

## ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ SPECIAL ARTICLE

# Υπόθεση της Υγιεινής και Εξελικτική Ιατρική

Η Υπόθεση της Υγιεινής είναι η θεωρία που προτείνεται για την ερμηνεία της προοδευτικής αύξησης της επίπτωσης των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων, η οποία παρατηρείται στις ανεπτυγμένες κυρίως χώρες κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών. Συρρέουσες ενδείξεις επιβεβαιώνουν ότι το φαινόμενο αυτό οφείλεται στη διαταραχή που έχει επιφέρει ο δυτικός τρόπος ζωής στην ισορροπία μεταξύ δραστικών και ρυθμιστικών ανοσιακών απαντήσεων. Η εν λόγω διαταραχή υποστηρίζεται ότι είναι αποτέλεσμα της εξάλειψης από το περιβάλλον του σύγχρονου ανθρώπου των μικροοργανισμών, υπό την εξελικτική εξάρτηση των οποίων διαμορφώθηκε η λειτουργία του ανοσιακού συστήματος, κατά τη διάρκεια της Παλαιολιθικής Περιόδου. Η κατανόηση των αιτιών ανάπτυξης των ανοσολογικών νοσημάτων, μέσω της Υπόθεσης της Υγιεινής, έδωσε μεγάλη ώθηση στη διαλεύκανση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών τους και δημιούργησε νέες θεραπευτικές προοπτικές. Κατά τούτο, η Υπόθεση της Υγιεινής δεν είναι μόνο τυπικό αλλά αποτελεί και το πιο ολοκληρωμένο, μέχρι στιγμής, παράδειγμα Εξελικτικής Ιατρικής. Η υπόθεση της βιοποικιλότητας, που διατυπώθηκε πρόσφατα, επεκτείνει την υπόθεση της υγιεινής υποστηρίζοντας ότι οι μεταβολές του οικοσυστήματος συνεπάγονται αλλαγές του μικροβιώματος του περιβάλλοντος, οι οποίες σχετίζονται άμεσα με τη διαταραχή του ανοσολογικού ισοζυγίου και την αύξηση της ανοσιακής νοσηρότητας που συνοδεύουν τον αστικό τρόπο ζωής.

*"Nothing in medicine makes sense except in the light of evolution"*

(παραφράζοντας τον Theodosius Dobzhansky)

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Έγκυρες επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι, κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, παρατηρείται παγκόσμια θεαματική αύξηση της επίπτωσης των αλλεργικών νοσημάτων (π.χ. αλλεργική ρινίτιδα, άσθμα, ατοπική δερματίτιδα), η οποία τείνει να λάβει επιδημικές διαστάσεις. Η αύξηση της επίπτωσης του άσθματος είναι περισσότερο εκσεσημασμένη (>15%) στις ανεπτυγμένες χώρες (Ηνωμένο Βασίλειο, Νέα Ζηλανδία, Αυστραλία), χωρίς να υπολείπεται σημαντικά (>10%) στις αναπτυσσόμενες χώρες (Περού, Κόστα-Ρίκα, Βραζιλία). Στην Αφρική, για πολλές περιοχές της οποίας δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα, η μεγαλύτερη επίπτωση άσθματος (8%) καταγράφεται στη νότια Αφρική. Επίσης, η επίπτωση της ατοπικής δερματίτιδας έχει διπλασιαστεί έως τριπλασιαστεί τις τελευταίες δεκαετίες, φθάνοντας το 15–30% στα παιδιά και το 2–10% στους ενήλικες. Αντίστοιχη αύξηση καταγράφεται και ως προς την επίπτωση των αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως

του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, της κοιλιοκάκης και της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης.

Η Υπόθεση της Υγιεινής (the hygiene hypothesis, ΥΤΥ) είναι μια θεωρία που επιχειρεί την ερμηνεία αυτής της αυξανόμενης επίπτωσης των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων, επί τη βάση της διαταραχής που έχει επιφέρει ο δυτικός τρόπος ζωής στην εξελικτικά εγκατεστημένη ισορροπία μεταξύ δραστικών και ρυθμιστικών ανοσιακών απαντήσεων. Η συγκεκριμένη διαταραχή υποστηρίζεται ότι είναι αποτέλεσμα της εξάλειψης από το περιβάλλον του σύγχρονου ανθρώπου των μικροοργανισμών, υπό την εξελικτική εξάρτηση των οποίων διαμορφώθηκε η λειτουργία του ανοσιακού συστήματος, κατά τη διάρκεια της Παλαιολιθικής Περιόδου.

Η Εξελικτική Ιατρική (evolutionary or Darwinian medicine), από την άλλη πλευρά, δεν είναι ιατρική ειδικότητα ούτε ανεξάρτητο γνωστικό πεδίο, όπως η Γενετική ή η Βιοχη-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2014, 31(6):651–668  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2014, 31(6):651–668

**A.E. Γερμενής**

Εργαστήριο Ανοσολογίας-  
Ιστοσυμβατότητας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

The hygiene hypothesis and  
evolutionary medicine

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρητηρίου

Εξελικτική Ιατρική  
Μικροβίωμα  
Τύπου 2 ανοσία  
Υπόθεση της βιοποικιλότητας  
Υπόθεση της Υγιεινής  
Υπόθεση των «παλιών φίλων»

Υποβλήθηκε 8.4.2014

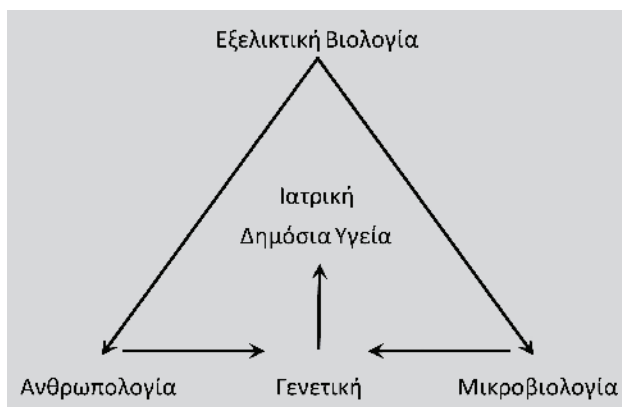
Εγκρίθηκε 21.4.2014

μεία. Πρόκειται για ένα σύνολο εννοιών και προσεγγίσεων που αποσκοπούν στην κατανόηση των λόγων, για τους οποίους η φυσική επιλογή έχει επιτρέψει τη διατήρηση της ευπάθειας του ανθρώπινου οργανισμού στα διάφορα νοσήματα. Πρακτικά, η Εξελικτική Ιατρική επιχειρεί την επίλυση των προβλημάτων της Ιατρικής και της δημόσιας υγείας μέσω της εφαρμογής των αρχών της Εξελικτικής Βιολογίας (εικ. 1).<sup>10,11</sup>

Στο άρθρο που ακολουθεί, παρουσιάζεται η σύγχρονη εκδοχή της ΥΤΥ, οι ερευνητικές ενδείξεις οι οποίες υποστηρίζουν την εγκυρότητά της, καθώς και οι προοπτικές που έχει δημιουργήσει αναφορικά με την αντιμετώπιση των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων. Σκοπός του άρθρου είναι να καταδείξει ότι η ΥΤΥ αντιπροσωπεύει το πληρέστερο μέχρι στιγμής παράδειγμα Εξελικτικής Ιατρικής, επισημαίνοντας τα οφέλη που μπορεί να προκύψουν από τη μελέτη, παράλληλα με την άμεση, και της εξελικτικής αιτιότητας των ανοσολογικών νοσημάτων.

## 2. Η ΑΡΧΙΚΗ ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ ΚΑΙ Η ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΡΜΗΝΕΙΑΣ

Η διαπίστωση ότι η βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης συμβάλλει στην αύξηση της επίπτωσης των αλλεργιών, αλλά και γενικότερα των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων, δεν είναι νέα. Ήδη το 1828 ο J. Bostock ανέφερε ότι ο «θερινός κατάρρους» είναι νόσος των πλουσίων, ενώ ο



**Εικόνα 1.** Η θεωρητική δομή της Εξελικτικής Ιατρικής. Το θεμελιώδες πεδίο της είναι η Εξελικτική Βιολογία, οι έννοιες της οποίας [φυσική επιλογή (natural selection), προσαρμογή (adaptation), συνεξέλιξη (coevolution), ανταγωνισμός ξενιστή-παρασίτων (host-parasite arms race) κ.ά.] εφαρμόζονται υπό όρους ανθρωπολογικούς, γενετικούς και μικροβιολογικούς. Όλες οι εξελικτικές έννοιες αναφέρονται, κατά βάση, στην ευπάθεια (vulnerability) στη νόσο και όχι στην ίδια τη νόσο. Η μελέτη των νοσημάτων στην Εξελικτική Ιατρική αρχίζει με τον προσδιορισμό κάποιας εξελικτικής ευπάθειας, η οποία στη συνέχεια εξηγείται από τη σκοπιά της ανθρωπολογικής της προέλευσης, υπό το πρίσμα της γενετικής αιτιοκρατίας (determinism) ή και από το ιστορικό της συνεξέλιξης του ξενιστή με κάποιο(α) παθογόνο(α).<sup>138</sup>

Charles Harrison Blackley είχε παρατηρήσει από το 1873 ότι οι αγρότες δεν πάσχουν από αλλεργική ρινίτιδα. Την αντίστροφη σχέση μεταξύ της επίπτωσης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και των παρασιτώσεων στην ανατολική Αφρική είχε υπαινιχθεί το 1968 ο Sir Brian M. Greenwood, ο οποίος αργότερα έδειξε ότι τα ποντίκια και οι αρουραίοι που προσβάλλονται από την ελονοσία των τρωκτικών προστατεύονται από τα αυτοάνοσα νοσήματα. Ρώσοι ερευνητές, στις αρχές του 1980, είχαν συσχετίσει την αλλεργία με διαταραχές της εντερικής χλωρίδας (gut microbiota). Μελέτες της ίδιας δεκαετίας είχαν δείξει ότι οι μεταβολές της εντερικής χλωρίδας των πειραματοζώων επηρεάζουν την ευαισθησία τους στην αυτοάνοση αρθρίτιδα, ενώ είναι γνωστό ότι η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου ήταν σχεδόν ανύπαρκτη πριν από τον 20ό αιώνα. Πιο πρόσφατα (1966), ο Uri Leibowitz είχε διαπιστώσει, στο Ισραήλ, τη σχέση μεταξύ της επίπτωσης της πολλαπλής σκλήρυνσης και των συνθηκών υγιεινής.

Ως θεωρία, εν τούτοις, η ΥΤΥ διαμορφώθηκε μετά από τη δημοσίευση, το 1989, του Βρετανού ιατρού David P. Strachan, ο οποίος, μελετώντας 17.000 παιδιά που γεννήθηκαν το 1958, διαπίστωσε ότι η αλλεργική ρινίτιδα ήταν σπανιότερη στα μικρότερα παιδιά πολυμελών οικογενειών. Ο Strachan απέδωσε το γεγονός στις συχνές λοιμώξεις, οι οποίες μεταδίδονται σε αυτά τα παιδιά από τα μεγαλύτερα αδέρφια τους και διατύπωσε τη γενικότερη πρόταση ότι ο περιορισμός των λοιμώξεων της πρώτης παιδικής ηλικίας, που επιτυγχάνεται με τη βελτίωση των συνθηκών υγιεινής, ευθύνεται για την αύξηση της επίπτωσης των αλλεργικών νοσημάτων στις ανεπτυγμένες χώρες.

Η δημοσίευση του Strachan προκάλεσε ιδιαίτερο θόρυβο, επειδή ανέτρεπε τη μέχρι τότε επικρατούσα αντίληψη ότι η επίπτωση των αλλεργικών νοσημάτων συσχετίζεται θετικά με αυτή των λοιμώξεων. Ουσιαστικά, για πρώτη φορά διατυπωνόταν μια θεωρία που υποστήριζε τον ωφέλιμο ρόλο των λοιμώξεων αναφορικά με την ανάπτυξη της ανοσοπαθολογίας των χρόνιων νοσημάτων. Γενικά, η διατύπωση ερμηνευτικών σχημάτων που στηρίζονται στην αιτιολογική συσχέτιση των μικροοργανισμών με τα αβέβαια αιτιολογικά ανοσολογικά νοσήματα είναι αρκετά συνηθής, γιατί απλοποιεί την παθοφυσιολογική τους προσέγγιση. Η συλλογιστική τους ανάγεται στη μικροβιακή θεωρία του Pasteur, χαρακτηριστικό της οποίας ήταν η τάση να ανακαλύπτονται λοιμώδεις διεργασίες εκεί όπου κατά παραδοχή δεν υπάρχουν. Στην αντίληψη, δηλαδή, ότι είναι αντιεπιστημονικό να απορρίπτεται το ενδεχόμενο λοιμώδους διεργασίας επειδή δεν έχει αναγνωριστεί το παθογόνο. Σε όλες αυτές, όμως, τις περιπτώσεις ο ρόλος των μικροοργανισμών εθεωρείτο επιβλαβής. Κατά τούτο, η ΥΤΥ ήταν εξ αρχής ανατρεπτική.

Η προσπάθεια να δοθεί μια πειστική παθοφυσιολογική ερμηνεία στην ΥΤΥ, όπως διατυπώθηκε από τον Strachan, εγκλωβίστηκε στη θεαματική αύξηση των αλλεργιών. Το γεγονός ότι το ίδιο επιδημιολογικό πρότυπο με τις αλλεργίες ακολουθούσαν και τα  $T_H1/17$ -μεσολαβούμενα αυτοάνοσα νοσήματα δεν έμελλε να επιβεβαιωθεί παρά μόνο μετά από μία δεκαετία περίπου.<sup>6</sup> Την ίδια περίοδο, το ενδιαφέρον της Ανοσολογίας επικεντρωνόταν στη μελέτη της  $T_H1/T_H2$  δραστηρικής διαφοροποίησης των βοηθητικών Τ-κυττάρων ( $CD4^+$ ) που, μεταξύ άλλων, οδήγησε και στη διαπίστωση ότι η αλλεργία είναι μια  $T_H2$ -μεσολαβούμενη φλεγμονώδης κατάσταση. Ως αποτέλεσμα, οι προσπάθειες ερμηνείας της ΥΤΥ εστιάστηκαν αποκλειστικά και μόνο στην αλλεργία και η διαταραχή της  $T_H1/T_H2$  ισορροπίας αποτέλεσε εύκολα την αναζητούμενη παθοφυσιολογική βάση. Η μελέτη των Shirakawa et al (1997) αποτέλεσε το πρώτο πειστικό έρεισμα που κατεύθυνε τις ερευνητικές προσπάθειες προς αυτή την κατεύθυνση. Οι συγγραφείς έδειξαν ότι μεταξύ της επιβραδυνόμενης ευαισθησίας στο *Mycobacterium tuberculosis* και της ατοπίας υπάρχει ισχυρή αρνητική συσχέτιση και, ειδικότερα, ότι η θετική αντίδραση στη φυματινή προδικάζει την εμφάνιση του συνδυασμού χαμηλότερης επίπτωσης άσθματος, μειωμένων συγκεντρώσεων IgE και παρέκκλισης της δραστηρικής διαφοροποίησης των βοηθητικών Τ-κυττάρων προς την  $T_H1/17$ -κατεύθυνση.

