



Review

## Infeksi Cacing Dan Penyakit Autoimun

Selfi Renita Rusjdi

Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

### ABSTRAK

#### Abstrak

Seiring dengan peningkatan kesejahteraan suatu negara, higiene dan sanitasi lingkungan juga semakin baik. Kesadaran untuk minum obat cacing dan lingkungan yang bersih menyebabkan prevalensi infeksi cacing yang berkurang, namun diikuti dengan peningkatan insiden penyakit inflamasi termasuk penyakit autoimun. Korelasi negatif antara infeksi cacing dan penyakit autoimun ini juga sejalan dengan *higiene hypothesis* dan *old friend hypothesis* yang menyatakan bahwa peningkatan penyakit inflamasi terkait dengan kurangnya paparan mikroorganisme.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa cacing mempunyai efek imunomodulasi terhadap penyakit autoimun. Efek imunoregulasi ini terjadi karena infeksi cacing menimbulkan respon Th2 polarized dan *modified Th2 response* yang mengaktifkan sel Tregulator (Treg). Keterlibatan sel Treg ini nantinya yang akan menekan berbagai proses inflamasi yang terjadi pada penyakit autoimun. Tulisan ini membahas peranan infeksi cacing dalam menghambat berbagai penyakit autoimun, seperti *multiple sclerosis*, *Inflammatory Bowel Disease*, *rheumatoid arthritis* dan *insulin dependent diabetes melitus*.

**Kata kunci:** cacing, autoimun, *multiple sclerosis*, *inflammatory bowel disease*, *rheumatoid arthritis*, *insulin dependent diabetes diabetes melitus*

#### Abstract

*As the welfare of a country improves, environmental hygiene and sanitation are also more proper. Awareness of deworming and a clean environment result in a low prevalence of helminth infections accompanied by an increased incidence of inflammatory diseases including autoimmune diseases. This negative correlation between helminth infection and autoimmune diseases is also in line with the hygiene hypothesis and the old friend hypothesis which states that the increase in inflammatory diseases are related to the lack of exposure to microorganisms.*

### Pendahuluan

Infeksi cacing masih menjadi masalah kesehatan di dunia, terutama di negara berkembang yang higiene dan sanitasi yang rendah. Sekitar satu milyar penduduk dunia menderita infeksi parasit ini. Cacing dapat menginfeksi berbagai jaringan dan organ tubuh

*Several studies have shown that helminths have an immunomodulating effect on autoimmune diseases. This immunoregulatory effect occurs because helminth infections cause polarized Th2 and modified Th2 responses that activate Tregulator (Treg) cells. The involvement of Treg cells will suppress various inflammatory processes that occur in autoimmune diseases. This paper discusses the role of helminth infection in inhibiting various autoimmune diseases, such as multiple sclerosis, Inflammatory Bowel Disease, rheumatoid arthritis and insulin dependent diabetes mellitus.*

**Keyword:** *helminth, autoimun, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, insulin dependent diabetes diabetes melitus*

#### Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Cacing merupakan agen biologi penyebab infeksi yang menyebabkan respon imun Th2 polarized pada infeksi akut dan *modified Th2 response* pada infeksi kronis. mempunyai kemampuan imunomodulasi yang bersifat protektif terhadap penyakit autoimun.

#### Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Kemampuan imunomodulasi cacing memberikan efek proteksi terhadap berbagai penyakit autoimun.

#### CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +62811660536

E-mail: [drselfirenita.rusjdi@gmail.com](mailto:drselfirenita.rusjdi@gmail.com)

#### ARTICLE INFORMATION

Received: February 13<sup>th</sup>, 2023

Revised: June 16<sup>th</sup>, 2023

Available online: September 19<sup>th</sup>, 2023

manusia, seperti saluran dan organ pencernaan, hepatopankreobilier dan kandung kencing. Kelainan yang ditimbulkan tergantung pada stadium cacing dan organ yang diserang. Walaupun diketahui bahwa infeksi cacing menimbulkan kelainan dan klinis yang merugikan, para peneliti mulai menemukan bahwa infeksi

cacing ternyata memberikan manfaat yaitu mempunyai efek proteksi terhadap penyakit autoimun.<sup>1,2</sup>

Cacing merupakan salah satu contoh agen penyebab infeksi yang sangat berperan dalam menekan autoimun. Cacing mampu memodulasi sistem imun *host* hidup sehingga mampu bertahan di dalam sel *host* tanpa menimbulkan kelainan yang berat dan tidak mengancam nyawa, kecuali pada individu *immunocompromised*. Telah banyak penelitian yang menemukan bahwa infeksi cacing memberikan efek proteksi terhadap penyakit tersebut. Penelitian yang dilakukan pada populasi penderita kecacingan baik golongan nematoda, trematoda dan cestoda membuktikan bahwa cacing mampu memanipulasi sistem imun hospes untuk menghindari dari perlawanan sistem imun hospes. Efek imunomodulasi ini mengakibatkan penekanan penyakit autoimun seperti *multiple sclerosis*, *inflammatory bowel disease*, rheumatoid arthritis dan *insulin dependent diabetes melitus*. Akan tetapi di lain pihak, penekanan respon imun ini akan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. Berdasarkan temuan ini, peneliti mulai melirik "*worming therapy*" sebagai salah satu upaya mengatasi penyakit autoimun.<sup>3,4,5</sup>

### **Hygiene hypothesis dan old friend hypothesis**

Dalam keadaan normal, sistem imun manusia telah diprogram untuk mampu mengenal sifat agen atau benda asing yang masuk kedalam tubuh. Imunitas mampu membedakan dan memberikan reaksi yang sesuai terhadap sifat agen tersebut apakah termasuk agen yang berbahaya maupun tidak. Kemampuan sistem untuk mengenal ini sangat dipengaruhi oleh riwayat paparan di masa awal kehidupan. "*Hygiene hypothesis*" yang populer beberapa tahun belakangan ini, telah memberikan perubahan besar dalam perkembangan ilmu kedokteran terutama terhadap penyakit infeksi, alergi dan autoimun.<sup>6</sup> Hipotesis tersebut menyatakan bahwa individu yang kurang terpapar terhadap agen penyebab infeksi seperti cacing akan rentan mengalami autoimun. Peristiwa ini terjadi akibat terhambatnya perkembangan respon Th1 sehingga menimbulkan respon Th2 yang berlebihan terhadap autoantigen atau antigen yang pada keadaan normal tidak berbahaya. Keadaan ini juga melatar belakangi tingginya prevalensi penyakit alergi dan autoimun di negara

