



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: Parásitos e inmunomodulación: Uso
terapéutico de helmintos y derivados en
enfermedades autoinmunes**

Autor: Marta Bertrán Pérez-Hickman

D.N.I.: 53658996-L

Tutor: María del Carmen Cuéllar del Hoyo

Convocatoria: Febrero 2016

Tabla de contenido

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	4
MATERIALES Y MÉTODOS	5
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
EPIDEMIOLOGÍA.....	5
HIPÓTESIS DE LA HIGIENE.....	6
INMUNOMODULACIÓN	8
TERAPIA HELMÍNTICA.....	10
MOLÉCULAS DERIVADAS DE HELMINTOS	12
ENFERMEDADES AUTOINMUNES.....	14
<i>Enfermedad inflamatoria intestinal</i>	<i>14</i>
<i>Esclerosis múltiple</i>	<i>15</i>
<i>Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)</i>	<i>17</i>
<i>Otras</i>	<i>17</i>
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFÍA	19

Resumen

La prevalencia de enfermedades autoinmunes, como la enfermedad inflamatoria intestinal o la esclerosis múltiple, ha aumentado en la segunda mitad del siglo XX a un ritmo injustificable a nivel genético, sobre todo en los países industrializados. Este aumento trata de explicarse por muchas teorías. Uno de los factores en el punto de mira es la correlación inversa entre enfermedades autoinmunes e infecciones parasitarias. Muchos estudios epidemiológicos muestran que cada vez hay más evidencias de la posible relación causal de infecciones helmínticas y ausencia de enfermedades autoinmunes. La protección que confiere una infección helmíntica ante estas enfermedades parece deberse a un mecanismo de inmunomodulación estimulado por los helmintos. Esto ha conducido a la investigación de un posible uso terapéutico de los helmintos o productos derivados de ellos. Este trabajo es una revisión del mecanismo por el que se producirían estos efectos, de los datos experimentales existentes hasta la fecha y las perspectivas de futuro para el posible uso terapéutico de los helmintos o sus derivados.

Palabras clave: helmintos · inmunomodulación · enfermedades autoinmunes · Crohn · Esclerosis múltiple · colitis ulcerosa · enfermedad inflamatoria intestinal

Abstract

The prevalence of autoimmune diseases such, as inflammatory bowel disease or multiple sclerosis, has increased in the last decades at a rhythm that cannot be attributed to a genetic evolution, especially in industrialized countries. This rise has tried to be explained by many hypotheses. An important factor taken into account is the inverse relationship between autoimmune diseases and parasitic infections. Many studies show increasing evidences of the causal relationship among helminthic infections and absence of autoimmune diseases. The protective role of the helminths seems to be a consequence of the immunomodulatory effects produced by helminthic infections. This has led researchers to study possible therapeutic approaches of helminths and of their products. This work explains the mechanisms responsible of these effects and reviews the existing experimental data and future perspectives of the therapeutic use of helminths and derived products.

Key words: Helminths · immunomodulation · autoimmune diseases · Crohn · Multiple sclerosis · ulcerative colitis · inflammatory bowel disease

Introducción

La incidencia de enfermedades autoinmunes y alergias ha aumentado de manera destacable en la última mitad del siglo XX, especialmente en los países más desarrollados. Con un aumento en la urbanización y la higiene que ha dado lugar a la eliminación de muchas infecciones parasitarias, la prevalencia de la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la diabetes mellitus tipo 1 o la esclerosis múltiple ha aumentado a un ritmo injustificable a nivel genético (1,2).

Diversas teorías tratan de explicar este fenómeno. Entre ellas, la hipótesis de la higiene o el mecanismo de los viejos amigos. La prevalencia inversa entre estas enfermedades y las enfermedades parasitarias llevó a diferentes investigadores a estudiar si existe una relación de causalidad. Existen estudios epidemiológicos que sugieren que una infección parasitaria conlleva la remisión de algunas de estas enfermedades (1).

La mayoría de los estudios están centrados en helmintos, un grupo de metazoos evolutivamente diferentes pero que tienen efectos inmunomoduladores comunes (1). El efecto inmunomodulador se caracteriza por la estimulación de diversas células reguladoras [linfocitos T reguladores (Tregs), linfocitos B reguladores (Bregs), células dendríticas (CDs) y macrófagos activados por la vía alternativa (MAAs)] y un aumento de citoquinas de perfil Th2. Este mecanismo, utilizado por el parásito para tratar de evitar su expulsión del organismo, parece ser el responsable de los efectos beneficiosos en pacientes con enfermedades autoinmunes y/o alergias (1,3).

Diferentes grupos de investigación han estudiado la posible aplicación de una terapia helmíntica. Sin embargo, debido al riesgo que conlleva una infección helmíntica, se están tratando de aislar productos derivados de estos, responsables los efectos inmunomoduladores, para tratar de desarrollar un fármaco que permita tratar estas enfermedades con mayor eficacia y seguridad (1,4).

Objetivos

Este trabajo se trata de una revisión bibliográfica de artículos y estudios realizados hasta la fecha sobre la relación entre parásitos y enfermedades autoinmunes. El objetivo es explicar el mecanismo de inmunomodulación y recoger los datos existentes hasta el momento y analizar las posibles perspectivas de futuro para estas terapias en enfermedad inflamatoria

intestinal y esclerosis múltiple. Aunque existen estudios sobre más enfermedades, el trabajo se centra principalmente en estas debido al límite de espacio.

Materiales y métodos

El procedimiento de búsqueda ha sido utilizar plataformas de artículos científicos (PubMed y SciDirect) utilizando como palabras de búsqueda: “Helminths” o “Parasite infections” en asociación con cualquiera de los siguientes: “Autoimmunitary diseases” “Helminth Therapy” “IBD” “Crohn Disease” “Multiple Sclerosis”.

El principal filtro aplicado para artículos de revisión es temporal, obteniendo mayoritariamente aquellos a partir de 2012 excepto tres de los artículos de revisión que datan de 2007 y 2009. El filtro sobre los estudios es menos estrecho, habiendo obtenido artículos desde 2003 debido a que es un tema de investigación reciente. Los resultados son un resumen de los estudios realizados hasta el momento.