Το ερμηνευτικό πλαίσιο που διαμορφώθηκε, προέβλεπε ότι, σε σχέση με την  $T_H1/T_H2$  ισορροπία που υπάρχει στον ενήλικα οργανισμό, κατά τα πρώτα 5 περίπου χρόνια της ζωής παρατηρείται παρέκκλιση της διαφοροποίησης των βοηθητικών Τ-κυττάρων προς την  $T_H2$ -κατεύθυνση, ως συνέχεια της αποδεδειγμένης επικράτησης της  $T_H2$ -απάντησης κατά την εμβρυϊκή περίοδο. Η αποκατάσταση της  $T_H1/T_H2$  ισορροπίας επιτυγχάνεται, καθώς τα παθογόνα, με τα οποία έρχεται σε επαφή ο νεαρός οργανισμός, επάγουν την προοδευτική ανάπτυξη της  $T_H1$ -απάντησης. Κατά συνέπεια, η ελάττωση της επαφής των παιδιών με τα παθογόνα, ως αποτέλεσμα του τρόπου ζωής και των συνθηκών υγιεινής στο Δυτικό Κόσμο (περιορισμένη μόλυνση, εμβόλια, αυξημένη χρήση αντιβιοτικών κ.λπ.), μειώνει την πιθανότητα επαγωγής των  $T_H1/17$ - και παρατείνει ως εκ τούτου την επικράτηση των  $T_H2$ -απαντήσεων, γεγονός που διευκολύνει την εμφάνιση των  $T_H2$ -μεσολαβούμενων αλλεργιών.<sup>24-26</sup>

Η εν λόγω ερμηνεία της ΥΤΥ δεν άργησε να αμφισβητηθεί υπό το φως τόσο των νεότερων επιδημιολογικών παρατηρήσεων, όσο και πολλών πειραματικών ευρημάτων. Η επιβεβαίωση, το 1998, του γεγονότος ότι παράλληλη αυξητική τάση με τις αλλεργίες είχε στις ίδιες χώρες και η επίπτωση των  $T_H1/17$ -μεσολαβούμενων αυτοάνοσων νοσημάτων (σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, πολλαπλή σκλήρυνση κ.ά.) ήταν καταλυτική των εξελίξεων.<sup>6,27-29</sup>

Ακόμη, εντυπωσιακότερη ήταν η ανάδειξη του προστατευτικού έναντι της εμφάνισης των αλλεργιών ρόλου των παρασιτικών λοιμώξεων (πρωτόζωα και έλμινθες), οι οποίες συνεχίζουν να μαστίζουν τις τρίτες χώρες αλλά απουσιάζουν πλέον από το Δυτικό Κόσμο.<sup>30,31</sup> Παρά το γεγονός ότι οι παρασιτώσεις επάγουν  $T_H2$ -απαντήσεις, οι οποίες θα ήταν αναμενόμενο να διευκολύνουν την εμφάνιση των αλλεργιών στις χώρες όπου ενδημούν, δεν παρατηρείται ο αυξημένος επιπολασμός των αλλεργικών νοσημάτων ο οποίος καταγράφεται στις ανεπτυγμένες χώρες.<sup>32</sup> Σειρά εμπειρικών δεδομένων έδειξαν, παράλληλα, πως το αναγωγικό συμπέρασμα ότι οι  $T_H1$ -απαντήσεις αποτελούν στον άνθρωπο, όπως πράγματι συμβαίνει στα πειραματόζωα ή *in vitro*, φυσιολογικούς ρυθμιστές των  $T_H2$ -απαντήσεων δεν ισχύει. Διαπιστώθηκε, δηλαδή, ότι υπάρχουν περιπτώσεις όπου η ταυτόχρονη επαγωγή  $T_H1$ - και  $T_H2$ -απαντήσεων, αντί να οδηγεί σε καταστολή της ανοσοπαθολογίας, καταλήγει σε συνεργική αύξηση της φλεγμονής.<sup>33</sup>

### 3. Η ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΩΝ «ΠΑΛΙΩΝ ΦΙΛΩΝ»

#### 3.1. Ο κεντρικός ρόλος της ανοσορρύθμισης

Η απόρριψη της ερμηνείας της ΥΤΥ στη βάση της διαταραχής της  $T_H1/T_H2$  ισορροπίας οδήγησε στην επαναξιολόγηση πολλών από τα αμφιλεγόμενα ευρήματα που είχε αναδείξει μέχρι τότε η σχετική έρευνα. Η αρχική εντύπωση ότι για την προστασία έναντι των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων ευθύνεται το φορτίο των αναγνωρίσιμων συμπτωματικών λοιμώξεων της παιδικής ηλικίας αποδείχθηκε αβάσιμη. Αντίθετα, από πολλές επιδημιολογικές μελέτες αναδεικνυόταν σαφώς η σχέση αιτιότητας που υπάρχει με τη διαβίωση σε αγροτικές περιοχές. Τα παιδιά που μεγαλώνουν σε παραδοσιακά αγροκτήματα δείχθηκε ότι προστατεύονται έναντι του άσθματος, της αλλεργικής ρινίτιδας και της αλλεργικής ευαισθητοποίησης. Η διαβίωση, κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, κοντά σε κτηνοτροφικές μονάδες, η επαφή με ζωτροφές και η κατανάλωση μη παστεριωμένου γάλακτος φαίνεται ότι αποτελούν τους περισσότερο προστατευτικούς παράγοντες, η δράση των οποίων αποδεικνύεται ότι παρατείνεται και κατά την ενήλικη ζωή.<sup>34-36</sup>

Μετά από αυτά, δύο σημαντικές ανοσολογικές ανακαλύψεις, τα ρυθμιστικά Τ-κύτταρα (regulatory T cells, Tregs) και οι ανάλογοι των Toll υποδοχείς (Toll-like receptors, TLRs), ήλθαν να αλλάξουν ριζικά την παθοφυσιολογική προσέγγιση της ΥΤΥ. Η αλληλεπίδραση των μικροοργανισμών που βρίσκονται σε περιβάλλοντα όπως τα παραπάνω, περιλαμβανομένων των ελμίνθων, με υποδοχείς των ανοσοκυττάρων, δείχθηκε ότι, αντί να επάγουν δραστηρές

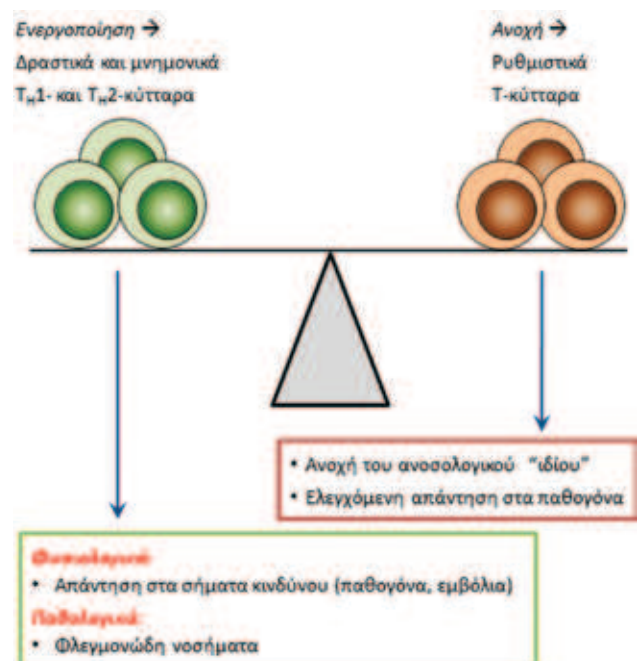


ανοσιακές απαντήσεις ή παράλληλα με αυτές, κινητοποιούν ανοσορρυθμιστικά κυκλώματα, καθώς και μηχανισμούς διατήρησης της ακεραιότητας των επιθηλίων και της ιστικής αποκατάστασης.<sup>37</sup> Πιο συγκεκριμένα, τα προϊόντα ορισμένων τέτοιων μικροοργανισμών, αντί να επάγουν την τυπική ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων (dendritic cells, DCs) προς ώριμα DCs που καθοδηγούν τη διαφοροποίηση των βοηθητικών T-κυττάρων προς T<sub>H</sub>1 ή T<sub>H</sub>2 δραστικά κύτταρα, προκαλούν τη μετατροπή τους σε ρυθμιστικά DCs (regulatory DCs, DCregs), η αλληλεπίδραση των οποίων με τα βοηθητικά T-κύτταρα επάγει τη διαφοροποίηση των τελευταίων προς Tregs.<sup>38-40</sup> Μικροοργανισμοί ικανοί να επάγουν μια τέτοια διαφοροποίηση των βοηθητικών T-κυττάρων είναι, μεταξύ άλλων, τα συμβιωτικά του εντέρου.<sup>41</sup> Τα Tregs που παράγονται σε αυτή την περίπτωση είναι ειδικά γι' αυτούς τους μικροοργανισμούς και έτσι ο ξενιστής καθίσταται ανεκτικός στην εντερική χλωρίδα. Η κατασταλτική δράση των Tregs, όμως, σε αντίθεση με την επαγωγή της διαφοροποίησής τους, δεν είναι ειδική. Έτσι, τα ειδικά έναντι των συμβιωτικών του εντέρου Tregs καταστέλλουν ταυτόχρονα και τις οποιεσδήποτε άλλες φλεγμονώδεις απαντήσεις αναπτύσσονται ενδοχόμενως στο περιβάλλον τους. Επί πλέον, τα DCregs παρουσιάζουν στα βοηθητικά T-κύτταρα τα αυτοαντιγόνα, τα αντιγόνα του εντερικού περιεχομένου και τα αλλεργιογόνα, και κατ' αυτόν τον τρόπο επάγουν τη δημιουργία Tregs ειδικών έναντι όλων αυτών των αντιγόνων, παρεμποδίζοντας έτσι την ανάπτυξη των αντίστοιχων φλεγμονωδών διαταραχών (αυτοανοσία, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, αλλεργία).

Επί απουσίας σημάτων ικανών να επάγουν τη δημιουργία DCregs, η διαφοροποίηση των Tregs φαίνεται ότι υπολείπεται, με αποτέλεσμα την άρση της κατασταλτικής δράσης τους τόσο πάνω στις δραστικές και μνημονικές T<sub>H</sub>1/17- όσο και στις T<sub>H</sub>2-απαντήσεις και την ευόδωση της ανάπτυξης είτε T<sub>H</sub>1/17- είτε T<sub>H</sub>2-μεσολαβούμενων φλεγμονωδών νοσημάτων, αντίστοιχα, ανάλογα με το γενετικό υπόστρωμα κάθε οργανισμού.<sup>42-44</sup> Η πλέον πρόσφατη αποκάλυψη του ρόλου των εναλλακτικά διαφοροποιημένων μακροφάγων, σε σχέση με την απάντηση έναντι των ελμίνθων αφ' ενός, αλλά και με την επαγωγή ρυθμιστικών ανοσιακών απαντήσεων και την ιστική αποκατάσταση αφ' ετέρου, υποστηρίζει ακόμη περισσότερο την παραπάνω ερμηνευτική πρόταση.<sup>45,46</sup> Ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί, επίσης, τα τελευταία χρόνια στη δυνατότητα επαγωγής διαταραχών της ανοσιακής ομοιοστασίας από τους μικροοργανισμούς, με τη μεσολάβηση επιγενετικών μηχανισμών. Οι Vuillermín et al<sup>47</sup> έδειξαν ότι η έκθεση σε ορισμένους μικροοργανισμούς προκαλεί απομεθυλίωση (ενεργοποίηση) του γονιδίου της IFN- $\gamma$  στα παρθένα T-κύτταρα. Η απουσία αυτών των μικροοργανισμών, επομένως, συνοδεύεται από

μεθυλίωση (αποσιώπηση) του γονιδίου της IFN- $\gamma$ , ελάττωση της παραγωγής IFN- $\gamma$  και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης αλλεργιών.

Μια σειρά παρατηρήσεων επιβεβαιώνουν ότι η ανοσοπαθολογία των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων μπορεί πράγματι να είναι αποτέλεσμα της επαγόμενης από την απουσία συγκεκριμένων μικροοργανισμών διαταραχής της ισορροπίας μεταξύ των Tregs και των δραστικών (T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>17 και T<sub>H</sub>2) T-κυττάρων (εικ. 2). Χαρακτηριστικά, έχει δειχθεί ότι οι ελμινθικές λοιμώξεις, όχι μόνο δεν επηρεάζουν θετικά την επίπτωση των αλλεργιών αλλά, πολύ περισσότερο, συνοδεύονται από καταστολή της αλλεργικής αντιδραστικότητας.<sup>48,49</sup> Ιδιαίτερα ενδιαφέροντα είναι, επίσης, η παρατήρηση που έγινε στην Αργεντινή, σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, όταν αναπτύσσουν παρασιτώσεις, παρουσιάζουν αύξηση των ειδικών έναντι της βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης Tregs, αλλά και λιγότερες υποτροπές της νόσου.<sup>50</sup> Στο σύνδρομο IPEX (immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked), εξ άλλου, που προκαλείται από γενετικές βλάβες του *Foxp3*, ενός μεταγραφικού παράγοντα με κομβικό ρόλο στη διαφοροποίηση και τη λειτουργία των Tregs, η απουσία/δυσλειτουργία Tregs συνοδεύεται τόσο από αυτοάνοσες όσο και από αλλεργικές εκδηλώσεις, καθώς και από εντεροπάθεια.<sup>51</sup> Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι η μοναδική θεραπεία που αδιαμφισβήτητα, μέχρι στιγμής, έχει φανεί ότι συνοδεύεται από θεαματική αύξηση των



Εικόνα 2. Το ανοσολογικό ισοζύγιο, η ισορροπία μεταξύ ενεργοποίησης και ανοσορρύθμισης.

κυκλοφορούντων Tregs είναι η επιτυχής απευαισθητοποίηση των αλλεργικών ασθενών.<sup>52</sup>

### 3.2. Η εξελικτική προσέγγιση

Πολύ νωρίς μετά από τις παραπάνω διαπιστώσεις ανέκυψαν τα ερωτήματα (α) του είδους των μικροοργανισμών, από τους οποίους εξαρτάται η φυσιολογική διαμόρφωση των ανοσορρυθμιστικών μηχανισμών και (β) του εξελικτικού χρόνου, κατά τον οποίο συνέβη η οικολογική μεταβολή που οδήγησε στην απουσία αυτών των μικροοργανισμών από το περιβάλλον του ανθρώπου, με αποτέλεσμα τη νοσογόνο διαταραχή της ανοσορρύθμισης. Απάντηση στα ερωτήματα αυτά έδωσε η εξελικτική *υπόθεση των παλιών φίλων* (the old friends hypothesis), την οποία πρότεινε, το 2003, ο Graham Rook.<sup>53,54</sup>

Προκειμένου να διαμορφώσει το εξελικτικό ερμηνευτικό πλαίσιο της ΥΤΥ, ο Rook στηρίχθηκε στην έννοια του *περιβάλλοντος εξελικτικής προσαρμογής* (environment of evolutionary adaptedness) που είχε εισαχθεί το 1969 από τον John Bowlby.<sup>55</sup> Ο τελευταίος υποστήριζε ότι οι γενετικά καθοριζόμενες συμπεριφορές, όπως τα ένστικτα, είναι περισσότερο προσαρμοσμένες στον τρόπο ζωής του κυνηγού-συλλέκτη (hunter-gatherer style) παρά στο σύγχρονο αστικό τρόπο ζωής και ότι, μετά τη Νεολιθική Περίοδο (~10.000 ya), την εμφάνιση της γεωργίας και των κοινωνικών ανισοτήτων, η προσαρμογή του ανθρώπου στα νέα περιβάλλοντα ήταν περισσότερο πολιτισμικής/τεχνολογικής παρά γενετικής φύσης. Ο άνθρωπος, δηλαδή, αντιλαμβάνεται τη δυσαρμονία που δημιουργείται μεταξύ γονιδιακά καθορισμένων συμπεριφορών και φυσικού περιβάλλοντος και εφευρίσκει κατάλληλες τεχνολογικές προσαρμογές, π.χ. όταν το περιβάλλον είναι ψυχρό, χρησιμοποιούν γούνες από ζώα. Η μεγάλη αύξηση της γενετικής ετερογένειας του ανθρώπου, κατά την περίοδο αυτή, αποδίδεται βásiμα στην εκρηκτική πληθυσμιακή αύξηση και όχι σε γενετική προσαρμογή στα ειδικά περιβάλλοντα.

