



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Inmunomodulación de *Trichinella spiralis* durante el  
asentamiento intestinal**

Autor: Andrea García Fernández

Fecha: Julio 2020

Tutor: Juan José García Rodríguez

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b> .....	3
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	4
2.1 Antecedentes .....	4
2.2 Epidemiología .....	4
2.3 Síntomas .....	5
2.4 Diagnóstico .....	5
2.5 Tratamiento y profilaxis .....	6
2.6 Morfología de la <i>Trichinella spiralis</i> .....	7
2.7 Ciclo biológico de la <i>Trichinella spiralis</i> .....	7
2.8 Invasión intestinal de la <i>Trichinella</i> : asentamiento intestinal .....	8
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	9
<b>4. MÉTODOS</b> .....	9
<b>5. DISCUSIÓN Y RESULTADOS</b> .....	9
5.1 Sistema inmune contra nematodos intestinales .....	9
5.2 Evasión del sistema inmune por la <i>Trichinella Spiralis</i> .....	12
5.3 Enfermedades autoinmunes .....	15
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	16
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	17

## 1. RESUMEN

La triquinelosis es una enfermedad zoonótica causada por el nematodo *Trichinella spiralis*, es de distribución universal y se produce por la ingestión de carne contaminada con larvas de este parásito. Es un helminto particular ya que todas las fases de su ciclo biológico ocurren en el mismo hospedador. La respuesta inmune del hombre infectado por helmintos está mediada por la respuesta Th2, pero la *Trichinella* también destaca en este aspecto puesto que provoca una mezcla de Th1/Th2, predominando inicialmente el tipo Th1, para posteriormente virar hacia la Th2. La revisión bibliográfica realizada pone de manifiesto cómo la *Trichinella spiralis* es capaz de modular esta respuesta inmune para la supervivencia en el hospedador. Comienza por el daño en las células epiteliales del intestino del hombre produciéndose la respuesta Th1 con las citoquinas correspondientes, los procesos inflamatorios y la permeabilidad vascular. Cuando la *Trichinella* es adulta, los antígenos producidos serán reconocidos por las células dendríticas y dará lugar al viraje hacia la respuesta Th2, con secreción de citoquinas relacionadas a este tipo, además de la participación de mastocitos y eosinófilos, provocando cambios en la integridad intestinal y por último conseguir la expulsión del parásito. Gracias a esta modulación, puede ser interesante su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes mediadas por respuesta Th1.

### Abstract

Trichinellosis is a zoonotic disease caused by the nematode *Trichinella spiralis*, it is of universal distribution and it is produced by the ingestion of meat contaminated with larvae of this parasite. It is a particular helminth because all phases of its biological cycle happen in the same host. The immune response of the man infected by helminths is mediated by the Th2 response, but *Trichinella* also stands out in this regard because it causes a mixture of Th1/Th2, with the Th1 type predominant, to later turn to Th2. The bibliographic review carried out shows how *Trichinella spiralis* is able of modulating this immune response for survival in the host. It begins with damage to the epithelial cells of the human intestine, producing the Th1 response with the corresponding cytokines, inflammatory processes, and vascular permeability. When *Trichinella* is adult, the antigens produced will be recognized by dendritic cells and will lead to a shift towards the Th2 response, with secretion of cytokines related to this type, in addition to the participation of mast cells and eosinophils, causing changes in intestinal integrity and finally get the expulsion of the parasite. Thanks to this modulation, its use in the treatment of autoimmune diseases mediated by Th1 response may be interesting.

**Palabras clave:** *Trichinella spiralis*, nematodos, respuesta inmune, inmunomodulación, IEC, evasión.

**Key words:** *Trichinella spiralis*, nematodes, immune response, immunomodulation, IEC, evasion.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 Antecedentes.

La triquinelosis es una enfermedad zoonótica transmitida a través de carne contaminada por especies del género *Trichinella* [1]. Esta enfermedad fue descrita por Owen en 1835 como una enfermedad parasitaria causada por el nematodo *Trichinella spiralis*, que puede infectar a casi todos los mamíferos, siendo cosmopolita, con mayor prevalencia de la enfermedad en Europa y Asia [2]. Este agente etiológico infecta al hombre cuando ingiere la carne que contiene los quistes con las larvas viables del parásito en su interior [3]. *Trichinella*, perteneciente al filo Nematoda es el agente etiológico productor de la triquinelosis. Los términos comunmente conocidos como triquinosis y triquinas son incorrectos al corresponder a un género de dípteros, que Owen lo nombró incorrectamente como *Trichina* en 1835, siendo Raillet en 1895 el que dio su nombre definitivo [4].

