

TERAPIA DE HELMINTOS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

TREATMENT WITH HELMINTH THERAPY FOR AUTOIMMUNE DISEASES

AUTORES

Salgado Diz Lara¹, Romarís Martínez Fernanda², Salgado Diz Ester³, Castro Fernández Pedro⁴

¹ Farmaceutica. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS)

² Farmaceutica. Laboratorio de Parasitología. Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de farmacia, Universidad de Santiago de Compostela

³ Enfermera. Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur

⁴ Estudiante Facultad de Medicina de Santiago de Compostela

Autor para correspondencia: Lara Salgado Diz. Email: larasalgadodiz@gmail.com

Resumen

Introducción: La prevalencia de las enfermedades autoinmunes se ha incrementado a lo largo de las últimas décadas en los países occidentalizados. Se cree que esto es debido a una mejor higiene y a una menor exposición a infecciones, entre las que se encuentran las infecciones helmínticas. Los helmintos son capaces de modular la respuesta inmune del hospedador en el que se encuentran, incrementando la respuesta inmune tipo 2, lo que puede ejercer un papel protector frente a las enfermedades autoinmunes reduciendo la inflamación y el daño tisular que producen.

Resultados: Hasta la fecha, se han realizado diversos ensayos clínicos para demostrar que la terapia helmíntica pueda ser eficaz y usarse como alternativa terapéutica frente a estas enfermedades, algunas sin tratamiento existente, siendo los helmintos más utilizados *Trichuris suis* y *Necator americanus*. Muchos de estos ensayos han obtenido resultados favorables en los síntomas de estas patologías, sin embargo, es necesario investigar más a fondo este posible tratamiento y llevar a cabo ensayos más a largo plazo y con un mayor tamaño muestral.

Palabras clave: *terapia helmíntica, helmintos, microbiota intestinal, inmunomodulación helmíntica, enfermedades autoinmunes, inmunometabolismo de enfermedades autoinmunes*

Abstract

Introduction: During the last decades the prevalence of autoimmune diseases has been growing in Western countries. This phenomenon may occur due to a better hygiene and a minor exposure to infections, such as helminthic infections. Helminths are capable of modulating the autoimmune response of the affected host organism, increasing type 2 autoimmune response. As a consequence, said increasement could develop a protective role regarding autoimmune diseases which reduces the inflammation and the tissue damage they produce.

Results: Many clinical trials have been evaluated to prove that helminthic therapy can be efficient and be used as a therapeutic alternative to these diseases which may not have an existent treatment. *Trichuris suis* and *Necator americanus* have been the most used helminths during these processes. Many of these trials have obtained positive results among the symptoms of these pathologies. Nevertheless, this possible treatment needs a deeper research as well as longer term trials with a bigger sample size.

Keywords: *helminthic therapy, helminths, intestinal microbiota, helminthic immunomodulation, autoimmune diseases, immunometabolism of autoimmune diseases*

INTRODUCCIÓN

La autoinmunidad hace referencia a la incapacidad del sistema inmune de distinguir patógenos de autoantígenos, lo que provoca una respuesta inflamatoria, mediada por células Th1 y Th17, dirigida frente a tejidos propios, que causa daño tisular y patología. Actualmente se conocen más de 80 enfermedades autoinmunes, como por ejemplo la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la esclerosis múltiple (EM), la artritis reumatoide (AR) y la diabetes tipo I (DM1). Casi el 10% de la población presenta alguna de estas enfermedades, la mayoría de las cuales son procesos crónicos, sin cura y, por tanto, los pacientes requieren tratamiento de por vida, lo que ocasiona un gran gasto sanitario.

El incremento de las enfermedades autoinmunes ha sido abismal en las últimas décadas, lo que no puede ser explicado solamente por la predisposición genética, sino también por cambios en el ambiente (higiene, menor exposición infantil a infecciones) y estilo de vida (reducido núcleo familiar), sobre todo en países desarrollados, el sistema inmunológico puede no recibir la estimulación adecuada para desarrollarse correctamente, esto genera una respuesta inmune excesiva o desregulada y en un mayor riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas o autoinmunes, con tasas de prevalencia más altas en comparación con las regiones menos desarrolladas (1,2).

En este contexto se ha despertado el interés en buscar nuevas alternativas como la terapia con helmintos, una infección deliberada y controlada concretamente con especies muy adaptadas al ser humano como resultado de un proceso de coevolución durante millones de años. Las infecciones leves con estos helmintos apenas causan patología y los parásitos consiguen sobrevivir por periodos de tiempo prolongados gracias a su capacidad para suprimir y/o modificar la respuesta inmune del hospedador, siendo esta capacidad de modular la respuesta inmunitaria la que puede limitar las respuestas dañinas que se observan en las enfermedades autoinmunes (3,4).

En línea con estas teorías se ha prestado mucha atención a la posible influencia de los microorganismos comensales (microbiota) en el desarrollo del sistema inmune. Se sabe que una microbiota equilibrada y diversa ayuda a mantener una función inmunológica adecuada, promoviendo la tolerancia hacia los antígenos inofensivos y evitando respuestas inmunes excesivas o inapropiadas. Sin embargo, diversos factores como la exposición a antimicrobianos, el estrés, dietas poco saludables y otros factores ambientales pueden alterar la composición de la microbiota y dar lugar a disbiosis (5,6). La disbiosis puede desencadenar respuestas inmunológicas anormales como la producción de citoquinas proinflamatorias que podrían contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes. Además, se ha sugerido que la disbiosis puede alterar la barrera intestinal, aumentando la permeabilidad, permitiendo el paso de antígenos y desencadenando respuestas inmunes anormales en tejidos distantes. Varios estudios han sugerido que las alteraciones en la microbiota en fases tempranas de la vida podrían afectar a las posibilidades de desarrollar una enfermedad autoinmune (7,8).

A parte del efecto directo que los helmintos ejercen sobre la respuesta inmune del hospedador, también hay que considerar el efecto que tienen sobre el ambiente en el que se produce esa respuesta. Diversos estudios muestran que la presencia de helmintos altera la composición de la microbiota, lo que a su vez puede afectar al desarrollo del sistema inmune. Es más, la influencia es recíproca, ya que la microbiota afecta a la colonización y persistencia del helminto (9).

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la relación entre los helmintos parásitos y la microbiota intestinal aún ha empezado a estudiarse recientemente y se necesitan más estudios para comprender los mecanismos implicados y los efectos específico de esta interacción (5).

El objetivo de este trabajo es estudiar la posibilidad de empleo de ciertos helmintos como alternativa a los tratamientos farmacológicos actuales para diversas enfermedades autoinmunes, como la EM, la EII (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y DM1, además de examinar las evidencias disponibles sobre la seguridad y eficacia de esta terapia.

MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos de revistas, capítulos de libros y ensayos clínicos que emplearan helmintos parásitos para tratar ciertas enfermedades autoinmunes. Las bases de datos utilizadas fueron: Pubmed, clinicaltrials.gov, SciELO, y Google Scholar.

Para la búsqueda de artículos se han utilizado las palabras clave (en español o en inglés según la base de datos utilizada): “terapia helmíntica”, “helmintos”, “microbiota intestinal”, “inmunomodulación helmíntica”, “enfermedades autoinmunes”, “inmunometabolismo de enfermedades autoinmunes”, además de combinarlos entre si mediante los operadores booleanos OR y AND. En la página de clinicaltrials.gov el método de búsqueda es distinto, poniendo en el apartado de “condition or disease” la enfermedad de la que se quería información, y en “other terms” se introdujo “helminth therapy”.