Κατά συνέπεια, το αναφορικό περιβάλλον εξελικτικής προσαρμογής του ανοσιακού συστήματος δεν μπορεί να είναι μεταγενέστερο της Νεολιθικής Περιόδου. Αντίθετα, θα πρέπει να εντοπίζεται σε κάποια περίοδο, κατά την οποία η συνεξέλιξη του ανθρώπου με τους μικροοργανισμούς άφησε περιθώρια γενετικής προσαρμογής. Ο πλησιέστερος πρόγονος των σύγχρονων βακτηρίων χρονολογείται 2–3 Bya, τα πρώτα σπονδυλωτά εμφανίστηκαν ~500 Mya και τα πρώτα θηλαστικά ~200 Mya, ενώ η ειδική ανοσία εμφανίστηκε ~450 Mya, κατά το διαχωρισμό των γναθωτών από τα άγναθα.<sup>56</sup> Τα περισσότερα, δηλαδή, και σημαντικότερα μόρια της προσαρμοστικής ανοσίας (τα VDJ-γονίδια που κωδικοποιούν τους υποδοχείς των λεμφοκυττάρων για τα

αντιγόνα, και τα MHC-μόρια) είχαν διαμορφωθεί κατά το χρόνο του διαχωρισμού των θηλαστικών (*mammalia*) από τα πτηνά (*aves*) (310 Mya).

Δεδομένου ότι η εξέλιξη μετατρέπει το αναπόφευκτο σε αναγκαιότητα, το ανοσιακό σύστημα του ανθρώπου αναμένεται ότι αναπτύχθηκε εξαρτημένο από τους μικροοργανισμούς που επικρατούσαν στο περιβάλλον του κατά την περίοδο της διαμόρφωσής του. Λόγω αυτής της συμβίωσης, κάποιοι μικροοργανισμοί είναι πιθανό ότι εξελίχθηκαν έτσι, ώστε να διεκπεραιώνουν ανοσιακές λειτουργίες, οι οποίες ποτέ δεν χρειάστηκε να κωδικοποιηθούν στο γονιδίωμα των θηλαστικών (αρχική εξάρτηση, initial dependence). Αλλά και απώλεια γενετικού υλικού ενδέχεται να έχει συμβεί, ως αποτέλεσμα της προσαρμογής στην ύπαρξη κάποιου εξελικτικού εταίρου, η παρουσία του οποίου έγινε, κατ' αυτόν τον τρόπο, προϋπόθεση της φυσιολογικής ανοσιακής λειτουργίας (εξελικτική εξάρτηση, evolved dependence). Τέλος, δεν αποκλείεται η περίπτωση νεότερων εξελικτικά μικροοργανισμών, η παρουσία των οποίων έχει επιτρέψει την ανάπτυξη μιας λειτουργίας ή την παραγωγή ενός μορίου που έχει προσδώσει στο ανοσιακό σύστημα μια νέα ικανότητα (εξάρτηση από εκμετάλλευση, exploitative dependence).

Με άλλα λόγια, η «υπόθεση των παλιών φίλων» υποστηρίζει ότι κάποιες από τις λειτουργίες που ήταν απαραίτητες για την ανάπτυξη και τη ρύθμιση του ανοσιακού συστήματος των θηλαστικών «ανατέθηκαν» από τη φύση σε μικροοργανισμούς, οι οποίοι ήταν παρόντες κατά τη διάρκεια της διαμόρφωσής του, με τη μεσολάβηση, φυσικά, κάποιας αντίστοιχης «κατανομής» γενετικού υλικού. Προκειμένου να λάβουν χώρα τέτοιων διαστάσεων γενετικά φαινόμενα, τα θηλαστικά πρέπει να συνεξελίχθηκαν για μεγάλες εξελικτικές περιόδους υπό την αδιάλειπτη παρουσία των εν λόγω μικροοργανισμών. Οι μικροοργανισμοί που προκαλούν σποραδικές λοιμώξεις, θα μπορούσαν να εξαφανιστούν από το ανθρώπινο γονιδίωμα κάποια ευαίσθητα γονίδια. Δεν θα μπορούσαν, όμως, να «προσφέρουν» τα γονίδια και τις λειτουργίες που απαιτούνται για τη φυσιολογική λειτουργία του ανοσιακού συστήματος.<sup>9,57</sup>

Αρκετά πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν την εγκυρότητα της παραπάνω πρότασης. Το ανοσιακό σύστημα των πειραματοζώων που αναπτύσσονται σε στείρες συνθήκες (germ-free animals) είναι κυτταροπενικό και παρουσιάζει σημαντική ανεπάρκεια των ανοσορρυθμιστικών λειτουργιών του. Το 2005, οι Mazmanian et al<sup>58</sup> έδειξαν ότι ένας συγκεκριμένος πολυσακχαρίτης του συμβιωτικού του εντέρου *Bacteroides fragilis* μπορεί να αναστρέψει μερικώς αυτές τις ανωμαλίες. Λίγο αργότερα, οι ίδιοι ερευνητές, χρησιμοποιώντας τρία διαφορετικά μοντέλα εντερικής φλεγμονής,

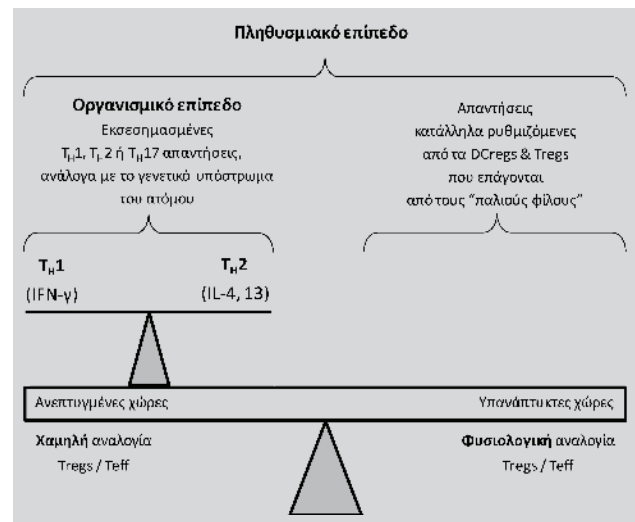
έδειξαν ότι ο ίδιος πολυσακχαρίτης χορηγούμενος από το στόμα αποκαθιστά τη λειτουργία κρίσιμων ανοσορρυθμιστικών μονοπατιών.<sup>59</sup> Τα πειράματα αυτά οδήγησαν τους συγγραφείς στην πρόταση ότι «το γονιδίωμα των θηλαστικών δεν κωδικοποιεί όλες τις λειτουργίες που είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη του ανοσιακού συστήματος αλλά, αντίθετα, η υγεία των θηλαστικών εξαρτάται από κρίσιμες αλληλεπιδράσεις με το μικροβίωμα».

Η εξελικτική περίοδος, κατά την οποία ο άνθρωπος είχε μακρά, αναπόφευκτη, αδιάκοπη και σχετικά ακίνδυνη έκθεση σε ένα μεγάλο φάσμα μικροοργανισμών που απουσιάζουν από το σύγχρονο περιβάλλον των ανεπτυγμένων χωρών, είναι η Παλαιολιθική Περίοδος. Ο παλαιολιθικός άνθρωπος φαίνεται ότι δεν έπασχε από τα λοιμώδη νοσήματα, τα οποία παρουσιάστηκαν κατά τη Μετανεολιθική Περίοδο. Σύμφωνα με τη θεωρία των επιδημιολογικών μεταπτώσεων (epidemiologic transition theory),<sup>60</sup> η έναρξη της γεωργίας πριν από 10.000 χρόνια συνοδεύτηκε από μια αύξηση της επίπτωσης των λοιμωδών νοσημάτων (πρώτη επιδημιολογική μετάπτωση). Η «υπόθεση των παλιών φίλων» υποβαθμίζει το ρόλο των εν λόγω λοιμώξεων της παιδικής ηλικίας που αναδύθηκαν κατά τη σχετικά πρόσφατη Μετανεολιθική Περίοδο και εστιάζεται στους έλμινθες και στους σαπροφυτικούς οργανισμούς που υπάρχουν στη λάσπη και στο μη επεξεργασμένο (πόσιμο) νερό ή στα προϊόντα της ζύμωσης των φυτικών υλών. Αυτοί οι μικροοργανισμοί αποτελούσαν το περιβάλλον διαβίωσης του ανθρώπου κατά την Παλαιολιθική Περίοδο και η μείωση της έκθεσης σε αυτούς θεωρείται ότι αποτελεί το βασικό συντελεστή της σύγχρονης αύξησης των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων. Τα τελευταία 200 χρόνια, στις ανεπτυγμένες χώρες έλαβε χώρα η δεύτερη επιδημιολογική μετάπτωση, η οποία χαρακτηρίζεται από τον έλεγχο των λοιμώξεων, από αύξηση των χρόνιων νοσημάτων και από θεαματική μείωση της έκθεσης στους μικροοργανισμούς που συνόδευαν τον άνθρωπο από την πρώτη του εμφάνιση πάνω στη Γη.<sup>61</sup>

Μακροεξελικτικά δεδομένα υποστηρίζουν την παραπάνω υπόθεση. Συγκεκριμένα, οι χιμπατζήδες (γένος *Pan*) και τα ανθρωποειδή (*Hominidae*) διαχωρίστηκαν από το γένος *Homo* ~4,1 Mya και είναι οι πλησιέστεροι γενετικά οργανισμοί προς τον άνθρωπο. Εν τούτοις, οι χιμπατζήδες δεν παρουσιάζουν αλλεργίες, όπως θα ήταν ως εκ τούτου αναμενόμενο.<sup>62</sup> Αντίθετα, ένα ποσοστό 20% περίπου από τους οικόσιτους σκύλους και τις γάτες,<sup>63</sup> σαρκοφάγα που διαχωρίστηκαν από τα θηλαστικά πάρα πολύ παλιότερα (~95 Mya), πάσχουν από αλλεργίες. Είναι προφανές ότι το γεγονός αυτό δεν οφείλεται στο ότι οι σκύλοι και οι γάτες έχουν κοινά προδιαθεσικά γονίδια με τον άνθρωπο, αλλά στο ότι μοιράζονται με αυτόν το ίδιο οικιακό περιβάλλον εδώ και 12.000–14.000 ya και 9.000–10.000 ya, αντίστοιχα.

Συνοψίζοντας, η εξελικτική αναθεώρηση της ΥΤΥ υποστηρίζει ότι η συμβίωση του ανθρώπου με τους μικροοργανισμούς που αναφέρθηκαν παραπάνω επιτεύχθηκε με την ανάπτυξη των απαραίτητων ανοσορρυθμιστικών μηχανισμών, οι οποίοι διαμόρφωσαν τη φυσιολογική λειτουργία του ανοσιακού συστήματος. Η απότομη εξαφάνιση των συγκεκριμένων μικροοργανισμών από το περιβάλλον, λόγω της μεταβολής των υγειονομικών συνθηκών που συνόδευαν την αλλαγή του τρόπου ζωής του ανθρώπου μετά το τέλος της Παλαιολιθικής Περιόδου, κατήργησε την εγκατεστημένη λειτουργική ισορροπία του ανοσιακού συστήματος, προκαλώντας διαταραχή της ανοσορρύθμισης και, συνεπώς, την ανάπτυξη ανοσοπαθολογίας.

Η διαφορά που εισάγεται με την παραπάνω προσέγγιση της ΥΤΥ είναι ότι η επενέργεια των μικροοργανισμών μετατίθεται στο πληθυσμιακό/επιδημιολογικό επίπεδο, αντί του οργανισμικού/ατομικού, στο οποίο περιοριζόταν η αρχική ερμηνευτική της διαταραχής της  $T_H1/T_H2$  ισορροπίας. Τα δύο αυτά επίπεδα, βέβαια, δεν λειτουργούν ανεξάρτητα. Το γεγονός ότι η επίπτωση τόσο των  $T_H1$ - όσο και των  $T_H2$ -μεσολαβούμενων χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων αυξάνεται παράλληλα στις ανεπτυγμένες χώρες, δεν αποκλείει την πιθανότητα ενός ατόμου που ζει σε μια τέτοια χώρα να αναπτύξει ένα  $T_H1/17$ - ή ένα  $T_H2$ -μεσολαβούμενο νόσημα, ανάλογα με το γενετικό του υπόστρωμα ή και με την  $T_H1/T_H2$  ισορροπία που έχει αναπτύξει από τις προηγούμενες ανοσολογικές εμπειρίες του (εικ. 3).<sup>9,64</sup>



**Εικόνα 3.** Η υπόθεση των «παλιών φίλων» μεταθέτει την επενέργεια των μικροοργανισμών από το οργανισμικό/ατομικό επίπεδο, στο οποίο περιοριζόταν η αρχική ερμηνευτική της  $T_H1/T_H2$  ισορροπίας, στο πληθυσμιακό/επιδημιολογικό επίπεδο όπου λειτουργεί η δραστική/λειτουργική ισορροπία. Το τελικό νοσογόνο αποτέλεσμα (αλλεργικό ή αυτοάνοσο νόσημα) προκύπτει από το συνδυασμό των δύο ισορροπιών.<sup>9</sup>



### 3.3. Οι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί

Ποιοι, όμως, ήταν ακριβώς οι μικροοργανισμοί του περιβάλλοντος εξελικτικής προσαρμογής του ανοσιακού συστήματος, η απουσία των οποίων από το σύγχρονο περιβάλλον του ανθρώπου έχει προκαλέσει τη δυσλειτουργία των ανοσορρυθμιστικών του μηχανισμών («παλιό φίλο»); Η εντερική χλωρίδα θεωρείται πλέον ως ένα όργανο, το οποίο, πέραν του ότι παρέχει θρεπτικά συστατικά, ρυθμίζει την ανάπτυξη του επιθηλίου και ενορχηστρώνει τη λειτουργία του ανοσιακού συστήματος.<sup>65</sup> Η εμπλοκή των ποσοτικών και των ποιοτικών διαταραχών της στην παθογένεση των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων,<sup>66-69</sup> περιλαμβανομένης της παχυσαρκίας<sup>70</sup> και της κατάθλιψης,<sup>71</sup> επιβεβαιώνεται καθημερινά από σειρά ερευνητικών γραμμών. Αποτελείται κυρίως από εκπροσώπους των φύλων *Firmicutes* και *Bacteroidetes*, και σε μικρότερο βαθμό από *Acinetobacteria* και *Proteobacteria*, με μια τεράστια ποικιλία σε επίπεδο γενών και ειδών. Σχετικά πρόσφατα μεταγενετικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι κάθε άτομο φιλοξενεί το λιγότερο 160 είδη.<sup>72</sup> Δεδομένου ότι ο συνολικός αριθμός των ειδών που έχουν εντοπιστεί μέχρι στιγμής στην εντερική χλωρίδα των Ευρωπαίων είναι 1.150, κάθε άτομο φαίνεται ότι φέρει τη δική του εντερική μικροβιοματική υπογραφή.

