

---

---

## EDITORIAL

# Relevancia de los helmintos en la prevención y curación de las enfermedades inmunes.

La incidencia de las enfermedades inmunes, tales como la enfermedad intestinal inflamatoria (EII), el asma, la esclerosis múltiple y la diabetes autoinmune ha presentado un incremento mantenido, en los países industrializados o en proceso de industrialización, desde finales del siglo XX. En contraste, su frecuencia es relativamente baja en países menos desarrollados (1). Genéticamente, no existe una explicación satisfactoria para el aumento de la incidencia de la EII. Aunque hay genes que tienen cierta influencia en la susceptibilidad a esta enfermedad, no existe un gen que desempeñe un papel predominante en su etiología y la variación genética no explica el aumento rápido de su frecuencia (2).

Factores ambientales, geográficos y étnicos predisponen a la EII. La colitis ulcerosa (CU) puede ser causada por una reacción inmune a agentes patógenos como citomegalovirus o *Entamoeba histolytica* y la apendicectomía disminuye su incidencia; el tabaquismo aumenta el riesgo a la enfermedad de Crohn (EC). La variación geográfica de la EII es notoria. En Europa y los Estados Unidos, es más frecuente en el Norte que en el Sur. La CU y la EC son raras en América Central y América del Sur, Mediterráneo, Asia y África. En los judíos, la frecuencia de la enfermedad es menor en aquellos provenientes del Mediterráneo y Medio Oriente y establecidos en Israel que en los residentes de América del Norte y Europa Occidental; la incidencia de la EC es menor en los que viven en países cercanos al ecuador. La EII

es rara en la comunidad árabe de Israel. Esta enfermedad es más común en áreas urbanas y el riesgo de adquirirla es menor en trabajadores que tienen contacto con la tierra, en ex-prisioneros de guerra y en soldados que combaten en regiones tropicales (2).

Las helmintiasis humanas fueron casi universales hasta comienzos del siglo pasado. Sin embargo, estas infecciones se han hecho raras en las naciones industrializadas como consecuencia de las campañas de erradicación de los helmintos (HS) a finales del siglo y a medida que las poblaciones adoptaban estilos de vida más higiénicos. No obstante, más de mil millones de personas aun poseen estos agentes infecciosos en países en vías de desarrollo en donde la EII es rara (3). Estas observaciones y estudios epidemiológicos como el meta-análisis realizado por Leonardo-Bee y col. (4) han ayudado a establecer la relación entre la infección parasitaria y su papel protector contra el desarrollo de enfermedades inmunes.

Weinstock tuvo la brillante idea de que la prevención de la exposición a los HS intestinales y la pérdida de su influencia sobre la función inmune del hombre, particularmente durante la infancia, puede ser un factor contribuyente importante en el aumento de la EII en las áreas industrializadas en los tiempos modernos. Según el autor, los HS deben apaciguar el sistema inmune de sus hospedadores para colonizar exitosamente. Considera que la EII probablemente resulte de una fuerte reacción inmunitaria inapropiada a los contenidos de la luz intes-

tinal (3). La idea central de la hipótesis es que el desarrollo correcto de las células T reguladoras en los humanos puede depender de la exposición a organismos tales como lactobacilos, micobacterias y HS y que estas células se hacen completamente efectivas si son estimuladas por agentes infecciosos con bajos niveles de patogenicidad. Se cree que la respuesta inmune adecuada se aprende en parte por contacto con estos organismos. En naciones industrializadas, el desarrollo de vacunas, prácticas higiénicas y cuidado médico efectivo no sólo han disminuido o erradicado enfermedades severas sino que también ha producido una gran reducción de la exposición a parásitos generalmente benignos y aparentemente beneficiosos (3, 5).

Esta hipótesis revolucionaria desencadenó una serie de estudios en animales modelo de enfermedades inmunes en diversos países que muestran que los HS pueden prevenir o curar el desarrollo de estas enfermedades. La infección con *Hymenolepis diminuta*, *Trichinella spiralis*, *Trichuris muris*, *Schistosoma mansoni* o *Heligmosomoides polygyrus* protegen roedores con colitis inducida por el ácido sulfónico trinitrobenzeno. *T. muris* o *H. polygyrus* previenen o revierten la colitis crónica tipo Th1 desarrollada por los ratones deficientes en IL-10. Los HS, en roedores, también protegen contra la diabetes tipo I, artritis reumatoide, encefalomiелitis autoinmune, hipertiroidismo de Graves y alergia alimentaria (2).

Los HS modulan fuertemente el sistema inmune de los humanos para su propia sobrevivencia. Ellos interactúan con la inmunidad innata y la adquirida para estimular circuitos inmunes reguladores y para amortiguar las vías causantes de la inflamación aberrante. Los HS inducen células inmunes y rutas reguladoras. Usualmente estimulan las células TCD<sub>4</sub><sup>+</sup> del fenotipo Th2 en la mucosa intestinal que producen las citocinas IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. Una respues-

ta Th2, contraria a la Th1, protege al hospedador de los parásitos. La vía de inflamación Th1 (IL-12, IL-18 e IFN- $\gamma$ ) está activa en la EC y las células Th1 activadas pueden desempeñar un papel en la enfermedad. Ratones tratados con el ácido sulfónico trinitrobenzeno desarrollan una colitis severa inducida por las citocinas Th1. Los HS intestinales evitan una respuesta de citocinas tipo Th1 como IL12 p40 e IFN- $\gamma$  en la mucosa de la región distal del intestino protegiendo a estos animales de la colitis (2).

