



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Respuesta inmune frente a nemátodos intestinales.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2022

Autor: Carmen Martínez Luján

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Lucrecia Acosta Soto.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	6
1. ANTECEDENTES.....	7
2. OBJETIVOS.....	11
2.1 Objetivo general.....	11
2.2 Objetivos específicos.....	11
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	12
3.1 Diseño.....	12
3.2 Estrategia de búsqueda.....	12
3.3 Criterios de selección.....	12
4. RESULTADOS.....	14
4.1 Resultados de la búsqueda.....	14
4.2 Respuesta inmune frente a helmintos.....	15
4.2.1 Inmunidad innata.....	16
4.2.2 Inmunidad adquirida.....	16
4.2.2 Regulación TH1/TH2.....	18
4.3 Regulación de la respuesta inmunológica del huésped por parte de los helmintos.....	19
4.3.1 Inducción de la proliferación de linfocitos T reguladores.....	20
4.3.2 Modulación de la expresión del receptor tipo Toll.....	21
4.3.3 Producción de cistatinas.....	21
4.3.4 Producción de glicoproteína ES-62.....	21
4.4 Aplicaciones terapéuticas.....	22
5. DISCUSIÓN.....	23
6. CONCLUSIONES.....	26
7. REFERENCIAS.....	27

RESUMEN

Introducción: Las helmintiasis intestinales se encuentran entre las enfermedades más prevalentes en todo el mundo, sin embargo, también son consideradas como enfermedades desatendidas. A este problema se le añade la prevalencia cada vez más alta de trastornos inmunológicos, y como se sabe que los nematodos intestinales son fuertes moduladores del sistema inmune. Comprender la interacción entre los parásitos y el sistema inmune de la mucosa es de vital importancia, no solo para el desarrollo de nuevas terapias antihelmínticas, sino también para el tratamiento de los trastornos inflamatorios y autoinmunes.

Objetivo: El objetivo principal de este trabajo fin de grado es explicar la respuesta inmune desencadenada frente a la infección por nematodos intestinales, a partir de las revisiones publicadas.

Métodos: Revisión bibliográfica de los artículos recuperados en las bases de datos MEDLINE, SciELO, Web of science y Google académico.

Resultados y discusión: De 1581 artículos resultantes al aplicar los descriptores y tras aplicar los criterios de exclusión e inclusión, se seleccionaron 12 artículos donde se detalla la respuesta inmunológica: La susceptibilidad a desarrollar la enfermedad se relaciona con la respuesta Th1, mientras que el desarrollo de la respuesta Th2 se relaciona con la protección y resistencia a desarrollar la enfermedad.

Conclusión: La polarización hacia la respuesta Th2 junto con la capacidad que tienen los nematodos de modular nuestro sistema inmune nos protege de una inmunopatología excesiva, lo que puede servir para tratar enfermedades que cursan con una respuesta exagerada del sistema inmune.

Palabras clave: nematodo, helmintos intestinales, respuesta inmune.

ABSTRACT

Introduction: Intestinal helminthiasis are among the most prevalent diseases worldwide, however, they are also one of neglected diseases. Added to this problem is the increasing prevalence of immunological disorders, and as intestinal nematodes are known to be strong modulators of the immune system. Understanding the interaction between the parasites and the mucosal immune system it's of vital importance, not only for the development of new anthelmintic therapies, but also for the treatment of inflammatory and autoimmune disorders.

Objective: The main objective of this final degree project is to explain the immune response triggered against infection by intestinal nematodes, based on published reviews.

Methods: Bibliographic review of the articles retrieved from the MEDLINE, SciELO, Web of science and academic Google databases.

Results and discussion: A total of 1581 articles were found after the exclusion and inclusion criteria. Finally, 12 articles were selected detailing the immune response: The susceptibility to developing the disease is related to the Th1 response, while the development of the Th2 response is related to protection and resistance to developing the disease.

Conclusion: The polarization towards the Th2 response together with the ability of nematodes to modulate our immune system protects us from excessive immunopathology, which can be used to treat diseases that occur with an exaggerated response of the immune system.

Key words: nematoda, intestinal helminths, immune response.

ABREVIATURAS

- CCR9: Receptor de quimiocinas C-C tipo 9.
- CD: Células dendríticas.
- CTLA4: Linfocitos T citotóxicos antigénicos.
- CU: Colitis ulcerosa.
- EC: Enfermedad de Crohn.
- EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.
- ESP: Productos excretores-secretorios.
- IL: Interleucina.
- ILC: Células linfoides innatas.
- INF: Interferón.
- iNOS: Óxido nítrico sintasa.
- Linfocitos Th: Linfocitos T colaboradores.
- MHC-II: Complejo mayor de histocompatibilidad-II.
- Mu: Mucina.
- NO: Óxido nítrico
- STHs: Helmintos transmitidos por el suelo.
- TGF- β : Factor de crecimiento transformante.
- Th1: T colaboradoras tipo 1.
- Th2: T colaboradoras tipo 2.
- TLR: receptor tipo toll.
- TNF- α : factor de necrosis tumoral.
- Treg: células T reguladoras.
- TSLP: linfopoyetina estromal tímica.

1. ANTECEDENTES.

Actualmente, las helmintiasis intestinales se encuentran entre las infecciones más prevalentes en el mundo, ya que se estima que más de 1 billón de personas podrían estar infectadas principalmente en las regiones de África, Asia y América Latina¹⁻⁴. En particular, los niños son la población más afectada en estas áreas, con más de 270 millones de niños infectados en edad preescolar y más de 600 millones de niños en edad escolar⁴.

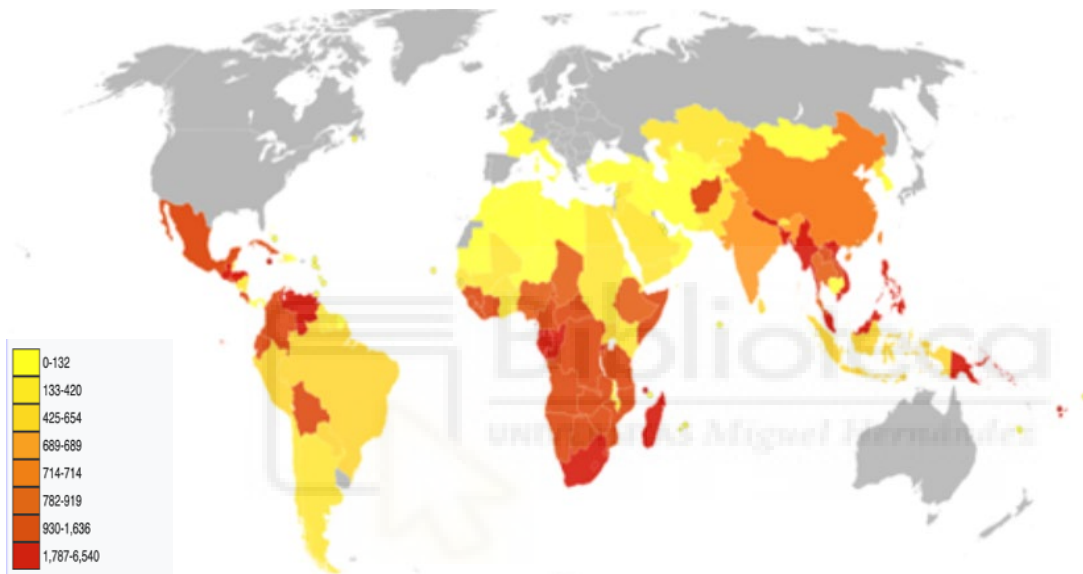


Figura 1. Mapa de distribución de las infecciones intestinales por nematodos por millón de personas, 2012 (Fuente: Wikicommons, 2012).

Estas infecciones causan una alta morbilidad y las complicaciones más comunes están relacionadas con efectos sobre la nutrición que inducen síndrome de malabsorción, obstrucción intestinal, disentería crónica, prolapso rectal, anemia, deficiencias vitamínicas, retraso del crecimiento o deterioro de la función cognitiva, entre otros trastornos⁴⁻⁷.

Además del impacto negativo en la salud humana, el crecimiento socio-económico también se ve afectado, ya que provoca pérdidas económicas en el sector ganadero debido a la disminución de la productividad y el aumento de los costos indirectos de los tratamientos antihelmínticos^{3,8}.