Resultados y discusión

Epidemiología

En el siglo veinte se ha producido un notable aumento en la incidencia de enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la diabetes mellitus 1 o la esclerosis múltiple en los países más desarrollados, mientras que este aumento no se produce en aquellos menos desarrollados (1,2,5).

La prevalencia de la enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU)) está geográficamente relacionada con el desarrollo económico (5). Un estudio sistemático realizado por el equipo de Moledocky concluyó que la mayor prevalencia de la enfermedad intestinal inflamatoria (EII) a nivel mundial se da en Europa y Canadá y que en países en vías de desarrollo es prácticamente inexistente pero va aumentando a medida que se industrializan (6).

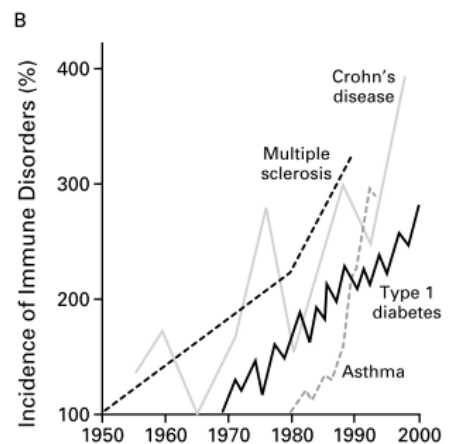


Figura 1. Incidencia de enfermedades autoinmunes hasta en la segunda mitad del siglo XX. Extraído de (29).

La tendencia temporal también va en aumento a nivel global (6). Se observa un aumento estadísticamente significativo en un 75% de los estudios sobre enfermedad de Crohn y 60% de los de colitis ulcerosa (6). La incidencia de diabetes mellitus tipo 1 ha aumentado a un ritmo de 1% anual en varios países europeos (7). Estudios epidemiológicos muestran que los hijos de las personas que se mudan de un país poco industrializado con baja prevalencia a uno industrializado con mayor prevalencia tienen mayor riesgo de padecer EII que sus padres. Este mismo efecto se ha visto en el caso de esclerosis múltiple y de diabetes mellitus tipo 1 en inmigrantes mexicanos mudados a Estados Unidos (5) . Aunque en este último caso existe también un componente genético, lo que dificulta el análisis, varios autores afirman que la tasa de aumento tan rápida no puede atribuirse a un componente genético (2).

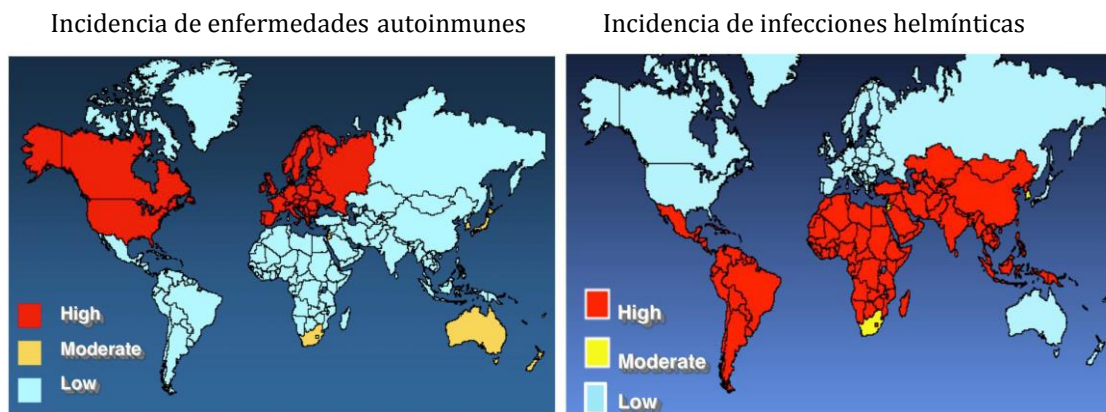


Figura 2. Distribución global en enfermedades autoinmunes e infección por parásitos. Extraído de (30).

Al tratar de analizar los posibles factores que pueden justificar esta distribución geográfica, una importante diferencia entre países industrializados y subdesarrollados es la prevalencia de infecciones parasitarias (1). La correlación inversa entre estas y las enfermedades autoinmunes se aprecia en la figura 2. Sin embargo, es necesario investigar si la relación es realmente de causalidad. Dado que varios estudios epidemiológicos están de acuerdo con esta hipótesis, desde principios del siglo XXI se han realizado muchos estudios que tratan de confirmar esta teoría.

Hipótesis de la higiene

Uno de los modelos que explica este fenómeno es la hipótesis de la higiene, postulada por Strachman por primera vez en 1989. Éste observó una relación entre la incidencia de alergias y la disminución del tamaño de las familias, que relaciona con menor exposición a agentes infecciosos y con mayor urbanización. Este modelo sugiere que la menor exposición a patógenos durante la infancia conduce a más patologías atópicas (8).

Desde entonces esta hipótesis se ha continuado estudiando y afirma que un aumento en la higienización conlleva efectos negativos debido a una falta de maduración y desarrollo del sistema inmunitario (1). El aumento de calidad de vida y el nivel de urbanización está ligado a una disminución de la incidencia de enfermedades infecciosas y parasitosis y ésta parece ser una causa directa del aumento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes (8). En la década de los noventa se publicó la primera “Hipótesis de la higiene relacionada con enfermedad inflamatoria intestinal” en la que se afirma que un ambiente extremadamente higiénico durante la infancia aumenta la predisposición de estos niños a tener EII en su edad adulta (8). En la actualidad algunos autores definen la hipótesis de la higiene de otra manera denominada “Mecanismo de los Viejos Amigos” en la que ni la higiene ni las infecciones infantiles tienen tanta importancia, otorgando más importancia a la microbiota, que se transfiere también entre familiares, y microorganismos ambientales responsables de modular la microbiota (9).