maju yang dikenal sangat terjaga hygiene dan sanitasinya.<sup>6</sup>

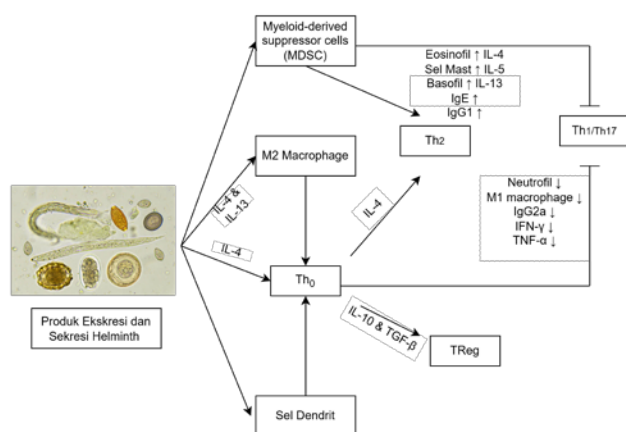
### **Penyakit Autoimun**

Kerusakan jaringan akibat penyakit autoimun disebabkan oleh ketidakmampuan sistem imun untuk mengenal *self antigen* dan *non self antigen*.<sup>7</sup> Sekarang ini, lebih dari 80 penyakit autoimun telah teridentifikasi. Menurut perkiraan penyakit autoimun berdampak pada lebih dari 10% dari populasi di seluruh dunia dan menimbulkan masalah kesehatan dan menghabiskan biaya pengobatan yang sangat besar. Mayoritas penyakit autoimun tidak dapat disembuhkan dan belum ada ditemukan obat definitifnya. Akan tetapi, insiden penyakit autoimun terus meningkat di dunia selama beberapa dekade. Etiologi dari penyakit autoimun sampai sekarang belum dapat dipastikan. Beberapa dugaan seperti faktor genetik, faktor lingkungan, dan gaya hidup tidak dapat menjelaskan hingga saat ini.<sup>8</sup> "*Hygiene hypothesis*" dan teori "*old friend hypothesis*" adalah teori kunci yang diajukan mengenai patofisiologi penyakit ini. Berdasarkan teori "*old friend hypothesis*" agen infeksius, termasuk cacing, dikenal sebagai modulator kuat fungsi sel T dan disregulasi subset sel T (Th1 dan Th17) sangat penting dalam proses penyakit autoimun.<sup>9,10</sup>

### **Imunomodulasi pada Infeksi Cacing**

Cacing dapat bertahan hidup di dalam tubuh manusia dalam hitungan belasan tahun. Hal ini terjadi karena cacing mempunyai kemampuan untuk menghindari respon imun *host* melalui interaksi unik dengan sistem kekebalan tubuh manusia untuk waktu yang lama. Kemampuan interaksi cacing - *host* ini tidak hanya dapat mengurangi kerusakan yang disebabkan oleh invasi, tetapi juga memungkinkan cacing untuk mempertahankan kelangsungan hidup dan bereproduksi.<sup>11</sup> Kemampuan menghindari dari serangan sistem imun *host* terjadi karena cacing dapat menimbulkan respon imun *Th2 polarized* pada infeksi akut dan *modified TH2* pada infeksi kronis. Modified Th2 akan melibatkan peranan sel Tregulator (Treg) yang merangsang pelepasan interleukin-10 (IL-10) dan transforming growth factor (TGF)  $\beta$ .<sup>12</sup> Kemampuan imunomodulasi ini yang menimbulkan gagasan untuk menggunakan cacing sebagai imunoterapi pada penyakit autoimun. Produk sekresi dan ekskresi cacing akan

menyebabkan terjadinya proses diferensiasi makrofag menjadi fenotip M2 makrofag. Fenotip M2 makrofag ini yang akan menimbulkan respon *modified Th2* yang melibatkan aktifitas Treg sehingga menekan inflamasi termasuk inflamasi pada penyakit autoimun.<sup>9,13</sup>



Gambar 1. Efek imunomodulasi pada infeksi cacing

### Infeksi Cacing dan *Multiple Sclerosis*

*Multiple sclerosis* (MS) merupakan penyebab kecacatan neurologis yang paling sering di negara maju. Sebagai penyakit autoimun, MS dimulai oleh sel T yang mengalami disregulasi pada sel saraf bermyelin, diikuti oleh periode remisi dan kekambuhan yang tidak teratur. Kelainan histologis utama MS adalah pembentukan plak, peradangan dan kerusakan jaringan. Hal ini dapat menyebabkan beberapa komplikasi seperti kehilangan penglihatan pada satu mata, kelemahan, mati rasa, penglihatan ganda, inkoordinasi, gangguan bicara, kejang, tremor dan depresi.<sup>14,15</sup>