A pesar de esto, las helmintiasis intestinales siguen estando entre las enfermedades tropicales más desatendidas⁹. La falta de disponibilidad de vacunas, junto con la aparición de resistencias a los quimioterápicos convencionales utilizados como estrategia de control¹⁰, hacen que el desarrollo de nuevas estrategias para combatir estas infecciones sea urgente^{11,12}.

Aunque numerosos nematodos infectan humanos, seis de ellos pasan la mayoría de su ciclo biológico en el lumen del intestino y se clasifican como nematodos intestinales, entre ellos se encuentran: *Ascaris lumbricoides*; *Trichuris trichiura* (whipworm); *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus* (los dos ancilostomas humanos); *Enterobius vermicularis* (pinworm); y *Strongyloides stercoralis*. *Ascaris*, *Trichuris*, y los ancilostomas se agrupan comúnmente juntos en un grupo denominado helmintos transmitidos por el suelo (STHs) ya que comparten numerosos aspectos de sus ciclos biológicos¹³.

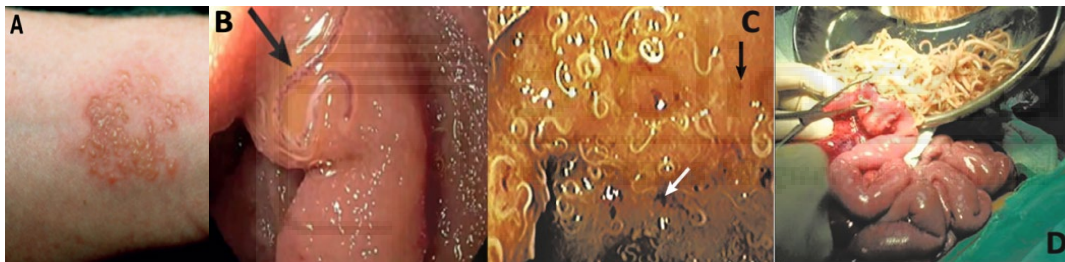


Figura 2. A. Se muestra una erupción conocida como "ground itch" en el sitio de penetración por la piel, días después de que las larvas L3 de *N. americanus* infectasen al huésped¹⁴. B. Una hembra (flecha) y un macho de *N. americanus* en cópula en el intestino delgado humano¹⁴. C. Imagen colonoscópica de una niña de 15 años con síndrome disentérico por *T. trichiura*¹⁵. D. Masa de gusanos de *A. lumbricoides* recogida de una sección obstruida del intestino delgado¹⁶.

En 2010 se estimó, que en todo el mundo, alrededor de 438,9 millones de personas estuvieron infectados con ancilostómidos, 819,0 millones con *A. lumbricoides* y 464,6 millones con *T. trichiura*⁴.

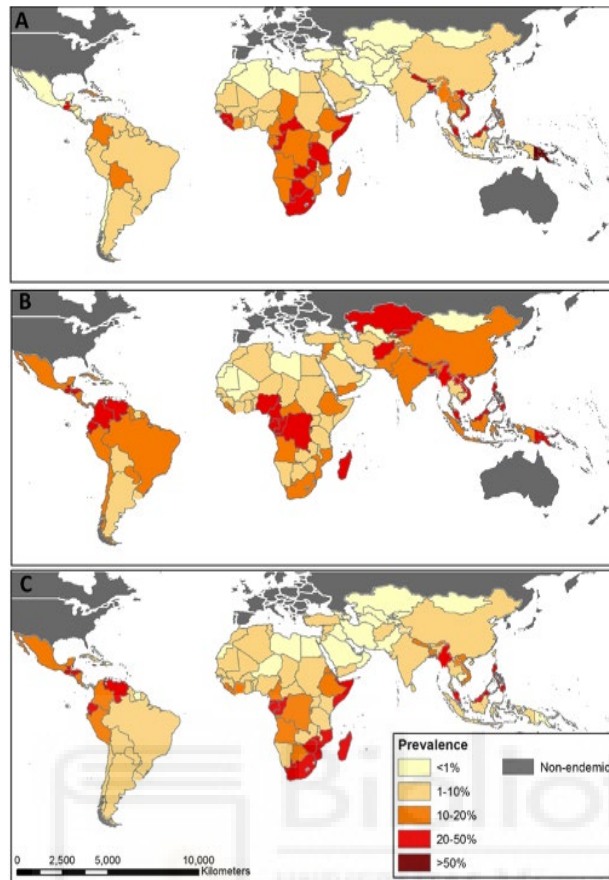


Figura 2. Prevalencia y distribución de las infecciones por STH en 2010. (A) *Ancilostomas* (B) *Ascaris lumbricoides* y (C) *Trichuris trichiura* basado en modelos geoestadísticos para África subsahariana e información empírica disponible para todas las demás regiones⁴.

Las infecciones con STHs ocurren a través de la ingestión de los huevos que se encuentran en comida o agua contaminada, a través de las manos, inhalación de polvo o por la penetración de la larva a través de la piel¹⁷.

La mayoría de las infecciones por nematodos se podrían evitar fácilmente mediante mejoras en la higiene básica, como el acceso a agua potable limpia¹⁸. Los esfuerzos para tratar a las personas infectadas con fármacos antihelmínticos se vuelven relativamente ineficaces a largo plazo debido a la exposición continua a los huevos y larvas infectantes en el entorno provocando a menudo reinfecciones¹⁸.

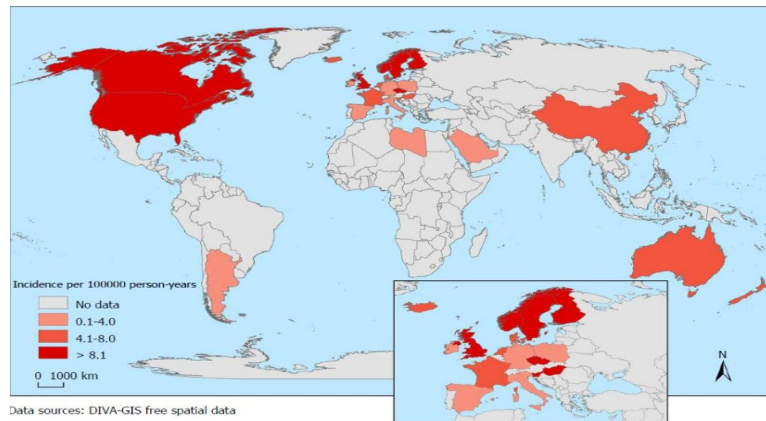


Figura 4. Mapa de distribución de la incidencia de las enfermedades inflamatorias intestinales, 2018 (Fuente: WJG, 2018).

Los datos epidemiológicos demuestran que, en las últimas décadas, en los países desarrollados, ha habido un aumento constante tanto en la prevalencia como en la incidencia de varios trastornos inmunológicos¹⁹⁻²¹, mientras que la aparición de infecciones por helmintos intestinales parasitarias ha disminuido drásticamente^{4,22}.

Esta correlación inversa ha dado lugar a la hipótesis de la higiene que, como su nombre indica, propone que la limpieza excesiva altera el equilibrio del sistema inmunológico, en parte debido a la falta de exposición a parásitos y otros patógenos; lo que resulta en reacciones anormales a moléculas ambientales inofensivas, antígenos alimentarios o al cuerpo en sí mismo¹⁸.

Dado que nuestra especie ha evolucionado en estrecho contacto con una gran variedad de patógenos, esta explicación es ciertamente posible^{23,24}, tanto que se ha llegado a considerar utilizar infecciones por helmintos intestinales como tratamiento, especialmente para la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)^{25,26}. Por lo tanto, comprender la interacción entre los parásitos gastrointestinales y el sistema inmunitario de la mucosa es de vital importancia, no solo para el desarrollo de nuevas terapias antihelmínticas, sino también para tratamientos dirigidos a trastornos inflamatorios y autoinmunes¹⁸.

2. OBJETIVOS.

2.1. Objetivo general.

El objetivo principal de este trabajo fin de grado es realizar una revisión bibliográfica acerca de la información científica existente en los últimos 10 años sobre el papel del sistema inmune en las infecciones por nemátodos intestinales que infestan a humanos y los mecanismos que poseen los nemátodos para evitarla.