Se analizaron los títulos y resúmenes de estos registros para seleccionar aquellos que se ajustaran al objetivo del trabajo. Dado el elevado número de resultados obtenidos se limitó la selección a aquellos estudios que hablaban sobre las siguientes enfermedades: enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple y Diabetes Mellitus tipo I. Se incluyeron tanto estudios experimentales en modelos animales de estas enfermedades como estudios clínicos, publicados en inglés y español.

Se excluyeron los trabajos para los que no se pudo acceder al texto completo y aquellos que no aportaran información relevante sobre el uso de helmintos como tratamiento para las enfermedades autoinmunes seleccionadas. En el caso concreto de los ensayos clínicos se excluyeron los que no tenían resultados publicados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los primeros trabajos sobre el uso de helmintos terapéuticos en enfermedades autoinmunes identificados en esta revisión fueron publicados en 2001, si bien el mayor número de registros obtenidos se corresponden con el periodo 2012-2022, indicando que es un tema que se mantiene vigente en la actualidad.

Para las tres enfermedades autoinmunes seleccionadas, se han encontrado tanto estudios experimentales, realizados en modelos animales, como estudios clínicos en humanos, tanto descriptivos como ensayos clínicos aleatorizados. En general, los estudios en modelos animales se centran en evaluar la posible eficacia del tratamiento y los mecanismos que puedan estar implicados. En el caso de los estudios clínicos, se centran sobre todo en evaluar la seguridad y posible eficacia de esta terapia, pero sin analizar los posibles mecanismos protectores.

Antes de entrar a discutir sobre los posibles beneficios de la terapia helmíntica en las distintas enfermedades de carácter inmunológico se hace una descripción de los distintos tipos de helmintos empleados y sus características.

Hay amplias diferencias entre los helmintos empleados en los ensayos clínicos y en los estudios experimentales. Para poder ser empleados en humanos, el helminto terapéutico ideal debería de reunir una serie de características (3,10,11):

- Debe ser relativamente “benigno”, con efectos secundarios mínimos o manejables
- No debe de ser portador de otras enfermedades
- Debe de ser capaz de modular la respuesta inmune del hospedador y tener una eficacia comprobada
- Debe de poder producirse de un modo económico y estandarizado, para asegurar la reproducibilidad de los resultados en diferentes estudios y ensayos clínicos.
- Debe ser fácil de administrar.

En realidad, no parece que haya ningún helminto que cumpla con todos esos requisitos de manera absoluta. Se ha encontrado que en los estudios experimentales se estudia una amplia gama de especies de helmintos, incluyendo nematodos, trematodos y cestodos. En contraste, en los ensayos clínicos revisados sólo se emplean dos especies de helmintos: *Trichuris suis* y *Necator americanus*.

Trichuris suis es un nematodo que parasita cerdos y los humanos no son un hospedador adecuado. Se elige como agente terapéutico debido a que la infección no es invasiva, los huevos eclosionan en el intestino y las larvas L1 llegan a asentarse, pero la colonización es autolimitada, ya que las larvas no alcanzan el estado adulto y son eliminadas por las heces (12), causando una patología mínima. No existe el riesgo de liberación de formas infecciosas y de transmisión a otras personas. Pero el principal inconveniente está en la necesidad de administrar dosis sucesivas a intervalos regulares.

Para el *Necator americanus* el ser humano sí es un hospedador adecuado. La forma infecciosa es la larva L3, que penetra a través de la piel convirtiéndose en adulto en el intestino delgado pudiendo sobrevivir hasta una década en el hospedador aumentando durante ese tiempo la actividad de las células Th2 (13,14). Se ha propuesto su uso como agente terapéutico ya que se considera relativamente tolerable y tiene un perfil de efectos secundarios aceptable. De hecho, las infecciones con cargas parasitarias bajas suelen ser asintomáticas y se ha llegado a sugerir que existe una relación mutualística entre esta especie y el hospedador humano (13,14). No requiere la necesidad de administrar nuevas dosis a intervalos cortos. Pero una importante desventaja está relacionada con la producción de las formas infecciosas, ya que al ser un parásito exclusivamente humano para su mantenimiento se requieren “voluntarios” en los que mantener el ciclo biológico del parásito.

TERAPIA HELMÍNTICA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Las primeras patologías para las que se sugirieron un posible efecto terapéutico de la terapia helmíntica fueron las enfermedades inflamatorias intestinales entre las que destacan la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, son un grupo de enfermedades de curso clínico crónico y de etiología desconocida. Este tipo de enfermedades se caracterizan por una síntesis autopropagada y anormal de mediadores inflamatorios que producen una inflamación y ulceración graves de la pared intestinal, a menudo asociados a fenómenos inflamatorios sistémicos (15). Hoy en día la terapia se basa en reducir la inflamación y mejorar los síntomas, pero los tratamientos disponibles tienen una eficacia limitada y efectos adversos importantes como osteoporosis, debilidad muscular y osteonecrosis, relacionados con el uso de glucocorticoides a largo plazo, o complicaciones infecciosas y desarrollo de linfomas, asociados al uso de análogos de la purina. Las terapias más recientes, como los medicamentos biológicos, son costosos y también pueden aumentar el riesgo de infecciones (16). De ahí el interés en buscar nuevas alternativas terapéuticas.

Estudios experimentales en modelos animales

Los modelos experimentales más empleados para el estudio de la EII son los de colitis químicamente inducida en roedores, para evaluar la influencia de la infección por diversos helmintos en el curso de la enfermedad. Los helmintos producen dos cambios físicos en el lumen del intestino para proteger contra la EII, entre los que se encuentran el aumento de las células caliciformes entéricas, que producen un aumento de mucus, y un aumento de la peristalsis reduciendo el contacto del contenido luminal con el epitelio (15).

Uno de los helmintos ensayados es *Hymenolepis diminuta*, que ha demostrado ser capaz de proporcionar protección en varios modelos experimentales de colitis (17,18). Es más, en uno de estos estudios se ha comprobado que la infección tenía un mayor efecto protector frente a la colitis que el tratamiento con glucocorticoides sin causar efectos adversos en los animales infectados (17). También se alcanzó protección en un modelo murino de colitis con la infección por *Trichinella spiralis* (19), un estudio en el que se observó una mejoría más rápida y eficaz de la inflamación inducida en el grupo de animales infectados con el parásito que el grupo control no infectado.

Otros helmintos ampliamente utilizados en este tipo de estudios son distintas especies del género *Schistosoma*. Así, por ejemplo, Morells y col. (20), observaron que en ratas infectadas con *Schistosoma mansoni*, la inflamación generada tras la inducción de la colitis era de menor duración e intensidad que la observada en los animales controles no infectados. En este experimento la rata no es un hospedador permisivo para *Schistosoma* y no llegan a producirse huevos durante la infección,

por lo que los efectos beneficiosos observados deben de ser atribuidos exclusivamente a los gusanos adultos. El estudio realizado por Smith y colaboradores (21) empleando un modelo murino de colitis apoya esta conclusión. En este trabajo se comprueba que la infección de ratones sólo con cercarias macho de *S mansoni*, es decir, sin producción de huevos, había proporcionado protección frente a la colitis inducida por dextrano sulfato de sodio, mientras que la infección con cercarias de ambos sexos (y que por tanto resulta en la producción de huevos) por el contrario provocaba mayor susceptibilidad a la colitis inducida químicamente. Varios estudios posteriores, también en modelos murinos de colitis, confirmaron este resultado (22,23). Esto podría tener repercusiones importantes a la hora de extrapolar los resultados a la clínica. En principio, *Schistosoma* spp no sería un candidato adecuado para su empleo en terapia helmíntica, ya que en el ser humano causa infecciones crónicas graves. Sin embargo, la patología observada en la infección humana está relacionada principalmente con los huevos del parásito, con lo que podría valorarse la posibilidad de emplear infecciones monosexuales (sólo machos) en terapia helmíntica.