Sampai saat sekarang, penyebab pasti MS belum diketahui. Terdapat faktor risiko genetik dan lingkungan yang terkait dengan kerentanan penyakit. Lokasi geografis adalah faktor risiko lingkungan yang sering disebut dalam beberapa studi terkait etiologi MS. Rendahnya insiden MS dan penyakit autoimun lainnya di daerah khatulistiwa menunjukkan bahwa lingkungan di wilayah tersebut mempunyai faktor protektif.<sup>16</sup> Peningkatan paparan sinar matahari dan produksi vitamin D di daerah khatulistiwa dapat menjadi pelindung.<sup>17</sup> Kemungkinan faktor protektif lainnya adalah tingginya intensitas paparan patogen usus di daerah khatulistiwa. Negara-negara khatulistiwa dengan status sosial ekonomi dan infrastruktur yang lebih rendah secara

signifikan memiliki tingkat paparan yang lebih tinggi dalam infeksi usus oleh cacing). Sebaliknya, di negara-negara Amerika Utara dan Eropa yang memiliki insiden MS yang tinggi diketahui telah berhasil dalam program eliminasi infeksi cacing usus.<sup>18,19</sup>

Sel T sangat berperan penting dalam patogenesis MS. Sel T naif dapat berdiferensiasi menjadi sel Thelper (Th) dan sel Treg. Subset utama sel Thelper antara lain Th1, Th2 dan Th17. Sel Th1 menghasilkan sitokin proinflamasi seperti nekrosis tumor faktor alfa (TNF $\alpha$ ), interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) dan interleukin (IL)-12. Respons proinflamasi pada penyakit autoimun juga dimediasi oleh Th1. Di sisi lain, sel Th2 pada respon *Th2 polarized* yang diinduksi oleh infeksi cacing akan menghasilkan sitokin seperti IL-4, IL-5, IL-10 dan IL-13. Sel Th2 ini menekan aktifitas Th1 dan Th17 pada penyakit autoimun. Inilah yang mendasari efek perlindungan infeksi cacing terhadap MS.<sup>15,20</sup>

### Infeksi Cacing dan *Inflammatory Bowel Disease*

*Inflammatory Bowel Disease* (IBD) merupakan penyakit autoimun yang menyebabkan terjadinya peradangan pada usus halus dan usus besar akibat disregulasi respon imun mukosa. *Inflammatory Bowel Disease* terdiri dari Crohn's Disease dan kolitis ulseratif. Peradangan yang terjadi menyebabkan kerusakan mukosa baik pada fase akut maupun kronis. Dengan demikian, IBD menyebabkan berbagai gejala, yang tidak hanya mencakup demam dan diare, tetapi juga terbentuknya abses, stenosis, dan perkembangan kanker kolorektal terkait colitis.<sup>21, 22</sup>

Pada individu sehat, sistem imun di mukosa usus melakukan adaptasi dengan mentoleransi mikroorganisme komensal dan antigen yang berasal dari makanan. Tiga jenis *Antigen Presenting Cell* (APC) yang berperan dalam hal ini adalah sel dendritik (DC), makrofag, dan limfosit B. Sel dendritik mampu menstimulasi sel T limfosit primer dan berdiferensiasi menjadi sel T regulator (Treg) dan makrofag dan sel B menjaga kelangsungan hidup Treg. Sementara itu sel Treg mengeluarkan interleukin 10 (IL-10) dan mengubah faktor pertumbuhan  $\beta$  (TGF- $\beta$ ); dengan tujuan untuk menjaga homeostasis dan toleransi kekebalan.<sup>23,24</sup>

Hingga saat ini, terapi definitif untuk IBD belum ditemukan; oleh karena itu, pengobatan