2.2. Objetivos específicos.

2.2.1. Describir los mecanismos inmunológicos desencadenados que determinan la susceptibilidad frente a las infecciones por nematodos gastrointestinales.

2.2.2. Describir los mecanismos inmunológicos desencadenados que determinan la resistencia a la infección por nemátodos intestinales.

2.1.3. Identificar los mecanismos que tienen los helmintos para modular la respuesta inmune.

2.1.4. Aplicación de helmintos en terapias inmunológicas.

3. MATERIALES Y MÉTODOS.

3.1 Diseño.

Se ha realizado una revisión bibliográfica acerca de la literatura científica existente sobre el papel del sistema inmune en las infecciones por nemátodos intestinales en humanos y los mecanismos que poseen los nemátodos para evitarla.

3.2 Estrategia de búsqueda.

Después de la identificación del tema de estudio, se realizó la búsqueda bibliográfica. La principal fuente de información empleada es la base de datos de MEDLINE, a través de PubMed. También hemos utilizado otras bases de datos como SciELO, science direct y Google académico.

Para realizar la búsqueda, lo primero que hemos hecho es determinar las palabras clave y en la base de datos MEDLINE, realizar la búsqueda con la ecuación booleana: "intestinal helminths, nematoda, immune response".

3.3 Criterios de selección.

Con el objetivo de obtener la información adecuada para la realización del trabajo se seleccionaron únicamente las revisiones en los últimos 10 años y en el idioma castellano e inglés.

Con estos objetivos excluimos aquellos artículos cuya información difiere de la necesaria para nuestro estudio y pueda estar desactualizada y los artículos que están publicados en un idioma diferente al castellano e inglés. Una vez obtenidos los resultados con estos criterios de exclusión, hemos seleccionado únicamente aquellos artículos de revisión en los que se explica la respuesta inmune desencadenada por los nematodos y aquellos en los que se relaciona con la EII, apartando los artículos que diferían de nuestro tema principal.

Tras finalizar la revisión de los artículos seleccionados, se revisaron las referencias bibliográficas de cada uno de ellos con el fin de obtener estudios diferentes a los encontrados

con nuestra búsqueda, pero cuya información también resulta relevante para nuestro tema de estudio y, así, poder incluirlos en esta revisión.

3.4 Consideraciones éticas.

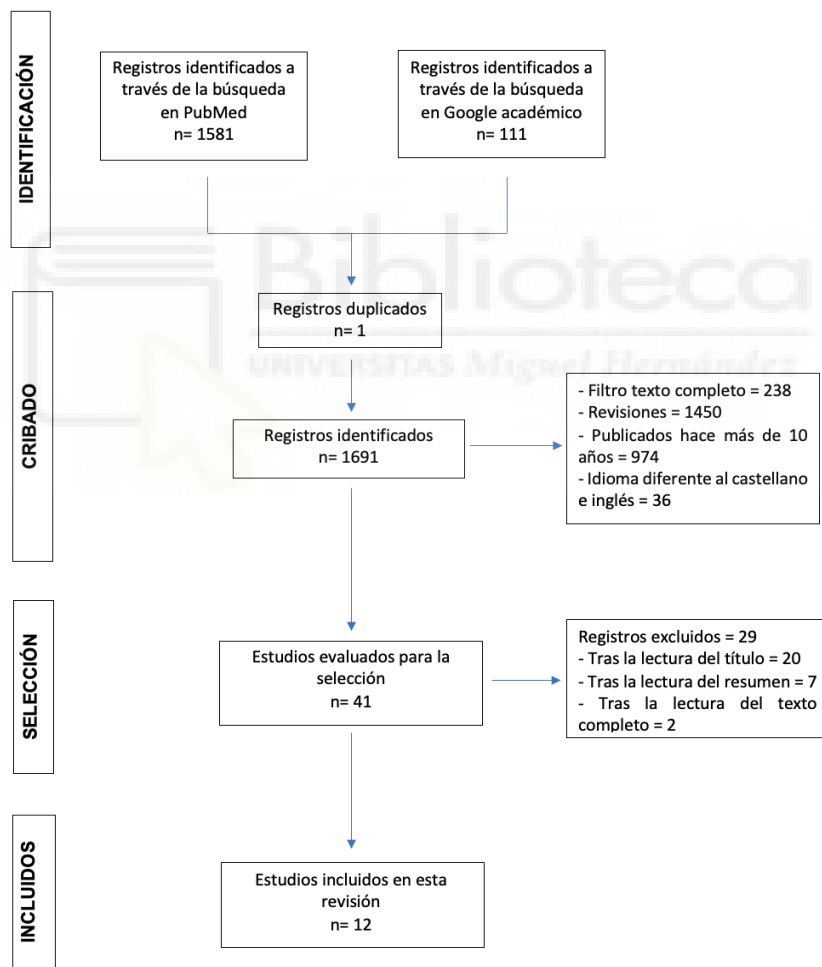
Este TFG ha sido autorizado por la Oficina de Investigación Responsable de la UMH con el código de aprobación TFG.GFA.LAS.CML.220517.



4. RESULTADOS.

4.1 Resultados de la búsqueda.

Tras realizar la búsqueda con los descriptores “intestinal helminths, nematoda, immune response”, se encontraron 1581 resultados en la base de datos de MEDLINE, a través de PubMed y 111 resultados en Google académico, mientras que en SciELO y Science direct no se encontraron resultados. Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvieron 41 revisiones de las que, tras la lectura del título, resumen y texto completo, se obtuvieron 12 artículos para realizar esta revisión bibliográfica.



Esquema 1. Procedimiento esquematizado para la identificación, cribado y selección de los artículos encontrados en la base de datos PubMed y Google académico.

4.2. Respuesta inmune frente a helmintos.

Hay dos tipos de respuesta inmune que son desencadenadas ante la presencia de helmintos intestinales, estas son la inmunidad innata y la adquirida⁹.

4.2.1 Inmunidad innata.

Aunque muchas células como las células linfoides innatas (ILC), células B y macrófagos poseen complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-II) y pueden presentar antígenos a las células T CD4⁺ (estas son linfocitos T auxiliares (Th) que no se han diferenciado todavía en un subtipo de linfocito Th), su contribución in vivo no se ha definido del todo²⁷. Por el contrario, se sabe que las células dendríticas (CD) son potentes células presentadoras de antígenos que juegan un papel clave en las infecciones por nematodos en ratones²⁷⁻²⁹. Entre los diferentes subconjuntos de CD que existen, las CD IRF4⁺ son las que conducen a una diferenciación hacia la inmunidad tipo 2; mientras que las CD IRF8⁺ están asociadas con la diferenciación hacia la inmunidad tipo 1. Por tanto, las CD son fundamentales en la diferenciación hacia un tipo de respuesta u otra²⁷.

4.2.2 Inmunidad adquirida.

En cuanto a la inmunidad adquirida, esta se puede polarizar hacia una respuesta Th1 relacionada con la susceptibilidad a la infección o hacia una respuesta Th2 relacionada con la protección a la infección⁹.

4.2.2.1 Inmunidad adquirida tipo TH1.

Esta respuesta se desencadena durante la fase inicial de infección primaria y está relacionada con la susceptibilidad y la cronicidad de la infección. Durante esta fase inicial de infección primaria se produce un aumento significativo de citocinas Th1 como son la IL-12 e interferón- γ (INF- γ) (Figura 5)⁹.

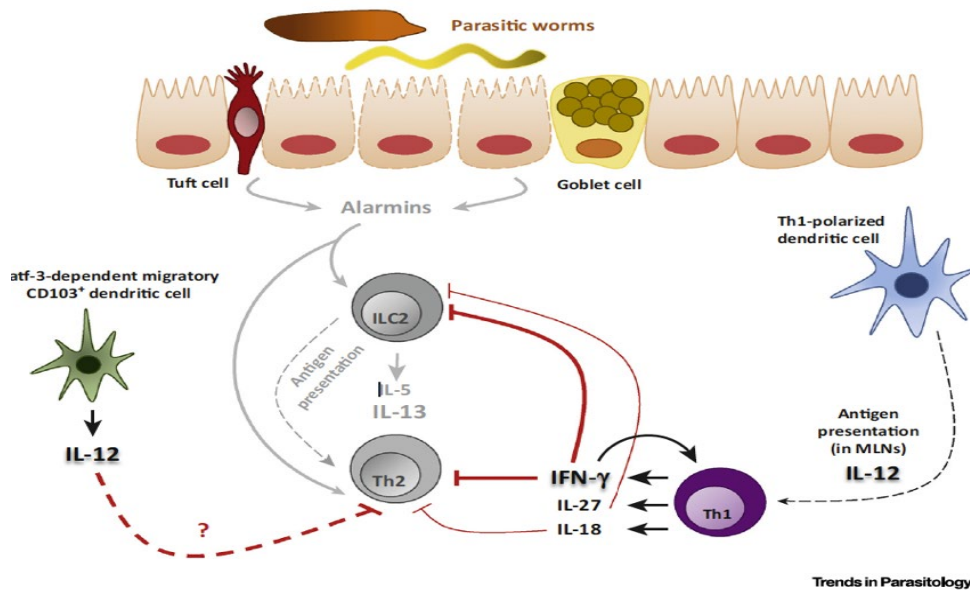


Figura 5. Polarización Th1 en el epitelio intestinal en respuesta a la infección por helmintos⁹.

