” *Nature Reviews Immunology* 12 (3): 157–67.

Hu, Shaomin. 2010. “Immunological Studies of the Anti-Inflammatory Protein, Sj16, of Schistosoma Japonicum.” *Journal of Interferon & Cytokine Research* 30 (12): 925–27.

Hu, Shaomin, and Ming Chiu Fung. 2008. “56 Characterization of an Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Protein, SJ16, of Schistosoma Japonicum.” *Cytokine* 3 (43): 249–50.

Jew, Stephanie, Suhad S. AbuMweis, and Peter JH Jones. 2009. “Evolution of the Human Diet: Linking Our Ancestral Diet to Modern Functional Foods as a Means of Chronic Disease Prevention.” *Journal of Medicinal Food* 12 (5): 925–34.

Johnston, Chris JC, Danielle J. Smyth, Ravindra B. Kodali, Madeleine PJ White, Yvonne Harcus, Kara J. Filbey, James P. Hewitson, Cynthia S. Hinck, Alasdair Ivens, and Andrea M. Kemter. 2017. “A Structurally Distinct TGF-β Mimic from an Intestinal Helminth Parasite Potently Induces Regulatory T Cells.” *Nature Communications* 8 (1): 1741.

Juelke, Kerstin, and Chiara Romagnani. 2016. “Differentiation of Human Innate Lymphoid Cells (ILCs).” *Current Opinion in Immunology* 38 (February): 75–85. https://doi.org/10.1016/j.coi.2015.11.005.

Kanamori, Mitsuhiro, Hiroko Nakatsukasa, Masahiro Okada, Qianjin Lu, and Akihiko Yoshimura. 2016. “Induced Regulatory T Cells: Their Development, Stability, and Applications.” *Trends in Immunology* 37 (11): 803–11.

Khan, Yasir Akhtar, Shailendra Kumar Maurya, Chirag Kulkarni, Mahesh Chandra Tiwari, Geet Kumar Nagar, and Naibedya Chattopadhyay. 2020. “Fasciola Helminth Defense Molecule-1 Protects against Experimental Arthritis by Inhibiting Osteoclast Formation and Function without Modulating the Systemic Immune Response.” *The FASEB Journal* 34 (1): 1091–1106.

Knuhr, Katrin, Kristina Langhans, Sandra Nyenhuis, Kerstin Viertmann, Anna M. Overgaard Kildemoes, Michael J. Doenhoff, Helmut Haas, and Gabriele Schramm. 2018. “Schistosoma Mansoni Egg-Released IPSE/Alpha-1 Dampens Inflammatory Cytokine Responses via Basophil Interleukin (IL)-4 and IL-13.” *Frontiers in Immunology* 9: 2293.

Komatsu, Noriko, Maria Encarnita Mariotti-Ferrandiz, Ying Wang, Bernard Malissen, Herman Waldmann, and Shohei Hori. 2009. “Heterogeneity of Natural Foxp3+ T Cells: A Committed Regulatory T-Cell Lineage and an Uncommitted Minor Population Retaining Plasticity.” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106 (6): 1903–8.

Lind, Evan F., Susan E. Prockop, Helen E. Porritt, and Howard T. Petrie. 2001. “Mapping Precursor Movement through the Postnatal Thymus Reveals Specific Microenvironments Supporting Defined Stages of Early Lymphoid Development.” *Journal of Experimental Medicine* 194 (2): 127–34. https://doi.org/10.1084/jem.194.2.127.

Liston, Adrian, and Alexander Y. Rudensky. 2007. “Thymic Development and Peripheral Homeostasis of Regulatory T Cells.” *Current Opinion in Immunology* 19 (2): 176–85.

Liu, Chien-Ying, Yu-Min Wang, Chih-Liang Wang, Po-Hao Feng, How-Wen Ko, Yun-Hen Liu, Yi-Cheng Wu, Yen Chu, Fu-Tsai Chung, and Chih-Hsi Kuo. 2010. “Population Alterations of L-Arginase-and Inducible Nitric Oxide Synthase-Expressed CD11b+/CD14-/CD15+/CD33+ Myeloid-Derived Suppressor Cells and CD8+ T Lymphocytes in Patients with Advanced-Stage Non-Small Cell Lung Cancer.” *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 136: 35–45.