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής έχει αλλάξει θεαματικά την ποικιλότητα αλλά και την ποσότητα της εντερικής χλωρίδας. Το ανθρώπινο σώμα περιέχει 10 φορές περισσότερα βακτηριακά ( $10^{14}$ ) απ' ό,τι ευκαρυωτικά κύτταρα ( $10^{13}$ ) και η εντερική χλωρίδα κάθε ατόμου στις αναπτυσσόμενες χώρες ζυγίζει 2 kg, ενώ στις ανεπτυγμένες χώρες ζυγίζει <1,3 kg.<sup>73</sup> Επίσης, οι διαφορές που έχουν αποκαλυφθεί μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος των παιδιών των παραδοσιακών χωρών της Αφρικής (Burkina Faso) και εκείνων των χωρών της Ευρώπης είναι τεράστιες, με την ετερογένεια του μικροβιώματος να είναι χαρακτηριστικά περιορισμένη στα παιδιά των ευρωπαϊκών χωρών.<sup>74</sup> Την ίδια θεαματική διαφορά παρουσιάζει το εντερικό μικροβίωμα των χοιριδίων που μεγαλώνουν σε καθαρό οικιακό περιβάλλον σε σχέση με το εντερικό μικροβίωμα των χοιριδίων που αναπτύσσονται στο φυσιολογικό εξωτερικό περιβάλλον. Οι διαφορές αυτές συνοδεύονται από μεγάλες διαφορές ως προς τα πρότυπα γονιδιακής έκφρασης στον ειλεό των πειραματοζώων, πολλές μάλιστα από τις οποίες αφορούν στο ανοσιακό σύστημα. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί αυξημένη δραστηριότητα των IFNs τύπου 1, αυξημένη έκφραση των MHC-μορίων τάξης 1 και ενεργοποίηση πολλών χημειοκινών, δηλαδή ένας φλεγμονώδης φαινότυπος, στο έντερο των πειραματοζώων που αναπτύσσονται στο οικιακό περιβάλλον.<sup>75</sup> Μελέτες σε πειραματοζώα έχουν δείξει, επίσης, ότι η έκφραση της IL-17 στο έντερο εξαρτάται από το είδος της εντερικής χλωρίδας. Γενετικά πανομοιότυπα ποντίκια διαφορετικής

προέλευσης παρουσιάζουν διαφορετική σχετική έκφραση Th17 και Tregs, με υπεροχή των πρώτων που επάγεται από την αυξημένη παρουσία *Bacteroidetes*. Όταν τα ποντίκια διαβιώνουν μαζί ή όταν γίνεται μεταφορά της εντερικής χλωρίδας, η διαφορά αυτή εξαφανίζεται.<sup>76</sup> Παρατηρήσεις στον άνθρωπο επιβεβαιώνουν την εν λόγω επίδραση της μειωμένης ετερογένειας του εντερικού μικροβιώματος. Λιγότερα ερευνητικά δεδομένα υπάρχουν για το μικροβίωμα άλλων περιοχών του ανθρώπινου σώματος, κυρίως του δέρματος και των αναπνευστικών οδών, το οποίο φαίνεται πάντως, μέχρι στιγμής, ότι διαδραματίζει ανάλογο ρόλο.

Το ζήτημα, ωστόσο, του μικροβιώματος των διαφόρων περιοχών του ανθρώπινου σώματος και της σχέσης του με την ΥΤΥ πρέπει να εξετάζεται με την επιφύλαξη των επικείμενων ευρημάτων από τη μελλοντική μελέτη του με μη καλλιιεργητικές (culture-independent) τεχνικές (κυρίως τεχνικές απομόνωσης και ενίσχυσης του γονιδίου *16S rRNA* που ανευρίσκεται σε όλα τα προκαρυωτικά και, κατ' αυτόν τον τρόπο, επιτρέπει τη φυλογενετική αναγνώριση των βακτηρίων). Σήμερα, πιστεύεται ότι το 90% του εντερικού μικροβιώματος είναι μη καλλιιεργήσιμο και, κατά συνέπεια, δεν έχει αναγνωριστεί το μέγιστο μέρος των μικροοργανισμών.<sup>68</sup> Το συνεργατικό πρόγραμμα Human Microbiome Project των National Institutes of Health και του ευρωπαϊκού προγράμματος Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHit Consortium) που εγκαινιάστηκε το 2007, με στόχο την αλληλούχιση των γονιδιωμάτων όλων των μικροοργανισμών που ανευρίσκονται στο ανθρώπινο σώμα, ανακοίνωσε πρόσφατα τα δεδομένα από τη μελέτη 242 ενηλίκων.<sup>77</sup> Από δείγματα που συλλέχθηκαν τρεις φορές από 15-18 περιοχές του σώματος και με βάση τα *16S rRNA* γονίδια, προέκυψαν 5.177 ταξινομητικά μικροβιακά πρότυπα και >3,5 terabases μεταγονιδιωματικών αλληλουχιών. Μεταξύ των διαφόρων περιοχών παρατηρήθηκαν μεγάλες διαφορές, τόσο ως προς την ποικιλότητα, όσο και ως προς την αφθονία των μικροοργανισμών, οι σημαντικότερες από τις οποίες αφορούσαν στη στοματική κοιλότητα και τον πεπτικό σωλήνα. Εν τούτοις, πολλά μεταβολικά και λειτουργικά μονοπάτια ήταν κοινά ανάμεσα στα διάφορα άτομα και στις διάφορες περιοχές.

Ένα επί πλέον πρόβλημα αναφορικά με τη σύσταση του μικροβιώματος σχετίζεται με την εξελικτική εξάρτηση των αντίστοιχων μικροοργανισμών και τις μεταβολές που έχει επιφέρει σε αυτούς η συμβίωσή τους με τον άνθρωπο. Στον ποντικό έχουν αναγνωριστεί κληρονομήσιμοι γενετικοί παράγοντες που ελέγχουν τη σύσταση της εντερικής χλωρίδας.<sup>78</sup> Επίσης, τα εντερικά μικροβιώματα των μονοζυγωτικών διδύμων παρουσιάζουν μεταξύ τους πολύ σημαντικότερη ομοιότητα από εκείνη που έχουν με το μικροβίωμα μη συγγενών ατόμων, ακόμη και στην

περίπτωση που δέχονται διαφορετικές διαιτητικές επιδράσεις.<sup>79</sup> Για όλους αυτούς τους λόγους, το ζήτημα της ακριβούς σύστασης του «φυσιολογικού μικροβιώματος» που επάγει την απαραίτητη ανοσιακή ανοχή φαίνεται ότι θα παραμείνει για αρκετό καιρό ακόμη ανοικτό.

Άλλοι μικροοργανισμοί άφθονοι στο εξελικτικό περιβάλλον των ανθρωποειδών ήταν τα ψευδοσυμβιωτικά που προσλαμβάνονταν με τις ακατέργαστες φυτικές τροφές, το χώμα και το νερό. Πρόκειται για πανταχού παρόντες μικροοργανισμούς καθημερινής κατανάλωσης που δεν πολλαπλασιάζονται μέσα στον οργανισμό του ξενιστή και στους οποίους συγκαταλέγονται οι γαλακτοβάκιλλοι και πολλοί ακτινομύκητες, περιλαμβανομένων των σαπροφυτικών μυκοβακτηριδίων. Το *M. vaccae* είναι το σαπρόφυτο, για την εμπλοκή του οποίου στην ΥΤΥ υπάρχουν οι περισσότερες ενδείξεις.<sup>80,81</sup> Ήδη αναφέρθηκαν οι έλμινθες, που πολύ πρόσφατα εξαλείφθηκαν από το περιβάλλον των ανεπτυγμένων χωρών. Ο προστατευτικός ρόλος των ελμίνθων φαίνεται, μάλιστα, ότι σχετίζεται με το παρασιτικό φορτίο. Το υψηλό παρασιτικό φορτίο έχει δειχθεί ότι επάγει ανοσορρυθμιστικά κυκλώματα, ενώ το χαμηλό έχει δράση T<sub>H</sub>2 ανοσολογικού προσθετικού (adjuvant) και επάγει την αλλεργική ευαισθητοποίηση.<sup>82-84</sup> Εκτός από την εξελικτική διάρκεια της συμβίωσης και τον τρόπο ανάπτυξης της εξάρτησης, οι σχετικοί με την ΥΤΥ μικροοργανισμοί αναμένεται ότι θα έπρεπε να μεταδίδονταν έτσι ώστε να δημιουργούνται καταστάσεις φορίας, που διευκολύνουν τη μετάδοση. Μια οδός μετάδοσης, που φαίνεται ότι ήταν εξαιρετικά διαδεδομένη κατά την Παλαιολιθική Περίοδο και η οποία διατηρήθηκε ή και επεκτάθηκε από τις συνθήκες της Νεολιθικής Περιόδου, είναι η οδός στόματος-κοπράνων. Βασικής σημασίας μικροοργανισμοί που μεταδίδονταν με αυτόν τον τρόπο είναι το *Helicobacter pylori*,<sup>85</sup> το *Toxoplasma gondii*<sup>86</sup> και ο ιός της ηπατίτιδας Α (HAV).

Η περίπτωση του HAV συνηγορεί ισχυρά υπέρ της υπόθεσης, πάνω στην οποία στηρίζεται η εξελικτική προσέγγιση της ΥΤΥ. Έχει δειχθεί ότι η ηπατίτιδα Α προστατεύει από την ατοπία και το άσθμα τους φορείς ενός συγκεκριμένου αλληλόμορφου του γονιδίου *TIM-1*. Το εν λόγω γονίδιο κωδικοποιεί τον υποδοχέα που χρησιμοποιείται από τον HAV για να μολύνει τα ανθρώπινα κύτταρα. Ταυτόχρονα, όμως, το *TIM-1* εμπλέκεται στη διαφοροποίηση των Tregs και των T<sub>H</sub>2, με αποτέλεσμα η έκθεση στον HAV των ατόμων που φέρουν το συγκεκριμένο αλληλόμορφο του *TIM-1* να προκαλεί ελάττωση της T<sub>H</sub>2-απάντησης.<sup>87,88</sup> Η επίπτωση της ηπατίτιδας Α πριν από το 1975 πλησίαζε το 100% του πληθυσμού, ενώ κατά τη διάρκεια των τριών τελευταίων δεκαετιών έχει μειωθεί θεαματικά. Αυτή η επιδημιολογική μεταβολή της ηπατίτιδας Α μπορεί να δικαιολογηθεί, από μόνη της, τις αρχικές παρατηρήσεις του Strachan.

Η επιβεβαίωση, πάντως, του γεγονότος ότι οι παραπάνω μικροοργανισμοί αποτελούν πράγματι την πίεση ισορροπούσας επιλογής που καθόρισε την εξελικτική μοίρα των ανοσιακών απαντήσεων προήλθε από τη σχετικά πρόσφατη συστηματική μελέτη των Fumagalli et al (2009).<sup>89</sup> Οι συγκεκριμένοι ερευνητές εξέτασαν 52 διάσπαρτους πληθυσμούς απ' όλη την υφήλιο που παρουσίαζαν διαφορετικό φορτίο μικροοργανισμών (έλμινθες, ιούς ή βακτήρια) για >650.000 μονήρεις νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 91 γονιδίων κυτταροκινών και υποδοχών κυτταροκινών. Η μελέτη έδειξε ότι οι έλμινθες αντιπροσωπεύουν την κυριότερη πίεση επιλογής για ένα υποσύνολο αυτών των γονιδίων, τα οποία διαπιστώθηκε με γενωμική ανάλυση (genome-wide association studies, GWAS) ότι σχετίζονται με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και την κοιλιοκάκη.

### 3.4. Η κρίσιμη περιγεννητική περίοδος

Το αμέσως επόμενο ερώτημα που ανακύπτει, σχετίζεται με την περίοδο της ζωής κατά την οποία εγκαθίσταται η φυσιολογική ανοσιακή ομοιοστασία υπό την επίδραση των «παλιών φίλων». Δεδομένου ότι οι πρώτοι από αυτούς, με τους οποίους έρχεται σε επαφή ο ανθρώπινος οργανισμός, αμέσως μετά τη γέννηση, είναι οι μικροοργανισμοί του εντερικού μικροβιώματος, η απάντηση σχετίζεται άμεσα με το χρόνο κατά τον οποίο επιτυγχάνεται ο αποικισμός του οργανισμού από τα συμβιωτικά βακτήρια.

Ο φυσιολογικός αποικισμός αρχίζει καθώς το έμβρυο διέρχεται από τη γεννητική οδό, οπότε καταπίνει μια μεγάλη δόση μικροοργανισμών του κόλπου και του εντέρου της μητέρας, που πολλαπλασιάζονται καθώς αρχίζει η από του στόματος διατροφή, το είδος της οποίας επηρεάζει την ποικιλότητα του εντερικού μικροβιώματος. Περίπου στην ηλικία των 6 μηνών και ενώ έχει αρχίσει ο απογαλακτισμός, ο αποικισμός έχει σχεδόν ολοκληρωθεί και τα βρέφη έχουν διαμορφώσει το μικροβίωμα που θα τα χαρακτηρίζει για όλη την υπόλοιπη ζωή τους, εφ' όσον φυσικά δεν εκτεθούν σε πολύ διαφορετικές περιβαλλοντικές συνθήκες (π.χ. διαιτητικές). Είναι λογικό, κατά συνέπεια, να αναμένεται ότι η διαμόρφωση της φυσιολογικής ανοσορρύθμισης υπό την επίδραση των μικροοργανισμών της εντερικής χλωρίδας επιτυγχάνεται σε πολύ μικρή ηλικία.<sup>90</sup>

Αρκετές ενδείξεις συνηγορούν υπέρ αυτής της άποψης.<sup>68</sup> Ενώ το εντερικό μικροβίωμα των βρεφών που γεννιούνται με φυσιολογικό τοκετό προσομοιάζει σημαντικά με την κολπική χλωρίδα των μητέρων τους, το μικροβίωμα εκείνων που γεννιούνται με καισαρική τομή συνίσταται ως επί το πλείστον από βακτήρια του δέρματος των μητέρων ή του νοσοκομειακού περιβάλλοντος.<sup>91</sup> Τα βρέφη



που γεννιούνται με καισαρική τομή παρουσιάζουν στο εντερικό τους μικροβίωμα πολύ χαμηλότερη αναλογία ειδών *Bifidobacterium* και *Bacteroides* και αποικίζονται πολύ συχνότερα από *Clostridium difficile*.<sup>92</sup> Πολλές μελέτες έχουν δείξει, επίσης, ότι ο μητρικός θηλασμός αυξάνει τον αποικισμό με *Bifidobacteria*, ενώ ελαττώνει την παρουσία του *Clostridium difficile* στο εντερικό μικροβίωμα των βρεφών. Στις παραπάνω διαφορές, κατά συνέπεια, θα μπορούσε να αποδοθεί η κατά 20% αύξηση του κινδύνου προσβολής από άσθμα που παρουσιάζουν τα παιδιά τα οποία έχουν γεννηθεί με καισαρική τομή,<sup>93</sup> καθώς και η αυξημένη επίπτωση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου<sup>94</sup> και του άσθματος<sup>95</sup> σε άτομα που δεν έχουν τραφεί με μητρικό θηλασμό. Ισχυρές ενδείξεις υπάρχουν, επίσης, σχετικά με την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης φλεγμονωδών νοσημάτων σε παιδιά που έχουν λάβει αντιβιοτικά κατά το πρώτο έτος της ζωής.<sup>96</sup> Είναι ενδιαφέρον ότι χρήση αντιβιοτικών επί μία εβδομάδα μπορεί να επιφέρει αλλαγές του εντερικού μικροβιώματος διάρκειας έως και 3 ετών.

Όλα αυτά, όμως, έρχονται σε αντίθεση με τα ευρήματα μελετών, κυρίως σε μετανάστες,<sup>97,98</sup> που υποδεικνύουν την αύξηση της επίπτωσης των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων υπό την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων ή έκθεσης σε παράσιτα κατά την εφηβεία και την ενήλικη ζωή. Πληθυσμοί υγιών ατόμων (όχι μόνο παιδιών, αλλά και ενηλίκων) που μεταναστεύουν από αναπτυσσόμενες σε ανεπτυγμένες χώρες, εντός δεκαετίας περίπου, εμφανίζουν το νοσολογικό πρότυπο το οποίο χαρακτηρίζει τους κατοίκους των χωρών υποδοχής (healthy immigrant effect ή cultural adaptation). Στο πρότυπο αυτό περιλαμβάνεται μια μεγάλη σειρά φλεγμονωδών νοσημάτων, περιλαμβανομένων αλλεργικών και αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 και 2, η πολλαπλή σκλήρυνση, η παχυσαρκία, αλλά και ο καρκίνος και η κατάθλιψη. Είναι πολύ πιθανό ότι ο βαθμός πλαστικότητας που παρουσιάζει το «ώριμο» ανοσιακό σύστημα επιτρέπει τη διαταραχή της ανοσορρυθμιστικής ισορροπίας μετά από αλλαγές του μικροβιώματος που επισυμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής υπό την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η διαίτα ή η χρήση αντιβιοτικών. Γενικά, πάντως, τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι στιγμής δεν είναι αρκετά, ώστε να δοθεί μια έγκυρη απάντηση στο παραπάνω ερώτημα. Πιθανότερο φαίνεται, πάντως, ότι το μεγαλύτερο μέρος της εκπαίδευσης του ανοσιακού συστήματος λαμβάνει χώρα κατά την περιγεννητική περίοδο (window of sensitivity), αλλά και ότι η συνεχής παρουσία των μικροβιακών ερεθισμάτων καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής είναι, επίσης, απαραίτητη.