En presencia de IL-12, las células dendríticas ceban los linfocitos T CD4⁺ vírgenes, a través de la presentación del antígeno, para su diferenciación en linfocitos Th1^{9,28}. Estos linfocitos Th1 polarizados, producen citoquinas (IFN- γ , IL-27 e IL-18) que bloquean la activación de la respuesta Th2⁹. IFN- γ es la citocina Th1 clave, aunque citoquinas como IL-27 e IL-18 también están involucradas en la infección de algunos modelos de nematodos; además, esta citoquina, mejora el desarrollo y la diferenciación de células Th1, induce la expresión de la óxido nítrico sintasa (iNOS), que a su vez produce óxido nítrico (NO) que es una molécula que actúa contra los parásitos pero también actúa en la patología intestinal, y regula la producción del factor de necrosis tumoral (TNF- α)^{9,28}. TNF- α es una citocina proinflamatoria que, a su vez, participa en la activación de otras citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6 e IL-8, a la vez que también es capaz de expresar iNOS²⁸.

Por otro lado, en la lámina propia, las células dendríticas migratorias CD103⁺ dependientes de Batf-3 producen IL-12, previniendo la activación de los linfocitos Th2, independientemente de la presentación del antígeno, aunque aún no se conoce la vía exacta⁹.

4.2.2.2 Inmunidad adquirida tipo TH2.

Esta respuesta se produce siempre en las infecciones secundarias y, a veces, también en infecciones primarias; aunque depende de la especie de nemátodo^{9,29}. Está relacionada con la expulsión del parásito y la resistencia a la infección, ya que es una respuesta que ha evolucionado para luchar contra los helmintos, a la vez que contiene el daño que inducen durante su migración y alimentación¹⁴.

Cuando un nematodo llega al intestino delgado su parte anterior penetra en la pared del intestino (figura 6), lo que provoca la ruptura de las células epiteliales que, como consecuencia, segregan alarminas (IL-25, IL-33 y linfopoyetina estromal tímica (TSLP)) las cuales son las encargadas de alertar al sistema inmune de infección^{14,18,30}. Estas alarminas, junto con los productos excretorios-secretorios (ESP) que segrega el parásito, provocan la activación y proliferación de las CD y las ILC2, que a su vez inducen el desarrollo de los linfocitos Th2^{14,31}. Los linfocitos Th2 son capaces de segregar las citoquinas Th2: IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 que, aunque cada una tenga una acción distinta, muchas veces son redundantes entre ellas^{18,31}. IL-4 e IL-13 inducen a las células B para que secreten anticuerpos IgE, que se entrecruzan con los basófilos y mastocitos para desencadenar la liberación de histamina a través de la desgranulación¹⁴. Además, la IL-5 activa los eosinófilos que promueven, de la misma manera, la desgranulación¹⁴.

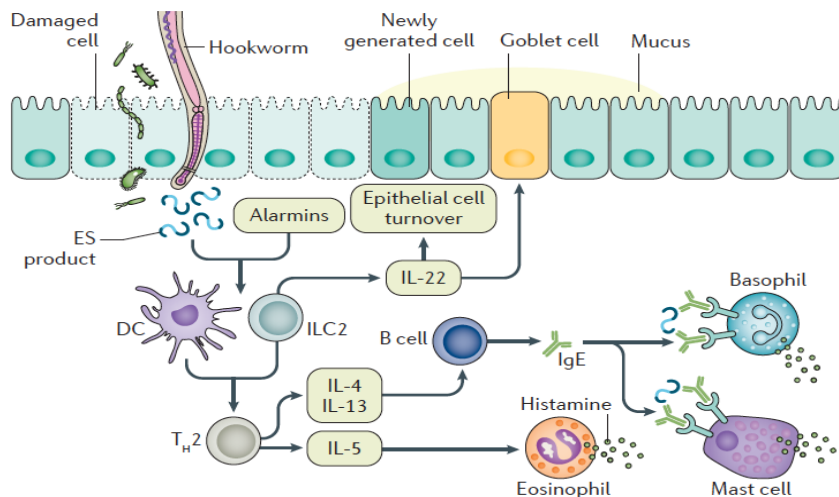


Figura 6. Mecanismos de inducción hacia la respuesta inmune Th2 en la fase temprana de la infección intestinal¹⁴.

Por otro lado, las citoquinas IL-13 e IL-22, segregadas por las ILC2, son capaces de mediar mecanismos fisiológicos relacionados con la barrera mucosa que ayudan a la expulsión del parásito. La IL-22 es una citocina de la familia IL-10, que desencadena el recambio de células epiteliales y aumenta la producción de moco por parte de las células caliciformes¹⁴. La IL-13 (figura 7) conduce a una hiperplasia de las células caliciformes e hiperplasia de las células del penacho, de manera que estos dos mecanismos aumentan la producción de moco y producen cambios en las propiedades de las mucinas (Muc2 y Muc5ac); los cuales son procesos que interfieren en la capacidad de los parásitos para asociarse con el epitelio intestinal, lo que promueve su expulsión³².

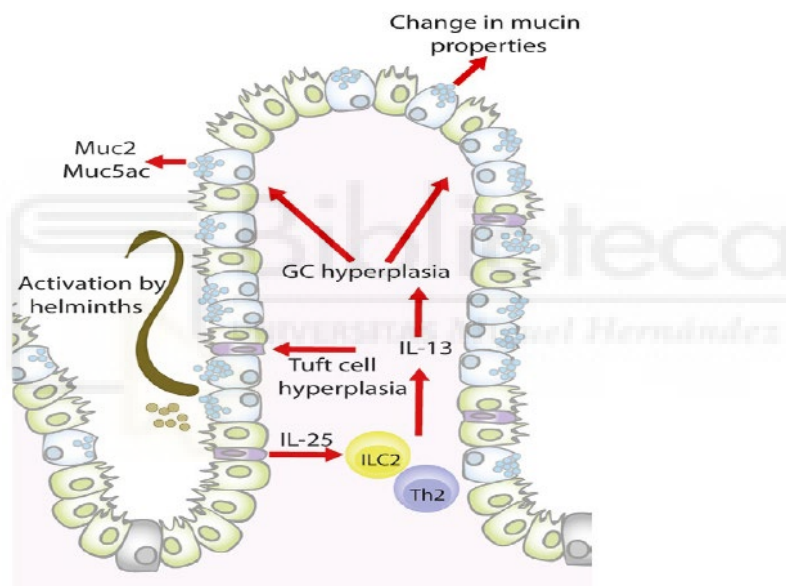


Figura 7. Alteración de la mucosa durante la infección por helmintos intestinales³².

4.2.2.3. Regulación TH1/TH2.

Una característica fundamental de las infecciones por nematodos es la capacidad de polarización hacia una respuesta Th2 y contrarregulación de la respuesta Th1³³.