Liu, Cunlan, Tomoo Ueno, Sachiyo Kuse, Fumi Saito, Takeshi Nitta, Luca Piali, Hideki Nakano, et al. 2005. “The Role of CCL21 in Recruitment of T-Precursor Cells to Fetal Thymi.” *Blood* 105 (1): 31–39. https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1369.

Logan, Jayden, Severine Navarro, Alex Loukas, and Paul Giacomin. 2018. “Helminth-Induced Regulatory T Cells and Suppression of Allergic Responses.” *Current Opinion in Immunology* 54 (October): 1–6. https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.05.007.

Lothstein, Katherine E., and William C. Gause. 2021. “Mining Helminths for Novel Therapeutics.” *Trends in Molecular Medicine* 27 (4): 345–64.

MacDonald, Angus J., Long Cao, Yuxian He, Qian Zhao, Shibo Jiang, and Sara Lustigman. 2005. “ROv-ASP-1, a Recombinant Secreted Protein of the Helminth Onchocerca Volvulus, Is a Potent Adjuvant for Inducing Antibodies to Ovalbumin, HIV-1 Polypeptide and SARS-CoV Peptide Antigens.” *Vaccine* 23 (26): 3446–52.

Maizels, R. M., N. Gomez-Escobar, W. F. Gregory, J. Murray, and X. Zang. 2001. “Immune Evasion Genes from Filarial Nematodes.” *International Journal for Parasitology* 31 (9): 889–98. https://doi.org/10.1016/s0020-7519(01)00213-2.

Maizels, Rick M. 2020. “Regulation of Immunity and Allergy by Helminth Parasites.” *Allergy* 75 (3): 524–34.

Maizels, Rick M., Adam Balic, Natalia Gomez-Escobar, Meera Nair, Matt D. Taylor, and Judith E. Allen. 2004. “Helminth Parasites–Masters of Regulation.” *Immunological Reviews* 201 (1): 89–116.

Maizels, Rick M., Hermelijn H. Smits, and Henry J. McSorley. 2018. “Modulation of Host Immunity by Helminths: The Expanding Repertoire of Parasite Effector Molecules.” *Immunity* 49 (5): 801–18. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.10.016.

Maruszewska-Cheruiyot, Marta, Katarzyna Donskow-\Lysoniewska, Karolina Piechna, Katarzyna Krawczak, and Maria Doligalska. 2019. “L4 Stage Heligmosomoides Polygyrus Prevents the Maturation of Dendritic JAWS II Cells.” *Experimental Parasitology* 196: 12–21.

McSorley, Henry J., James P. Hewitson, and Rick M. Maizels. 2013. “Immunomodulation by Helminth Parasites: Defining Mechanisms and Mediators.” *International Journal for Parasitology* 43 (3–4): 301–10.

Molehin, Adebayo J., Geoffrey N. Gobert, and Donald P. McManus. 2012. “Serine Protease Inhibitors of Parasitic Helminths.” *Parasitology* 139 (6): 681–95. https://doi.org/10.1017/S0031182011002435.

Nagai, Kazuki, and Yasuyuki Goto. 2022. “Parasitomimetics: Can We Utilize Parasite-Derived Immunomodulatory Molecules for Interventions to Immunological Disorders?” *Frontiers in Immunology* 13: 824695.

Noort, Johannes M. van, Malika Bsibsi, Peter Nacken, Wouter H. Gerritsen, and Sandra Amor. 2012. “The Link between Small Heat Shock Proteins and the Immune System.” *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 44 (10): 1670–79.

North, Simon J., Kwamina Botchway, James Doonan, Felicity E. Lumb, Anne Dell, William Harnett, and Stuart M. Haslam. 2019. “Site-Specific Glycoproteomic Characterization of ES-62: The Major Secreted Product of the Parasitic Worm Acanthocheilonema Viteae.” *Glycobiology* 29 (8): 562–71.

Nutman, Thomas B. 2015. “Looking beyond the Induction of Th2 Responses to Explain Immunomodulation by Helminths.” *Parasite Immunology* 37 (6): 304–13.