Προκειμένου να απαντηθεί ακριβέστερα το ερώτημα

της ηλικίας εγκατάστασης της φυσιολογικής ανοσορρυθμισης, πρέπει να διευκρινιστεί το είδος της αιτιακής σχέσης μεταξύ μικροβιώματος και ανοσολογικών μηχανισμών. Η σημασία της απάντησης σε αυτό το ερώτημα έγκειται στην αναζήτηση των παρεμβάσεων που θα αναζητηθούν για την αντιμετώπιση των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων μέσα στο πλαίσιο της ΥΤΥ. Παρεμβάσεις περιβαλλοντικού επιπέδου για την αποκατάσταση του φυσιολογικού μικροβιώματος ίσως αρκούν στην περίπτωση μιας άμεσης σχέσης, ενώ θα είναι μάλλον αναποτελεσματικές αν η σχέση αυτή είναι έμμεση. Το γεγονός ότι η ανοσορρυθμιστική δράση των ελμίνθων ασκείται ακόμη κι όταν δεν εγκαθίστανται στο έντερο,<sup>99</sup> συνηγορεί υπέρ μιας έμμεσης σχέσης.

Το θέμα περιπλέκεται ακόμη περισσότερο από τα ευρήματα μελετών που υποστηρίζουν ότι ορισμένοι τουλάχιστον από τους παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν την ευαισθησία έναντι των ανοσολογικών νοσημάτων, αρκεί να επιδράσουν κατά τη διάρκεια της κύησης. Η χρήση αντιβιοτικών από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης έχει βρεθεί ότι αυξάνει την επίπτωση του άσθματος στα παιδιά.<sup>100</sup> Ακόμη, η ελμινθική λοίμωξη της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης φαίνεται ότι προστατεύει τα παιδιά της από την εμφάνιση αλλεργικού εκζέματος,<sup>101,102</sup> ενώ τα παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες οι οποίες είχαν φιλαρίαση (*Wuchereria bancrofti*) κατά τη διάρκεια της κύησης, ως ενήλικες ήταν ανεκτικοί έναντι του παρασίτου.<sup>103</sup>

Έχει δειχθεί, επίσης, ότι η έκθεση των μητέρων σε αγροτικά περιβάλλοντα συνοδεύεται από ελάττωση της επίπτωσης των αλλεργιών στα παιδιά τους, ενώ παράλληλα επάγει τη λειτουργία φλεγμονωδών και ανοσορρυθμιστικών κυκλωμάτων στο νεογνό, γεγονός που υποδεικνύει την πρώιμη ενεργοποίηση των σχετικών γονιδίων μέσω επιγενετικών μηχανισμών.<sup>104</sup> Η έκθεση σε αγροτικά περιβάλλοντα, όμως, συνοδεύεται και από επαγωγή της έκφρασης των TLRs στους πνεύμονες της μητέρας, σε συνδυασμό με μια οξεία τοπική T<sub>H</sub>1-απάντηση ακολουθούμενη από συστηματική αύξηση των φλεγμονωδών κυτταροκινών, αλλά και από ελάττωση της έκφρασης των TLRs και των κυτταροκινών στον πλακούντα.<sup>105</sup> Παράλληλα, έχει παρατηρηθεί ότι μητρικά κύτταρα μπορούν να διέρχονται τον πλακούντα και να εγκαθίστανται στους λεμφαδένες του εμβρύου, όπου επάγουν τη δημιουργία Tregs που καταστέλλουν την ανοσία έναντι της μητέρας.<sup>106</sup> Δεδομένου, επίσης, ότι η έκφραση του *Foxp3* στον πλακούντα συσχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης αλλεργικών καταστάσεων στα νεογνά,<sup>107</sup> εκφράζεται η άποψη ότι το είδος της τυχόν φλεγμονώδους απάντησης της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης αποτελεί τον παράγοντα που καθορίζει τον κίνδυνο αλλεργίας τον οποίο διατρέχει το παιδί που θα γεννηθεί.<sup>108</sup>

#### 4. Η ΙΔΙΑΙΤΕΡΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΕΛΜΙΝΘΩΝ

Όπως είναι γνωστό, η απάντηση έναντι των μεγάλων μεταζώων έχει εντελώς διαφορετικά χαρακτηριστικά από εκείνη έναντι των βακτηρίων. Πρόκειται για μια  $T_H2$ -απάντηση, με συμμετοχή των IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 και IL-13, συνοδευόμενη από IgG1, IgG4 και IgE αντισωματικές απαντήσεις και από μεγάλο πολλαπλασιασμό των ηωσινοφίλων, των βασεοφίλων, των σιτευτικών κυττάρων και των εναλλακτικά ενεργοποιημένων μακροφάγων. Η διαφορετικότητα αυτή θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι πρόκειται για πολυκυττάριους οργανισμούς που δεν πολλαπλασιάζονται μέσα στον οργανισμό του ξενιστή. Αντίθετα, μετά την εγκατάστασή τους, ωριμάζουν, ώστε να παράγουν τα ωά, διά των οποίων μολύνουν τον επόμενο ξενιστή. Οι ώριμες μορφές των παρασίτων επιβιώνουν για δεκαετίες εντός του οργανισμού, ανεπηρέαστες από την ανοσιακή απάντηση και, συνήθως, δεν προκαλούν συστηματικές, αλλά μόνο ιστικές (ανατομικές) βλάβες.<sup>109,110</sup>

Τα τελευταία χρόνια αποκαλύπτεται ότι ο ξενιστής απαντά στην παρουσία των μακροπαθογόνων με μια θορυβώδη  $T_H2$ -απάντηση, κυτταρικοί μεσολαβητές της οποίας φαίνεται ότι δεν είναι μόνο τα βοηθητικά  $T_H2$ -κύτταρα, αλλά και *λεμφοκύτταρα της φυσικής ανοσίας* ικανά να παράγουν IL-4, IL-5 και IL-13 (non-B, non-T cells ή NBNT cells ή nuocytes ή natural helper cells ή innate type 2 cells, ILC2).<sup>111</sup> Τα εν λόγω κύτταρα παράγονται υπό την επίδραση των αλαρμινών (IL-25, IL-33, thymic stromal lymphopoietin, TSLP) που εκκρίνουν τα επιθήλια μετά από την επαφή τους με τα παράσιτα. Τα επιθήλια, με τη σειρά τους, εκφράζουν υποδοχείς των  $T_H2$ -κυτταροκινών (IL-4Ra) και απαντούν στην παρουσία τους με πολλαπλασιασμό των κυπελοειδών κυττάρων (goblet cells), έκκριση βλέννης και παραγωγή αντιελμινθικών παραγόντων (resistin-like molecule-β, RELMβ). Οι IL-4 και IL-13 προκαλούν, επίσης, αύξηση της συστατικότητας των μυϊκών ινών του εντέρου, καθώς και του ρυθμού ανακύκλωσης των επιθηλιακών κυττάρων.<sup>112</sup> Λόγω της συμμετοχής των ILC2, αλλά και πολλών άλλων κυττάρων της φυσικής ανοσίας, σε αυτή την αλληλοτροφοδοτούμενη  $T_H2$ -απάντηση έναντι των ελμίνθων έχει επινοηθεί και χρησιμοποιείται για το χαρακτηρισμό της ο όρος *τύπου 2 ανοσία*.<sup>113</sup>

Ποιοι είναι, όμως, οι λόγοι για τους οποίους ο οργανισμός κινητοποιεί μια τόσο πολύπλοκη  $T_H2$ -απάντηση, προκειμένου να αμυνθεί έναντι των παρασίτων; Κατ' αρχήν, η καταστροφή των παρασίτων θα ήταν δύσκολο να επιτευχθεί με τη μεσολάβηση των μακροφάγων. Το μέγεθος και μόνο των μακροφάγων είναι κατά πολλές τάξεις μεγέθους μικρότερο από αυτό των συγκεκριμένων μικροοργανισμών, η προσπάθεια καταστροφής των οποίων μέσω  $T_H1$ -μεσολαβούμενων

απαντήσεων θα ήταν αφ' ενός εξαιρετικά ενεργοβόρος για τον ξενιστή και αφ' ετέρου ιδιαίτερα χρονοβόρος, με πολύ μεγάλη πιθανότητα ανάπτυξης παράπλευρων βλαβών.

Ο δεύτερος λόγος φαίνεται ότι έχει σχέση με την εκτεταμένη καταστροφή των ιστών που προκαλείται από τη διέλευση των μακροπαθογόνων μέσα από τον οργανισμό του ξενιστή. Κατά συνέπεια, η τύπου 2 ανοσία αποτελεί πιθανότατα εξελικτική συνέπεια της φυσικής ανοσιακής απάντησης έναντι της ιστικής βλάβης. Προέκυψε, δηλαδή, ως αποτέλεσμα απαντήσεων που αποσκοπούν στην αποκατάσταση της ιστικής βλάβης, διά της απομόνωσης και της ενθυλάκωσης των παρασίτων, η οποία επιτυγχάνεται με την εναπόθεση πρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας και με την ταυτόχρονη λύση της τοπικής βλάβης. Προς την ίδια κατεύθυνση φαίνεται ότι εξελίχθηκε, στη συνέχεια, και η προσαρμοστική ανοσιακή απάντηση έναντι των παρασίτων που χαρακτηρίζεται από την παραγωγή IgE αντισωμάτων. Η IgE στερείται της ικανότητας να προκαλεί ενεργοποίηση του συμπληρώματος, που αποτελεί βασικό μηχανισμό επαγωγής της αυτοάνοσης φλεγμονής. Κατά συνέπεια, η IgE αντισωματική απάντηση εξελίχθηκε ως μηχανισμός περιορισμού των παρασίτων, ο οποίος όμως ελαχιστοποιεί την πιθανότητα βλάβης των ίδιων ιστών.<sup>114,115</sup> Ο εξελικτικός χρόνος εμφάνισης των χαρακτηριστικών αποκατάστασης της ιστικής βλάβης που χαρακτηρίζουν την τύπου 2 ανοσία δεν μπορεί να είναι άλλος από εκείνον της εμφάνισης των πολυκυττάριων οργανισμών, αφού η επούλωση, η άμυνα έναντι των παθογόνων και η διατήρηση της μεταβολικής ενέργειας αποτελούν τις τρεις προϋποθέσεις της επιβιώσής τους.

Από τη στιγμή που η κλασική φλεγμονή πρέπει να ελέγχεται πριν αρχίσει η διεργασία της επούλωσης, ο αντιφλεγμονώδης χαρακτήρας της τύπου 2 ανοσίας είναι σύμφυτος με τη λειτουργία της αναφορικά με την ιστική αποκατάσταση.<sup>116</sup> Αυτό υποδηλώνει η διπλή ιδιότητα των  $T_H2$ -κυτταροκινών, όπως του TGF-β, που έχουν ταυτόχρονα ανοσοκατασταλτική (αντιφλεγμονώδη) και επουλωτική δράση. Το ίδιο καταδεικνύεται και με την εξέλιξη των  $T_H1$ - ή  $T_H17$ -απαντήσεων που δεν επιτυγχάνουν να ελέγξουν πλήρως τις μικροβιακές λοιμώξεις. Οι συγκεκριμένες απαντήσεις μεταπίπτουν βαθμηδόν σε  $T_H2$ -απαντήσεις, οι οποίες καταστέλλουν τη φλεγμονή, επιδιορθώνουν την ιστική βλάβη και αποκαθιστούν την ομοιοστασία. Επομένως, η τύπου 2 ανοσία διαθέτει τρία βασικά χαρακτηριστικά: Την επούλωση της ιστικής βλάβης, τον έλεγχο της φλεγμονής και την αντίσταση έναντι των ελμίνθων, η συνδυασμένη λειτουργία των οποίων εξασφαλίζει την ομοιοστασία του μολυσμένου οργανισμού.

Ο έλεγχος της φλεγμονής συνεπικουρείται από την

επαγωγή ενός πλήθους ανοσορρυθμιστικών μηχανισμών, οι οποίοι, εκτός από τα (φυσικά και επαγώγιμα) Tregs που αναφέρθηκαν παραπάνω, μεσολαβούνται και από πολλούς άλλους κυτταρικούς πληθυσμούς. Τα ρυθμιστικά Β-κύτταρα αναδεικνύονται σε ισχυρό ανοσορρυθμιστικό μεσολαβητή, ενώ ακόμη και τα ηωσινόφιλα, που αποτελούν το αρχέτυπο T<sub>H</sub>2-τύπου δραστικό κύτταρο, παράγουν TGB-β και επάγουν την ιστική αποκατάσταση.<sup>117,118</sup> Τα επιθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν, επίσης, μεγάλες ποσότητες TGF-β και IL-10, ειδικά στο έντερο και στο αναπνευστικό.

Σύμφωνα με την ΥΤΥ, η διαμόρφωση αυτού του ομοιοστατικού περιβάλλοντος της ανοσιακής λειτουργίας από τα παράσιτα επιτεύχθηκε, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, μέσω προσαρμοστικών ανοσογενετικών αλλαγών. Ανάλογες αλλαγές των ανοσιακών απαντήσεων φαίνεται ότι μπορούν να επιφέρουν οι έλμινθες, μέσω επιγενετικών επιδράσεων στην έκφραση των ανοσογονιδίων κατά τη διάρκεια κρίσιμων αναπτυξιακών σταδίων (οντογένεση, πρώτη βρεφική ηλικία).

Η εξελικτική αναγκαιότητα υπό την οποία διαμορφώθηκε το φυσιολογικό ανοσιακό σύστημα δεν μπορεί παρά να συνοδεύεται και από μια αντίστοιχη αναγκαιότητα, την οποία υπαγορεύει το ανοσολογικό περιβάλλον για τα ελμινθικά παράσιτα. Αρκετές ενδείξεις υποστηρίζουν ότι και αυτό το δεύτερο φαινόμενο, παρ' ότι πολύ λιγότερο μελετημένο, πράγματι ισχύει. Για παράδειγμα, το *Schistosoma mansoni* δεν μπορεί να αναπτυχθεί και να μεταδοθεί απουσία Τ-κυττάρων.<sup>119</sup> Αντίστοιχα, οι προνύμφες των φιλαριών πολλαπλασιάζονται πολύ ταχύτερα παρουσία ηωσινόφιλων, παρουσία δηλαδή των κυττάρων του ξενιστή που ευθύνονται για την καταστροφή τους. Κάτι ανάλογο έχει περιγραφεί και στη λοίμωξη από *Trichinella spiralis*.<sup>120</sup>

Τέλος, είναι πολύ πιθανό ότι οι «παίκτες» αυτού του πολύπλοκου ομοιοστατικού παιχνιδιού (ανοσοκύτταρα – παράσιτα) δεν είναι μόνοι. Πρόσφατες ενδείξεις υποστηρίζουν ότι οι εξελικτικοί εταίροι, που αναφέρθηκαν παραπάνω, διεκδικούν το μέρος τους. Για παράδειγμα, η επώαση των ωών του *Trichuris muris* καθυστερεί έως ότου αντιληφθούν την παρουσία των συμβιωτικών του εντέρου, που θα διασφαλίσει την ανάπτυξη των προνυμφών μέσα σε ένα προσφορότερο περιβάλλον.<sup>121</sup> Διάφορα προβιοτικά στελέχη, επίσης, όπως ορισμένοι γαλακτοβάκιλλοι, ακόμη και μετά από προσωρινό αποικισμό, επιφέρουν μεγάλες αλλαγές της εντερικής χλωρίδας. Γενικά, ο ανταγωνισμός που αναπτύσσεται μεταξύ των μικροοργανισμών της εντερικής χλωρίδας μεταβάλλει τη σύστασή της και, κατά συνέπεια, την τελική της επίδραση στην ανάπτυξη των ανοσορρυθμιστικών μηχανισμών.