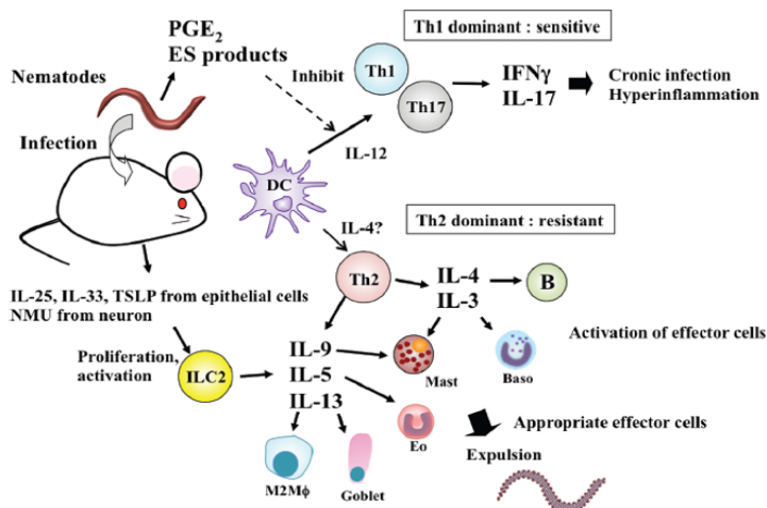


Figura 8. Contrarregulación de la respuesta Th1/Th2³¹.

Cuando el parásito llega al intestino delgado (figura 8), por un lado, es capaz de impedir la polarización hacia la respuesta Th1 ya que exhibe muy pocos receptores tipo toll (TLR) que inducen a las CD a producir IL-12 y, además, producen ESP que suprimen la producción de IL-12 que es la responsable de inhibir la respuesta inmune Th2; mientras que, por otro lado, es capaz de inducir la respuesta Th2 ya que estos ESP mejoran la producción de alarminas segregadas por parte de las células epiteliales dañadas, las cuales inducen la proliferación de citoquinas Th2 y el consiguiente desarrollo de la respuesta Th2³¹.

4.3. Regulación de la respuesta inmunológica del huésped por parte de los helmintos.

La coevolución durante milenios de los helmintos y los humanos ha dado como resultado, por un lado, el desarrollo de la respuesta protectora Th2 que limita la carga parasitaria a niveles manejables; mientras que, por otro lado, los helmintos han sido capaces de desarrollar respuestas reguladoras que protegen al huésped de una inmunopatología excesiva, a la vez que evita su expulsión por parte de los mecanismos efectores del huésped¹⁴. Entre los mecanismos reguladores más importantes, encontramos los que se detallan a continuación.

4.3.1 Inducción de la proliferación de linfocitos T reguladores (Treg).

Los linfocitos Treg son una subpoblación de linfocitos T inmunosupresores que juegan un papel clave en la formación de un ambiente de tolerancia inmunológica³⁴. Entre los diferentes tipos de linfocitos Treg, encontramos los siguientes:

1. Linfocitos Treg CD4+CD25+: inhiben las células efectoras por contacto directo o por producción de citocinas inmunosupresoras.
2. Linfocitos TR1: secretan grandes cantidades de IL-10.
3. Linfocitos TH3: producen factor de crecimiento transformante (TGF β).

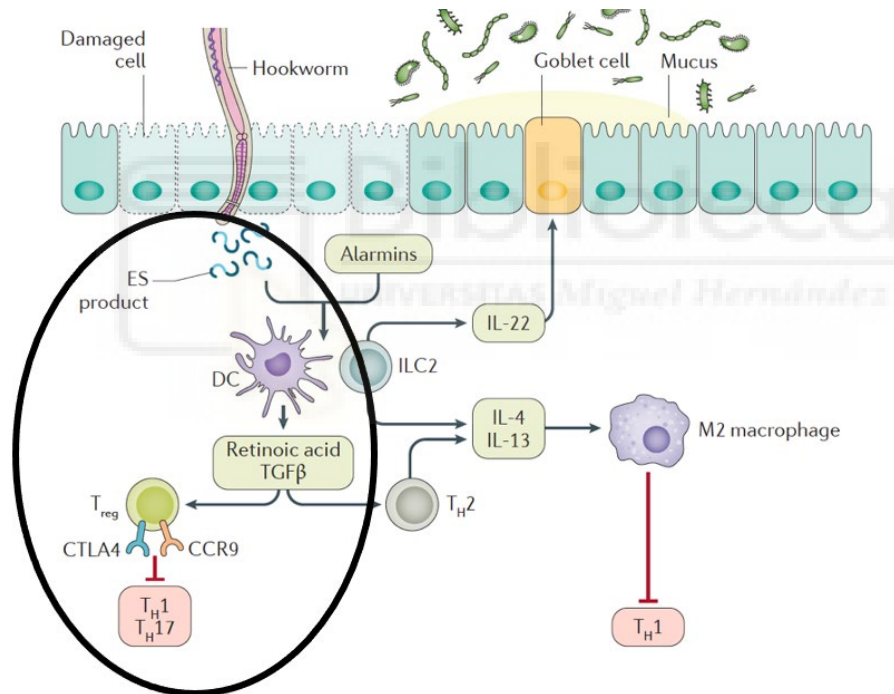


Figura 9. Ruta inmunológica para la producción de Treg¹⁴.

La generación de estos linfocitos Treg (figura 9) se produce como consecuencia de la expresión de niveles elevados de moléculas asociadas con la tolerancia, como son las enzimas de la ruta de producción de ácido retinoico, TGF β e IL-10, por parte de las CD^{33,35}. Los linfocitos Treg, a su vez, expresan marcadores de localización en la mucosa, como el receptor de quimiocinas C-C tipo 9 (CCR9) y Linfocitos T citotóxicos antigénicos (CTLA4), que previenen del daño mediado por la respuesta Th1¹⁴.

Por tanto, en una infección por nematodos, a su alrededor, encontramos un ambiente con ausencia de inflamación en el que predomina una regulación positiva de la citoquina IL-10 y TGF β , así como una expansión en el número de linfocitos Treg¹⁴. A su vez, IL-10 y TGF β favorecen una respuesta inmunitaria que involucra a las células Th2³⁴.

4.3.2 Modulación de la expresión de TLR.

El TLR desempeña un papel crucial en la regulación de la inflamación, el reconocimiento de patógenos, contribuye a la inflamación crónica y alteración de la homeostasis de la microflora intestinal. La activación de este receptor da como resultado la producción de citocinas proinflamatorias y los helmintos pueden tanto activar como limitar su expresión. Las proteasas de algunos helmintos son capaces de degradar el TLR3 de los endosomas en macrófagos evitando su activación. Los ESP de los parásitos pueden, a través de una vía de señalización dependiente de TLR2, aumentar la expresión del gen muc2, lo que da como resultado una sobreproducción de moco y, por lo tanto, mejora la integridad de la barrera mucosa³⁴.

4.3.3 Producción de cistatinas.

Las cistatinas son una superfamilia de proteínas que inhiben a cisteína proteinasas. Sus sustratos son las serinas proteasas endógenas de helmintos, particularmente la asparaginil endopeptidasa, las catepsinas L y S y la catepsina B. Interfieren en la presentación de antígenos a las células Th mediante la inhibición de las serinas proteasas en CD y macrófagos. La influencia de las cistatinas de nematodos en las células T CD4+ incluye la estimulación de la producción de la IL-10 antiinflamatoria³⁴.

4.3.4 Producción de glicoproteína ES-62

ES-62 es una glicoproteína oligomérica que tiene actividad aminopeptidasa. Durante la modificación postraduccional, se agrega un resto de fosforilcolina a la molécula ES-62, que determina en gran medida sus propiedades inmunomoduladoras. ES-62 actúa sobre las células efectoras a través de sus receptores TLR2 causando la maduración de las CD, que activan la diferenciación de las células Th2 y, a su vez, disminuye la producción de citocinas proinflamatorias en macrófagos y causa la inhibición de la división celular en los linfocitos B convencionales, al tiempo que estimula la proliferación de la subpoblación de linfocitos B1,

capaz de unirse a la fracción de fosforilcolina a través del receptor de linfocitos B, con producción simultánea de IL-10 en estas células³¹.

4.4. Aplicación terapéutica de la capacidad de regulación inmunológica.

Aunque la regulación inmune es una característica relacionada con la cronicidad de la infección, también podría llegar a ser ventajoso para el huésped, e incluso se podría aplicar en enfermedades que cursen con inflamación como es el caso de las EII^{31,33}.

La EII es un trastorno inflamatorio crónico que se produce como consecuencia de una respuesta inmune desregulada por parte de la mucosa contra las bacterias intestinales³³. Se puede clasificar en dos formas principales: colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC)^{33,34}. La CU generalmente involucra células Th2 y Th17, estas últimas conducen a inflamación lo que produce la ulceración superficial del colon^{33,34}. La EC se caracteriza por una inflamación impulsada por la respuesta Th1 que conduce a lesiones aisladas y puede involucrar todo el tracto gastrointestinal^{33,34}.

