

Gerardo Manuel Corral Ruiz y Luvia Enid Sánchez Torres

Los helmintos

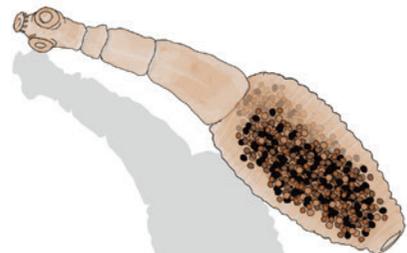
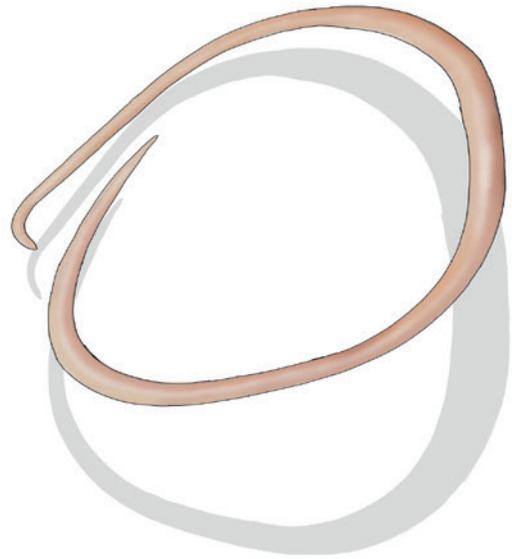
En nuestro cuerpo albergamos diferentes clases de micro y macroorganismos. El funcionamiento correcto del sistema inmunológico depende de las interacciones que establecemos con ellos, a tal grado que, de no ser las adecuadas, pueden favorecer el establecimiento de ciertas enfermedades, sobre todo aquellas que tienen un componente inflamatorio. ¿Podemos aprovechar estas interacciones como estrategias terapéuticas?

Desde sus orígenes, hace más de 200 000 años, la especie humana ha estado expuesta a una gran cantidad de micro y macroorganismos muy diversos. Una evidencia fósil de ello es que en coprolitos o albergados en ancestros que datan del Neolítico se han encontrado diferentes helmintos, los cuales son gusanos parásitos de cuerpo alargado con un tamaño variable que oscila entre milímetros hasta metros. En la actualidad, se estima que aproximadamente 2 000 millones de personas (alrededor de 30% de la población mundial) están infectadas por al menos una especie de helmintos. Dentro de esta clase de parásitos se encuentran dos *phyla*: los platelmintos o gusanos planos y los nematodos o gusanos redondos, ambos de relevancia médica. Ejemplos de platelmintos son *Taenia solium* y *T. saginata* (solitaria), *Echinococcus granulosus* y *E. multilocularis*; de los nematodos, *Enterobius vermicularis* (oxiuro), *Trichuris trichiura* (tricocéfalo), *Ascaris lumbricoides* (gusano redondo grande), *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale* (uncinarias), y *Strongyloides stercoralis*.

Una característica importante y distintiva de estos organismos es su alta versatilidad biológica, puesta de manifiesto en el amplio rango de hospederos en los que pueden establecerse. Asimismo, la complejidad de interacciones que entablan se incrementa si se consideran las distintas fases biológicas que transcurren: huevos, fases larvianas o parásitos adultos, las cuales se pueden presentar en un solo hospedero y en una determinada localización, ya que son capaces alojarse en órganos tan diversos como el cerebro, pulmones, ganglios linfáticos, intestino delgado, colon, etcétera.

■ Generalidades de la infección

■ Las infecciones por helmintos suelen ser asintomáticas y permanecer por periodos prolongados dentro del hospedero, hasta que se convierten en infecciones cró-



nicas que llegan a mantenerse durante décadas. Esta característica permite a los parásitos tener asegurada una fuente de alimentación y, en ciertos casos, poder reproducirse dentro del organismo para garantizar su supervivencia. A su vez, el establecimiento de la infección está determinado por la manera en la que se desenvuelve la interacción entre el parásito con su hospedero: para ello, hay un intercambio constante de información a través de una plétora de moléculas con diversas actividades biológicas. Si bien esta interacción bilateral es de suma importancia, se debe considerar también la comunicación entre el parásito y la **microbiota** del hospedero, lo cual constituye un elemento biológico que está presente durante todo el periodo que abarque la infección y que, sin duda alguna, es crucial para que estas tres entidades encuentren un estado de equilibrio dinámico que promueva un ambiente idóneo para todas.