Diversos casos epidemiológicos sustentan la idea de que la eliminación de helmintos está en cierta parte relacionada con el aumento del riesgo a padecer estas enfermedades (1,10). Varios estudios muestran correlación inversa entre la incidencia de esclerosis múltiple y malaria tras el programa de erradicación de esta en Cerdeña (1). En regiones con un 10% o más de prevalencia de *Trichuris trichiura* la incidencia de esclerosis múltiple es muy baja. Estos estudios muestran solo una correlación pero sugieren un vínculo causal (1). Sin embargo, cada vez hay más estudios que tratan de demostrar que una infección con helmintos favorece una mejoría en esclerosis múltiple (10) o enfermedad de Crohn (11) y que tras la eliminación de estos vuelve a producirse un empeoramiento de la enfermedad (1,11,12). Un estudio con niños en Gabón, zona de alta prevalencia de esquistosomosis, muestra que los niños afectados por esta parasitosis tienen menos reactividad a los alérgenos de los ácaros del polvo que los compañeros no infectados. Estudios de casos y controles en Vietnam y Etiopía muestran que la incidencia de asma es menos frecuente en la población infectada con helmintos (10). Estos casos han llevado a los investigadores a estudiar el posible mecanismo por el cual una infección helmíntica favorece una mejoría de estas enfermedades.

Inmunomodulación

Los diversos estudios llevados a cabo, centrados sobre todo en helmintos, sugieren que el mecanismo que favorece la mejoría de la patología e incluso confiere protección ante enfermedades autoinmunes y alergias es la inmunomodulación (1,3). Este efecto inmunomodulador genera un ambiente de hiporrespuesta inflamatoria permitiendo a los helmintos establecer una infección crónica (1).

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por hiperreactividad de las respuestas Th1/ Th17 y la respuesta alérgica y el asma se caracterizan por una respuesta Th2 excesiva. Aunque la supresión de las vías Th1 y Th17 y la inclinación hacia un perfil inmunitario Th2 no es claramente beneficioso para el parásito, obtienen ventajas por crear un ambiente hipoinflamatorio e inclinado hacia un perfil inmunológico regulador (1,3,13).

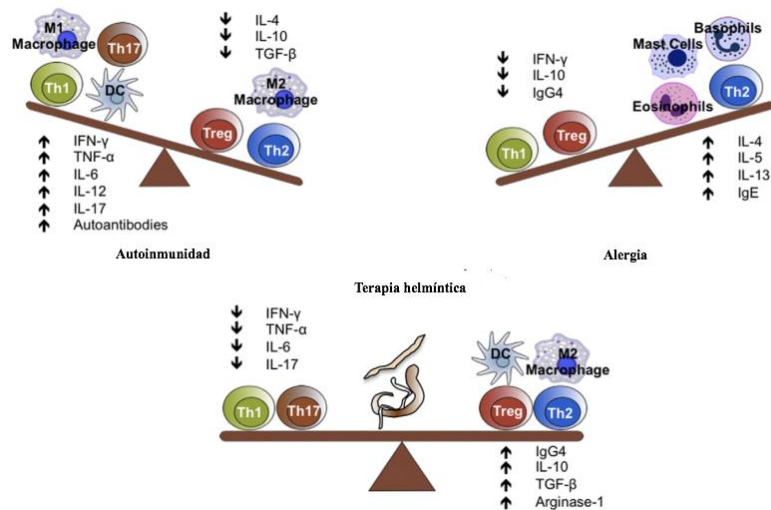


Figura 3. Inmunomodulación producida por parásitos. Extraído de (17).

La primera reacción del sistema inmune ante una infección, es la presentación de antígenos a linfocitos T por células presentadoras de antígenos como las células dendríticas. Muchos antígenos parasitarios alteran este proceso estimulando un fenotipo tolerogénico de células dendríticas (1,3). Los linfocitos T se pueden diferenciar en linfocitos T helper (Th) o linfocitos T reguladores (Tregs). De los cinco subtipos existentes de linfocitos Th, es importante destacar que los Th1 producen citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IFN- γ e IL-12) mientras que los Th2 producen citoquinas antiinflamatorias. La inmunomodulación producida por helmintos se caracteriza principalmente por esta inducción de la respuesta Th2 inmunológica caracterizada por el aumento citoquinas IL-4, IL-5, IL-13 e inmunoglobulinas IgE, eosinofilia y mastocitosis y por un aumento de moléculas

antiinflamatorias (IL-10, TGF- β) y células con perfil regulador [linfocitos T reguladores (Tregs), linfocitos B reguladores (Bregs), células dendríticas (CDs) y macrófagos activados por la vía alternativa (MAAs)] (1,3,4).

IL-10 y TGF- β pueden ser producidas por varios tipos de células pero se asocian con linfocitos T reguladores. Estos Tregs, que son imprescindibles en el control de enfermedades autoinmunes con respuestas Th1/Th17, se han visto también aumentados en pacientes infectados por helmintos (12). Los linfocitos Bregs también producen citoquinas con carácter antiinflamatorio (IL-10). Se ha visto que son importantes en el efecto supresor de colitis ulcerosa experimental, artritis y encefalomiелitis experimental autoinmune (EEA)¹ (13). Las CDs también son estimuladas hacia un perfil regulador. La alteración de las CDs, imprescindibles en la respuesta innata y como nexo con la respuesta adaptativa, impide la presentación de antígenos y se reducen por tanto las respuestas de los linfocitos T. (1,12) El mecanismo por el que se modifica la respuesta de las CDs es la alteración de la expresión de receptores de reconocimiento de patrones (PRR/*Patterns Recognition Receptors*) [especialmente receptores tipo Toll(TLR/*Toll Like Receptors*) y receptores tipo lectina) y la proteína de unión a lipopolisacárido (LBP/*Lipopolysaccharide Binding Protein*)(1,3,10). La expresión del TLR2 se ve aumentada tanto en CDs como en linfocitos B. Estas células activadas a través de TLR2 inhiben la proliferación de linfocitos T CD4⁺ y la producción de IFN- γ e IL-17. En situaciones normales, la estimulación de CDs a través de TLR4 conduce a una cascada de quinasas, teniendo como consecuencia la producción de IL-12. Este proceso también se ve modificado por los antígenos helmínticos, que interfieren en esta vía de señalización inhibiendo la producción de IL-12 (13).