Además de para la EII, también hay intentos de usar esta invasión controlada de los parásitos en la terapia de enfermedades como diabetes tipo 1, esclerosis múltiple y enfermedades hepáticas autoinmunes³⁴. Los efectos terapéuticos antiinflamatorios producidos a partir de una infección por nematodos para tratar la EII se conocen desde hace muchos años en modelos animales y recientemente también en humanos^{33,34}. En humanos, el método que se utiliza actualmente es infectando a los pacientes con una pequeña cantidad de nematodos: por ejemplo, habido intentos de utilizar *Trichuris trichiura* para pacientes con CU resistente al tratamiento estándar, *Trichuris suis* en el tratamiento de otras enfermedades inmunomediadas como la rinitis alérgica, la alergia al maní, la esclerosis múltiple y el autismo; así como se ha intentado utilizar *Necator americanus* en el tratamiento del asma y la enfermedad celíaca^{33,34}. Estos experimentos hasta ahora parecen ser seguros, pero aún no han demostrado eficacia^{31,33}. Lo ideal sería poder utilizar ESP o proteínas recombinantes de parásitos, en lugar del propio parásito, evitando así el riesgo de patogenicidad^{31,34}.

5. DISCUSIÓN.

Ante una infección por helmintos intestinales, se pueden desarrollar varios tipos de respuesta inmune tanto innatos como adaptativos⁹. De la respuesta inmune innata se puede destacar el papel de las CD como potentes presentadoras de antígeno activando la respuesta inmune Th2 relacionada con la expulsión del parásito²⁷⁻²⁹. Sin embargo, el establecimiento crónico de la infección está asociado a una respuesta Th1 que aparece en infecciones primarias de huéspedes susceptibles⁹.

La inflamación continuada que produce la respuesta TH1 puede derivar en trastornos hepáticos, esplenomegalia e hipertensión portal, que puede provocar la muerte; mientras que en una infección con desarrollo Th2 estos síntomas se pueden evitar ya que la inflamación puede ser suprimida por IL-10 y TGF- β , aunque una respuesta Th2 excesiva también puede volverse patológica³⁶.

En la respuesta Th1, dependiendo de la especie de parásito, unas citoquinas cobran un papel más importante que otras. Por ejemplo, en infecciones por *Trichinella spiralis*, la IL-1 β es una citoquina proinflamatoria importante que está involucrada en acciones como generación de fiebre, activación de linfocitos y activación de células Th1 en el sitio de la infección^{37,38}. En la infección por este parásito, también hay que destacar el papel de la citoquina IL-18, que actúa como regulador negativo de la respuesta Th2, lo que promueve la supervivencia del parásito in vivo, de manera independiente a IFN- γ ³⁹; al igual que la IL-12 que también actúa como regulador negativo de la respuesta Th2 y promueve la supervivencia del parásito en ausencia de IFN- γ ⁹. Además, Helmbj H et al. demostraron que la administración exógena de IL-12 en este parásito suprimió la mastocitosis en el intestino, retrasó la expulsión del parásito y aumentó la carga parasitaria en la fase muscular³⁹.

Resaltar que también hay especies de nematodos en los que la respuesta ante una infección primaria se polariza a un tipo de respuesta Th2 predominante^{40,41}, acompañada de la activación de linfocitos Treg con función protectora⁴²⁻⁴⁵.

En cuanto a la respuesta Th2, cada interleucina está relacionada con un tipo de proceso específico³⁰, por ejemplo, se ha visto que la IL-33 está implicada en los procesos de reparación, ya que después de la administración de IL-33 se ha documentado una reparación acelerada

de las heridas⁴⁶; además de la evidencia emergente de IL-33 en la restauración epitelial y la cicatrización de la mucosa en el intestino⁴⁷. De hecho, se ha visto que esta IL se eleva poco tiempo después de la infección y que la administración de IL-33 recombinante es suficiente para acelerar la eliminación del parásito⁴⁸. Por lo tanto, IL-33 es crítica para la expulsión de gusanos, al mismo tiempo que minimiza el daño del huésped al comienzo de la infección⁴⁸.

Por otro lado, se ha estudiado el papel de la IL-25 en ratones infectados con diferentes parásitos y se ha observado que una deficiencia en IL-25 retrasa la expulsión de los parásitos⁴⁹; además, varios autores han demostrado que la administración de IL-25 es suficiente para propiciar la expulsión del parásito y su deficiencia impide la expulsión del mismo⁴⁹⁻⁵¹. Por lo tanto, estos estudios demuestran el potencial de la IL-25 en su papel tanto para proteger contra la infección como para propiciar la expulsión de los nematodos⁵². Además, se ha demostrado que la IL-25 es capaz de limitar la inflamación intestinal y el daño tisular en el colon⁵¹.

La contrarregulación de la respuesta Th1 y promoción de la respuesta Th2 fue descubierta por Massacand et al. que pudieron demostrar que la función principal de TSLP era suprimir la IL-12 que inhibe la respuesta Th2⁵³. Resaltar que su expresión en el intestino suprime la respuesta inflamatoria de tipo 1 y promueve la respuesta protectora de tipo 2 propiciando la resistencia a la infección^{54,55}. Mediante la activación de las CD, las TSLP son capaces de amplificar la respuesta Th2 al aumentar los efectos de la IL-13 en los macrófagos⁵⁶. También se ha demostrado su papel en la reparación de heridas⁵³.

También es destacable el papel de la IL-10 como citoquina Th2 necesaria para una respuesta inmune exitosa²⁸. La exposición inicial de los antígenos TSL-1 es capaz de activar las células T CD4+ y las CD, lo que conduce a una secreción de grandes cantidades de IL-10⁵⁷. Esta citoquina es capaz de suprimir los marcadores celulares, la proliferación y la presentación de antígenos por parte de las CD y la inhibición de la secreción de IL-12²⁸. Además, se ha visto que la ausencia de IL-10 provoca una alta susceptibilidad a la infección primaria, un retraso significativo en la expulsión y un aumento de la carga parasitaria⁵⁸. También se ha demostrado su importancia en infecciones persistentes en ratones, ya que la ausencia de IL-10 era mortal, lo que significa que, aunque los ratones no mostraron ningún síntoma evidente de enfermedad, no quiere decir que no estuviesen infectados⁵⁹.

Si hablamos de modulación inmunológica, depende de la especie de nematodo y su capacidad para provocar un tipo de respuesta u otra. Por ejemplo, se ha observado que la cistatina recombinante es capaz de interferir en la presentación de antígenos, inhibiendo la catepsina lisosomal L y la catepsina B, lo que se relaciona con la estimulación de la producción de IL-10³⁴; mientras que, por otro lado, las cistatinas promueven la diferenciación de células Th1 con inflamación posterior debido a la afinidad por la catepsina B junto con una estimulación simultánea de la producción de IL-12⁶⁰.

Para finalizar, en la terapia helmíntica como método no convencional para el tratamiento de la EII, es de importancia resaltar que ninguna infección parasitaria llega a ser del todo beneficiosa para el huésped ya que puede reducir la resistencia contra otras infecciones o incluso exacerbar la enfermedad inflamatoria⁶¹, por ejemplo, alta dosis de *Necator americanus* o *Trichuris trichiura* pueden conducir a una condición de disentería, desnutrición y anemia, así como disminución de la función cognitiva y desarrollo retardado en niños⁶²⁻⁶⁴. Además, se ha demostrado que el bloqueo por parte de los nemátodos de la respuesta inflamatoria Th1 puede aumentar la susceptibilidad del huésped a infecciones gastrointestinales producidas por bacterias patógenas^{65,66}, tuberculosis⁶⁷ y la infección por *plasmodium*⁶⁸. También hay que tener en cuenta que la eficacia supresora de los componentes de los nemátodos puede ser diferente dependiendo de la etiología o forma de EII que presente el paciente³³.

Aunque las evidencias existentes hasta la fecha sobre el beneficio que pueden tener las sustancias inmunomoduladoras derivadas de nemátodos en el tratamiento de la EII es limitada, se puede esperar que, en un futuro próximo, las proteínas parasitarias recombinantes puedan desempeñar un papel importante en el tratamiento de pacientes con EII³⁴.