Sobre todo en el tracto gastrointestinal, el ser humano alberga una compleja comunidad microbiana constituida por bacterias, virus, hongos y protozoarios, denominada microbiota. Estos organismos, en conjunto, son necesarios por su importante influencia en el desarrollo del sistema inmunológico del hospedero. Un ejemplo es el de las bacterias: se estima que en un humano adulto sano, tan sólo el intestino está colonizado por alrededor de 1 000 distintas especies bacterianas, lo que implica, en su conjunto, la presencia de 100 veces más genes que los que se encuentran codificados en el genoma humano. A pesar de ello, es claro que cada individuo y su microbiota se asocian de una manera en que ambas partes se ven beneficiadas; no obstante, los cambios en esa interacción pueden llevar a un proceso de **disbiosis**, capaz de originar algunos padecimientos que afectan la calidad de vida de las personas.

Desde la ciencia se han planteado teorías para explicar la necesidad de esta comunicación multidireccional (humano-helminthos-microbiota) y la importancia de estas interacciones para mantener un estado de salud adecuado. La primera de ellas es la teoría de la higiene, postulada por David Strachan en 1989; la segunda es la teoría de los “viejos amigos”, publicada en 2004 por Graham W. Rook. Ambas, más que contraponerse, se complementan.

Microbiota

Conjunto de todos los diferentes microorganismos que habitan en el cuerpo humano.

Citocinas

Proteínas producidas por células que pertenecen o no al sistema inmunológico, y que permiten la comunicación entre ellas.

Disbiosis

Desequilibrio de la microbiota causado por cambios en su cantidad y composición.

Teoría de la higiene

En el trabajo que publicó Strachan, tras haber estudiado a una población de 17 414 personas en Inglaterra, concluye que hay una menor probabilidad de presentar rinitis alérgica cuando se tiene una mayor cantidad de hermanos. Sus argumentos fueron que, al tener un contacto estrecho y “menos higiénico” entre hermanos durante la infancia, se favorece el intercambio de agentes infecciosos y se previene el desarrollo de enfermedades alérgicas.

Entre los mecanismos propuestos en ese momento para dar una explicación, está el hecho de que muchas infecciones favorecen una respuesta inmunológica de tipo 1, que implica la producción de **citocinas** que activan a las células inflamatorias, y esto evita la inducción de una respuesta inmunológica de tipo 2, relacionada con la producción de las citocinas necesarias para que se generen anticuerpos IgE, asociados directamente con las reacciones alérgicas.

Teoría de los “viejos amigos”

Por otra parte, Rook postula que el desarrollo de un estilo de vida modernizado modificó el tipo y número de microorganismos a los que el ser humano está expuesto en su vida cotidiana, y esto ha originado un incremento paulatino en la prevalencia de padecimientos asociados con diversos procesos de inflamación, como las alergias y enfermedades autoinmunes. Esta hipótesis se apoya en el concepto de las transiciones epidemiológicas, las cuales establecen que el cambio de periodo histórico causó que se alterara el proceso coevolutivo entre los seres humanos y otros organismos, principalmente con los helmintos.

Durante el Paleolítico, los primeros humanos estaban expuestos a una gran diversidad de organismos relacionados con su actividad como cazadores y recolectores. El cambio en los hábitos de vida de nuestra especie, que incluyó la domesticación de animales y el establecimiento de grupos sociales con una mayor cantidad de individuos, permitió que se diera un mayor contacto que posibilitaba la transmisión de organismos entre ellos. Otro aspecto que debemos considerar radica en que se facilitó la transmisión oral-fecal de organismos debido al desarrollo



de asentamientos con escasas condiciones higiénicas, lo que permitió que en los ciclos de vida de los helmintos participara el ser humano de una manera más importante.

Por último, desde los inicios del siglo XIX se presenta la segunda transición epidemiológica, que continúa hasta la actualidad. El desarrollo urbano, la inocuidad alimentaria y muchos avances importantes en el ámbito de la salud pública modificaron nuevamente el tipo de organismos a los que nos exponemos. Por otra parte, la producción de antibióticos, antihelmínticos y vacunas hizo que se perdiera el contacto con esos “viejos amigos”, lo que favoreció el aumento de las enfermedades inflamatorias crónicas y la introducción de nuevas infecciones, denominadas enfermedades infecciosas multitudinarias (*crowd infections*).

A la par de lo anterior, la ciencia puso de manifiesto la existencia de diferentes células del sistema inmunológico con funciones moduladoras, como los linfocitos T reguladores, que están entre las res-

ponsables de inducir una respuesta antiinflamatoria. Al explicar su participación durante las infecciones helmínticas fue posible replantear la base inmunológica de los hallazgos de Strachan, que se ampliaron e incluyeron la importante función reguladora de estas células y las citocinas que producen. Así, la inducción de una respuesta inmunológica de tipo reguladora, caracterizada por la producción de la interleucina 10 (IL-10), la cual es una proteína que reduce la inflamación, permite explicar la capacidad de modular los procesos inflamatorios dañinos que se desarrollan en las alergias e incluso en las enfermedades autoinmunes. Además, hay que considerar que algunos helmintos producen moléculas bioactivas similares a las citocinas reguladoras, como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), que aumentan su capacidad antiinflamatoria.