IBD terutama berfokus pada modulasi peradangan.<sup>25</sup> Ada beberapa strategi yang digunakan untuk modulasi peradangan yang terkait dengan IBD, seperti pengobatan anti-inflamasi, immunosupresif, atau biologis, yang dapat menginduksi dan mempertahankan remisi.<sup>26</sup> Namun, tidak semua pasien menunjukkan respon perbaikan terhadap pengobatan ini. Pasien juga berisiko tinggi mengalami displasia epitel kolon dan karsinoma, dengan risiko spesifik usia yang setidaknya tiga kali lebih besar daripada populasi umum. Pada pasien dengan colitis ulseratif jangka panjang (7-10 tahun) dengan laju sekitar 0,5%-1% per tahun, risiko terkena kanker meningkat, dan pasien-pasien ini memerlukan pemeriksaan pengawasan endoskopi setiap tahun dan kadang-kadang operasi dengan anastomosis kantong ileum-anal. Dengan demikian, tanpa adanya bentuk pengobatan alternatif yang lebih baik, pengembangan agen terapeutik baru harus dipertimbangkan untuk terapi IBD.<sup>27,28,29</sup>

Tidak adanya bentuk pengobatan yang efektif dan memuaskan dari terapi konvensional untuk penyakit IBD mendorong peneliti untuk menemukan bentuk-bentuk pengobatan baru, salah satunya dikenal dengan *helminth therapy* (HT) dan terapi produk turunan cacing. Dasar dari penelitian terapi cacing (HT) dan *helminth-derived product therapy* (HDPT) adalah penggunaan cacing hidup sebagai pengobatan, serta karakterisasi molekul kunci yang bertanggung jawab atas modulasi kekebalan. Ini dapat digunakan sebagai obat untuk mengendalikan inflamasi pada IBD. HT saat ini tampaknya merupakan terapi yang paling efektif untuk gangguan autoimun; namun, terapi menggunakan nematoda hidup masih kontroversial, terutama karena mekanisme pencegahan dan penghambatan penyakit tidak diketahui.<sup>24,30</sup>

Kemampuan immunoregulasi cacing menghambat reaksi imunologis dilakukan dengan aktivasi limfosit Treg. Tingkat sekresi IL-10 dan TGF- $\beta$  yang lebih tinggi menekan aktivitas sel Th1 dan Th2, akibatnya melindungi parasit dari proses eliminasi dan memproteksi tubuh host dari kerusakan jaringan yang disebabkan oleh reaksi inflamasi yang kuat. Immunosupresi tidak hanya bersifat spesifik untuk cacing tetapi juga terhadap antigen yang tidak terkait dengan infeksi sehingga dapat digunakan dalam terapi anti-inflamasi.<sup>24</sup>

### Infeksi Cacing dan Rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis (RA) merupakan penyakit autoimun yang sering terjadi yang terus memburuk secara progresif seiring dengan perjalanan waktu. Penyakit ini ditandai dengan sinovitis kronis yang dapat berkembang menjadi kelainan bentuk (deformitas) dan kecacatan fungsional. Pengobatan dini RA dapat meminimalkan kerusakan sendi. Etiopatogenesis pastinya masih belum diketahui, tetapi diduga akibat respon imunologis yang dimediasi oleh sel T helper (Th1). Tingkat keparahan RA yang lebih ringan pada pasien dari daerah dengan higiene dan sanitasi yang masih rendah dikaitkan dengan prevalensi parasit usus yang lebih tinggi, terutama cacing. Sebenarnya, pergeseran respon imun terhadap dominasi sel T helper (Th2), karena paparan kronis terhadap cacing, dapat menekan peradangan pada RA, yang mengakibatkan tingkat keparahan/cedera sendi yang lebih rendah.<sup>31,32</sup>

Beberapa penelitian menggunakan hewan coba mendapatkan bahwa cacing dapat memperbaiki gangguan inflamasi kronis termasuk pada RA. Hal ini dikaitkan dengan kemampuan cacing untuk mengeluarkan atau mensekresikan molekul (ES) yang berfungsi sebagai immunoregulasi. Di antara produk ES yang paling baik dikarakterisasi adalah ES-62, merupakan glikoprotein yang mengandung fosforilkolin (PC) yang disekresikan oleh nematoda filaria.<sup>32</sup> ES-62 terbukti dapat mencegah inisiasi dan perkembangan patologi pada model tikus penyakit inflamasi alergi (asma, dermatitis kontak) dan autoimun (RA, SLE) tertentu. ES-62 mampu memberikan perlindungan dengan menekan sinyal TLR4 untuk menurunkan regulasi respons MyD88 yang menyimpang. ES-62 secara homeostatis mengatur ulang regulasi: keseimbangan sel imun efektor, terutama untuk mengembalikan tingkat sel B pengatur IL-10+ dan menekan peradangan patologis yang digerakkan oleh IL-17.<sup>33</sup>