6. CONCLUSIONES.

Tras la realización de esta revisión sistemática se han podido establecer, de acuerdo con los objetivos fijados, las siguientes conclusiones:

- La respuesta Th1 está relacionada con el desarrollo de la enfermedad y la inflamación.
- En la respuesta Th1 se liberan las citoquinas IL-12 e INF- γ , que desencadenan la liberación de citoquinas proinflamatorias, así como contrarregulan la polarización hacia la respuesta Th2.
- La cronicidad a la infección se relaciona tanto con la Th1 como con la respuesta Th2 que involucra a las células Treg, uno de los mecanismos clave que han sido capaces de desarrollar los parásitos para modular la respuesta inmunológica.
- Las alarminas, IL-25, IL-33 y TSLP, implicadas en la respuesta Th2 son factores clave para la correcta expulsión del parásito y la reparación de los tejidos.
- Los parásitos, a través de mecanismos como la liberación de ESP, son capaces de contrarregular la respuesta Th1 y polarizarla hacia una respuesta Th2, aunque depende de la especie.
- Los ESP, así como las proteínas recombinantes de parásitos, pueden ser una vía farmacológica muy interesante para el tratamiento de las EII.

7. REFERENCIAS.

1. Gazzinelli-Guimaraes PH, Nutman TB. Helminth parasites and immune regulation [version 1; peer review: 2 approved]. Vol. 7, F1000Research. F1000 Research Ltd; 2018.
2. Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM, King CH, Pearce EJ, Jacobson J. Helminth infections: The great neglected tropical diseases. Vol. 118, Journal of Clinical Investigation. 2008. p. 1311–21.
3. Hotez PJ, Alvarado M, Basáñez MG, Bolliger I, Bourne R, Boussinesq M, et al. The Global Burden of Disease Study 2010: Interpretation and Implications for the Neglected Tropical Diseases. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2014;8(7).
4. Pullan RL, Smith JL, Jasrasaria R, Brooker SJ. Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010. Parasites and Vectors. 2014 Jan 21;7(1).
5. Parasitohg/ Today ; I, Lillehqj HS. I 1 Does Helminth Infection Affect Mental Processing and Educational Achievement? Vol. 10, Prowse, S.J. and Pallister, J. 0989) Avian Pathol. 1994.
6. Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger SM, Loukas A, Diemert D, et al. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet. 2006 May 6; 367 (9521):1521-32.
7. Hotez PJ, Kamath A. Neglected tropical diseases in sub-Saharan Africa: Review of their prevalence, distribution, and disease burden. Vol. 3, PLoS Neglected Tropical Diseases. 2009.
8. Roeber F, Jex AR, Gasser RB. Impact of gastrointestinal parasitic nematodes of sheep, and the role of advanced molecular tools for exploring epidemiology and drug resistance - An Australian perspective. Vol. 6, Parasites and Vectors. 2013.
9. Cortés A, Muñoz-Antoli C, Esteban JG, Toledo R. Th2 and Th1 Responses: Clear and Hidden Sides of Immunity Against Intestinal Helminths. Vol. 33, Trends in Parasitology. Elsevier Ltd; 2017. p. 678–93.
10. James CE, Hudson AL, Davey MW. Drug resistance mechanisms in helminths: is it survival of the fittest? Vol. 25, Trends in Parasitology. 2009. p. 328–35.
11. Vercruysse J, Knox DP, Schettters TPM, Willadsen P. Veterinary parasitic vaccines: Pitfalls and future directions. Vol. 20, Trends in Parasitology. 2004. p. 488–92.

12. Harris NL. Advances in helminth immunology: Optimism for future vaccine design? Vol. 27, Trends in Parasitology. 2011. p. 288–93.
13. De Silva NR, Brooker S, Hotez PJ, Montresor A, Engels D, Savioli L. Soil-transmitted helminth infections: updating the global picture [Internet]. Available from: <http://parasites.trends.com>.
14. Loukas A, Hotez PJ, Diemert D, Yazdanbakhsh M, McCarthy JS, Correa-Oliveira R, et al. Hookworm infection. Nature Reviews Disease Primers. 2016 Dec 8;2.
15. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Trichuris dysentery syndrome: a common cause of chronic iron deficiency anemia in adults in an endemic area (with videos). Gastrointestinal Endoscopy. 2010 Jan;71(1):200–4.
16. Yetim I, Ozkan OV, Semerci E, Abanoz R. Rare cause of intestinal obstruction, Ascaris lumbricoides infestation: Two case reports. Cases Journal. 2009 Jun;2(6).
17. Knopp S, Steinmann P, Keiser J, Utzinger J. Nematode infections: soil-transmitted helminths and trichinella. Infect Dis Clin North Am. 2012 Jun;26(2):341-58.
18. Sorobetea D, Svensson-Frej M, Grecis R. Immunity to gastrointestinal nematode infections. Vol. 11, Mucosal Immunology. Nature Publishing Group; 2018. p. 304–15.
19. Asher I, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys [Internet]. Vol. 368, www.thelancet.com. 2006. Available from: www.thelancet.com.
20. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012;142(1).
21. Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, Bentham J, di Cesare M, Danaei G, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. The Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1513–30.
22. Hotez P, Aksoy S. PLOS Neglected Tropical Diseases: Ten years of progress in neglected tropical disease control and elimination ... More or less. Vol. 11, PLoS Neglected Tropical Diseases. Public Library of Science; 2017.

23. Kondrashova A, Seiskari T, Ilonen J, Knip M, Hyöty H. The “Hygiene hypothesis” and the sharp gradient in the incidence of autoimmune and allergic diseases between Russian Karelia and Finland. *APMIS*. 2013 Jun;121(6):478–93.
24. Ramanan D, Bowcutt R, Lee SC, Tang MS, Kurtz ZD, Ding Y, et al. Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity. *Science* (1979). 2016 Apr 29;352(6285):608–12.
25. Broadhurst MJ, Leung JM, Kashyap V, McCune JM, Mahadevan U, McKerrow JH, Loke P. IL-22+ CD4+ T cells are associated with therapeutic trichuris trichiura infection in an ulcerative colitis patient. *Sci Transl Med*. 2010 Dec 1;2(60):60ra88.
26. Garg SK, Croft AM, Bager P. Helminth therapy (worms) for induction of remission in inflammatory bowel disease. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2014.
27. Else KJ, Keiser J, Holland C v., Grencis RK, Sattelle DB, Fujiwara RT, et al. Whipworm and roundworm infections. Vol. 6, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Research; 2020.
28. Muñoz-Carrillo JL, Muñoz-López JL, Muñoz-Escobedo JJ, Maldonado-Tapia C, Gutiérrez-Coronado O, Contreras-Cordero JF, et al. Therapeutic effects of resiniferatoxin related with immunological responses for intestinal inflammation in trichinellosis. Vol. 55, *Korean Journal of Parasitology*. Korean Journal of Parasitology; 2017. p. 587–99.
29. Maizels RM, Hewitson JP, Murray J, Harcus YM, Dayer B, Filbey KJ, et al. Immune modulation and modulators in *Heligmosomoides polygyrus* infection. *Experimental Parasitology*. 2012 Sep;132(1):76–89.
30. Allen JE, Sutherland TE. Host protective roles of type 2 immunity: Parasite killing and tissue repair, flip sides of the same coin. Vol. 26, *Seminars in Immunology*. Academic Press; 2014. p. 329–40.
31. Yasuda K, Nakanishi K. Host responses to intestinal nematodes. *International Immunology*. 2018 Mar 1;30(3):93–102.
32. Sharpe C, Thornton DJ, Grencis RK. A sticky end for gastrointestinal helminths; the role of the mucus barrier. Vol. 40, *Parasite Immunology*. Blackwell Publishing Ltd; 2018.
33. Whelan RAK, Hartmann S, Rausch S. Nematode modulation of inflammatory bowel disease. Vol. 249, *Protoplasma*. Springer-Verlag Wien; 2012. p. 871–86.