Los basófilos también son células de la respuesta innata capaces de producir grandes cantidades de IL-4. Suelen hacerlo tras un entrecruzamiento con IgE de superficie antígeno específica. Algunos estudios sugieren que tras una infección parasitaria, que induce una respuesta Th2, la presentación de antígenos se produce por basófilos, que inducen una respuesta Th2 y secretan IL-4 independientemente de las células dendríticas y de la presencia de IgE antígeno específico (1,3).

¹ Esclerosis múltiple inducida en un modelo murino

Para confirmar la implicación de estas células en la supresión inmunológica mediada por helmintos se han usado diversos modelos animales. El modelo más caracterizado es el de ratones infectados con *Heligmosoides polygyrus*, un nematodo intestinal murino (12).

Los mecanismos de protección son complejos y se continúan descubriendo distintos mecanismos de la respuesta inmunitaria. El reciente descubrimiento de la presencia de células linfoides innatas (ILCs) también tiene repercusión en esta área. Las ILCs colaboran en la respuesta primaria y en la inducción de la

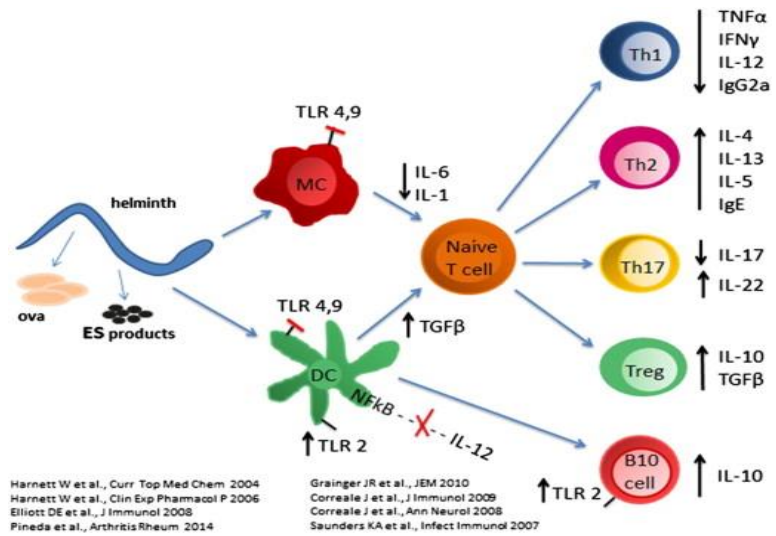


Figura 4. Mecanismo de inmunomodulación por helmintos (13).

respuesta de los linfocitos T. Aunque en pequeña proporción, hay indicios de que son capaces de desencadenar reacciones de hipersensibilidad de tipo 2 (ILC2), o colitis tipo 1 (ILC1/3). Se activan por diversas citoquinas como IL-12, IL-18 (ILC1), IL-25/IL-33 (ILC2) o IL-1B e IL-23 (ILC3) (14). Algunos productos de excreción-secreción (productos ES) de *H. polygyrus* producen un bloqueo de IL-33, importante en la activación de ILC2, y se observa una menor respuesta alérgica (14). Algunos ratones sin mecanismos reguladores IL-10 también están protegidos de EII por infección *H. polygyrus* (7). Otros estudios usando *Fasciola hepatica* muestran que la prevención de EEA en modelo murino es dependiente de TGF-β (15).

Debido a la complejidad de este mecanismo inmunomodulador, sería necesario seguir realizando estudios que permitan entenderlo para poder desarrollar nuevas terapias de manera controlada.

Terapia helmíntica

Existe un aumento de evidencia que sustenta la relación causal entre la infección helmíntica y una hiporrespuesta inmunitaria, aunque aún hay datos contradictorios (1). Un estudio en Argentina con pacientes de esclerosis múltiple muestra que 12 pacientes con infecciones helmínticas intestinales estuvieron en remisión durante cinco años mientras que

aquellos pacientes no infectados y gravedad similar tuvieron múltiples recaídas (14). Otro caso importante es el de un paciente con colitis ulcerosa que se autoinfectó con *T. trichiura* y disminuyeron significativamente los síntomas de su enfermedad (11).

El posible uso de helmintos como terapia ante enfermedades autoinmunes está siendo estudiado cada vez más. Sin embargo, es importante tener en cuenta los obstáculos de este método y tener en cuenta las consideraciones tanto prácticas como éticas. En primer lugar, hay una limitación en cuanto a la producción de parásitos que sería necesario cultivar para usarlos a nivel terapéutico y difícilmente se lograría satisfacer la demanda. Además, la respuesta inmunológica de los pacientes ante estas infecciones es impredecible y no se conoce bien pudiendo ser desde beneficiosa hasta severa y hay muchos factores ambiguos difíciles de determinar debido a la falta de precisión con la que se conoce el mecanismo de acción (1,3). Además, tras el alto esfuerzo que se ha realizado por erradicar estas infecciones, volver a provocarlas a propósito sería una contradicción. Por ello, existe en la actualidad la necesidad de aislar las moléculas responsables de provocar esta respuesta inmunitaria para poder obtener tratamientos controlados(1,3).

La respuesta producida depende tanto del parásito como del momento del ciclo vital en el que se encuentra. No siempre tienen efectos protectores por lo que es importante la elección de la especie. Algunas infecciones parasitarias generan comúnmente asma y reacciones alérgicas como son las producidas por *Anisakis*, *Ascaris* o *Toxocara* (1). Además, se ha visto que los parásitos que pueden producir beneficios en cada enfermedad son específicos según la enfermedad; no todos los parásitos

Tabla 1. Características ideales de un helminto de uso terapéutico. Tomado y traducido de (5).