## 5. Η ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΗΣ ΒΙΟΠΟΙΚΙΛΟΤΗΤΑΣ

Η ίδια βάσιμη και παθοφυσιολογικά τεκμηριωμένη συσχέτιση που υπάρχει ανάμεσα στην εξαφάνιση των «παλιών φίλων» και στις μεταβολές του μικροβιώματος του ανθρώπου (δυσβίωση) αφ' ενός και στην αυξανόμενη επίπτωση των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων αφ' ετέρου, φαίνεται να τεκμηριώνεται επιδημιολογικά ότι υπάρχει επίσης ανάμεσα στην αύξηση της συχνότητας αυτών των νοσημάτων και στη μείωση της βιοποικιλότητας. Την τελευταία πενταετία, το εν λόγω φαινόμενο έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών και φορέων, σε βαθμό που ο World Allergy Association δημοσίευσε πέρυσι ένα πολυσέλιδο κείμενο θέσεων (position statement) σχετικά με αυτό το θέμα.<sup>122</sup>

Οι Tse Wen Chang και Ariel Pan ήταν οι πρώτοι οι οποίοι, το 2008, πρότειναν τη συσχέτιση της επιδημιολογίας των αλλεργικών νοσημάτων με τη μείωση της ποικιλότητας του αντιγονικού περιβάλλοντος, διατυπώνοντας την *υπόθεση της παρεκκλίνουσας αντιγονικής έκθεσης* (skewed antigen exposure hypothesis).<sup>123</sup> Οι συγγραφείς υποστήριζαν ότι η έκθεση σε μεγάλες ποσότητες αλλά σε περιορισμένο αριθμό αντιγόνων οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή IgE και ευαισθητοποίηση των σιτευτικών κυττάρων έναντι μιας μικρής ποικιλίας περιβαλλοντικών αντιγόνων και, εν τέλει, στην αύξηση των αλλεργιών.

Από το 2011, Φινλανδοί κυρίως ερευνητές<sup>124</sup> επιχειρούν να εντάξουν την ΥΤΥ στο ευρύτερο πλαίσιο των *υπηρεσιών του οικοσυστήματος* (ecosystem services), πρόταση την οποία υιοθετεί και ο Graham Rook.<sup>64</sup> Η έννοια των υπηρεσιών του οικοσυστήματος αναφέρεται στις λειτουργίες του οικοσυστήματος που συμβάλλουν στη διατήρηση της υγείας των ανθρώπινων κοινωνιών. Οι συγκεκριμένες λειτουργίες είχαν αναγνωριστεί τουλάχιστον από την εποχή του Πλάτωνα, αλλά μέχρι τώρα δεν είχαν συσχετιστεί με τη φλεγμονή και την ανοσία ως παραμέτρους της υγείας.<sup>125</sup> Πολύ περισσότερο, ελάχιστη προσοχή είχε δοθεί στο μικροβίωμα του περιβάλλοντος (macrobiota) ως παράμετρο του οικοσυστήματος και, φυσικά, στο οικοσύστημα που αντιπροσωπεύει το ανθρώπινο σώμα.

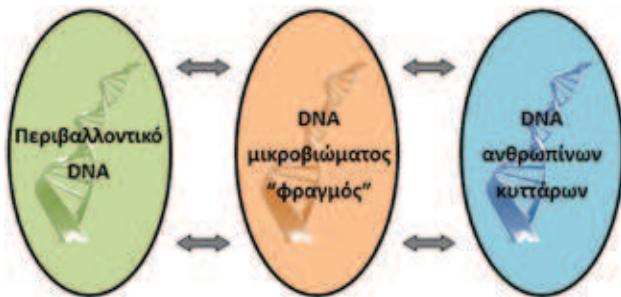
Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η εξαφάνιση των ειδών που παρατηρείται στην εποχή μας είναι μια από τις μεγαλύτερες όλων των γεωλογικών περιόδων, συγκρίσιμη με τη μαζική εξαφάνιση που συνέβη κατά την Κρητιδική περίοδο (Cretaceous). Υπολογίζεται ότι το 1/3 από τα 56.000 ζωικά και φυτικά είδη που παρακολουθούνται βρίσκεται υπό εξαφάνιση, λόγω της τεράστιας αύξησης του πληθυσμού του πλανήτη και των εκτεταμένων αλλαγών που αυτή συνεπάγεται στη χρήση της γης. Η *υπόθεση της βιοποικιλότητας* (biodiversity



hypothesis) που προτείνεται, δέχεται ότι η βιοποικιλότητα του περιβάλλοντος είναι άμεσα συνδεδεμένη με εκείνη του περιβαλλοντικού και του ανθρώπινου μικροβιώματος, τα οποία υπόκεινται στην ίδια θεαματική συρρίκνωση, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της ανοσιακής ομοιοστασίας και την εμφάνιση της ανοσολογικής νοσηρότητας. Θεωρεί, μάλιστα, ότι αυτό αποτελεί τον κοινό παρονομαστή των συσχετίσεων που αποκαλύπτονται επιδημιολογικά μεταξύ των ανοσολογικών νοσημάτων και των διαφόρων παραμέτρων του αστικού τρόπου ζωής, όπως η μόλυνση του περιβάλλοντος ή η κλιματική αλλαγή. Ορισμένες σχετικές πειραματικές ενδείξεις είναι πράγματι εντυπωσιακές. Για παράδειγμα, σε παιδιά σχολικής ηλικίας, ο βαθμός της ατμοσφαιρικής ρύπανσης έχει δείχθει ότι συσχετίζεται με αυξημένη μεθυλίωση του *Foxp3*, ελαττωμένη λειτουργικότητα των Tregs και αυξημένη βαρύτητα του άσθματος.<sup>126</sup>

Σύμφωνα με μια γενικότερη διατύπωση της υπόθεσης της βιοποικιλότητας, τα μικροβιώματα των διαφόρων περιοχών του ανθρώπινου σώματος (έντερο, αναπνευστική οδός, δέρμα) αντιπροσωπεύουν τη «δεύτερη γενετική αποθήκη» του ανθρώπου, με τον οποίο συνεξελίχθηκαν επί εκατομμύρια έτη. Το DNA τους λειτουργεί ως ένας φραγμός που μεσολαβεί τη σηματοδότηση ανάμεσα στο DNA των ανθρώπινων κυττάρων και στο DNA του περιβάλλοντος (εικ. 4). Αυτή ακριβώς η συνομιλία (cross-talk), η οποία μόλις τώρα αρχίζει να διερευνάται, καθορίζει την ικανότητα του ανοσιακού συστήματος να διακρίνει τον κίνδυνο από το μη κίνδυνο, το «ίδιο» από το μη «ίδιο» και, τελικά, τη δυνατότητα επιβίωσης του οργανισμού.

Είναι προφανές ότι η εμπειρική επιβεβαίωση μιας τέτοιας υπόθεσης έχει τεράστιες διαστάσεις και δεν είναι δυνατό να προκύψει άμεσα. Ο ρυθμός όμως των οικολογικών μεταβολών που αλλοιώνουν δραστικά και ταχύτατα τη βιοποικιλότητα είναι τεράστιος. Μέσα στα επόμενα 30 χρόνια υπολογίζεται ότι το 1/3 του πληθυσμού των αναπτυσσομένων χωρών και το 85% περίπου του πληθυσμού των ανεπτυγμένων θα κατοικήσει σε αστικές περιοχές



**Εικόνα 4.** Οι αλληλεπιδράσεις των διαμερισμάτων DNA της φύσης που καθορίζουν την επιβίωση του ανθρώπου.<sup>122</sup>

με ελάχιστο πράσινο. Τα αντανακλαστικά, εν τούτοις, της επιστήμης φαίνεται ότι έχουν λειτουργήσει. Ήδη, ένας νέος κλάδος της Ανοσολογίας, η Ανοσοοικολογία (immunoeology ή ecoimmunology) έχει κάνει την εμφάνισή του και, στηριζόμενος κυρίως στις αρχές της Εξελικτικής Βιολογίας, ασχολείται με την περιγραφή και την ερμηνεία της φυσιολογικής μεταβλητότητας των ανοσιακών λειτουργιών και, ειδικότερα, με τη μελέτη της επίδρασης των βιολογικών και των μη βιολογικών παραγόντων στη μεταβλητότητα της ανοσίας των οργανισμών.<sup>127</sup>

## 6. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΔΟΚΙΕΣ

Η επιδημιολογική και η εμπειρική επιβεβαίωση της ΥΤΥ ήταν λογικό να δημιουργήσει προσδοκίες και στο επίπεδο της θεραπευτικής των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων. Οι σχετικές προσπάθειες είχαν αρχίσει από εικοσαετίας περίπου και αφορούσαν στην πρόληψη των αλλεργικών νοσημάτων. Οι πρώτες και οι περισσότερες μέχρι στιγμής κλινικές δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε παιδιά, με στόχο τη μελέτη της αποτελεσματικότητας των διαφόρων προβιοτικών (σπανιότερα και των αβιοτικών) στην πρόληψη και τη θεραπεία των αλλεργικών νοσημάτων. Από το 1997 που δημοσιεύτηκε η πρώτη τέτοια μελέτη, έχουν εκπονηθεί >30 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, στις οποίες έχουν συμπεριληφθεί >3.000 άτομα. Παρά τα θετικά αποτελέσματα πολλών από αυτές, οι σχετικές μετα-αναλύσεις δεν επιβεβαιώνουν την ευεργετική δράση των προβιοτικών.<sup>128</sup> Περιπτωσιακές αναφορές υπάρχουν στη βιβλιογραφία και ελάχιστες κλινικές δοκιμές έχουν διεξαχθεί αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ζώντων παρασιτικών μορφών στην αντιμετώπιση αλλεργιών και άλλων χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων (αλλεργική ρινίτιδα, πολλαπλή σκλήρυνση, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και κοιλιοκάκη). Παρά τα αντιφατικά αποτελέσματα των εν λόγω μελετών, αυτή τη στιγμή βρίσκονται σε εξέλιξη τουλάχιστον 16 ανάλογες κλινικές δοκιμές.<sup>129</sup>

Είναι προφανές ότι οι θεραπευτικές προσπάθειες που στηρίζονται στη χρήση των «παλιών φίλων» αντιμετωπίζουν πληθώρα πρακτικών προβλημάτων, για την επίλυση των οποίων καταβάλλονται σημαντικές προσπάθειες. Είναι, όμως, πολύ πιθανό ότι το αποτέλεσμα αυτών των προσπαθειών δεν θα τελεσφορήσει, αν το όλο ζήτημα δεν εξεταστεί υπό το εξελικτικό πρίσμα της ΥΤΥ, στην οποία έχει και την αφετηρία του.<sup>130</sup>

Όπως έχει δείχθει,<sup>89</sup> στις περιοχές του πλανήτη όπου παρατηρείται υψηλός επιπολασμός μικροοργανισμών που επάγουν την ανοσιακή ομοιοστασία (π.χ. έλμινθες), οι άνθρωποι βρίσκονται σε κατάσταση εξελικτικής εξάρτησης

από αυτούς. Η παρουσία, δηλαδή, των συγκεκριμένων μικροοργανισμών αποτελεί για τους ανθρώπους γενετικά καθορισμένη αναγκαιότητα. Σε περίπτωση απομάκρυνσής τους, επομένως, λόγω αλλαγής των συνθηκών διαβίωσης, οι γενετικοί χαρακτήρες που έχουν επιλεγεί εξ αιτίας της μακράς συμβίωσης θα προκαλέσουν διαταραχή της ανοσορρύθμισης και θα αποτελέσουν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων.<sup>131</sup> Είναι όμως πιθανό, η ανοσορρυθμιστική δράση ορισμένων από αυτούς τους μικροοργανισμούς να ασκείται και μέσω επιγενετικών ή αναπτυξιακών μηχανισμών και να εμφανίζεται, κατά συνέπεια, μόνο στα άτομα που εκτέθηκαν σε αυτούς *in utero* ή κατά τη νεογνική περίοδο. Πράγματι, η θεραπεία των παρασιτώσεων στις εγκύους αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αλλεργιών στα παιδιά,<sup>102</sup> αλλά η θεραπεία των μεγαλύτερων παιδιών δεν έχει το ίδιο αποτέλεσμα.<sup>132</sup>

Κατόπιν αυτών, το θεραπευτικό αποτέλεσμα των παρασιτώσεων που αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, αναφορικά με την πολλαπλή σκλήρυνση στην Αργεντινή,<sup>50</sup> όπου ενδημούν οι παρασιτώσεις, δεν είναι καθόλου βέβαιο ότι μπορεί να επαναληφθεί στις σημερινές γενιές Ευρωπαίων και Αμερικανών που δεν έχουν περιγεννητική έκθεση στα παράσιτα. Το ανοσιακό σύστημα των τελευταίων έχει αναπτυχθεί χωρίς την αναγκαιότητα της αντιφλεγμονώδους δράσης των ελμίνθων και, απουσία των ανάλογων επιγενετικών ή αναπτυξιακών κυκλωμάτων, οι έλμινθες δεν είναι απαραίτητοι για την ανοσορρύθμισή τους και, κατά συνέπεια, θα είναι θεραπευτικά αναποτελεσματικοί. Η αποτυχία των προσπαθειών αντιμετώπισης της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου με *Trichuris suis* σε Ευρωπαίους και Αμερικανούς ενισχύει αυτή την άποψη. Επί πλέον, η αδυναμία εγκατάστασης των παρασίτων στο έντερο των ασθενών, σε αυτή την περίπτωση, δημιουργεί την ανάγκη χορήγησης επανειλημμένων δόσεων του παρασίτου, με τον κίνδυνο να εκδηλωθεί συστηματική απάντηση αντί να αναπτυχθεί η προσδοκώμενη ανοσορρύθμιση, που συνοδεύει τη φυσική μόλυνση, την εγκατάσταση και την ανοχή των παρασίτων.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, ορισμένοι ισχυρίζονται ότι η λύση του προβλήματος θα ήταν η δημιουργία «εξημερωμένων» ποικιλιών παρασίτων (π.χ. γενετικά τροποποιημένοι έλμινθες), τα οποία θα μπορούσαν να χορηγούνται στα παιδιά διά βίου.<sup>133</sup> Οι πρώτες ενδείξεις από τη δράση του BCG στην πρώιμη πολλαπλή σκλήρυνση υποστηρίζουν πράγματι μια τέτοια άποψη.<sup>134</sup> Το BCG (Bacille Calmette & Guérin) είναι ένα εξασθενημένο στέλεχος του βακίλλου που προκαλεί φυματίωση στα βοοειδή και ο οποίος έχει εξελιχθεί από στελέχη της φυματίωσης του ανθρώπου. Πρόκειται πράγματι, δηλαδή, για μια «εξημερωμένη» ποικιλία, με την οποία έχουμε συνεξελιχθεί.

Η περίπτωση του μικροβιώματος φαίνεται να είναι κάπως διαφορετική, αφού η ύπαρξή του αποδεικνύεται ότι αντιπροσωπεύει μια αληθώς γενετικά καθορισμένη φυσιολογική και μεταβολική αναγκαιότητα. Παράλληλα, αυτοί οι ίδιοι οι μικροοργανισμοί του μικροβιώματος φαίνεται ότι είναι αποτέλεσμα επιγενετικής κληρονομικότητας. Στην περίπτωσή τους, όμως, το πρόβλημα είναι ότι ακόμη μάλλον δεν τους γνωρίζουμε.

## 7. ΕΠΙΜΕΤΡΟ

Μέχρι τα τέλη του 20ού αιώνα, η κατανόηση των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων στηρίχθηκε στην άμεση διερεύνηση των παθογενετικών τους μηχανισμών («πώς δημιουργούνται;»). Η Ιατρική ακολουθούσε τη βιολογική έρευνα, με όλο το κόστος και τις μεροληψίες της αναγωγικής λογικής που αναγκαστικά συνοδεύουν αυτή την προσέγγιση. Η ΥΤΥ προσέφερε στην κατανόηση αυτών των νοσημάτων μια αντι-αναγωγική ερμηνεία των αιτίων που οδήγησαν στην ανάπτυξή τους («γιατί δημιουργούνται;») και, κατά τούτο, αποτελεί τυπικό παράδειγμα Εξελικτικής Ιατρικής.