*Trichinella spiralis* se considera un helminto especial porque todas las etapas de su ciclo biológico se desarrollan en el mismo huésped, y lo hace en 3 fases, una intestinal, una sistémica y una muscular [5].

### 2.2 Epidemiología

*Trichinella spiralis* es un parásito de distribución universal, aunque la frecuencia de infección por este helminto ha disminuido notablemente en las dos últimas décadas.

El reservorio de *Trichinella* pueden ser animales domésticos como el cerdo, que es el más común, además de mamíferos como perro, gato, caballo, rata, etc. También pueden ser animales salvajes como el zorro, jabalí o el oso. El hombre en esta enfermedad se va a caracterizar por ser un hospedador particular, ya que se infecta según sus hábitos alimenticios.

Los países de América del Sur como Argentina, Chile o Uruguay son los más afectados. Esta enfermedad en humanos se manifiesta en forma de brotes bastante localizados, ya sea entre familiares o entre la comunidad, aunque hay casos diseminados debido a la comercialización de productos infectados con *Trichinella*. Este sería el verdadero problema de salud pública causado por el parásito. Así mismo, los brotes son más frecuentes en países en vías de desarrollo.

La enfermedad sigue una prevalencia estacional, ya que está relacionada con la faena doméstica de cerdos y la elaboración de los subproductos para el consumo, normalmente doméstico. La mayor frecuencia de casos se registran en los meses de Mayo a Octubre. Debido a estas prácticas, la enfermedad tiene una susceptibilidad universal, exponiendo al riesgo a toda la población que consuma carne de cerdo poco cocinada (u otros animales mencionados anteriormente). Aunque esto último es menos frecuente, de todos los casos notificados en Estados Unidos, un tercio de ellos se corresponde al consumo de carne de animales salvajes [6].

### 2.3 Síntomas de la triquinelosis

Las infecciones por *Trichinella spiralis* pueden ser leves o incluso asintomáticas, pero los síntomas principales que destacan en humanos durante la primera semana de infección son **náuseas, cólicos abdominales y diarrea** como consecuencia de la fase intestinal de la infección [7]. Pasadas 1 ó 2 semanas, comienzan a producirse los signos y síntomas correspondientes a la fase sistémica, como son el **edema facial o edema periorbitario, mialgia, fiebre** (que suele ser remitente y con temperaturas de hasta 39°C), **cefaleas, hemorragias y petequias subconjuntivales**. En este sentido, también puede aparecer **dolor ocular y fotofobia**, que estaría relacionado con la mialgia y podrían ser anteriores a esta [8]. Una vez en la fase muscular de la infección, los síntomas generados por la invasión del parásito del músculo son bastante parecidos a los síntomas de una miositis, y se pueden llegar a confundir. El paciente también podría presentar **dolor en los músculos respiratorios**, así como alteraciones en **el habla, la masticación y la deglución**. Por otro lado, aparece **eosinofilia** a las 2-4 semanas de la infección, cuando las larvas invaden tejidos, disminuyendo esta cuando finaliza la fase de enquistamiento de las larvas [7].

En las infecciones graves puede aparecer **disnea**, y la inflamación que se produce provoca complicaciones cardíacas tales como **miocarditis, arritmias o insuficiencia cardíaca**. También es posible la aparición de síntomas neurológicos como **encefalitis, meningitis, trastornos visuales y auditivos**, o incluso **convulsiones** y complicaciones pulmonares como **neumonitis o pleuritis**. La muerte puede ser producida por diversas causas como miocarditis o encefalitis [8].

Los síntomas de la enfermedad pueden ir remitiendo gradualmente y desaparecer hacia el tercer mes de infección, de hecho, es lo que ocurre en la mayoría de los casos debido al enquistamiento de las larvas en las células musculares y su eliminación de los demás órganos y tejidos. No obstante, algunos síntomas como las **mialgias** pueden persistir meses [7].