- Nulo o bajo potencial patogénico
- No multiplicación en el huésped
- imposibilidad de contagio por contacto cercano
- Colonización limitada en humanos
- Colonización asintomática en humanos
- No alteración de la respuesta en pacientes inmunodeprimidos
- No afectados por tratamientos habituales
- Posible eliminación con tratamiento antihelmínticos
- Posible aislamiento de otros patógenos potenciales
- Posibilidad de aislamiento o producción en grandes cantidades
- Posibilidad de estabilizar para su transporte y almacenamiento

producen los mismos efectos beneficiosos en todas las enfermedades. Entre las especies que se han identificado como buenas candidatas para su estudio se encuentran especies que

causan infecciones humanas pero con apenas virulencia o parásitos animales, incapaces de completar su ciclo en el ser humano (1,5).

La terapia helmíntica aún no existe de forma oficial pero existen ensayos clínicos en fase III con huevos de *Trichuris suis* (TSO/*T. suis* OVA) (5,16). Se está evaluando su seguridad y eficacia en alergias, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis y artritis (16). *Trichuris suis* es un parásito del cerdo, relacionado con *T. trichiura* (parásito humano) y cumple las características ideales para un posible uso terapéutico (*Ver tabla 1*) (5). Este producto fue aprobado por la FDA como medicamento de investigación de igual forma que la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA/*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) otorgó la misma licencia a las larvas *Necator americanus* (17), para las que hay varios ensayos clínicos registrados para evaluar la su eficacia y seguridad frente a rinitis alérgica, asma, enfermedad celiaca y esclerosis múltiple (16).

Moléculas derivadas de helmintos

Los antígenos helmínticos se pueden clasificar en somáticos, de superficie y productos ES. Estos últimos, que se identificaron como posibles herramientas de diagnóstico, están ahora en el punto de mira de diversos estudios para ser utilizados terapéuticamente. Una de las razones por las que la respuesta inmunológica provocada varía según el momento del ciclo vital del parásito es el perfil de productos que excreta o secreta según el estado (4). Estos productos difieren mucho en su naturaleza habiéndose aislado proteínas, glucoproteínas, glucolípidos y polisacáridos. La respuesta inmunológica más estudiada es la provocada por productos ES de *H. polygyrus* y de *F. hepatica* (4) y la molécula mejor caracterizada para ensayos clínicos es la glicoproteína ES-62 (16).

Los antígenos helmínticos producen sus efectos por distintos mecanismos entre los que están la polarización hacia la respuesta Th2, un aumento de la producción de IL-10, la modificación de la respuesta de los macrófagos o el bloqueo de la respuesta Th1/Th17, entre otros. Algunos de los mecanismo más comunes se dan a través de receptores u interviniendo en las vías de señalización (3,4).

ES-62, producida por *Acanthocheilonema viteae*, es una glicoproteína tetramérica que contiene fosforilcolina. Se ha visto que células dendríticas maduras con ES-62 inclinan la respuesta celular hacia un perfil Th2 en lugar de Th1, inhibiendo asimismo la

polarización Th1 inducida por lipopolisacárido (LPS). Normalmente, la unión de TLR4 a su ligando LPS, induce una cascada de quinasas que produce finalmente un aumento de IL-12, entre otros efectos. ES-62 actúa a este nivel inhibiendo la cascada de quinasas y activando ERK, que tiene un efecto de retroalimentación negativo sobre IL-12 (13). Este producto también estimula la producción de IL-10 (4) y bloquea las respuestas Th1 y Th17 (16).

ES-62 muestra efectos beneficiosos en el modelo murino de artritis y reduce la producción de citoquinas proinflamatorias en las células sinoviales de pacientes con artritis reumatoide (16). Una cistatina producida por el mismo parásito inhibe el desarrollo de inflamación alérgica de las vías aéreas y colitis aguda en ratones (3,16).

Otros productos bien estudiados son los antígenos solubles producidos por huevos de *Schistosoma mansoni*, conocidos como SEA por sus siglas en inglés², entre los que están ω -1, IPSE/ α -1 y LNFPIII. La proteína ω -1 es una glicoproteína que favorece la polarización a la respuesta Th2. Induce la respuesta de Tregs gracias a su actividad ARNasa, que degrada el ARN intracelular del huésped, y a sus residuos de glicano a través los que se une a CDs (4,12). IPSE/ α -1 induce a los basófilos a secretar IL-4 independientemente de la presencia de antígeno (4). LNFPIII (lacto-N-fucopentánosa III), un glicano que es también liberado por los huevos de *S. mansoni*, estimula la producción de IL-10, de igual forma que DiAg (antígeno derivado de *Dirofilaria immitis*). Además, LNFPIII también interfiere en la maduración de CDs y modula el fenotipo del macrófago y suprime la EEA en modelo murino (16).

Los productos de *H. polygyrus* también están muy estudiados y suprimen la inflamación alérgica de las vías aéreas en modelos murinos (16,18). Otros productos estudiados son las peroxiredoxinas y las cistatinas secretadas por *F. hepatica* o el MIF (factor inhibitorio de la migración de macrófagos producido por *Brugia malayi*), que también modulan el fenotipo de los macrófagos (4).

Algunos productos son responsables a través de sus mecanismos del bloqueo de respuestas Th1 y Th17. Entre ellos están ω -1, Sm16 (proteína producida por *S. mansoni*), peroxiredoxina de *F. hepatica* y ES-62 (4).