Όπως αναφέρει ο Ernst Mayr,<sup>135</sup> «κανένα βιολογικό πρόβλημα δεν επιλύεται, αν δεν διαφωτιστεί η άμεση, αλλά και η εξελικτική αιτιότητά του. ...η μελέτη των εξελικτικών αιτίων είναι τόσο θεμιτή βιολογική πρακτική, όσο είναι και η μελέτη των άμεσων, φυσικοχημικών συνήθως αιτίων». Η εμπειρική, η προκλινική, αλλά και η κλινική έρευνα επιβεβαιώνουν καθημερινά την εγκυρότητα των απαντήσεων που έχει δώσει η ΥΤΥ ως προς την αιτιότητα των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων. Με τη σειρά τους, οι απαντήσεις αυτές καθοδηγούν, όπως φάνηκε παραπάνω, τη διερεύνηση των άμεσων αιτίων μιας σειράς ανοσολογικών φαινομένων, σε βαθμό που να επιφέρουν τεράστιες αλλαγές στην ανοσολογική σκέψη. Έτσι, η ΥΤΥ δεν είναι μόνο τυπικό αλλά και το πιο ολοκληρωμένο, μέχρι στιγμής, παράδειγμα Εξελικτικής Ιατρικής.

Εξ ορισμού, η Εξελικτική Ιατρική δεν διαμορφώνει άμεσες θεραπευτικές προτάσεις. Μπορούμε, όμως, να ισχυριστούμε ότι η εξελικτική προσέγγιση της ΥΤΥ στο πρόβλημα των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων μας έφερε πιο κοντά στη λύση του; Ο υπογράφων αποτολμά την πρόβλεψη ότι τα 25 χρόνια ιστορίας της ΥΤΥ δεν είναι παρά ένας ελάχιστος (εξελικτικός!) χρόνος προς αυτή την κατεύθυνση. Για δύο λόγους: Πρώτον, οι αλλαγές που έχει ήδη επιφέρει η ΥΤΥ και η Εξελικτική Ιατρική, γενικότερα, δεν είναι μόνο τεράστιες αλλά θίγουν και θεμελιακές έννοιες. Ποιο είναι, κατ' αρχήν, το «φυσιολογικό ανθρώπινο γονιδίωμα»; Μπορούν να αντιμετωπίζονται ως φυσιολογικές οι διαφορές της DNA-αλληλουχίας που παρατηρούνται μεταξύ περιοχών με

διαφορετικό φορτίο μικροοργανισμών, παρά το γεγονός ότι συνδυάζονται με αυξημένο κίνδυνο νόσησης.<sup>89</sup> Από την άλλη πλευρά, η έννοια του ανοσολογικού «ίδιου» δεν είναι δυνατόν να περιορίζεται πλέον στο πλαίσιο των γενετικά κωδικοποιούμενων συστατικών του ανθρώπινου οργανισμού. Τα συμβιωτικά αποδεικνύεται ότι δεν είναι απλά ανεκτικογόνοι στόχοι αλλά αναπόσπαστο τμήμα της φυσιολογίας του ανοσιακού συστήματος (holobiont).<sup>136</sup> Τέτοιας τάξης θέματα πιθανότατα δεν θα αφομοιωθούν εύκολα από τη μηχανιστική, αυστηρά τεχνοκρατική επιστημονική προσέγγιση που μας κληρονόμησε ο 20ός αιώνας. Ας μη ξεχνάμε πως, παρ' ότι ο όρος *Δαρβινική Ιατρική* είχε προταθεί από τον Benjamin Ward Richardson ήδη από το 1893,<sup>137</sup> ακόμη και σήμερα συνεχίζει να φέρει τον αρνητικό στιγματισμό της ευγονικής και του ναζισμού, και ελάχιστες είναι οι ιατρικές σχολές παγκόσμια που ευαισθητοποιούν τους φοιτητές τους στο αντικείμενο της Εξελικτικής Ιατρικής.<sup>138</sup>

Ο δεύτερος λόγος, για τον οποίο ο δρόμος που άνοιξε η ΥΤΥ φαίνεται να είναι αρκετά μακρύς, σχετίζεται με το τεράστιο εύρος των θεμάτων που αναφύονται, μετά από κάθε βήμα της προσπάθειας εμπειρικής επικύρωσής της. Η σχέση άλλων εξελικτικών (π.χ. της βιταμίνης D και του οξειδίου του αζώτου) ή ανθρωπογενών παραμέτρων, οι οποίες φαίνεται ότι επηρεάζουν, εξ ίσου με τους μικροοργανισμούς, την επιδημιολογία των ανοσολογικών νοσημάτων, θα πρέπει κάποια στιγμή να αρχίζει να συνεξετάζεται με την ΥΤΥ. Παρομοίως και η αναδυόμενη έννοια του άξονα μικροβίωμα-εγκέφαλος-έντερο,<sup>139</sup> η οποία εμπλέκει την ΥΤΥ με την παθογένεση των νευρολογικών και ψυχιατρικών νοσημάτων που ακολουθούν το ίδιο επιδημιολογικό πρότυπο με εκείνο της χρόνιας φλεγμονής.

«Ο βίος βραχύς, η δε τέχνη μακρή, ο δε καιρός οξύς, η δε πείρα σφαλερή, η δε κρίσις χαλεπή».

## ABSTRACT

### The hygiene hypothesis and evolutionary medicine

A.E. GERMENIS

*Department of Immunology and Histocompatibility, School of Medicine, University of Thessaly, Larissa, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2014, 31(6):651–668*

The hygiene hypothesis is an explanatory model for increases in the incidence of chronic inflammatory disorders which have become much more prevalent in developed countries during recent last decades. Accumulating evidence indicates that some of this increased prevalence is due to defective regulation of the immune system resulting from diminished exposure to certain microorganisms that, co-evolving with mammals, influenced the evolution of their immune structures and functions all along the zootic scale up to primates. Understanding of the evolutionary causation of allergic and autoimmune diseases has already provided a better elucidation of their pathophysiology and has opened novel perspectives for their prevention. The hygiene hypothesis thus represents a typical, and possibly the most integrated, paradigm of evolutionary medicine. The recently proposed biodiversity hypothesis further extends the hygiene hypothesis, suggesting that the requirement for microbial input from the environment to promote immunoregulation is a major component of the beneficial effect of green space, and the microbiome constitutes a neglected ecosystem essential for human well-being.

**Key words:** Biodiversity hypothesis, Evolutionary medicine, Hygiene hypothesis, Microbiome, Old friends' hypothesis, Type 2 immunity

## Βιβλιογραφία

- MASOLI M, FABIAN D, HOLT S, BEASLEY R; GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) PROGRAM. The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004, 59:469–478
- EDER W, EGE MJ, VON MUTIUS E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006, 355:2226–2235
- ASHER MI, MONTEFORT S, BJÖRKSTÉN B, LAI CK, STRACHAN DP, WEILAND SK ET AL. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006, 368:733–743
- BIEBERT T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008, 358:1483–1494
- GALE EA. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes* 2002, 51:3353–3361
- BACH JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002, 347:911–920
- KONDRASHOVA A, SEISKARIT, IILONEN J, KNIP M, HYÖTY H. The "Hygiene hypothesis" and the sharp gradient in the incidence of



- autoimmune and allergic diseases between Russian Karelia and Finland. *APMIS* 2013, 121:478–493
8. RAUTIAINEN H, SALOMAA V, NIEMELÄ S, KARVONEN AL, NURMI H, ISONIEMI H ET AL. Prevalence and incidence of primary biliary cirrhosis are increasing in Finland. *Scand J Gastroenterol* 2007, 42:1347–1353
  9. ROOK GAW (ed). *The hygiene hypothesis and Darwinian medicine*. Birkhäuser Verlag AG, Basel, 2009
  10. POIANI A (ed). *Pragmatic evolution: Applications of evolutionary theory*. Cambridge University Press, Cambridge, 2012
  11. NESSE RM, GANTEN D, GREGORY TR, OMENN GS. Evolutionary molecular medicine. *J Mol Med (Berl)* 2012, 90:509–522
  12. BOSTOCK J. *On the catarrhus aestivus or summer catarrh*. Medico-Chirurgical Transactions, London, 1828; p. xiv:437–446.1
  13. BLACKLEY CH. *Experimental researches on the causes and nature of Catarrhus aestivus (hay-fever or hay-asthma)*. Balliere, Tindall & Cox, London, 1873
  14. GREENWOOD BM. Autoimmune disease and parasitic infections in Nigerians. *Lancet* 1968, 2:380–382
  15. GREENWOOD BM, HERRICK EM, VOLLER A. Suppression of autoimmune disease in NZB and (NZB x NZW) F1 hybrid mice by infection with malaria. *Nature* 1970, 226:266–267
  16. GREENWOOD BM, VOLLER A, HERRICK EM. Suppression of adjuvant arthritis by infection with a strain of the rodent malaria parasite *Plasmodium berghei*. *Ann Rheum Dis* 1970, 29:321–323
  17. KUVAEVA IB, ORLOVA NG, VESELOVA OL, KUZNEZOVA GG, BOROVIK TE. Microecology of the gastrointestinal tract and the immunological status under food allergy. *Nahrung* 1984, 28:689–693
  18. KOHASHI O, KOHASHI Y, TAKAHASHI T, OZAWA A, SHIGEMATSU N. Reverse effect of gram-positive bacteria vs gram-negative bacteria on adjuvant-induced arthritis in germfree rats. *Microbiol Immunol* 1985, 29:487–497
  19. LOFTUS EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004, 126:1504–1517
  20. LEIBOWITZ U, ANTONOVSKY A, MEDALIE JM, SMITH HA, HALPERN L, ALTER M. Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966, 29:60–68
  21. STRACHAN DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J* 1989, 299:1259–1260
  22. HOLT PG, SLY PD, BJÖRKSTÉN B. Atopic versus infectious diseases in childhood: A question of balance? *Pediatr Allergy Immunol* 1997, 8:53–58
  23. SHIRAKAWA T, ENOMOTO T, SHIMAZU S, HOPKIN JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997, 275:77–79
  24. WEGMANN TG, LIN H, GUILBERT L, MOSMANN TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: Is successful pregnancy a T<sub>H</sub>2 phenomenon? *Immunol Today* 1993, 14:353–356
  25. YABUHARA A, MACAUBAS C, PRESCOTT SL, VENAILLE TJ, HOLT BJ, HABRE W ET AL. T<sub>H</sub>2-polarized immunological memory to inhaled allergens in atopics is established during infancy and early childhood. *Clin Exp Allergy* 1997, 27:1261–1269
  26. PRESCOTT SL, MACAUBAS C, HOLT BJ, SMALLACOMBE TB, LOH R, SLY PD ET AL. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: Universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J Immunol* 1998, 160:4730–4737
  27. STENE LC, NAFSTAD P. Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma. *Lancet* 2001, 357:607–608
  28. TREMLETT HL, EVANS J, WILES CM, LUSCOMBE DK. Asthma and multiple sclerosis: An inverse association in a case-control general practice population. *QJM* 2002, 95:753–756
  29. TIROSH A, MANDEL D, MIMOUNI FB, ZIMLICHMAN E, SHOCHAT T, KOCHBA I. Autoimmune diseases in asthma. *Ann Intern Med* 2006, 144:877–883
  30. VAN DEN BIGGELAAR AH, VAN REE R, RODRIGUES LC, LELL B, DEELDER AM, KREMSNER PG ET AL. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: A role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet* 2000, 356:1723–1727
  31. YAZDANBAKHS M, KREMSNER PG, VAN REE R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002, 296:490–494
  32. HOLT PG. Parasites, atopy, and the hygiene hypothesis: Resolution of a paradox? *Lancet* 2000, 356:1699–1701
  33. HANSEN G, BERRY G, DeKRUUFF RH, UMETSU DT. Allergen-specific Th1 cells fail to counterbalance Th2 cell-induced airway hyperreactivity but cause severe airway inflammation. *J Clin Invest* 1999, 103:175–183
  34. RIEDLER J, BRAUN-FAHRLÄNDER C, EDER W, SCHREUER M, WASER M, MAISCH S ET AL. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: A cross-sectional survey. *Lancet* 2001, 358:1129–1133
  35. EGE MJ, FREI R, BIELI C, SCHRAM-BIJKERK D, WASER M, BENZ MR ET AL. Not all farming environments protect against the development of asthma and wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:1140–1147
  36. VON MUTIUS E, VERCELLI D. Farm living: Effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2010, 10:861–868
  37. EVERTS B, SMITS HH, HOKKE CH, YAZDANBAKHS M. Helminths and dendritic cells: Sensing and regulating via pattern recognition receptors, Th2 and Treg responses. *Eur J Immunol* 2010, 40:1525–1537
  38. SMITS HH, ENGERING A, VAN DER KLEIJ D, DE JONG EC, SCHIPPER K, VAN CAPEL TM ET AL. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells *in vitro* by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115:1260–1267
  39. ZACCONE P, BURTON O, MILLER N, JONES FM, DUNNE DW, COOKE A. *Schistosoma mansoni* egg antigens induce Treg that participate in diabetes prevention in NOD mice. *Eur J Immunol* 2009, 39:1098–1107
  40. CARVALHO L, SUN J, KANE C, MARSHALL F, KRAWCZYK C, PEARCE EJ. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: Mechanisms underlying helminth modulation of dendritic cell function. *Immunology* 2009, 126:28–34
  41. GEUKING MB, KÖLLER Y, RUPP S, McCOY KD. The interplay between the gut microbiota and the immune system. *Gut Microbes* 2014, 5 (in press)
  42. AKDIS CA, AKDIS M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:735–746