En conjunto, los resultados de estos estudios han mostrado que distintos helmintos como *Schistosoma* spp (trematodo), *Hymenolepis diminuta* (cestodo) o *Trichinella spiralis* (nematodo) reducen la gravedad de la enfermedad en modelos experimentales de colitis. Es interesante destacar que ninguno de los parásitos mencionados se establece a nivel del colon, por lo tanto, los efectos protectores observados son sistémicos y apoyan la idea de que estos helmintos podrían tener efectos protectores similares en otro tipo de procesos inflamatorios.

Aunque los mecanismos por los cuales se alcanza la protección en estos modelos experimentales no se han dilucidado por completo, la mayoría de los estudios revisados llegan a conclusiones similares, atribuyendo los efectos antiinflamatorios observados a una modulación de la respuesta inmune mediada por un cambio desde una respuesta Th1 a una respuesta Th2, la producción de citocinas antiinflamatorias (IL-10) (17,18,19,23) y una protección mediada por macrófagos (21).

Otro potencial mecanismo protector implica la interacción entre la infección por estos helmintos y la microbiota intestinal. Se ha sugerido que la infección por *Schistosoma* puede alterar la composición de la microbiota intestinal, provocando cambios en la respuesta inmunitaria e influyendo en el desarrollo y la progresión de la colitis (23). De forma similar, un estudio sugiere que las bacterias intestinales pueden tener un papel importante en la protección frente a la colitis que se observa en ratones infectados con *H. diminuta* (24). Otro estudio realizado con macacos con colitis a los que se le administraban huevos de *Trichuris trichiura*, demostró que revertían la colitis de estos revertiendo la disbiosis (7).

Estudios clínicos en humanos

Se han realizado varios ensayos clínicos en humanos en los que se valora la seguridad y eficacia del uso de helmintos como terapia en la EII usando especialmente *Trichuris suis* y *Necator americanus*. El primer ensayo clínico sobre este tema fue realizado en el 2005, y en él se incluyeron a 29 pacientes con enfermedad de Crohn moderada, muchos de ellos resistentes a la medicación habitual. Todos los pacientes habían ingerido 2500 *Trichuris suis* ova (TSO) cada 3 semanas durante 12 semanas y hubo un posterior seguimiento de los pacientes 12 semanas más. Durante el ensayo no se observaron efectos secundarios ni complicaciones relativas a la enfermedad al final del seguimiento (semana 24), 21 pacientes consiguieron la remisión de la enfermedad y otros 2 experimentaron una reducción significativa del índice de actividad de la enfermedad. Se concluyó que el tratamiento era seguro y bien tolerado y con una alta eficacia, ya que más del 70% de los pacientes incluidos en el estudio habían alcanzado la remisión clínica (25).

Posteriormente se realizó otro ensayo clínico en fase I cuyo objetivo era evaluar la seguridad de diferentes dosis únicas de TSO también con pacientes con enfermedad de Crohn. Se diseñó un estudio secuencial de aumento de dosis aleatorizado con placebo. Los 36 pacientes fueron distribuidos en tres cohortes (TSO 500, TSO 2500, TSO 7500), y dentro de cada uno 9 pacientes recibieron tratamiento y 3 placebo. Los pacientes se siguieron por un periodo de 6 meses después del tratamiento, para evaluar la incidencia de reacciones adversas. Aunque se reportaron trastornos gastrointestinales diversos, la mayoría fueron leves y se consideraron independientes del tratamiento (33% en pacientes que recibieron placebo y 25,9% en pacientes que recibieron tratamiento). También se comprobó que los efectos adversos observados en pacientes tratados eran independientes de la dosis de TSO, concluyéndose que la terapia con TSO podía emplearse con seguridad en pacientes con EC activa (26).

En base a estos resultados prometedores, se realizó otro ensayo doble ciego en fase II en el que participaron 254 pacientes con enfermedad de Crohn, de los cuales completaron el estudio 179. Se les administró placebo o una de las dosis de TSO (250, 2500, 7500). Las conclusiones de este estudio confirmaron que el tratamiento era seguro, sin embargo no se pudieron establecer conclusiones definitivas sobre su eficacia porque el porcentaje de pacientes que mostraron mejoría clínica fue similar en el grupo de pacientes tratados y en el de pacientes que recibieron placebo (27).

También se propuso la posibilidad de tratar la enfermedad de Crohn mediante la infección con uncinarias, concretamente con larvas L3 de *Necator americanus*. Se realizó un estudio con un pequeño número de pacientes (N=9) con distintos índices de gravedad de enfermedad de Crohn. Los pacientes fueron inoculados con 25 ó 50 larvas L3 y en todos los casos la inoculación resultó en una infección patente. Los efectos adversos debidos a la infección fueron leves y en 5 de los 9 pacientes se observó una pequeña reducción de la actividad de la enfermedad, pero sin lograr la remisión (28).

Respecto a investigaciones con esta terapia en colitis ulcerosa, Summers y col. realizaron un estudio en el que se compararon el uso de TSO para tratar la colitis ulcerosa con el uso de placebo. Se incluyeron a 54 pacientes con esta enfermedad, muchos de ellos resistentes a otros tratamientos y con índices de actividad de la enfermedad de moderados a graves. Los pacientes recibieron 2500 huevos de *Trichuris suis* o placebo cada 2 semanas durante 12 semanas. Al finalizar el estudio se observó que la mejoría del grupo tratado con el parásito era del 44.8%, comparado a la mejoría del 17.4% del grupo placebo. No se produjeron efectos adversos por lo que se determinó que el tratamiento era seguro y efectivo (29).

En base a los ensayos comentados se puede concluir que la terapia helmíntica tiene un alto perfil de seguridad, ya que los pacientes presentaban pocos efectos secundarios y estos eran leves. Sin embargo, los resultados no son tan consistentes a la hora de valorar la eficacia del tratamiento, con estudios en los que se alcanza una remisión clínica en un 70% de los pacientes (29) y otros en los que el efecto era similar al placebo (27). En cualquier caso, hay que tener cuidado a la hora de comparar estos estudios ya que pueden existir diferencias metodológicas y en las características de los pacientes que influyen los resultados. Hay que mencionar también que en estos estudios clínicos no se llega a analizar la respuesta inmune inducida por la infección. Al evaluar las dosis a administrar se hace sólo en base a su seguridad, pero eso no implica necesariamente que sean las dosis adecuadas para inducir los efectos moduladores deseados. Esto puede ser especialmente relevante en el empleo de TSO, ya que el hecho de que no sea un parásito humano y no pueda establecer infecciones crónicas puede afectar a su capacidad para generar respuesta inmunomoduladora.

Por tanto, parece necesario realizar más ensayos clínicos y con mayor número de pacientes para poder evaluar la eficacia de la terapia helmíntica en la EII.