### Cacing dan *insulin dependent diabetes melitus* (DM tipe 1)

*Insulin dependent diabetes melitus* (DM tipe 1) merupakan suatu penyakit autoimun di mana sistem kekebalan tubuh menyerang sel beta pancreas sehingga terjadi kerusakan jaringan dan gangguan fungsi. DM tipe 1 akibat penyakit autoimun ini terutama terjadi akibat kondisi higiene yang baik sehingga sistem kekebalan tubuh

kehilangan kemampuan untuk membedakan antara *self antigen* dan *non self antigen*. Kondisi ini mengakibatkan system kekebalan tubuh merusak sel – sel tubuh sendiri.<sup>34,35</sup>

Menurut data International Diabetes Federation (IDF) selama tahun 2014, hampir 4,9 juta kematian terjadi akibat diabetes dan menghabiskan biaya pengobatan dan perawatan yang besar. IDF menghubungkan peningkatan ini kejadian diabetes ini dengan gaya hidup, perubahan nutrisi dan perubahan lingkungan. Peningkatan kasus DM tipe 1 di negara-negara industri tidak hanya terkait dengan genetika tetapi juga dengan perubahan lingkungan. Studi epidemiologi menemukan bahwa kasus DM tipe 1 banyak terjadi di daerah yang memiliki lebih sedikit paparan terhadap patogen karena kondisi kebersihan yang lebih baik. Di antara sekian banyak patogen yang menginfeksi manusia, cacing merupakan patogen yang sering menginfeksi pada tahun awal kehidupan. Cacing menginfeksi 1,5 miliar penduduk dunia terutama di daerah dengan higiene dan sanitasi yang rendah. Menariknya, kejadian penyakit DM tipe 1 justru rendah di daerah tersebut.<sup>36</sup>

Cacing dan produk turunannya seperti telur, produk sekresi dan ekskresi mempunyai efek imunomodulasi yang bersifat proteksi terhadap terjadinya DM tipe 1. Efek imunomodulasi tersebut antara lain; mengaktifasi makrofag untuk memproduksi IL-10 dan TGF- $\beta$ , merubah sifat sel dendrit menjadi lebih toleran, menimbulkan respon Th2 polarized, dan mengaktifasi Treg. Semua efek tersebut akan menghambat apoptosis sel beta pancreas akibat autoreaktif sel T diabetogenik, sehingga memberikan proteksi dan mencegah terjadinya DM tipe 1.<sup>37</sup>

## Simpulan

Infeksi cacing mempunyai efek imunomodulasi yang bersifat protektif terhadap kejadian inflamasi akibat penyakit autoimun. Efek imunodulasi ini berupa respon *Th2 polarized* dan *modified Th2 response*. Efek proteksi ini dihasilkan karena terlibatnya peranan Treg yang mengaktifasi IL-10 dan TGF- $\beta$ .

## Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan studi ini.