² *Schistosoma mansoni Egg Antigens*

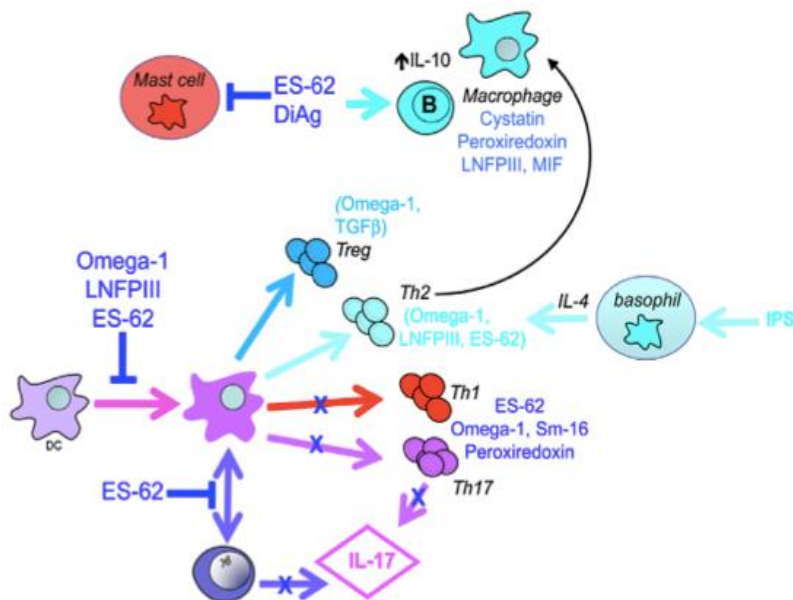


Figura 5. Inmunomodulación por productos ES de helmintos. Diversos productos intervienen en la presentación de antígenos y maduración de las CD, alterando el perfil linfocitario y citoquínico. Se bloquea la maduración de linfocitos Th2 y Th17 y se estimulan los linfocitos Th2 y Treg. IPSE estimula a los basófilos a producir IL-4 y varios productos estimulan la producción de IL-10 por macrófagos y linfocitos B (4).

La investigación con moléculas derivadas de helmintos o el desarrollo de moléculas que mimeticen sus efectos podría ser el futuro terapéutico de pacientes con enfermedades autoinmunes. Aunque aún es necesario explotar el potencial de estas moléculas, los avances en la purificación y caracterización de estas apuntan al posible desarrollo de un nuevo grupo de fármacos inmunomoduladores.

Enfermedades autoinmunes

La mayoría de las enfermedades autoinmunes van acompañadas de una hiperreactividad de las vías Th1 y/o Th17 de inmunidad. Como ya se ha mencionado, las infecciones crónicas por helmintos suelen disminuir esta respuesta inclinando la respuesta inmune hacia un perfil Th2 regulador para lograr un ambiente menos inflamatorio que les permite establecerse de forma crónica (3).

Enfermedad inflamatoria intestinal

La EII incluye enfermedad de Crohn (todo el tracto gastrointestinal afectado) y colitis ulcerosa (solo colon afectado). Existen varios modelos murinos de EII clasificados según si dependen de la degradación de la barrera epitelial intestinal o de una alteración del sistema inmune que conduce a una respuesta de los linfocitos T (3). Distintos productos moleculares han mostrado efectos positivos en la patogenia de la EII entre los que están antígenos de *Trichinella spiralis* que eliminan la colitis inducida con ácido sulfónico dinitrobenzeno en modelos murinos. SEA y otros productos de *S. mansoni* como Sm 22.6, Sm29 o LNFPIII también muestran efectos positivos en modelos de colitis aunque IPSE no

tiene ningún efecto (3). Las cistatinas producidas por *A. viteae* o *Clonorchis sinensis* también suprimen la patología en modelos con colitis inducida por dextrano sulfato de sodio (3).

Dos estudios publicados por Summer et al. (TRUST I y TRUST II) sugieren que la infección helmíntica tiene efectos beneficiosos en la EII (19,20). Los pacientes fueron tratados con TSO mostrando una mejora significativa en casi un 80% de pacientes de un estudio abierto de enfermedad de Crohn. En este ensayo a 29 pacientes les fueron administrados dosis de TSO cada tres semanas a lo largo de un total de 24 semanas. La semana 24 habían respondido al tratamiento el 79,3% (23/29) de los pacientes y habían remitido totalmente los síntomas de la enfermedad en 21/29 (72,41%) (20). Los resultados son menos destacables en un estudio doble ciego con pacientes con colitis ulcerosa en el que a 54 pacientes les fueron administrados TSO o placebo cada dos semanas durante 12 semanas. De los pacientes tratados con TSO 13/30 mejoraron su sintomatología mientras que de los que recibieron placebo solo 4/24 (8,20). A corto plazo el tratamiento parece seguro y efectivo. Las larvas de *N. americanus* se proponen como alternativa debido a la mayor duración de sus efectos. Estas tienen mayor potencial patogénico pero en bajas cantidades el tratamiento es relativamente seguro (8). En un estudio con nueve pacientes con enfermedad de Crohn, los dos con la enfermedad activa en el momento de la administración de las 50 larvas, mostraron mejoría clínica. Los otros siete pacientes estaban en una fase inactiva o muy poco activa de la enfermedad y no mostraron cambios significativos (5,8,21).

En la actualidad hay un ensayo clínico en fase II llevado a cabo por el Instituto Nacional Americano de Alergia y Enfermedades Infecciosas estadounidense (NIAID/*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*). En este caso se han reclutado pacientes de colitis ulcerosa a los que se les administran 7.500 TSO cada dos semanas durante 10 semanas (16).

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central en la que se producen lesiones en la vaina de mielina que como consecuencia generan daños a las fibras nerviosas.

El modelo animal de esclerosis múltiple se lleva a cabo en ratones o ratas inoculadas con péptidos de mielina que desarrollan encefalomiелitis autoinmune experimental (EEA). Este modelo ha sido utilizados en muchos estudios mostrando supresión de la patología tras

el tratamiento con *T. suis* o *T. spiralis* (3,22). La infección de los animales mediante la inyección de cercarias de *S. mansoni* o a huevos del parásito por vía intraperitoneal intraperitoneal confiere protección ante EEA (22).