Entre los varios aportes de esta segunda hipótesis se encuentra también la ampliación y catalogación de los organismos que están involucrados en estos procesos de modulación inmunológica, con lo cual

se determinó que las bacterias que conforman la microbiota —y no sólo los helmintos— participan activamente. En otras palabras, estos “viejos amigos”, cuando están presentes en el cuerpo humano, inducen un estado de tolerancia inmunológica, lo que les asegura su permanencia en el hospedero y, de manera colateral, evita el desarrollo de enfermedades inflamatorias. Queda claro que, aunque practiquemos de manera excesiva ciertos hábitos higiénicos, no disminuirá la cantidad de microorganismos a los que estamos expuestos; es decir, el tipo de organismos a los que nos exponemos se relaciona con la presencia o ausencia de las enfermedades inflamatorias.

Secretoma
Conjunto de proteínas expresadas y liberadas por un organismo.

MicroARN
Cadenas cortas de ARN capaces de regular la expresión de genes.

■ ■ ■ **¿Terapia helmíntica?**

Con base en las interacciones que explica esta última teoría, se propuso usar a los helmintos con un enfoque terapéutico, lo que dio pie a la denominada terapia helmíntica. En un inicio, la estrategia consistió en administrar helmintos a pacientes con

desórdenes inflamatorios. Aunque se estima que, a la fecha, entre 6 000 y 7 000 personas en el mundo han aceptado esta terapia, los resultados no han sido contundentes, ya que en algunos ensayos clínicos se ha visto una mejoría, mientras que en otros estudios no se ha logrado el efecto deseado. Por otra parte, un segundo enfoque consiste en estudiar las moléculas bioactivas que los helmintos producen y secretan, denominadas en su conjunto **secretoma**. Actualmente se han identificado y caracterizado varias de estas moléculas, las cuales han demostrado tener una actividad reguladora de la respuesta inflamatoria en modelos animales. Entre las moléculas de interés también se encuentran algunos **microARN** presentes en microvesículas liberadas por estos parásitos. No obstante, hasta el momento esta estrategia terapéutica no se ha probado en humanos.

Por otro lado, cabe considerar que hay una relación favorable entre tener una microbiota diversa y un mejor pronóstico de nuestro estado de salud, y que la comunicación entre los helmintos y la microbiota favorece una mayor diversidad de esta última.



Una estrategia innovadora es combinar ambos enfoques teóricos con la intención de obtener sus múltiples beneficios, para lo cual se han transformado bacterias utilizadas como probióticos con la finalidad de que produzcan y liberen las moléculas con actividad antiinflamatoria que se han identificado en los helmintos.

Asimismo, se ha propuesto la posibilidad de que las infecciones con helmintos puedan modificar el curso de la infección por SARS-CoV-2. Dado que la covid-19 se ha asociado a una respuesta inflamatoria exacerbada, se ha planteado que ésta pueda ser de menor magnitud y mejor pronóstico en las personas con infecciones helmínticas. Sin embargo, los estudios publicados a la fecha no permiten tener aún una conclusión contundente. Lo que sí es claro es que la producción y secreción de moléculas inmunorreguladoras por parte de los helmintos es producto de la coevolución con la especie humana, por lo que su aprovechamiento y utilización es un camino que puede ser transitado.

Gerardo Manuel Corral Ruiz

Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional.
gcorral@outlook.com

Luvia Enid Sánchez Torres

Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional.
luriasanchez@hotmail.com

Referencias recomendadas

- Corral-Ruiz, G. M. y L. E. Sánchez-Torres (2022). "Relevance of Helminth-Microbiota interplay in the host immune response", *Cell Immunol.*, 374: 104499. Disponible en: <doi.org/10.1016/j.cellimm.2022.104499>, consultado el 20 de julio de 2023.
- Fonte Galindo, F. et al. (2016), "Helmintosis y autoinmunidad", *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 32:455-469.
- Gazzinelli-Guimaraes, P. H. y T. B. Nutman (2018), "Helminth parasites and immune regulation [version 1; peer review: 2 approved]", F1000Research, 7:1685. Disponible en: <doi.org/10.12688/f1000research.15596.1>, consultado el 20 de julio de 2023.
- Rook, G. W. (2010), "99th Dahlem Conference on Infection, Inflammation and Chronic Inflammatory Disorders: Darwinian medicine and the 'hygiene' or 'old friends' hypothesis", *Clinical and Experimental Immunology*, 160:70-79.
- Strachan, D. P. (1989), "Hay fever, hygiene, and household size", *The BMJ*, 299:1259-1260.