Onishi, Yasushi, Zoltan Fehervari, Tomoyuki Yamaguchi, and Shimon Sakaguchi. 2008. “Foxp3+ Natural Regulatory T Cells Preferentially Form Aggregates on Dendritic Cells in Vitro and Actively Inhibit Their Maturation.” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105 (29): 10113–18.

Osborne, Lisa C., Laurel A. Monticelli, Timothy J. Nice, Tara E. Sutherland, Mark C. Siracusa, Matthew R. Hepworth, Vesselin T. Tomov, Dmytro Kobuley, Sara V. Tran, and Kyle Bittinger. 2014. “Virus-Helminth Coinfection Reveals a Microbiota-Independent Mechanism of Immunomodulation.” *Science* 345 (6196): 578–82.

Paluskievicz, Christina M., Xuefang Cao, Reza Abdi, Pan Zheng, Yang Liu, and Jonathan S. Bromberg. 2019. “T Regulatory Cells and Priming the Suppressive Tumor Microenvironment.” *Frontiers in Immunology* 10. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02453.

Paterson, Jacqueline CM, Paul Garside, Malcolm W. Kennedy, and Catherine E. Lawrence. 2002. “Modulation of a Heterologous Immune Response by the Products of Ascaris Suum.” *Infection and Immunity* 70 (11): 6058–67.

Pearce, Edward J., Colleen M. Kane, Jie Sun, Justin J. Taylor, Amy S. McKee, and Laura Cervi. 2004. “Th2 Response Polarization during Infection with the Helminth Parasite Schistosoma Mansoni.” *Immunological Reviews* 201 (1): 117–26.

Pedroza-Pacheco, Isabela, Alejandro Madrigal, and Aurore Saudemont. 2013. “Interaction between Natural Killer Cells and Regulatory T Cells: Perspectives for Immunotherapy.” *Cellular & Molecular Immunology* 10 (3): 222–29.

Piccioni, Miranda, Zuojia Chen, Andy Tsun, and Bin Li. 2014. “Regulatory T-Cell Differentiation and Their Function in Immune Regulation.” *T Helper Cell Differentiation and Their Function*, 67–97.

Pineda, Miguel A., Felicity Lumb, Margaret M. Harnett, and William Harnett. 2014. “ES-62, a Therapeutic Anti-Inflammatory Agent Evolved by the Filarial Nematode Acanthocheilonema Viteae.” *Molecular and Biochemical Parasitology* 194 (1–2): 1–8.

Pockley, A. Graham. 2003. “Heat Shock Proteins as Regulators of the Immune Response.” *The Lancet* 362 (9382): 469–76.

Qadri, Rizwana, and Muneeb A. Faiq. 2020. “Freshwater Pollution: Effects on Aquatic Life and Human Health.” *Fresh Water Pollution Dynamics and Remediation*, 15–26.

Quinteros, Susel Loli, Eliana von Krusenstiern, Nathaniel W. Snyder, Akane Tanaka, Bronwyn O’Brien, and Sheila Donnelly. 2023. “The Helminth Derived Peptide FhHDM-1 Redirects Macrophage Metabolism towards Glutaminolysis to Regulate the pro-Inflammatory Response.” *Frontiers in Immunology* 14.

Rajakulendran, Mohana, Yeo Wee Song, Ng Chiung-Hui, Lee Bee Wah, Yap Hui Kim, and Hugo Van Bever. 2016. “ASCIA-P53: THE IMMUNOMODULATORY ROLE OF HELMINTH PROTEIN Bm TGH-2 IN ATOPIC DISEASE–AN IN VITRO PILOT STUDY.” *Internal Medicine Journal* 46: 21–21.

Riffkin, Michael, HENG-FONG SEOW, David Jackson, Lorena Brown, and Paul Wood. 1996. “Defence against the Immune Barrage: Helminth Survival Strategies.” *Immunology and Cell Biology* 74 (6): 564–74.

Roig, Javier, Maria L. Saiz, Alicia Galiano, Maria Trelis, Fernando Cantalapiedra, Carlos Monteagudo, Elisa Giner, Rosa M. Giner, María Carmen Recio, and Dolores Bernal. 2018. “Extracellular Vesicles from the Helminth Fasciola Hepatica Prevent DSS-Induced Acute Ulcerative Colitis in a T-Lymphocyte Independent Mode.” *Frontiers in Microbiology* 9: 1036.