Otro ensayo clínico ya mencionado es el estudio prospectivo realizado en Argentina con 36 personas de las cuales 12 eran controles sanos, 12 pacientes con EMRR y 12 pacientes con EMRR diagnosticados con distintos parásitos intestinales (*T. trichiura* (3), *Ascaris lumbricoides* (3), *Hymenolepis nana* (3), *Strongyloides stercoralis* (2), *Enterobius vermicularis*) que se sometieron a un seguimiento durante 90 semanas. Tras 63 semanas de observación, cuatro pacientes recibieron tratamiento antihelmíntico y esto estuvo asociado con un deterioro significativo de la esclerosis múltiple, tanto a nivel clínico como radiológico (8,27). Los pacientes infectados muestran menor número de exacerbaciones que los no infectados y sufren cambios mínimos en cuanto a discapacidad comparado con los pacientes no infectados ($p < 0,0001$). Tras el tratamiento antiparasitario, los cuatro pacientes tratados tienen 1,5 recaídas/paciente por año frente a 0,06 de los no tratados. También hay aparición y empeoramiento de lesiones T2 en pacientes no infectados y tras la semana 63 en pacientes infectados tratados (27,28).

Tabla 2. Estudios de exploración y en fase II con pacientes de esclerosis múltiple.

Estudio	Parásito	Pacientes	Resultado/Estado
Exploración			
HINT 1 (C) (23)	<i>T. suis</i> huevos 2.500 TSO cada 2 semanasx12 semanas	5 pacientes (EMRR)	Seguro. Reducción lesiones neurológicas y medidas clínicas e inmunológicas
TRIMS A (C) (24)	<i>T. suis</i> huevos 2.500 TSO cada 2 semanasx12 semanas	10 pacientes (EMRR)	Seguro. No se muestra eficacia clínica, inmunológica ni mejoras en los datos de MRI
Charite (C) (25)	<i>T. suis</i> huevos 2500 TSO cada 2 semanasx24 semanas	4 pacientes (EMSP)	Seguro. Resultados inmunológicos favorables
Fase II			
HINT 2 (24)	<i>T. suis</i> huevos 2.500 TSO cada 2 semanasx20 meses	18 pacientes (EMRR)	Activo
TRIOMS 2 (24)	<i>T. suis</i> huevos 2.500 TSO cada 2 semanasx12 meses	50 pacientes (EMRR o SCA)	Reclutando
WIRMS (26)	<i>N. americanus</i> : administración dérmica de 25 larvas vivas	72 pacientes (EMRR)(36 placebo)	Reclutando
HINT: <i>Helminth-induced immunomodulation therapy</i> ; Esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR); Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP); Síndrome clínico aislado (SCA); (C)=completado; MRI: imágenes por resonancia magnética			

Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad autoinmune con perfil Th1 (13). Un modelo animal de autoinmunidad para el estudio de esta enfermedad son los ratones NOD (diabéticos no obesos) que desarrollan diabetes mellitus tipo 1 al producirse una destrucción progresiva de los islotes β -pancreáticos productores de insulina (3). En este modelo, la infección con distintas especies parásitas previene la DM1 (16). Se observa que los ratones infectados con *T. spiralis* o *H. polygyrus* están protegidos ante DM1 aunque el perfil citoquínico asociado es distinto al que se produce en la infección experimental con *S. mansoni* o tras la administración de SEA. Tras la infección con *T. spiralis* se aumenta la producción de IL-4 pero no la de IL-10. La parasitación por *H. polygyrus* se asocia con un estímulo de macrófagos activados por vía alternativa, IL-4 y también independiente de IL-10 (22). En un estudio realizado en ratones NOD de 4-6 semanas de edad, los ratones infectados con *H. polygyrus* demostraron estar protegidos durante el tiempo completo del estudio (36-37 semanas) (13). Los estudios realizados mediante la administración de SEA en estos modelos muestran una supresión de las respuestas autoinmunes y un aumento de Treg, macrófagos activados por vía alternativa y linfocitos *Natural Killer* de cadena invariante (3). La inoculación de SEA previno también el desarrollo de la enfermedad en ratones de 4-6 semanas de edad mientras que en el grupo de no infectados la incidencia de DM1 fue del 70% a la edad de 27 semanas (13).

Aunque el modelo de ratones con DM1 es muy utilizado en el estudio de enfermedades autoinmunes, aún no existen ensayos clínicos en pacientes. A pesar de ello, existe un estudio epidemiológico realizado en la India (CURES) en el que se demostró que el marcador de infección por filarias (anticuerpos IgG4 específicos) era mayor en los individuos no diabéticos sugiriendo un efecto preventivo de las filarias frente a DM1 (16).

Otras

Se está estudiando también el efecto de las infecciones helmínticas en otras enfermedades como psoriasis y artritis. Hay un estudio en fase II ya completado con huevos de *T. suis* en pacientes con psoriasis (NCT01836939) por la facultad de Medicina Monte Sinaí de Nueva York y otro estudio en proceso en fase II con pacientes de artritis reumatoide llevado a cabo por el Hospital Imanuel de Berlin (EUCTR2011-006344-71-DE).

Conclusiones

Los mecanismos de inmunomodulación llevados a cabo por los helmintos impiden que los pacientes eliminen a los parásitos pero tienen efectos beneficiosos sobre el curso de algunas enfermedades autoinmunes. Aunque la relación de causalidad no está totalmente probada, los estudios en modelos animales y los ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con enfermedades autoinmunes sugieren que el tratamiento de éstas con helmintos o productos derivados de los mismos puede tener efectos protectores y terapéuticos en esos pacientes. Los ensayos clínicos se han llevado a cabo mayoritariamente con huevos de *T. suis* y larvas de *N. americanus* y han demostrado que el tratamiento puede ser seguro y eficaz tanto en colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y esclerosis múltiple. Sin embargo, aún hay datos contradictorios y no se han observado un gran número de pacientes por lo que en el futuro el objetivo debería ser aumentar el número de pacientes en los ensayos clínicos.