### 2.4 Diagnóstico

Para el diagnóstico de los animales infectados, como es el caso de los cerdos, se puede utilizar el método **ELISA**, que permite un diagnóstico serológico temprano y específico, utilizando antígenos excretorios-secretorios (ES) obtenidos de cultivos *in vitro* de la larva 1 de *Trichinella spiralis*. Además, se ha elaborado un nuevo procedimiento ELISA para la detección de IgG e IgM contra este parásito [9]. En esta misma línea, se ha demostrado que el método **western-blot** tiene mayor especificidad que el método ELISA, por tanto lo correcto para detectar anticuerpos contra *Trichinella* sería el análisis de sueros de cerdo por medio de ELISA, seguido de pruebas confirmatorias a través del método de WB [10].

En el hombre, el diagnóstico inicial se basa en la **presencia de signos y síntomas compatibles** con esta patología, como son la fiebre, la inflamación muscular o el hinchazón abdominal. Para confirmar el diagnóstico se pueden realizar las siguientes pruebas:

- **Análisis de sangre:** Se espera encontrar signos que indiquen la presencia del parásito, como por ejemplo el aumento de eosinófilos, o la presencia de anticuerpos contra *Trichinella*. Con el análisis de sangre suele ser suficiente para confirmar.
- **Biopsia muscular:** En esta prueba se espera encontrar las larvas de *Trichinella* que se encuentran en el músculo infectado [11].
- **Pruebas serológicas:** Como ELISA y WB, aunque es más raro [12].

## 2.5 Tratamiento y profilaxis

El tratamiento dirigido a la eliminación del parásito no es totalmente efectivo actualmente, existiendo otros tratamientos sintomáticos encaminados a aliviar los síntomas producidos por la infección de *Trichinella spiralis*.

El **tratamiento de elección** frente a este parásito consistiría en administrar el fármaco **Albendazol** vía oral, 400 mg cada 12 horas durante 5-10 días, y siendo más efectivo cuanto antes se administre puesto que es más eficaz frente a la fase intestinal del mismo. Este fármaco está contraindicado en gestantes. Como alternativa a este tratamiento, podría administrarse **Mebendazol** vía oral, 400 mg cada 24 horas durante 5 días, aunque este tratamiento es solo activo contra las formas adultas del parásito en el intestino delgado. Durante el embarazo se puede administrar **Pirantel** vía oral, 10 mg/kg durante 5 días, ya que no se conocen efectos negativos en el feto.

En el **tratamiento sintomático** está indicado:

- **Reposo muscular:** cuando la infección está en fase muscular, ésto podría durar varias semanas.
- **Glucocorticoides:** van a estar indicados para las formas graves de la infección, limitando la reacción inflamatoria que se desencadena por la presencia de las larvas, además de la respuesta que se produce después de la lisis de los parásitos gracias a los antiparasitarios descritos anteriormente. Estos fármacos son corticoides como la **Prednisona**, administrada a 40-60 mg/d durante 3 días. Después habría que disminuir la dosis de forma gradual.
- **Tratamiento antiinflamatorio y analésgico:** con AINES.
- **Suplementar el agua, los electrolitos y proteínas (albúmina, suero)** en el caso de ser necesario [12].

La **profilaxis** se basa sobre todo en medidas educativas que animen a la población a cocinar siempre la carne a una temperatura y tiempo adecuados. La congelación de la carne infectada también es eficaz para eliminar los quistes de *Trichinella spiralis* siempre y cuando sea también a una temperatura y tiempo suficiente (no es válido para *Trichinella nativa*). La profilaxis seguiría mediante la educación dirigida hacia los cazadores o personas que realicen matanzas en su domicilio, dejando claro que es necesario que el animal sea controlado por un veterinario antes de proceder a esta práctica. Por último, es conveniente no mezclar la alimentación de los cerdos con restos de carne cruda que puedan estar infectadas por

*Trichinella*, además de mantener los establos libres de ratas, ya que se ha visto que pueden transmitir la enfermedad [13].

## **2.6 Morfología de *Trichinella spiralis***

La **larva 1** (infectante) enquistada en la fibra del músculo esquelético del hospedador infectado, mide alrededor de 1 mm de largo y 35-38 µm de diámetro.