En la tabla 1 se resumen los ensayos clínicos de infección helmíntica en humanos con EII seleccionados en esta revisión bibliográfica.

Tabla 1. Ensayos clínicos de infección helmíntica en humanos con EII

Estudio	Enfermedad	Sujetos	Tratamiento	Resultado
(25)	EC	29	2500 TSO cada 3 semanas durante 24 semanas	Tratamiento seguro y remisión en el 72,4% de los pacientes
(26)	EC	36	Dosis única de TSO 500; TSO 2500; TSO 7500; placebo	Todas las dosis bien toleradas
(27)	EC	254	Dosis única de TSO 500; TSO 2500; TSO 7500; placebo	Administración segura pero no clínicamente relevante

(28)	EC	9	25-50 larvas L3 de <i>N americana-nus</i>	La mayoría de los pacientes mejoraron su estado
(29)	CU	54	2500 TSO o placebo cada 2 semanas durante 12 semanas	Tratamiento seguro y remisión en el 44,8% de los pacientes

EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; tabla modificada del estudio de Maruszenwska-Cheruiyot et al (30)

TERAPIA HELMÍNTICA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante que afecta a más de 2,5 millones de personas en todo el mundo, con una prevalencia de 100 casos cada 100000 habitantes. Su incidencia está aumentando, afectando mayoritariamente a adultos jóvenes. Su etiología aún es desconocida, aunque numerosos datos indican que tanto los factores genéticos como los ambientales son importantes, aunque la contribución de cada factor es debatida, se cree que un 70- 80% de la susceptibilidad a padecer esta enfermedad es por factores ambientales, sugiriéndose un posible efecto protector de las infecciones con helmintos en un estudio hecho en las Antillas francesas donde la prevalencia de EM era mucho menor cuando el umbral de infección con *Trichuris trichiura* era mayor y, al administrar medicamentos antiparasitarios se producía un incremento de esta enfermedad (32-34).

Ensayos experimentales realizados en animales

El modelo más usado de EM en modelos animales es la encefalomiелitis autoinmune experimental, que imita varias de las características de la enfermedad humana (33). La enfermedad se induce mediante la inyección de autoantígenos derivados de la proteína mielina básica. En estos modelos se puede evaluar el efecto de la acción terapéutica en distintas fases de la enfermedad, según se administre el tratamiento antes de la inducción (simularía el período de remisión en EM recurrente-remitente -EMRR-), al mismo tiempo que la inducción o una vez ya establecida la patología (que se correspondería con los brote o recaídas en EMRR). Estos modelos han sido ampliamente utilizados para evaluar la utilidad de distintos tratamientos experimentales, entre ellos la terapia helmíntica.

En 2017, Dixit y col, publicaron una revisión en la que se incluyen 12 estudios en los que se evalúa la eficacia de la infección por helmintos en modelos animales de EM, algunas de cuyas características se resumen en la tabla 2. En 11 de estos estudios se concluyeron que la infección helmíntica protegía a los animales, observándose que se producía un cambio del predominio de la respuesta proinflamatoria Th1 y Th17 a la respuesta Th2/Treg. El único helminto con el que no se observó protección fue *Strongyloides venezuelensis* y esto se atribuyó al hecho de que las ratas eran resistentes a la infección con este parásito. En la mayoría de los casos el helminto fue administrado en la etapa de preinducción de la enfermedad, sugiriéndose que el establecimiento de la respuesta inmunomoduladora en pacientes con EMRR en fase de remisión podría prevenir o disminuir nuevos brotes de la enfermedad debido a que se producía un cambio del predominio de la respuesta proinflamatoria Th1 y Th17 a la respuesta tipo 2 (33).

A parte de este estudio observacional, en la revisión bibliográfica se han encontrado referencias a varios ensayos clínicos que utilizan la terapia con helmintos en la EM y cuyas características se resumen en la Tabla 3. En 5 de estos estudios se emplearon como agente terapéutico huevos de *Trichuris suis* y todos demostraron que la administración de TSO era bien tolerada por los pacientes. Sin embargo, no siempre se observaron efectos beneficiosos sobre la enfermedad, a pesar de que en todos los estudios se pudo llegar a demostrar cambios inmunorreguladores durante el tratamiento. Incluso en los ensayos en los que sí se detectó algún efecto favorable (HINT-1, HINT-2) fue de mucha menor magnitud que la reportada en los pacientes con infecciones naturales. Pueden existir múltiples razones que justifiquen estas diferencias, y una de ellas podría estar relacionada con el hecho de que *Trichuris suis* no es un parásito humano, y aunque pueda inducir una respuesta

inmunomoduladora, probablemente sea diferente de la inducida por *T trichiura* u otros helmintos intestinales para los cuales el ser humano sí es un hospedador adecuado.

En otro ensayo clínico en fase II (WIRMS), los pacientes con EM fueron tratados con 25 larvas L3 de *Necator americanus* depositados en una gasa en el brazo durante más de 30 minutos. Este estudio demostró que la infección fue bien tolerada y segura, y que ejercía un efecto protector en la esclerosis múltiple, compatible la protección observada en los estudios con infecciones naturales (36).

Tabla 2. Estudios experimentales realizados en animales con encefalitis autoinmune experimental (EAE) infectados con diversos helmintos, diferenciados en cestodos, nematodos y trematodos

Modelo animal	Tratamiento helmíntico	Efectos tras administrar el tratamiento			Mecanismo
		Preinducción	Inducción	Efecto	
Ratón SJL	5000-20000 Huevos de <i>Schistosoma mansoni</i> i.p.	++	+	-	↑IL-4 ↓ IFN- γ
	5000-10000 Huevos de <i>Schistosoma mansoni</i> i.p./ s.c	++	++	-	↑IL-4 ↓ IFN- γ
Ratón C57BL/6	5000-10000 Huevos de <i>Schistosoma mansoni</i> i.p./s.c	++	+	-	↓ Citoquinas proinflamatorias Th1
	70 cercarias de <i>Schistosoma mansoni</i> vía cutánea	++	n.d.	n.d.	Atenuación de la respuesta Th1 y Th17 mediante el efecto de TGF- β
	10 metacercarias de <i>Fasciola hepática</i> p.o.	++	n.d.	n.d.	Fuerte respuesta Th2/ Respuesta Th1 y Th17 suprimida
Rata Lewis	200 larvas de <i>Trichinella pseudospiralis</i> p.o.	++	n.d.	n.d.	↓ de la activación de células T
	400 metacestodos de <i>Taenia crassiceps</i> i.p.	+++	n.d.	n.d.	Producido por citoquinas antiinflamatorias
	200 larvas de <i>Heligmosomoides polygyrus</i> p.o.	n.d.	n.d.	++	↓IL-17, IL-12 y ↑ de citoquinas inflamatorias
Rata Lewis	2000 larvas de <i>Strongyloides venezuelensis</i> s.c.	-	n.d.	n.d.	No se produjo efecto

Rata Dark agouti	Inoculación gástrica de larvas de <i>Trichinella spiralis</i>	++	n.d.	n.d.	↑IL-10 ↑ Respuesta Th2
	Larvas de <i>Trichinella spiralis</i> p.o.	+	++	n.d.	↑ citoquinas antiinflamatorias

p.o., administración oral; i.p., inyección intraperitoneal; s.c., inyección subcutánea; ↓, disminución; ↑ aumento. El efecto del tratamiento helmíntico en EAE en diferentes modelos animales dependiendo del momento en el que fue administrado se indica según los símbolos -, sin efecto; + medio; ++ moderado; +++, fuerte; n.d., no realizado. Tabla modificada del estudio de Aakanksha Dixit et al (33)