Rosado-Franco, Jose J. 2021. “Testing the Efficacy of Fh15, a Recombinant Fatty Acid Binding Protein from Fasciola Hepatica, as a Novel Anti-Inflammatory Biotherapeutic in an Acute Gram-Negative Non-Human Primate Sepsis Model.” PhD Thesis, University of Puerto Rico Medical Sciences (Puerto Rico).

Rosser, Elizabeth C., Paul A. Blair, and Claudia Mauri. 2014. “Cellular Targets of Regulatory B Cell-Mediated Suppression.” *Molecular Immunology* 62 (2): 296–304.

Ryan, Sinéad, Jenna Shiels, Clifford C. Taggart, John P. Dalton, and Sinéad Weldon. 2020. “Fasciola Hepatica-Derived Molecules as Regulators of the Host Immune Response.” *Frontiers in Immunology* 11: 2182.

Sage, Peter T., and Arlene H. Sharpe. 2015. “T Follicular Regulatory Cells in the Regulation of B Cell Responses.” *Trends in Immunology* 36 (7): 410–18.

Sakaguchi, Shimon, Dario AA Vignali, Alexander Y. Rudensky, Rachel E. Niec, and Herman Waldmann. 2013. “The Plasticity and Stability of Regulatory T Cells.” *Nature Reviews Immunology* 13 (6): 461–67.

Sakaguchi, Shimon, Tomoyuki Yamaguchi, Takashi Nomura, and Masahiro Ono. 2008. “Regulatory T Cells and Immune Tolerance.” *Cell* 133 (5): 775–87. https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.009.

Schramm, Gabriele, and Helmut Haas. 2010. “Th2 Immune Response against Schistosoma Mansoni Infection.” *Microbes and Infection* 12 (12–13): 881–88. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.06.001.

Shen, Jia, Lifu Wang, Mei Peng, Zhen Liu, Beibei Zhang, Tao Zhou, Xi Sun, and Zhongdao Wu. 2019. “Recombinant Sj16 Protein with Novel Activity Alleviates Hepatic Granulomatous Inflammation and Fibrosis Induced by Schistosoma Japonicum Associated with M2 Macrophages in a Mouse Model.” *Parasites & Vectors* 12 (1): 1–15.

Shiels, Jenna, Krystyna Cwiklinski, Raquel Alvarado, Karine Thivierge, Sophie Cotton, Bibiana Gonzales Santana, Joyce To, Sheila Donnelly, Clifford C. Taggart, and Sinead Weldon. 2020. “Schistosoma Mansoni Immunomodulatory Molecule Sm16/SPO-1/SmSLP Is a Member of the Trematode-Specific Helminth Defence Molecules (HDMs).” *PLoS Neglected Tropical Diseases* 14 (7): e0008470.

Smallwood, Taylor B., Paul R. Giacomin, Alex Loukas, Jason P. Mulvenna, Richard J. Clark, and John J. Miles. 2017. “Helminth Immunomodulation in Autoimmune Disease.” *Frontiers in Immunology* 8: 453.

Sorci, Gabriele, Stéphane Cornet, and Bruno Faivre. 2013. “Immune Evasion, Immunopathology and the Regulation of the Immune System.” *Pathogens (Basel, Switzerland)* 2 (1): 71–91. https://doi.org/10.3390/pathogens2010071.

Takeuchi, Haruko, Sayaka Takanashi, SM Tafsir Hasan, Samar Kumar Hore, Sultana Yeasmin, Shaikh Meshbahuddin Ahmad, Md Jahangir Alam, Masamine Jimba, Md Alfazal Khan, and Tsutomu Iwata. 2022. “Anti-Ascaris IgE as a Risk Factor for Asthma Symptoms among 5-Year-Old Children in Rural Bangladesh with Even Decreased Ascaris Infection Prevalence.” *International Archives of Allergy and Immunology* 183 (6): 662–72.