El trabajo de grupos múltiples demuestra que la colonización por HS altera la reactividad inmune y protege contra la EII. Estos parásitos previenen la inflamación mediada por células Th1 y Th17 a través de la inducción de linfocitos Th2 y otros tipos celulares como macrófagos activados, lo cual resulta en una disminución significativa de la inmunopatología inducida por los parásitos. La pérdida de la exposición a los HS elimina la vía inmune reguladora Th2. El proceso de la regulación de la función Th1 por estos agentes infecciosos pudiera ser mediado a través de diferentes mecanismos. Entre los posibles medios de modulación están la inducción de varias células inmunes o citocinas con funciones reguladoras y alteraciones funcionales en las vías de la inmunidad innata (2). El efecto antiinflamatorio de los HS ha despertado el interés para investigar enfermedades que involucren inflamación pero que no son consideradas autoinmunes, tales como las enfermedades cardiovasculares y la aterosclerosis que tienen perfiles epidemiológicos similares a las enfermedades autoinmunes. Trabajos recientes tratan de relacionar estas afecciones con los HS (6).

La terapia helmíntica ha surgido como prometedora para diversas enfermedades inmunes tales como la EC(7), la CU(8), la esclerosis múltiple (9) y el asma (4). Actualmente existen dos tipos de tratamientos basados en el uso de larvas de *Ne-*

*cator americanus* o huevos de *Trichuris suis*. El primero se hace mediante la aplicación única de 50 larvas filariformes en la piel a intervalos de aproximadamente 5 años ya que el promedio de vida del parásito es de 3 a 10 años (7, 10). La terapia con *T. suis* normalmente se empieza con 4 dosis de 500 huevos, vía oral, cada 1 a 3 semanas. Si no hay mejoría, se aumenta la dosis a 1.000-2.500 huevos cada 2 semanas. El uso de estos intervalos cortos en la administración de las dosis se debe a que este nemátodo parasita normalmente a los cerdos y aunque puede infectar al hombre por un corto período no puede replicarse (8). Las tasas de remisión con la terapia helmíntica fluctúan de 56% para la CU y 72% para la EC usando huevos de *T. suis* (8) y 100% para la EC utilizando larvas de *N. americanus* (10). El tratamiento es bien tolerado e inocuo a dosis terapéuticas; los individuos tratados no representan un riesgo de infección para otros y los organismos inoculados, una vez establecidos, no proliferan dentro del individuo tratado (7). En contraste, es conocido que las drogas conven-

cionales usadas en la terapia de las enfermedades autoinmunes, tales como antiinflamatorios, inmunosupresores y anticuerpos monoclonales contra citocinas que provocan inflamación pueden producir efectos colaterales más severos y potencialmente dañinos.

Aunque aún no existen pruebas concluyentes de la hipótesis de Weinstock, existen fuertes evidencias de que la respuesta inmune, en especial la alteración de la reacción inflamatoria reguladora, puede ser un factor clave en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes y que las helmintiasis pueden balancear esta respuesta. Actualmente, existe el consenso de que la falta de exposición a suficientes antígenos benignos, especialmente en la infancia, es la causa del incremento de estas afecciones y de aquellas en las cuales la inflamación crónica es un componente importante. La investigación de los mecanismos inducidos por los HS para modular la respuesta inmune es de vital importancia para conocer la causa de estas enfermedades y puede dar origen a terapias innovadoras para su control.

*Leonor Chacín-Bonilla*

### **Relevance of helminths in the prevention and healing of immune diseases.**

The incidence of immune diseases has had a steady significant increase in the industrialized countries since the end of the last century. Epidemiological data suggest that prevention of exposure to helminths may be one of the factors promoting the rise in these diseases. Animal models of immune diseases support this concept by showing that these parasites can prevent and reverse developed diseases. Helminths strongly modulate the host's immune system inducing regulatory immune cells and pathways that afford protection from these illnesses. Helminthic therapy has emerged as a promising treatment for several immune diseases; the potential benefits are startling and new therapeutic strategies for the control of these conditions may result.

1. **Bach JF.** The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347: 911-920.

2. **Weinstock JV.** Helminths and mucosal immune modulation. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1072: 356-364.
3. **Weinstock JV, Elliott DE.** Helminths and the IBD hygiene hypothesis. *J Immunol* 2008; 181: 1019-1024.
4. **Hunter MM, McKay DM, Summers RW, Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J.** Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 174: 512-523.
5. **Weinstock JV, Summers R, Elliott DE.** Helminths and harmony. *Gut* 2004; 53: 7-9.
6. **Magen E, Borkow G, Bentwich Z, Mishal J, Scharf S.** Can worms defend our hearts? Chronic helminthic infections may attenuate the development of cardiovascular diseases. *Med Hypotheses* 2005; 64: 904-909.
7. **Hunter MM, McKay DM.** Review article: helminths as therapeutic agents for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:167-177.
8. **Hunter MM, McKay DM, Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Thompson RA, Weinstock JV.** *Thichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005; 128: 825-832.
9. **Correale J, Farez M.** Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; 61: 97-108.
10. **Hunter MM, McKay DM, Croese J, O'neil J, Masson J, Cooke S, Melrose W, Pritchard D, Speare R.** A proof of concept study establishing *Necator americanus* in Crohn's patients and reservoir donors. *Gut* 2006; 55: 136-137.