Los estudios en modelos animales con diversas moléculas producidas por helmintos son esperanzadores por lo que debería considerarse el desarrollo de productos derivados de estos organismos para su posterior estudio en pacientes. Aún no se ha logrado explotar el potencial de estas moléculas ni la síntesis de productos que mimeticen sus efectos. Aunque ya se ha conseguido elucidar gran parte del mecanismo de inmunomodulación, quizás su mejor comprensión permitiría desarrollar o aislar moléculas cuyos efectos estén más controlados.

Los datos existentes hasta el momento sugieren que es posible el futuro desarrollo de fármacos derivados de helmintos como inmunomoduladores o vacunas para prevenir las enfermedades autoinmunes.

Bibliografía

1. Afifi MA, Jiman-Fatani AA, El Saadany S, Fouad MA. Parasites–allergy paradox: Disease mediators or therapeutic modulators. *J Microsc Ultrastruct* [Internet]. 2015 Jun;3(2):53–61.
2. Hernandez JLR, Leung G, McKay DM. Cestode regulation of inflammation and inflammatory diseases. *Int J Parasitol* [Internet]. 2013;43(3-4):233–43.
3. McSorley HJ, Hewitson JP, Maizels RM. Immunomodulation by helminth parasites: Defining mechanisms and mediators. *Int J Parasitol* [Internet]. 2013;43(3-4):301–10.
4. Harnett W. Secretory products of helminth parasites as immunomodulators. *Mol Biochem Parasitol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;195(2):1–7.
5. Elliott DE, Summers RW, Weinstock J V. Helminths as governors of immune-mediated inflammation. *Int J Parasitol*. 2007;37:457–64.
6. A. NM, Shian IS, M. DR, A. WG, Mollie F, Greg C, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology* [Internet]. 2012;142(1):46–54.
7. Zaccone P, Cooke A. Vaccine against autoimmune disease: Can helminths or their products provide a therapy? *Curr Opin Immunol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;25(3):418–23.
8. Ben-Ami Shor D, Harel M, Eliakim R, Shoenfeld Y. The hygiene theory harnessing helminths and their ova to treat autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2013;45(2):211–6.
9. Rook GAW, Raison CL, Lowry CA. Microbial “old friends”, immunoregulation and socioeconomic status. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2014;177(1):1–12.
10. Weinstock J V. Do We Need Worms to Promote Immune Health? *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2014;
11. Broadhurst MJ, Leung JM, Kashyap V, McCune JM, Mahadevan U, McKerrow JH, et al. IL-22+ CD4+ T cells are associated with therapeutic trichuris trichiura infection in an ulcerative colitis patient. *Sci Transl Med*. 2010;2(60):60ra88.
12. Maizels RM, Hewitson JP, Murray J, Harcus YM, Dayer B, Filbey KJ, et al. Immune modulation and modulators in *Heligmosomoides polygyrus* infection. *Exp Parasitol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;132(1):76–89.
13. Bashi T, Bizzaro G, Ben-Ami Shor D, Blank M, Shoenfeld Y. The mechanisms behind helminth’s immunomodulation in autoimmunity. *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;14(2):98–104.
14. Maizels RM, Mcsorley HJ, Smyth DJ. Helminths in the hygiene hypothesis: Sooner or later? *Clin Exp Immunol*. 2014;177(1):38–46.
15. Walsh KP, Brady MT, Finlay CM, Boon L, Mills KHG. Infection with a helminth parasite attenuates autoimmunity through TGF-beta-mediated suppression of Th17 and Th1 responses. *J Immunol* [Internet]. 2009;183(3):1577–86.

16. Wammes LJ, Mpairwe H, Elliott AM, Yazdanbakhsh M. Helminth therapy or elimination: epidemiological, immunological, and clinical considerations. *Lancet Infect Dis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;14(11):1150–62.
17. Khan AR, Fallon PG. Helminth therapies: Translating the unknown unknowns to known knowns. *Int J Parasitol* [Internet]. 2013;43(3-4):293–9.
18. Wilson MS, Taylor MD, O’Gorman MT, Balic A, Barr TA, Filbey K, et al. Helminth-induced CD19+CD23hi B cells modulate experimental allergic and autoimmune inflammation. *Eur J Immunol* [Internet]. 2010;40(6):1682–96.
19. Summers RW, Elliott DE, Qadir K, Urban JF, Thompson R, Weinstock J V. *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. The American College of Gastroenterology; 2003 Sep;98(9):2034–41.
20. Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Thompson R, Weinstock J V. *Trichuris suis* therapy in Crohn’s disease. *Gut*. 2005;54(1):87–90.
21. Croese J, O’neil J, Masson J, Cooke S, Melrose W, Pritchard D, et al. A proof of concept study establishing *Necator americanus* in Crohn’s patients and reservoir donors. *Gut*. 2006;55(1):136–7.
22. Elliott DE, Weinstock J V. Helminth-host immunological interactions: prevention and control of immune-mediated diseases. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2012;1247(Box 233):83–96.
23. Fleming JO. Helminths and multiple sclerosis: Will old friends give us new treatments for MS? *J Neuroimmunol*. 2011;233:3–5.
24. Fleming JO. Helminth therapy and multiple sclerosis. *Int J Parasitol* [Internet]. 2013;43(3-4):259–74.
25. Benzel F, Erdur H, Kohler S, Frentsch M, Thiel a, Harms L, et al. Immune monitoring of *Trichuris suis* egg therapy in multiple sclerosis patients. *J Helminthol* [Internet]. 2012;86(3):339–47.
26. Edwards LJ, Constantinescu CS. Parasite immunomodulation in autoimmune disease: focus on multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2009;5(5):487–9.
27. Correale J, Farez MF. The impact of parasite infections on the course of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2011;233(1-2):6–11.
28. Correale J, Farez M. Helminth Antigens Modulate Immune Responses in Cells from Multiple Sclerosis Patients through TLR2-Dependent Mechanisms. *J Immunol* [Internet]. 2009;183(9):5999–6012.
29. Bach J-F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. 2002;347(12):911–20.
30. The University of Edinburgh. Edinburgh Infectious Diseases takes on worm hunting at the Edinburgh Science Festival [Internet]. 2014.