“The Interplay of Helminthic Neuropeptides and Proteases in Parasite Survival and Host Immunomodulation | Biochemical Society Transactions | Portland Press.” n.d. Accessed June 1, 2023. https://portlandpress.com/biochemsoctrans/article/50/1/107/230698/The-interplay-of-helminthic-neuropeptides-and.

“The Role of the C-C Type Chemokine Receptors CCR4 and CCR8 in Migration and Effector Function of Innate Lymphoid Cells Type 2 (Ilc2s) - ProQuest.” n.d. Accessed June 1, 2023. https://www.proquest.com/openview/8c9c10ddc6f9768061588db9cb89c97a/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y.

Thomas, Paul G., Michele R. Carter, Akram A. Da’dara, Tiffany M. DeSimone, and Donald A. Harn. 2005. “A Helminth Glycan Induces APC Maturation via Alternative NF-KB Activation Independent of IκBα Degradation.” *The Journal of Immunology* 175 (4): 2082–90.

Torre-Escudero, Eduardo de la, Jared Q. Gerlach, Adam PS Bennett, Krystyna Cwiklinski, Heather L. Jewhurst, Kathryn M. Huson, Lokesh Joshi, Michelle Kilcoyne, Sandra O’Neill, and John P. Dalton. 2019. “Surface Molecules of Extracellular Vesicles Secreted by the Helminth Pathogen Fasciola Hepatica Direct Their Internalisation by Host Cells.” *PLoS Neglected Tropical Diseases* 13 (1): e0007087.

Tundup, Smanla, Leena Srivastava, and Donald A. Harn. 2012. “Polarization of Host Immune Responses by Helminth-Expressed Glycans.” *Annals of the New York Academy of Sciences* 1253 (April): E1–13. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06618.x.

Tupin, Emmanuel, Yuki Kinjo, and Mitchell Kronenberg. 2007. “The Unique Role of Natural Killer T Cells in the Response to Microorganisms.” *Nature Reviews Microbiology* 5 (6): 405–17.

Tzavlaki, Kalliopi, and Aristidis Moustakas. 2020. “TGF-β Signaling.” *Biomolecules* 10 (3): 487.

Van Eden, Willem, Ruurd Van der Zee, and Berent Prakken. 2005. “Heat-Shock Proteins Induce T-Cell Regulation of Chronic Inflammation.” *Nature Reviews Immunology* 5 (4): 318–30.

Venken, Koen, Niels Hellings, Tom Broekmans, Karen Hensen, Jean-Luc Rummens, and Piet Stinissen. 2008. “Natural Naive CD4+ CD25+ CD127low Regulatory T Cell (Treg) Development and Function Are Disturbed in Multiple Sclerosis Patients: Recovery of Memory Treg Homeostasis during Disease Progression.” *The Journal of Immunology* 180 (9): 6411–20.

Walsh, Kevin P., Miriam T. Brady, Conor M. Finlay, Louis Boon, and Kingston HG Mills. 2009. “Infection with a Helminth Parasite Attenuates Autoimmunity through TGF-β-Mediated Suppression of Th17 and Th1 Responses.” *The Journal of Immunology* 183 (3): 1577–86.

Wang, A., and D. M. McKay. 2005. “Immune Modulation by a High Molecular Weight Fraction from the Rat Tapeworm Hymenolepis Diminuta.” *Parasitology* 130 (5): 575–85.

Wang, Hanyang. 2022. “Zoonotic Helminths and Their Influences on Humans.” *Highlights in Science, Engineering and Technology* 11: 303–10.

Wang, Xuefeng, Jun Wang, Yong Liang, Hongchang Ni, Liang Shi, Chengcheng Xu, Yuepeng Zhou, Yuting Su, Xiao Mou, and Deyu Chen. 2016. “Schistosoma Japonicum HSP60-Derived Peptide SJMHE1 Suppresses Delayed-Type Hypersensitivity in a Murine Model.” *Parasites & Vectors* 9 (1): 1–11.

Wang, Zixia, Chunyue Hao, Qinghui Zhuang, Bin Zhan, Ximeng Sun, Jingjing Huang, Yuli Cheng, and Xinping Zhu. 2020. “Excretory/Secretory Products From Trichinella Spiralis Adult Worms Attenuated DSS-Induced Colitis in Mice by Driving PD-1-Mediated M2 Macrophage Polarization.” *Frontiers in Immunology* 11: 563784. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.563784.