Tabla 3. Ensayos clínicos de infección helmíntica en humanos con esclerosis múltiple

Estudio	Estado	Sujetos	Tratamiento	Resultado
HINT 1	Completado	5 pacientes con EMRR	Administración oral de huevos de <i>Trichuris suis</i> cada 2 semanas durante 3 meses	↑ IL-10, IL-4, células Treg ↓ lesiones activas en MRI. Tratamiento bien tolerado
TRIMS A	Completado	10 pacientes con EMRR	Administración oral de huevos de <i>Trichuris suis</i> cada 2 semanas durante 3 meses	Tratamiento seguro sin eficacia
Charite	Completado	4 pacientes con EMSP	Administración oral de huevos de <i>Trichuris suis</i> cada 2 semanas durante 6 meses	↑ citoquinas Th2 ↓ citoquinas Th1 Tratamiento bien tolerado, no se llegó a evaluar la eficacia
HINT 2	Completado	18 pacientes con EMRR	Administración oral de huevos de <i>Trichuris suis</i> cada 2 semanas durante 20 meses	Administración oral de huevos de <i>Trichuris suis</i> cada 2 semanas durante 20 meses
TRIOMS	Cancelado	50 pacientes con EMRR o SCA	Administración oral de huevos de <i>Trichuris suis</i> cada 2 semanas durante 12 meses	
WIRMS	Completado	72 pacientes con EMRR	Administración cutánea de 25 larvas vivas de <i>Necator americanus</i> a 36 pacientes; 36 pacientes reciben placebo	↑ Células Treg y nº eosinófilos Tratamiento seguro, efecto protector moderado

EMRR: Esclerosis múltiple remitente recurrente; SCA: Síndrome clínico aislado; EMSP: Esclerosis múltiple secundaria progresiva; MRI: Resonancia magnética; ↓, disminución; ↑ aumento. Tabla modificada del estudio de Correale (34).

TERAPIA HELMÍNTICA EN LA DIABETES TIPO 1

La DM1 es una enfermedad autoinmune crónica que afecta principalmente a gente joven, en la que las células β pancreáticas son destruidas selectivamente por una respuesta inflamatoria de tipo Th1 (37,38). No hay cura para esta enfermedad y el tratamiento basado en regular los niveles de azúcar mediante la inyección de insulina, debe de mantenerse de por vida (39).

Aunque existe cierta predisposición genética para el desarrollo de la enfermedad, el aumento brusco de la incidencia observado en los últimos años hace sospechar que también estén implicados diversos factores ambientales (40). Al igual que ocurre con otras enfermedades autoinmunes, se puede observar una correlación inversa entre la incidencia de la DM1 y enfermedades infecciosas, particularmente infecciones con helmintos parásitos. Un estudio epidemiológico en la India ha demostrado una relación inversa entre el padecimiento de DM1 y la filarisis linfática (41). En base a estos datos se ha llegado a proponer que la infección con determinados helmintos podría tener efectos beneficiosos retrasando la aparición y/o la progresión de la enfermedad (42). Varios autores han revisado los estudios llevados a cabo en modelos animales (38,40,43,44,45) y en humanos (43,44) sobre el efecto de la infección por helmintos en la DM1.

Es interesante mencionar que al realizar esta revisión se han encontrado referencias que sugieren un papel protector de los helmintos en la Diabetes Mellitus tipo 2. Aunque este tipo de diabetes no es una enfermedad autoinmune (y por tanto no está dentro del ámbito de esta revisión), en su patogénesis también está implicado el sistema inmune, ocurriendo inflamación al igual que en la DM1, y parece lógico asumir mecanismos implicados en la protección serían similares en los dos casos.

Estudios experimentales en ratones

Entre los modelos animales empleados para evaluar el efecto de diversos helmintos parásitos en el curso de la diabetes autoinmune destacan el modelo de ratón diabético no obeso (NOD), que desarrolla de forma espontánea una diabetes autoinmune similar a la DM1 en humanos, y el modelo de diabetes inducida por streptozotocina (STZ), un compuesto que destruye de forma específica las células beta pancreáticas, provocando déficit de insulina e hiperglucemia.

Se ha demostrado que la infección con una gran variedad de helmintos, tanto nematodos (*T. spiralis*, *S. venezuelensis*, *H. polygyrus* y *Litomosoides sigmodontis*), como trematodos (*S. mansoni*) o cestodos (*Taenia crassiceps*) tiene efectos protectores en estos modelos experimentales, previniendo la enfermedad o retrasando su aparición (tabla 4) (39,44). En todos estos trabajos se sugiere que la inducción de respuestas Th2 durante la infección helmíntica, contrarrestando la respuesta Th1 asociada a la DM1, es responsable, al menos en parte, de los efectos protectores observados. Sin embargo, en varios estudios se demuestra que hay otros mecanismos implicados, como la inducción de células T reguladoras y de citoquinas antiinflamatorias (IL-10 o TGF- β) (38,43).

Tabla 4. Estudios clínicos de infección helmíntica en ratones NOD y STZ

Helminto utilizado	Modelo animal	Efecto	Mecanismo	Resultado
<i>Schistosoma mansoni</i>	Ratón NOD	Preventivo	Th2	Previene DM1 \uparrow Treg
Huevos de <i>Schistosoma mansoni</i>	Ratón NOD	Preventivo	Th2	Previene DM1 \uparrow Treg
<i>S. venezuelensis</i>	Ratón STZ	Preventivo	Th2	
<i>T. spiralis</i>	Ratón NOD	Inhibidor	Th2	Inhibe DM1 \uparrow IgE

H. polygyrus	Ratón NOD	Inhibidor	Th2	Inhibe DM1 mediante IL-10 y CD25
Larva L3 de L. sigmodontis	Ratón NOD	Preventivo	Th2	Evita comienzo parcial o totalmente DM1↑Treg
Taenia crassiceps	Ratón STZ	Inhibidor	Th2	Reduce incidencia DM1, ↑AAM

NOD: ratón diabético no obeso; STZ: streptozotocina; DM1: Diabetes Mellitus tipo1; AAM: Activación alternativa de macrófagos. Tabla modificada de los trabajos de Yan-ru Gao et al (39) y Surendar J et al (44)

Estudios clínicos en humanos

Hay muy pocos estudios sobre la influencia de las infecciones por helmintos en pacientes con diabetes y la mayoría se refieren a la diabetes tipo 2. En la revisión realizada por Surendar y col. (44) se recogen diversos estudios observacionales, como uno realizado en China, en el que se compararon a personas infectadas con *Schistosoma mansoni* con personas no infectadas, observándose menor prevalencia de diabetes y síndrome metabólico en las primeras; u otro estudio realizado en Australia, en el que se encontró que las personas infectadas con *Strongyloides stercoralis* eran menos propensas a desarrollar diabetes tipo 2 comparado a las no infectadas (44). La manera en la que los helmintos controlan mediante inmunoregulación esta enfermedad aún no está claro.

Estudios muestran que una disminución de las células T reguladoras está relacionado con el desarrollo de diabetes, debido a que se ha observado menor número de células reguladoras CD8+ en pacientes con DM1 que en individuos sanos (38,40). La capacidad de los helmintos para inducir un aumento en el número de células Treg en las personas infectadas podría ayudar a prevenir o retrasar el desarrollo de la enfermedad en personas susceptibles.