La **hembra adulta** mide alrededor de 3 mm de largo y 36 µm de diámetro [14]. *Trichinella spiralis* presenta el cuerpo rodeado por la cutícula, que es una capa resistente. También presenta un sistema muscular longitudinal, que es muy importante para el desplazamiento del parásito. Consta de un esófago que ocupa 1/3 del cuerpo, una parte tubular que se rodea de esticositos, que es un conjunto de células que sintetizan polipéptidos antigénicos que van a secretar en gránulos, y que forman el esticosoma [15]. El aparato reproductor de la hembra consta de diferentes partes como son; un solo ovario, oviducto, receptáculo seminal, útero y vagina. Este aparato es muy voluminoso, y llena 2/3 partes del cuerpo, casi la totalidad de la cavidad por detrás del esticosoma. La vulva desemboca a la altura de la mitad del esticosoma. Las hembras son larvíparas y por lo tanto los huevos se desarrollan a larvas en el interior del útero, pudiendo encontrar en la parte posterior del útero (porción inicial), huevos de 30 µm de diámetro, mientras que en la parte anterior, que sería la parte final u ovoyectora, se encuentran las larvas (embriones).

Por otro lado el **macho adulto de *Trichinella spiralis*** es de menor tamaño que la hembra ya que él mide de 1'4-1'6 mm de largo y de 25-33 µm de diámetro. Su cuerpo consta de un testículo que tiene un tramo ascendente, que más tarde desciende formando el conducto deferente, una vesícula seminal y un conducto eyaculador que va a desembocar en un tubo copulatorio dentro de la cloaca. La protrusión del tubo copulatorio a través de la abertura cloacal situada entre los apéndices copulatorios, forma la campana copulatoria o pseudobolsa copuladora. Estos apéndices van a actuar fijando a la hembra durante la cópula [14].

## **2.7 Ciclo biológico de la *Trichinella spiralis***

El ciclo biológico de *Trichinella spiralis* comienza con la ingesta de carne infectada, iniciando la **fase enteral** que se desarrolla en el estómago y en el intestino delgado. Cuando atraviesan el estómago, el ácido gástrico y la pepsina disuelven químicamente los quistes del tejido muscular y se produce la liberación de las **larvas enquistadas** en el músculo estriado del animal [16]. Estas larvas migrarán al intestino donde se convierten en **larvas infecciosas intestinales**, que penetran en el epitelio columnar y allí se someten a 4 mudas, hasta que se convierten en **gusanos adultos**, en un proceso que dura aproximadamente 30 horas, adquiriendo la madurez sexual, para poder realizar la cópula [17]. Las larvas y los adultos de *T. spiralis* se alojan en las uniones entre la cripta intestinal del huésped y las vellosidades [18]. A partir del tercer día post infección las hembras comienzan a liberar feromonas para atraer a los machos. A partir del quinto día, una vez han sido fecundadas las hembras por los

machos, estas comienzan la puesta de los embriones también conocidos como NBL (new born larvae = larvas recién nacidas) [19]. El número de embriones liberados por cada hembra de *Trichinella spp.* depende del grado de infestación, del estado inmunológico que tenga en ese momento el hospedador, de la especie de *Trichinella* parásita y de la especie a la que pertenece el hospedador. Los machos son los primeros en ser eliminados no encontrándose, a partir del día 21 post infección, adultos asentados en la mucosa intestinal [3]. Las larvas pasan a la circulación general, entrando en los vasos sanguíneos, específicamente las venas y con el retorno venoso llegan al corazón, desde donde pasan a los pulmones, regresando nuevamente al corazón, y son distribuidos a través de la sangre arterial. Estas larvas se pueden distribuir a distintos órganos del cuerpo del hospedador, pero sólo en el músculo estriado pueden continuar su desarrollo. Los músculos preferentes son: cuádriceps, bíceps, masetero, diafragma, intercostales y lengua [15]. Allí crecen y se transforman en **larvas L1**, donde llevan a cabo unos cambios estructurales y funcionales convirtiendo los miocitos en lo que se conoce con el nombre de células nodriza [15].

## **2.8 Invasión intestinal: Asentamiento de la *Trichinella Spiralis*.**

La invasión de las IEC (células del epitelio intestinal) del huésped es crucial para que *T. spiralis* produzca la infección. Dado que la invasión de los IEC podría completarse en unos 10 segundos, el **daño mecánico** puede ser el principal medio, pero como la larva infectante no tiene apéndice oral, se entiende que no solo existe penetración mecánica. El daño que se produce en la membrana de los IEC por esta larva también indica que puede haber proteínas superficiales y secreciones orales para facilitar su entrada. Se han identificado diversas moléculas de productos ES y proteínas de superficie [18].