Watanabe, Kanji, Pauline NM Mwinzi, Carla L. Black, Erick MO Muok, Diana MS Karanja, W. Evan Secor, and Daniel G. Colley. 2007. “T Regulatory Cell Levels Decrease in People Infected with Schistosoma Mansoni on Effective Treatment.” *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 77 (4): 676.

Wei, Liu Hua, Aaron T. Jacobs, Sidney M. Morris Jr, and Louis J. Ignarro. 2000. “IL-4 and IL-13 Upregulate Arginase I Expression by CAMP and JAK/STAT6 Pathways in Vascular Smooth Muscle Cells.” *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 279 (1): C248–56.

White, Madeleine P. J., Caitlin M. McManus, and Rick M. Maizels. 2020. “Regulatory T-Cells in Helminth Infection: Induction, Function and Therapeutic Potential.” *Immunology* 160 (3): 248–60. https://doi.org/10.1111/imm.13190.

Wiedemann, Marie, and David Voehringer. 2020. “Immunomodulation and Immune Escape Strategies of Gastrointestinal Helminths and Schistosomes.” *Frontiers in Immunology* 11: 572865.

Wilbers, Ruud HP, Lotte B. Westerhof, Kim Van Noort, Katja Obieglo, Nicole N. Driessen, Bart Everts, Sonja I. Gringhuis, Gabriele Schramm, Aska Goverse, and Geert Smant. 2017. “Production and Glyco-Engineering of Immunomodulatory Helminth Glycoproteins in Plants.” *Scientific Reports* 7 (1): 1–10.

Wuhrer, Manfred, Crina IA Balog, M. I. Catalina, Frances M. Jones, Gabriele Schramm, Helmut Haas, Michael J. Doenhoff, David W. Dunne, André M. Deelder, and Cornelis H. Hokke. 2006. “IPSE/Alpha-1, a Major Secretory Glycoprotein Antigen from Schistosome Eggs, Expresses the Lewis X Motif on Core-Difucosylated N-Glycans.” *The FEBS Journal* 273 (10): 2276–92.

Zaccone, Paola, and Anne Cooke. 2013. “Vaccine against Autoimmune Disease: Can Helminths or Their Products Provide a Therapy?” *Current Opinion in Immunology* 25 (3): 418–23.

Zakeri, Amin, Bart Everts, Andrew R. Williams, and Peter Nejsum. 2022. “Antigens from the Parasitic Nematode Trichuris Suis Induce Metabolic Reprogramming and Trained Immunity to Constrain Inflammatory Responses in Macrophages.” *Cytokine* 156 (August): 155919. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155919.

Zakzuk, Josefina, Stephanie Casadiego, Ana Mercado, Nelson Alvis-Guzman, and Luis Caraballo. 2018. "Ascaris Lumbricoides Infection Induces Both, Reduction and Increase of Asthma Symptoms in a Rural Community." *Acta Tropica* 187: 1–4.

Zande, Hendrik JP van der, Michael A. Gonzalez, Karin de Ruiter, Ruud HP Wilbers, Noemí García-Tardón, Mariska van Huizen, Kim van Noort, Leonard R. Pelgrom, Joost M. Lambooij, and Anna Zawistowska-Deniziak. 2021. "The Helminth Glycoprotein Omega-1 Improves Metabolic Homeostasis in Obese Mice through Type 2 Immunity-Independent Inhibition of Food Intake." *The FASEB Journal* 35 (2).

Zheng, Yong, Claire N. Manzotti, Michael Liu, Fiona Burke, Karen I. Mead, and David M. Sansom. 2004. "CD86 and CD80 Differentially Modulate the Suppressive Function of Human Regulatory T Cells." *The Journal of Immunology* 172 (5): 2778–84.

Zhu, Jinfang. 2018. "T Helper Cell Differentiation, Heterogeneity, and Plasticity." *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 10 (10): a030338. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030338.

Zimmer, Jacques, Emmanuel Andrès, and François Hentges. 2008. "NK Cells and Treg Cells: A Fascinating Dance Cheek to Cheek." *European Journal of Immunology* 38 (11): 2942–45.