43. JUTEL M, AKDIS CA. T-cell subset regulation in atopy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011, 11:139–145
44. DE ST GROTH BF. Regulatory T-cell abnormalities and the global epidemic of immuno-inflammatory disease. *Immunol Cell Biol* 2012, 90:256–259
45. KREIDER T, ANTHONY RM, URBAN JF Jr, GAUSE WC. Alternatively activated macrophages in helminth infections. *Curr Opin Immunol* 2007, 19:448–453
46. ASHOUR DS. *Trichinella spiralis* immunomodulation: An interactive multifactorial process. *Expert Rev Clin Immunol* 2013, 9:669–675
47. VUILLERMIN PJ, PONSONBY AL, SAFFERY R, TANG ML, ELLIS JA, SLY P ET AL. Microbial exposure, interferon gamma gene demethylation in naïve T-T-cells, and the risk of allergic disease. *Allergy* 2009, 64:348–353
48. FALLON PG, MANGAN NE. Suppression of T<sub>H</sub>2-type allergic reactions by helminth infection. *Nat Rev Immunol* 2007, 7:220–230
49. FLOHR C, QUINNELL RJ, BRITTON J. Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease? *Clin Exp Allergy* 2009, 39:20–32
50. CORREALE J, FAREZ M. Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007, 61:97–108
51. TORGERSON TR, OCHS HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked: Forkhead box protein 3 mutations and lack of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:744–750
52. MEILER F, ZUMKEHR J, KLUNKER S, RÜCKERT B, AKDIS CA, AKDIS M. *In vivo* switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med* 2008, 205:2887–2898
53. ROOK GA, MARTINELLI R, BRUNET LR. Innate immune responses to mycobacteria and the downregulation of atopic responses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003, 3:337–342
54. ROOK GA. The hygiene hypothesis and the increasing prevalence of chronic inflammatory disorders. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007, 101:1072–1074
55. BOWLBY J. *Attachment and loss. Volume 1: Attachment*. Penguin, Harmondsworth, Middlesex, England, 1971
56. TRAVIS J. Origins. On the origin of the immune system. *Science* 2009, 324:580–582
57. FUMAGALLI M, SIRONI M. Human genome variability, natural selection and infectious diseases. *Curr Opin Immunol* 2014, 30C:9–16
58. MAZMANIAN SK, LIU CH, TZIANABOS AO, KASPER DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005, 122:107–118
59. MAZMANIAN SK, ROUND JL, KASPER DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008, 453:620–625
60. OMRAN AR. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q* 1971, 49:509–538
61. ZUCKERMAN MK, HARPER KN, BARRETT R, ARMELAGOS GJ. The evolution of disease: Anthropological perspectives on epidemiologic transitions. *Glob Health Action* 2014, 7:23303
62. HOBOLTH A, CHRISTENSEN OF, MAILUND T, SCHIERUP MH. Genomic relationships and speciation times of human, chimpanzee, and gorilla inferred from a coalescent hidden Markov model. *PLoS Genet* 2007, 3:e7
63. CHESNEY CJ. Systematic review of evidence for the prevalence of food sensitivity in dogs. *Vet Rec* 2001, 148:445–448
64. ROOK GA. Regulation of the immune system by biodiversity from the natural environment: An ecosystem service essential to health. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013, 110:18360–18367
65. WENG M, WALKER WA. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J Dev Orig Health Dis* 2013, 4 (in press)
66. PENDERS J, STOBBERINGH EE, VAN DEN BRANDT PA, THUIS C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy* 2007, 62:1223–1236
67. HWANG JS, IM CR, IM SH. Immune disorders and its correlation with gut microbiome. *Immune Netw* 2012, 12:129–138
68. BENDIKS M, KOPP MV. The relationship between advances in understanding the microbiome and the maturing hygiene hypothesis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013, 13:487–494
69. WEST CE, JENMALM MC, PRESCOTT SL. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: A wider perspective. *Clin Exp Allergy* 2014 (in press)
70. TURNBAUGH PJ, HAMADY M, YATSUNENKO T, CANTAREL BL, DUNCAN A, LEY RE ET AL. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009, 457:480–484
71. BIENENSTOCK J, COLLINS S. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: Psycho-neuroimmunology and the intestinal microbiota: Clinical observations and basic mechanisms. *Clin Exp Immunol* 2010, 160:85–91
72. QIN J, LI R, RAES J, ARUMUGAM M, BURGDORF KS, MANICHANH C ET AL. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010, 464:59–65
73. BENGMARK S. Bacteria for optimal health. *Nutrition* 2000, 16:611–615
74. DE FILIPPO C, CAVALIERI D, DI PAOLA M, RAMAZZOTTI M, POULLET JB, MASSART S ET AL. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107:14691–14696
75. MULDER IE, SCHMIDT B, STOKES CR, LEWIS M, BAILEY M, AMINOV RI ET AL. Environmentally-acquired bacteria influence microbial diversity and natural innate immune responses at gut surfaces. *BMC Biol* 2009, 7:79
76. IVANOV II, FRUTOS RDE L, MANEL N, YOSHINAGA K, RIFKIN DB, SARTOR RB ET AL. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe* 2008, 4:337–349
77. HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012, 486:207–214
78. BENSON AK, KELLY SA, LEGGE R, MA F, LOW SJ, KIM J ET AL. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107:18933–18938
79. TIMS S, DEROM C, JONKERS DM, VLIETINCK R, SARIS WH, KLEEREBEZEM M ET AL. Microbiota conservation and BMI signatures in adult monozygotic twins. *ISME J* 2013, 7:707–717
80. HUNT JR, MARTINELLI R, ADAMS VC, ROOK GA, BRUNET LR. Intra-

- gastric administration of *Mycobacterium vaccae* inhibits severe pulmonary allergic inflammation in a mouse model. *Clin Exp Allergy* 2005, 35:685–690
81. RICKLIN-GUTZWILLER ME, REIST M, PEEL JE, SEEWALD W, BRUNET LR, ROOSJE PJ. Intradermal injection of heat-killed *Mycobacterium vaccae* in dogs with atopic dermatitis: A multicentre pilot study. *Vet Dermatol* 2007, 18:87–93
  82. HUNNINGHAKE GM, SOTO-QUIROS ME, AVILA L, LY NP, LIANG C, SYLVIA JS ET AL. Sensitization to *Ascaris lumbricoides* and severity of childhood asthma in Costa Rica. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:654–661
  83. KARADAG B, EGE M, BRADLEY JE, BRAUN-FAHRLÄNDER C, RIEDLER J, NOWAK D ET AL. The role of parasitic infections in atopic diseases in rural schoolchildren. *Allergy* 2006, 61:996–1001
  84. JACKSON JA, FRIBERG IM, LITTLE S, BRADLEY JE. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: immunity against helminths and immunological phenomena in modern human populations: Coevolutionary legacies? *Immunology* 2009, 126:18–27
  85. MATSUSHIMA K, NAGAI S. Unraveling the mystery of the hygiene hypothesis through *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Invest* 2012, 122:801–804
  86. WAGNER A, FÖRSTER-WALDL E, GARNER-SPITZER E, SCHABUSSOVA I, KUNDI M, POLLAK A ET AL. Immunoregulation by *Toxoplasma gondii* infection prevents allergic immune responses in mice. *Int J Parasitol* 2009, 39:465–472
  87. KIM HY, EYHERAMONHO MB, PICHAVANT M, GONZALEZ CAMBACERES C, MATANGKASOMBUT P, CERVIO G ET AL. A polymorphism in *TIM-1* is associated with susceptibility to severe hepatitis A virus infection in humans. *J Clin Invest* 2011, 121:1111–1118
  88. CHEN JP, ZHAO WL, HE NH, GUI Q, XIONG JP, ZHOU HM ET AL. Association of hepatitis A exposure and *TIM-1* with childhood allergic asthma. *J Asthma* 2012, 49:697–702
  89. FUMAGALLI M, POZZOLI U, CAGLIANI R, COMI GP, RIVA S, CLERICI M ET AL. Parasites represent a major selective force for interleukin genes and shape the genetic predisposition to autoimmune conditions. *J Exp Med* 2009, 206:1395–1408
  90. KELLY D, KING T, AMINOV R. Importance of microbial colonization of the gut in early life to the development of immunity. *Mutat Res* 2007, 622:58–69
  91. DOMINGUEZ-BELLO MG, COSTELLO EK, CONTRERAS M, MAGRIS M, HIDALGO G, FIERER N ET AL. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107:11971–11975
  92. PENDERS J, THIJIS C, VINK C, STELMA FF, SNIJDERS B, KUMMELING I ET AL. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006, 118:511–521
  93. THAVAGNANAM S, FLEMING J, BROMLEY A, SHIELDS MD, CARDWELL CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008, 38:629–633
  94. CORRAO G, TRAGNONE A, CAPRILLI R, TRALLORI G, PAPI C, ANDREOLI A ET AL. Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: A nationwide case-control study. Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC). *Int J Epidemiol* 1998, 27:397–404
  95. DOGARU CM, NYFFENEGGER D, PESCATORE AM, SPYCHER BD, KUEHNICE. Breastfeeding and childhood asthma: Systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014, 179:1153–1167
  96. ZEISSIG S, BLUMBERG RS. Life at the beginning: Perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease. *Nat Immunol* 2014, 15:307–310
  97. HAMMOND SR, ENGLISH DR, MCLEOD JG. The age-range of risk of developing multiple sclerosis: Evidence from a migrant population in Australia. *Brain* 2000, 123:968–974
  98. GRÜBER C, ILLI S, PLIETH A, SOMMERFELD C, WAHN U. Cultural adaptation is associated with atopy and wheezing among children of Turkish origin living in Germany. *Clin Exp Allergy* 2002, 32:526–531
  99. MAIZELS RM, MCSORLEY HJ, SMYTH DJ. Helminths in the hygiene hypothesis: Sooner or later? *Clin Exp Immunol* 2014, 177:38–46
  100. MURK W, RISNES KR, BRACKEN MB. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: A systematic review. *Pediatrics* 2011, 127:1125–1138
  101. ELLIOTT AM, MPAIRWE H, QUIGLEY MA, NAMPIJJA M, MUHANGI L, OWEKA-ONYEE J ET AL. Helminth infection during pregnancy and development of infantile eczema. *JAMA* 2005, 294:2032–2034
  102. MPAIRWE H, WEBB EL, MUHANGI L, NDIBAZZA J, AKISHULE D, NAMPIJJA M ET AL. Anthelmintic treatment during pregnancy is associated with increased risk of infantile eczema: Randomised-controlled trial results. *Pediatr Allergy Immunol* 2011, 22:305–312
  103. STEEL C, GUINEA A, MCCARTHY JS, OTTESEN EA. Long-term effect of prenatal exposure to maternal microfilariemia on immune responsiveness to filarial parasite antigens. *Lancet* 1994, 343:890–893
  104. SCHAUB B, LIU J, HÖPPLER S, SCHLEICH I, HUEHN J, OLEK S ET AL. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:774–782
  105. CONRAD ML, FERSTL R, TEICH R, BRAND S, BLÜMER N, YILDIRIM AO ET AL. Maternal TLR signaling is required for prenatal asthma protection by the nonpathogenic microbe *Acinetobacter lwoffii* F78. *J Exp Med* 2009, 206:2869–2877
  106. MOLD JE, MICHAËLSSON J, BURT TD, MUENCH MO, BECKERMAN KP, BUSCH MP ET AL. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells *in utero*. *Science* 2008, 322:1562–1565
  107. PRESCOTT SL, TULIC M, KUMAH AO, RICHMAN T, CROOK M, MARTINO D ET AL. Reduced placental *FOXP3* associated with subsequent infant allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128:886–887
  108. THORNTON CA, MACFARLANE TV, HOLT PG. The hygiene hypothesis revisited: Role of materno-fetal interactions. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010, 10:444–452
  109. ANTHONY RM, RUTITZKY LI, URBAN JF Jr, STADECKER MJ, GAUSE WC. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat Rev Immunol* 2007, 7:975–987
  110. DÍAZ A, ALLEN JE. Mapping immune response profiles: The emerging scenario from helminth immunology. *Eur J Immunol* 2007, 37:3319–3326
  111. CELLA M, MILLER H, SONG C. Beyond NK cells: The expanding



- universe of innate lymphoid cells. *Front Immunol* 2014, 5:282
112. SAENZ SA, TAYLOR BC, ARTIS D. Welcome to the neighborhood: Epithelial cell-derived cytokines license innate and adaptive immune responses at mucosal sites. *Immunol Rev* 2008, 226:172–190
  113. ALLEN JE, MAIZELS RM. Diversity and dialogue in immunity to helminths. *Nat Rev Immunol* 2011, 11:375–388
  114. ENOKSSON M, LYBERG K, MÖLLER-WESTERBERG C, FALLON PG, NILSSON G, LUNDERIUS-ANDERSSON C. Mast cells as sensors of cell injury through IL-33 recognition. *J Immunol* 2011, 186:2523–2528
  115. LEE JJ, JACOBSEN EA, MCGARRY MP, SCHLEIMER RP, LEE NA. Eosinophils in health and disease: The LIAR hypothesis. *Clin Exp Allergy* 2010, 40:563–575
  116. EMING SA, KRIEG T, DAVIDSON JM. Inflammation in wound repair: Molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol* 2007, 127:514–525
  117. WONG DT, ELOVIC A, MATOSSIAN K, NAGURA N, McBRIDE J, CHOU MY ET AL. Eosinophils from patients with blood eosinophilia express transforming growth factor beta 1. *Blood* 1991, 78:2702–2707
  118. HUMBLES AA, LLOYD CM, McMILLAN SJ, FRIEND DS, XANTHOU G, McKENNA EE ET AL. A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling. *Science* 2004, 305:1776–1779
  119. LAMB EW, CROW ET, LIM KC, LIANG YS, LEWIS FA, DAVIES SJ. Conservation of CD4<sup>+</sup> T cell-dependent developmental mechanisms in the blood fluke pathogens of humans. *Int J Parasitol* 2007, 37:405–415
  120. FABRE V, BEITING DP, BLISS SK, GEBRESELASSIE NG, GAGLIARDO LF, LEE NA ET AL. Eosinophil deficiency compromises parasite survival in chronic nematode infection. *J Immunol* 2009, 182:1577–1583
  121. HAYES KS, BANCROFT AJ, GOLDRICK M, PORTSMOUTH C, ROBERTS IS, GRENCIS RK. Exploitation of the intestinal microflora by the parasitic nematode *Trichuris muris*. *Science* 2010, 328:1391–1394
  122. HAAHTELA T, HOLGATE S, PAWANKAR R, AKDIS CA, BENJAPONPITAK S, CARABALLO L ET AL. The biodiversity hypothesis and allergic disease: World allergy organization position statement. *World Allergy Organ J* 2013, 6:3
  123. CHANG TW, PAN AY. Cumulative environmental changes, skewed antigen exposure, and the increase of allergy. *Adv Immunol* 2008, 98:39–83
  124. VON HERTZEN L, HANSKI I, HAAHTELA T. Natural immunity. Biodiversity loss and inflammatory diseases are two global megatrends that might be related. *EMBO Rep* 2011, 12:1089–1093
  125. REID WV. *Millennium ecosystem assessment, 2005. Ecosystems and human well-being: Synthesis*. Island Press, Washington, DC, 2005
  126. NADEAU K, McDONALD-HYMAN C, NOTH EM, PRATT B, HAMMOND SK, BALMES J ET AL. Ambient air pollution impairs regulatory T-cell function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126:845–852
  127. BROCK PM, MURDOCK CC, MARTIN LB. The history of ecoimmunology and its integration with disease ecology. *Integr Comp Biol* 2014, pii:icub046 (in press)
  128. COMPARE D, NARDONE G. The role of gut microbiota in the pathogenesis and management of allergic diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013, 17(Suppl 2):11–17
  129. KHAN AR, FALLON PG. Helminth therapies: Translating the unknown unknowns to known knowns. *Int J Parasitol* 2013, 43:293–299
  130. ROOK GA, LOWRY CA, RAISON CL. Hygiene and other early childhood influences on the subsequent function of the immune system. *Brain Res* 2014, pii:S0006–8993(14)00481–8 (in press)
  131. MOLLER M, GRAVENOR MB, ROBERTS SE, SUN D, GAO P, HOPKIN JM. Genetic haplotypes of Th-2 immune signalling link allergy to enhanced protection to parasitic worms. *Hum Mol Genet* 2007, 16:1828–1836
  132. FLOHR C, TUYEN LN, QUINNELL RJ, LEWIS S, MINH TT, CAMPBELL J ET AL. Reduced helminth burden increases allergen skin sensitization but not clinical allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Vietnam. *Clin Exp Allergy* 2010, 40:131–142
  133. PARKER W, OLLERTON J. Evolutionary biology and anthropology suggest biome reconstitution as a necessary approach toward dealing with immune disorders. *Evol Med Public Health* 2013, 2013:89–103
  134. RISTORI G, ROMANO S, CANNONI S, VISCONTI A, TINELLI E, MENDOZZI L ET AL. Effects of *Bacille Calmette-Guérin* after the first demyelinating event in the CNS. *Neurology* 2014, 82:41–48
  135. MAYR E. *The growth of biological thought: Diversity, evolution, and inheritance*. The Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge, 1982
  136. GILBERT SF, SAPP J, TAUBER AI. A symbiotic view of life: We have never been individuals. *Q Rev Biol* 2012, 87:325–341
  137. RICHARDSON BW. Erasmus Darwin, MD, FRS, and Darwinian medicine. *Asclepiad* 1893, 37:63–91
  138. ZAMPIERI F. Origins and history of Darwinian medicine. *Humana Mente* 2009, 9:13–38
  139. BORRE YE, MOLONEY RD, CLARKE G, DINANT G, CRYAN JF. The impact of microbiota on brain and behavior: Mechanisms and therapeutic potential. *Adv Exp Med Biol* 2014, 817:373–403
- Corresponding author:*
- A.E. Germenis, Department of Immunology and Histocompatibility, School of Medicine, University of Thessaly, GR-411 10 Biopolis, Larissa, Greece  
e-mail: agermen@med.uth.gr