En lo que a ensayos clínicos en humanos respecta, sólo se han encontrado referencias a un estudio realizado con personas con alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 a las cuales se les dividió en 3 grupos, tratados con placebo, 20 larvas L3 de *Necator americanus* o 40 larvas L3 del parásito, respectivamente. La resistencia a la insulina y los niveles de glucosa se redujeron significativamente en los grupos tratados con larvas tras un año (42,46). Aunque casi la mitad de los pacientes tratados con las larvas de uncinarias presentaron trastornos gastrointestinales, estos fueron leves y transitorios y en general se consideró que la infección fue bien tolerada, por lo que se concluyó que la infección podría resultar beneficiosa en estos pacientes (42,46)

Destaca la falta de ensayos clínicos para valorar el potencial de la terapia helmíntica frente a la DM1, a pesar de los resultados prometedores obtenidos en los estudios experimentales. En relación con esto, hay que tener en cuenta que actualmente no se conocen marcadores que permitan predecir quien, y cuando, va a desarrollar DM1, por lo que es prácticamente imposible encontrar pacientes que pudiesen ser elegibles para participar en ensayos clínicos con este objetivo. Por otro lado, los estudios en modelos animales demuestran un papel profiláctico de la infección, pero no se ha estudiado si pudiese limitar o revertir el progreso de la enfermedad una vez ya establecida (43). En la mayoría de los casos cuando se diagnóstica la DM1, la destrucción de células beta es de tal nivel que la dependencia de insulina es inevitable, y la terapia helmíntica no tendría sentido (43).

LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS DE LA TERAPIA HELMÍNTICA

La terapia helmíntica a día de hoy aún ha sido poco investigada y aunque ha mostrado cierto potencial terapéutico existen bastantes limitaciones, relacionadas principalmente con la selección y la forma de empleo del helminto ideal. Algunas de estas limitaciones son:

1. Se ha sugerido que la administración de los helmintos debería llevarse a cabo a una edad tan temprana como en la que ocurre la infección natural en áreas endémicas, normalmente antes de que

se desarrolle la enfermedad autoinmune. No obstante, esto no se realiza por consideraciones éticas y los ensayos se han llevado a cabo en personas que ya presentaban la enfermedad (8).

2. Por consideraciones éticas también muchas veces se han usado dosis parasitarias menores comparado con la infección natural y podrían no ser eficaces en combatir la enfermedad (8).

3. Otra limitación importante en el uso de helmintos vivos es que mucha gente no está dispuesta a ser portador de un parásito (8).

4. En algunos casos al usar parásitos vivos se han producido efectos adversos, en ocasiones efectos proinflamatorios, debido a la migración del parásito (33).

5. El helminto vivo, que ha demostrado ser eficaz en ensayos clínicos, debe de producirse en un hospedador mamífero, lo que dificulta su producción a gran escala como tratamiento (33).

6. Existe riesgo de contaminación con otros patógenos humanos, por ejemplo, el uso de *Trichuris suis* procedente del cerdo presenta riesgo de transmitir el virus de la hepatitis E, por eso habría que asegurarse que los cerdos empleados estuvieran libres de patógenos (33).

Una ventana de investigación que se ha abierto para tratar de eliminar las limitaciones de usar parásitos vivos es el uso de moléculas derivadas de ellos. En su hospedador mamífero el parásito como ya hemos mencionado libera moléculas excretoras y secretoras que en muchos helmintos son capaces de modular el sistema inmune del hospedador mejorando síntomas o previniendo el desarrollo de la enfermedad si se administran en la etapa de preinducción (30,33) (Figura 1). Al realizar esta revisión se han encontrado varias referencias al empleo de productos parasitarios en estudios experimentales y que han mostrado resultados prometedores. Así por ejemplo, se ha estudiado el posible uso de la proteína enzimática P28GST, la cual es una proteína derivada de *Schistosoma haematobium* e induce la producción de IL-10, respuesta mediada por la respuesta inmune Th2 (33). También se han realizado estudios con la proteína recombinante TsPmy derivada de *T. spiralis*, que induce la proliferación de células T reguladoras y de macrófagos M2 (47).

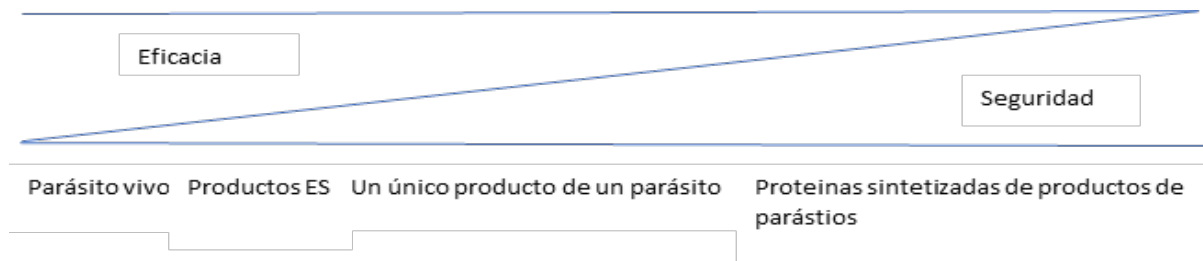


Figura 1. Comparación de efectividad y seguridad de las diferentes formas de terapia helmíntica, figura modificada del estudio de Maruszewska-Cheruiyot (30)

CONCLUSIONES

La terapia helmíntica como alternativa terapéutica en distintas enfermedades autoinmunes ha generado un interés científico importante.

Numerosos estudios en modelos animales han proporcionado evidencias prometedoras sobre los beneficios potenciales de esta terapia en la EII, EM y DM1. En estos estudios se ha observado que un amplio rango de helmintos tienen un efecto inmunomodulador, incrementado la respuesta tipo 2, e inhibiendo la respuesta inmune tipo 1, que resulta en la prevención o atenuación de la enfermedad.

A pesar de los resultados favorables en estudios experimentales, una de las principales limitaciones a la hora de emplear la terapia helmíntica en humanos es seleccionar el helminto terapéutico ideal. Los

helmintos más utilizados en humanos han sido *Necator americanus* y los huevos de *Trichuris suis*, pero no está claro que sean los más efectivos.

Los resultados de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha con *Trichuris suis* y *Necator americanus* sugieren que su administración es segura y el tratamiento es bien tolerado. Sin embargo, el número de participantes en estos ensayos es pequeño y todavía es necesario estudiar más a fondo los posibles efectos secundarios que este tipo de terapias podrían tener sobre los seres humanos.

En cuanto a la eficacia de esta terapia, los resultados de los ensayos clínicos revisados no son concluyentes. Son necesarios nuevos ensayos clínicos, además, es necesario estudiar con profundidad cual podría ser la posible utilidad de la terapia helmíntica a largo plazo, lo que sería de gran importancia dado que en su mayoría estamos hablando de enfermedades que requieren un tratamiento crónico.

Como alternativa a la terapia helmíntica, se está investigando el empleo de los productos liberados por los parásitos responsables de la acción inmunomoduladora para evitar los efectos secundarios y problemas éticos que surgen con la utilización del helminto vivo.

Conflicto de intereses: Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses.