## Daftar Pustaka

1. King, C. H. Helminthiasis Epidemiology and Control: Scoring Successes and Meeting the Remaining Challenges. *Adv. Parasitol.* 2019;103:11–30. doi: 10.1016/bs.apar.2018.08.001.
2. Hassan, T. & Huang, X. Is Helminth Therapy a Solution for Autoimmune Disorders? *Pak. J. Med. Res.* 2021;60(4):153–154.
3. Abd Allah, A. K. Therapeutic applicability of helminths in atopic and autoimmune diseases. *Sohag Med. J.* **25**, 83–87 (2021).
4. Zwiernik, J. *et al.* Therapeutic applicability of helminths in autoimmune diseases – literature overview. *Przegląd Gastroenterol.* 2019;14:168 doi: 10.21608/SMJ.2021.58239.1221.
5. Hasan, M. A. Did helminths guard against autoimmune conditions? *EMRP.* 2022;14:68–72.
6. Murdaca, G., Greco, M., Borro, M. & Gangemi, S. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases: A narrative review of clinical evidences and mechanisms. *Autoimmun. Rev.* 2021;20(7):102845 doi: 10.1016/j.autrev.2021.102845.
7. Reijm, S., Kissel, T. & Toes, R. E. M. Checkpoints controlling the induction of B cell mediated autoimmunity in human autoimmune diseases. *Eur. J. Immunol.* 2020 ;50(12):1885-1894. doi: 10.1002/eji.202048820.
8. Kurup S, Pozun A. Biochemistry, Autoimmunity. [Updated 2022 Dec 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576418/>
9. Smallwood, T. B. *et al.* Helminth Immunomodulation in Autoimmune Disease. *Front. Immunol.* **8**, (2017).
10. Frew, J. W. The Hygiene Hypothesis, Old Friends, and New Genes. *Front. Immunol.* 2017;8:453. doi: 10.3389/fimmu.2017.00453.
11. Wiedemann, M. & Voehringer, D. Immunomodulation and Immune Escape Strategies of Gastrointestinal Helminths and Schistosomes. *Front. Immunol.* 2020;11572865. doi: 10.3389/fimmu.2020.572865.
12. Hagel, I., Díaz, L., Lugo, D. A., Cabrera, M. & Di Prisco, M. C. IL-10 and TGF- $\beta$ 1 Cytokines Stimulated by *Ascaris lumbricoides* Body Fluid Are Associated with Secretory IgA Levels Against Other Intestinal Pathogens Attenuating Diarrheal Symptoms. *Indian J. Pediatr.* 2021;88(12):1268. doi: 10.1007/s12098-021-03910-6.
13. White, M. P. J., McManus, C. M. & Maizels, R. M. Regulatory T-cells in helminth infection: induction, function and therapeutic potential. *Immunology.* 2020;160(3):248-260. doi: 10.1111/imm.13190.
14. Baecher-Allan, C., Kaskow, B. J. & Weiner, H. L. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron.* 2018;97(4):742-768. doi: 10.1016/j.neuron.2018.01.021.
15. Renesteen, E. Immunoregulation of Multiple Sclerosis by Helminth Therapy : A Literature Review. *J Farmasi Indo.* 2020;12(2):166–175.
16. Waubant, E. *et al.* Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Ann. Clin. Transl.*