34. Szkudłapski D, Łabuzek K, Pokora Z, Smyła N, Gonciarz M, Mularczyk A, et al. The emerging role of helminths in treatment of the inflammatory bowel disorders. *J Physiol Pharmacol*. 2014 Dec;65(6): 741-51.
35. Reynolds LA, Filbey KJ, Maizels RM. Immunity to the model intestinal helminth parasite *Heligmosomoides polygyrus*. Vol. 34, *Seminars in Immunopathology*. 2012. p. 829–46.
36. Finlay Kevin P Walsh Kingston H G Mills CM, Conor Finlay address M, Walsh KP, G Mills KH, Mills K. Induction of regulatory cells by helminth parasites: exploitation for the treatment of inflammatory diseases. 2014.
37. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. Vol. 27, *Annual Review of Immunology*. 2009. p. 519–50.
38. Garib FY, Rizopulu AP, Kuchmiy AA, Garib VF. Inactivation of inflammasomes by pathogens regulates inflammation. Vol. 81, *Biochemistry (Moscow)*. Maik Nauka Publishing / Springer SBM; 2016. p. 1326–39.
39. Helmbj H, Grecnis RK. IFN- γ -Independent Effects of IL-12 During Intestinal Nematode Infection. *The Journal of Immunology*. 2003 Oct 1;171(7):3691–6.
40. Wahid FN, Behnke JM, Grecnis RK, Else KJ, Ben-Smith AW. Immunological relationships during primary infection with *Heligmosomoides polygyrus* : Th2 cytokines and primary response phenotype. *Parasitology* [Internet]. 1994 May 6 [cited 2022 May 20];108(4):461–71. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0031182000076022/type/journal_article.
41. Mohrs K, Harris DP, Lund FE, Mohrs M. Systemic Dissemination and Persistence of Th2 and Type 2 Cells in Response to Infection with a Strictly Enteric Nematode Parasite. *The Journal of Immunology*. 2005 Oct 15;175(8):5306–13.
42. Metwali A, Setiawan T, Blum AM, Urban J, Elliott DE, Hang L, et al. Induction of CD8+ regulatory T cells in the intestine by *Heligmosomoides polygyrus* infection. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2006;291(2).
43. Finney CAM, Taylor MD, Wilson MS, Maizels RM. Expansion and activation of CD4+CD25+ regulatory T cells in *Heligmosomoides polygyrus* infection. *European Journal of Immunology*. 2007 Jul;37(7):1874–86.

44. Setiawan T, Metwali A, Blum AM, Ince MN, Urban JF, Elliott DE, et al. Heligmosomoides polygyrus promotes regulatory T-cell cytokine production in the murine normal distal intestine. *Infection and Immunity*. 2007 Sep;75(9):4655–63.
45. Rausch S, Held J, Stange J, Lendner M, Hepworth MR, Klotz C, et al. A matter of timing: Early, not chronic phase intestinal nematode infection restrains control of a concurrent enteric protozoan infection. *European Journal of Immunology*. 2010 Oct;40(10):2804–15.
46. Yin H, Li X, Hu S, Liu T, Yuan B, Gu H, et al. IL-33 accelerates cutaneous wound healing involved in upregulation of alternatively activated macrophages. *Molecular Immunology*. 2013 Dec 31;56(4):347–53.
47. Lopetuso LR, Scaldaferrri F, Pizarro TT. Emerging role of the interleukin (IL)-33/ST2 axis in gut mucosal wound healing and fibrosis. Vol. 5, *Fibrogenesis and Tissue Repair*. 2012.
48. Hung LY, Lewkowich IP, Dawson LA, Downey J, Yang Y, Smith DE, et al. IL-33 drives biphasic IL-13 production for noncanonical Type 2 immunity against hookworms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jan 2;110(1):282–7.
49. Fallon PG, Ballantyne SJ, Mangan NE, Barlow JL, Dasvarma A, Hewett DR, et al. Identification of an interleukin (IL)-25-dependent cell population that provides IL-4, IL-5, and IL-13 at the onset of helminth expulsion. *Journal of Experimental Medicine*. 2006 Apr 17;203(4):1105–16.
50. Price AE, Liang HE, Sullivan BM, Reinhardt RL, Eislely CJ, Erle DJ, et al. Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 22;107(25):11489–94.
51. Owyang AM, Zaph C, Wilson EH, Guild KJ, McClanahan T, Miller HRP, et al. Interleukin 25 regulates type 2 cytokine-dependent immunity and limits chronic inflammation in the gastrointestinal tract. *Journal of Experimental Medicine*. 2006 Apr 17;203(4):843–9.
52. Angkasekwinai P, Srimanote P, Wang YH, Pootong A, Sakolvaree Y, Pattanapanyasat K, et al. Interleukin-25 (IL-25) Promotes Efficient Protective Immunity against *Trichinella spiralis* Infection by Enhancing the Antigen-Specific IL-9 response. *Infection and Immunity*. 2013;81(10):3731–41.
53. Massacand JC, Stettler RC, Meier R, Humphreys NE, Grecis RK, Marsland BJ, et al. Helminth products bypass the need for TSLP in Th2 immune responses by directly

modulating dendritic cell function [Internet]. Available from: www.pnas.org/cgi/content/full/.

54. Ziegler SF, Artis D. Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. Vol. 11, Nature Immunology. 2010. p. 289–93.
55. Taylor BC, Zaph C, Troy AE, Du Y, Guild KJ, Comeau MR, et al. TSLP regulates intestinal immunity and inflammation in mouse models of helminth infection and colitis. Journal of Experimental Medicine. 2009 Mar 16;206(3):655–67.
56. Han H, Headley MB, Xu W, Comeau MR, Zhou B, Ziegler SF. Thymic Stromal Lymphopoietin Amplifies the Differentiation of Alternatively Activated Macrophages. The Journal of Immunology. 2013 Feb 1;190(3):904–12.
57. Sofronic-Milosavljevic L, Radovic I, Ilic N, Majstorovic I, Cvetkovic J, Gruden-Movsesijan A. Application of dendritic cells stimulated with *Trichinella spiralis* excretory-secretory antigens alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis. Medical Microbiology and Immunology. 2013 Jun;202(3):239–49.
58. Helmby H, Grecnis RK. Contrasting roles for IL-10 in protective immunity to different life cycle stages of intestinal nematode parasites. European Journal of Immunology. 2003 Sep 1;33(9):2382–90.
59. Schopf LR, Hoffmann KF, Cheever AW, Urban JF, Wynn TA. IL-10 Is Critical for Host Resistance and Survival During Gastrointestinal Helminth Infection. The Journal of Immunology. 2002 Mar 1;168(5):2383–92.
60. Hartmann S, Lucius R. Modulation of host immune responses by nematode cystatins. In: International Journal for Parasitology. Elsevier Ltd; 2003. p. 1291–302.
61. McKay DM. Not all parasites are protective. Vol. 37, Parasite Immunology. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 324–32.
62. Bager P, Kapel C, Roepstorff A, Thamsborg S, Arved J, Rønborg S, et al. Symptoms after ingestion of pig whipworm *Trichuris suis* eggs in a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. PLoS ONE. 2011;6(8).
63. 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 [8]. Vol. 55, Gut. 2006. p. 136–7.

64. Stephenson LS, Latham MC, Ottesen EA. Malnutrition and parasitic helminth infections. Vol. 121, Parasitology. Cambridge University Press; 2000.
65. Chen CC, Louie S, McCormick B, Walker WA, Shi HN. Concurrent infection with an intestinal helminth parasite impairs host resistance to enteric *Citrobacter rodentium* and enhances *Citrobacter*-induced colitis in mice. *Infection and Immunity*. 2005 Sep;73(9):5468–81.
66. Chen CC, Louie S, McCormick BA, Allan Walker W, Shi HN. Helminth-Primed Dendritic Cells Alter the Host Response to Enteric Bacterial Infection 1. Vol. 176, *J Immunol*. 2006.
67. Potian JA, Rafi W, Bhatt K, McBride A, Gause WC, Salgame P. Preexisting helminth infection induces inhibition of innate pulmonary anti-tuberculosis defense by engaging the IL-4 receptor pathway. *Journal of Experimental Medicine*. 2011 Aug 29;208(9):1863–74.
68. Tetsutani K, Ishiwata K, Ishida H, Tu L, Torii M, Hamano S, et al. Concurrent infection with *Heligmosomoides polygyrus* suppresses anti-*Plasmodium yoelii* protection partially by induction of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg in mice. *European Journal of Immunology*. 2009 Oct;39(10):2822–30.