Financiación: La presente investigación no recibió ayudas específicas de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Contribución de los autores: todos los autores participaron en la elaboración de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Smallwood TB, Giacomini PR, Loukas A, Mulvenna JP, Clark RJ, Miles JJ. Helminth Immunomodulation in Autoimmune Disease. *Front Immunol.* 2017 Apr 24;8:453. doi: 10.3389/fimmu.2017.00453. PMID: 28484453; PMCID: PMC5401880
- (2) Helmbj H. Human helminth therapy to treat inflammatory disorders- where do we stand? *BMC Immunol* 2015 Mar 26;16:12. doi: 10.1186/s12865-015-0074-3. PMID: 25884706; PMCID: PMC4374592.
- (3) Sobotková K, Parker W, Levá J, Růžková J, Lukeš J, Jirků Pomajbíková K. Helminth Therapy – From the Parasite Perspective. *Trends in parasitology* 2019 Jul;35(7):501-515. doi: 10.1016/j.pt.2019.04.009. Epub 2019 May 29. PMID: 31153721.
- (4) Pallardo Fernández Í. Enfermedades Autoinmunes, tratamiento con *Trichuris suis* y otros helmintos. *Ars Pharm* 2015 Feb 02;56(2):65-75.
- (5) Brosschot TP, Reynolds LA. The impact of a helminth-modified microbiome on host immunity. *Mucosal immunology* 2018 Jul;11(4):1039-1046.
- (6) Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz De Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología* 2021;44(7):519.
- (7) Loke P, Lim YA. Helminths and the microbiota: parts of the hygiene hypothesis. *Parasite Immunol.* 2015 Jun;37(6):314-23. doi: 10.1111/pim.12193. PMID: 25869420; PMCID: PMC4428757.
- (8) Fonte Galindo Luis, García Menéndez Gissel, Baldrice Acosta Jessica, Fong González Annia, Méndez Sutil Yuliet. Helmintosis y autoinmunidad. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet].* 2016 Dic [citado 2026 Feb 05]; 32 (4): 455-469. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892016000400005&lng=es.
- (9) Thomas Rojas, D Cohabitación intestinal: Interacción de la microbiota intestinal con parásitos helmintos en mamíferos. [Internet]. Universidad de los Andes; 2021 [consultado 13 Feb 2023] 45 páginas; Disponible en <https://repositorio.uniandes.edu.co/bitstream/handle/1992/55509/26176.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- (10) Elliott DE, Summers RW, Weinstock JV. Helminths as governors of immune-mediated inflammation. *Int J Parasitol.* 2007 Apr;37(5):457-64. doi: 10.1016/j.ijpara.2006.12.009. Epub 2006 Dec 28. PMID: 17313951.
- (11) Tilp C, Kapur V, Logging W, Erb KJ. Prerequisites for the pharmaceutical industry to develop and commercialise helminths and helminth-derived product therapy. *Int J Parasitol.* 2013 Mar;43(3-4):319-25. doi: 10.1016/j.ijpara.2012.12.003. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23291462.
- (12) Jouvin MH, Kinet JP. Trichuris suis ova: testing a helminth-based therapy as an extension of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Jul;130(1):3-10; quiz 11-2. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.028. PMID: 22742834.
- (13) Tang YT, Gao X, Rosa BA, Abubucker S, Hallsworth-Pepin K, Martin J et al. Genome of the human hookworm *Necator americanus*. *Nat Genet.* 2014 Mar;46(3):261-269. doi: 10.1038/ng.2875. Epub 2014 Jan 19. PMID: 24441737; PMCID: PMC3978129.
- (14) Pritchard DI, Brown A. Is *Necator americanus* approaching a mutualistic symbiotic relationship with humans? *Trends Parasitol.* 2001 Apr;17(4):169-72. doi: 10.1016/s1471-4922(01)01941-9. PMID: 11282505.
- (15) Garg SK, Croft AM, Bager P. Helminth therapy (worms) for induction of remission in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 20;(1):CD009400. doi: 10.1002/14651858.CD009400.pub2. PMID: 24442917.
- (16) Summers RW, Elliott DE, Weinstock JV. Therapeutic colonization with *Trichuris suis*. *Arch Pathol Lab Med.* 2006 Dec;130(12):1753; author reply 1753-4. doi: 10.5858/2006-130-1753b-IR. PMID: 17149943.
- (17) Melon A, Wang A, Phan V, McKay DM. Infection with *Hymenolepis diminuta* is more effective than daily corticosteroids in blocking chemically induced colitis in mice. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:384523. doi: 10.1155/2010/384523. PMID: 20011066; PMCID: PMC2789531.
- (18) Jirků Pomajbíková K, Jirků M, Levá J, Sobotková K, Morien E, Parfrey LW. The benign helminth *Hymenolepis diminuta* ameliorates chemically induced colitis in a rat model system. *Parasitology.* 2018 Sep;145(10):1324-1335. doi: 10.1017/S0031182018000896. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29909781.
- (19) Cho MK, Park MK, Kang SA, Choi SH, Ahn SC, Yu HS. *Trichinella spiralis* infection suppressed gut inflammation with CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cell recruitment. *Korean J Parasitol.* 2012 Dec;50(4):385-90. doi: 10.3347/kjp.2012.50.4.385. Epub 2012 Nov 26. PMID: 23230342; PMCID: PMC3514436
- (20) Moreels TG, Nieuwendijk RJ, De Man JG, De Winter BY, Herman AG, Van Marck EA et al. Concurrent infection with *Schistosoma mansoni* attenuates inflammation induced changes in colonic morphology, cytokine levels, and smooth muscle contractility of trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis in rats. *Gut.* 2004 Jan;53(1):99-107. doi: 10.1136/gut.53.1.99. PMID: 14684583; PMCID: PMC1773910.
- (21) Philip Smith, Niamh E. Mangan, Caitriona M. Walsh, Rosie E. Fallon, Andrew N.J. McKenzie, Nico van Rooijen et al. Infection with a Helminth Parasite Prevents Experimental Colitis via a Macrophage-Mediated Mechanism1. *J Immunol* 1 April 2007; 178 (7): 4557–4566. [consultado 1 mar 2023]; Disponible en: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.7.4557>
- (22) Floudas A, Aviello G, Schwartz C, Jeffery IB, O'Toole PW, Fallon PG. *Schistosoma mansoni* Worm Infection Regulates the Intestinal Microbiota and Susceptibility to Colitis. *Infect Immun.* 2019 Jul 23;87(8):e00275-19. doi: 10.1128/IAI.00275-19. PMID: 31138616; PMCID: PMC6652750.
- (23) Zhou H, Zeng X, Sun D, Chen Z, Chen W, Fan L et al. Monosexual Cercariae of *Schistosoma japonicum* Infection Protects Against DSS-Induced Colitis by Shifting the Th1/Th2 Balance and Modulating the Gut Microbiota. *Front Microbiol.* 2021 Jan 5;11:606605. doi: 10.3389/fmicb.2020.606605. PMID: 33469451; PMCID: PMC7813680.
- (24) Shute A, Callejas BE, Li S, Wang A, Jayme TS, Ohland C et al. Cooperation between host immunity and the gut bacteria is essential for helminth-evoked suppression of colitis. *Microbiome.* 2021 Sep 13;9(1):186. doi: 10.1186/s40168-021-01146-2. PMID: 34517928; PMCID: PMC8438845.
- (25) Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut.* 2005 Jan;54(1):87-90. doi: 10.1136/gut.2004.041749. PMID: 15591509; PMCID: PMC1774382.
- (26) Sandborn WJ, Elliott DE, Weinstock J, Summers RW, Landry-Wheeler A, Silver N et al. Randomised clinical trial: the safety and tolerability of *Trichuris suis* ova in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Aug;38(3):255-63. doi: 10.1111/apt.12366. Epub 2013 Jun 3. PMID: 23730956.