- Neurol.* 2019;6(9):1905-1922. doi: 10.1002/acn3.50862.
17. DeLuca, H. F. & Plum, L. UVB radiation, vitamin D and multiple sclerosis. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2017;16(3):411-415. doi: 10.1039/c6pp00308g.
  18. Schepici, G., Silvestro, S., Bramanti, P. & Mazzon, E. The Gut Microbiota in Multiple Sclerosis: An Overview of Clinical Trials. *Cell Transplant.* 2019;28(12):1507-1527. doi: 10.1177/0963689719873890.
  19. Donkers, S. J., Kirkland, M. C., Charabati, M. & Osborne, L. C. Perspectives of People with Multiple Sclerosis About Helminth Immunotherapy. *Int. J. MS Care.* 2020; 22(1): 43-51. doi: 10.7224/1537-2073.2019-044 .
  20. Ortiz Wilczyński JM, Olexen CM, Errasti AE, Schattner M, Rothlin CV, Correale J, et al. (2020) GAS6 signaling tempers Th17 development in patients with multiple sclerosis and helminth infection. *PLoS Pathog.* 16(12): e1009176. doi: 10.1371/journal.ppat.1009176
  21. Guan, Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J. Immunol. Res.* 2019;2019:7247238. doi: 10.1155/2019/7247238.
  22. Arai, T. & Lopes, F. Potential of human helminth therapy for resolution of inflammatory bowel disease: The future ahead. *Exp. Parasitol.* 2022;232:108189. doi: 10.1016/j.exppara.2021.108189.
  23. Heath, W. R., Kato, Y., Steiner, T. M. & Caminschi, I. Antigen presentation by dendritic cells for B cell activation. *Curr. Opin. Immunol.* 2019;58:44-52. doi: 10.1016/j.coi.2019.04.003.
  24. Maruszewska-Cheruiyot, M., Donskow-Lysoniewska, K. & Doligalska, M. Helminth Therapy: Advances in the use of Parasitic Worms Against Inflammatory Bowel Diseases and its Challenges. *Helminthologia.* 2018;55(1):1-11. doi: 10.1515/helm-2017-0048.
  25. Chapman, T. P., Gomes, C. F., Louis, E., Colombel, J. F. & Satsangi, J. De-escalation of immunomodulator and biological therapy in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020 ;5(1):63-79. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30186-4.
  26. Lê, A. *et al.* Inflammatory bowel disease therapeutic strategies by modulation of the microbiota: how and when to introduce pre-, pro-, syn-, or postbiotics? *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol.* 2022;323(6): G523-G553. doi: 10.1152/ajpgi.00002.2022.
  27. de Campos Silva, E. F. *et al.* Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(32): e21686. doi: 10.1097/MD.00000000000021686.
  28. Lopes, E. W. *et al.* Lifestyle factors for the prevention of inflammatory bowel disease. *Gut.* 2022;gutjnl-2022-328174. doi:10.1136/GUTJNL-2022-328174.
  29. Li, W. *et al.* Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis: Mechanisms, Surveillance and Chemoprevention. *Curr. Oncol.* 2022;29(9):6091-6114. doi: 10.3390/curroncol29090479.
  30. Sipahi, A. M. & Baptista, D. M. Helminths as an alternative therapy for intestinal diseases. *World J. Gastroenterol.* 2017;23(33):6009-6015. doi: 10.3748/wjg.v23.i33.6009.
  31. Smolen, J. S. *et al.* Rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1.
  32. Bhoj, P., Togra, N., Khatri, V. & Goswami, K. Harnessing Immune Evasion Strategy of Lymphatic Filariae: A Therapeutic Approach against Inflammatory and Infective Pathology. *Vaccines (Basel).* 2022;10(8): 1235. doi: 10.3390/vaccines10081235.
  33. Doonan, J. *et al.* The parasitic worm product ES-62 normalises the gut microbiota bone marrow axis in inflammatory arthritis. *Nat. Commun.* 2019;10(1): 1554. doi: 10.1038/s41467-019-09361-0.
  34. Wan, X. & Unanue, E. R. Antigen recognition in autoimmune diabetes: a novel pathway underlying disease initiation. *Precis. Clin. Med.* 2018;1(3):102-110. doi: 10.1093/pcmedi/pby015.
  35. Zajec, A. *et al.* Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Established Facts and New Insights. *Genes.* 2022; 13(4):706. doi: 10.3390/genes13040706.
  36. Tang, C. lian, Zou, J. ning, Zhang, R. hui, Liu, Z. ming & Mao, C. lan. Helminths protect against type 1 diabetes: effects and mechanisms. *Parasitol. Res.* 2019;118(4): 1087-1094. doi: 10.1007/s00436-019-06247-4.
  37. Wynalda, B. Parasite Hospitality: How Parasitic Helminth Worms Help Researchers Prevent Type 1 Diabetes. *SUURJ Seattle Univ. Undergrad. Res. J.* 2022;6:17.