- (27) Schölmerich J, Fellermann K, Seibold FW, Rogler G, Langhorst J, Howaldt S, et al. International TRUST-2 Study Group. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial of *Trichuris suis* ova in Active Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017 Apr 1;11(4):390-399. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw184. PMID: 27707789; PMCID: PMC5881737.
- (28) Croese, J, O'neil, J, Masson, J, Cooke, S, Melrose, W, Pritchard, D and Speare, R (2006) A proof of concept study establishing *Necator americanus* in Crohn's patients and reservoir donors. *Gut*. 2006 Jan;55(1):136-7. doi: 10.1136/gut.2005.079129. PMID: 16344586; PMCID: PMC1856386.
- (29) Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, Thompson RA, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4):825-32. doi: 10.1053/j.gastro.2005.01.005. PMID: 15825065.
- (30) Maruszewska-Cheruiyot M, Donskow-Lysoniewska K, Doligalska M. Helminth Therapy: Advances in the use of Parasitic Worms Against Inflammatory Bowel Diseases and its Challenges. *Helminthologia*. 2018 Jan 27;55(1):1-11. doi: 10.1515/helm-2017-0048. PMID: 31662622; PMCID: PMC6799527.
- (31) Correale J, Farez MF. The impact of parasite infections on the course of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2011 Apr;233(1-2):6-11. doi: 10.1016/j.jneuroim.2011.01.002. Epub 2011 Jan 31. PMID: 21277637.
- (32) Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola me. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la esclerosis múltiple. *Neurología* 2017;32(3): 175-184
- (33) Dixit A, Tanaka A, Greer JM, Donnelly S. Novel Therapeutics for Multiple Sclerosis Designed by Parasitic Worms. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct 13;18(10):2141. doi: 10.3390/ijms18102141. PMID: 29027962; PMCID: PMC5666823.
- (34) Correale J. Helminth/Parasite treatment of multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2014 Jun;16(6):296. doi: 10.1007/s11940-014-0296-3. PMID: 24744099.
- (35) Correale J, Farez M. Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2007 Feb;61(2):97-108. doi: 10.1002/ana.21067. PMID: 17230481.
- (36) Tanasescu R, Tench CR, Constantinescu CS, Telford G, Singh S, Frakich N et al. Hookworm Treatment for Relapsing Multiple Sclerosis: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial. *JAMA Neurol*. 2020 Sep 1;77(9):1089-1098 [consultado 6 de mar 2023]; Disponible en: doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1118.
- (37) Méndez-Samperio P, de-la-Rosa-Arana JL. Prevention of Type 1 diabetes through parasite infection. *Immunotherapy*. 2015;7(6):595-8. doi: 10.2217/imt.15.34. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26098783.
- (38) Mughal, M.A.S., Khan, M.K., Abbas, Z. et al. Helminth protection against type-1 diabetes: an insight into immunomodulatory effect of helminth-induced infection. *Mol Biol Rep* 48, 6581–6588 (2021). [consultado 15 mar 2023]; Disponible en <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06663-9>
- (39) Tang CL, Zou JN, Zhang RH, Liu ZM, Mao CL. Helminths protect against type 1 diabetes: effects and mechanisms. *Parasitol Res*. 2019 Apr;118(4):1087-1094. doi: 10.1007/s00436-019-06247-4. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30758662.
- (40) Shimokawa C, Kato T, Takeuchi T, Ohshima N, Furuki T, Ohtsu Y et al. CD8+ regulatory T cells are critical in prevention of autoimmune-mediated diabetes. *Nat Commun*. 2020 Apr 22;11(1):1922. doi: 10.1038/s41467-020-15857-x. PMID: 32321922; PMCID: PMC7176710.
- (41) Aravindhan V, Mohan V, Surendar J, et al. Decreased prevalence of lymphatic filariasis among subjects with type-1 diabetes. *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 83: 1336– 1339
- (42) Pierce, D., Merone, L., Lewis, C. et al. Safety and tolerability of experimental hookworm infection in humans with metabolic disease: study protocol for a phase 1b randomised controlled clinical trial. *BMC Endocr Disord* 19, 136 (2019) [consultado 6 abr 2023]; Disponible en <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0461-5>
- (43) Zaccone P, Hall SW. Helminth infection and type 1 diabetes. *Rev Diabet Stud*. 2012 Winter;9(4):272-86. doi: 10.1900/RDS.2012.9.272. Epub 2012 Dec 28. PMID: 23804266; PMCID: PMC3740696.
- (44) Surendar J, Indulekha K, Hoerauf A, Hübner MP. Immunomodulation by helminths: Similar impact on type 1 and type 2 diabetes? *Parasite Immunol*. 2017 May;39(5). doi: 10.1111/pim.12401. Epub 2016 Dec 15. PMID: 27862000.
- (45) Zaccone P, Cooke A. Helminth mediated modulation of Type 1 diabetes (T1D). *Int J Parasitol*. 2013 Mar;43(3-4):311-8. doi: 10.1016/j.ijpara.2012.12.004. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23291464.

- (46) Pierce DR, McDonald M, Merone L, Becker L, Thompson F, Lewis C et al. Efecto de la infección experimental por anquilostomas en la resistencia a la insulina en personas con riesgo de diabetes tipo 2. *Nature Communications* . 2023;14:4503. Publicación electrónica, 26 de julio de 2023. doi: 10.1038/s41467-023-40263-4
- (47) Hao C, Wang W, Zhan B, Wang Z, Huang J, Sun X et al (2021) *Trichinella spiralis* Paramyosin Induces Colonic Regulatory T Cells to Mitigate Inflammatory Bowel Disease. *Front. Cell Dev. Biol.* 9:695015. doi: 10.3389/fcell.2021.695015.

PUNTOS CLAVE

Lo conocido sobre el tema

La prevalencia de las enfermedades autoinmunes se ha incrementado a lo largo de las últimas décadas en los países occidentalizados, se cree que es debido a una mejor higiene y a una menor exposición a infecciones, entre las que se encuentran las infecciones helmínticas.

Las infecciones leves con helmintos apenas causan patología y los parásitos consiguen sobrevivir por periodos de tiempo prolongados gracias a su capacidad para modular la respuesta inmunitaria lo que puede limitar las respuestas dañinas de las enfermedades autoinmunes

Que aporta el estudio

Numerosos estudios en modelos animales han encontrado que un amplio rango de helmintos incrementan la respuesta inmune tipo 2 e inhiben la tipo 1, actuando en la prevención o atenuación de los síntomas de la EII, EM y DM1

*Una de las principales limitaciones a la hora de emplear la terapia helmíntica en humanos es seleccionar el helminto terapéutico ideal, los más utilizados han sido *Necator americanus* y los huevos de *Trichuris suis*, pero no está claro que sean los más efectivos.*

*Los resultados de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha con *Trichuris suis* y *Necator americanus* sugieren que su administración es segura y el tratamiento es bien tolerado. Pero los resultados de los ensayos clínicos no son concluyentes.*

Como alternativa a la terapia helmíntica, se está investigando el empleo de los productos liberados por los parásitos responsables de la acción inmunomoduladora para evitar los efectos secundarios y problemas éticos que surgen con la utilización del helminto vivo.