Cuando el nematodo se encuentra en la fase de infección intestinal, se encuentra con la primera barrera de defensa del organismo hospedador, que sería la capa de moco secretada por el intestino, tanto en la fase larvaria con la infección temprana, como con los nematodos adultos de *Trichinella* que se encuentran en la fase reproductiva. Entonces estos parásitos van a **interactuar con la capa mucosa**, y tendrán que traspasarla para poder asentarse en la capa epitelial y poder reproducirse dentro de ella [20].

De diferentes estudios se identifican tres requisitos fundamentales para la invasión:

1. Las larvas necesitan un **ambiente semisólido** por encima de la superficie de las células epiteliales. Especulamos que la agarosa puede proporcionar soporte físico para el gusano para que pueda propulsarse a la capa celular y además esta puede modificar el microambiente para que la *Trichinella* pueda recibir información sensorial y así producir la invasión.
2. La activación de las larvas por exposición al medio intestinal es el segundo requisito. El **movimiento serpenteante** parece ser ventajoso para que el helminto ingrese a la capa celular, siendo así el movimiento de la larva cuando está en el epitelio.



3. La **célula epitelial** en sí, ya que en este estudio las larvas no invadieron células no epiteliales. La morfología de la célula es importante, y puede que manden algún tipo de señal para la invasión. [21].

### 3. OBJETIVOS

El objetivo de esta investigación es comprobar mediante la revisión bibliográfica de distintos artículos científicos, como el nematodo *Trichinella spiralis* es capaz de modular la respuesta inmune del hospedador infectado, hacia una respuesta que garantice su supervivencia durante al menos la reproducción de los adultos. Este trabajo centra sus esfuerzos en comprender los mecanismos por los cuales *Trichinella spiralis* intenta evadir la respuesta inmune del huésped. Para explicar este fenómeno, el trabajo se divide en los bloques de:

- i. Sistema inmune contra nematodos intestinales
- ii. Modulación del sistema inmune por *Trichinella spiralis*
- iii. Uso de *Trichinella spiralis* en enfermedades autoinmunes.

### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración de este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de distintos artículos científicos, revistas y guías clínicas. Los principales recursos para la obtención de información fueron: PubMed-NCBI, Scielo, Google Scholar y Elsevier. También alguna página web interesante. Después de recopilar toda la información, se ha resumido y expuesto de la manera más clara posible, la inmunomodulación de *Trichinella spiralis* durante el asentamiento intestinal.

### 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 5.1 El sistema inmune contra nematodos intestinales.

Los primeros estudios experimentales de inmunidad frente a la infección por nematodos gastrointestinales, se llevaron a cabo en la década de 1930 en la rata, con el parásito *Nippostrongylus brasiliensis*. Posteriormente, varios estudios realizados en los años 1960 y 1970 también demostraron una inflamación profunda asociada a la expulsión del gusano

intestinal en algunos modelos experimentales (p. Ej., *T. spiralis*), incluida la fuga de líquido hacia el intestino y los cambios en la contracción muscular intestinal [22].

Se describe a continuación algunas células y moléculas que van a participar activamente en las respuestas realizadas por el sistema inmune frente a estos organismos. Existen **3 tipos de células colaboradoras** que participan en las respuestas inmune: frente a parásitos intracelulares la respuesta **Th1** (linfocito T helper), frente a los helmintos la respuesta **Th2**, y frente a bacterias de crecimiento extracelular y hongos se produce la respuesta **Th17**. Además de ser células colaboradoras, tiene la función de suprimir las otras respuestas. Esto se explica ya que son antagónicas entre ellas, es decir, se inactivan mutuamente. La diferenciación hacia Th1 o Th2 a partir de los linfocitos quiescentes se determina en la sinapsis inmunitaria, según las citoquinas que estén presentes ya que estas funcionan como señales durante el proceso de activación. Por ejemplo, la IL-12 promueve la transformación a células de tipo Th1, y la IL-4 lo haría hacia células de tipo Th2 [23]. Estudios recientes manifiestan que existen diversas señales que inducen a las células T a esta producción de citoquinas Th2 [24].

Como consecuencia de estos estudios, los factores que rigen la generación de ILC2 también han recibido mucha atención. Diversos estudios comparten la idea de que existen precursores derivados de la médula ósea que se diferencian por influencia de factores como son la **IL-25, IL-33 y la linfopoyetina del estroma tímico (TSLP)**. Estos factores son liberados principalmente por el epitelio intestinal. También está implicada una **proteína activadora del factor NF- $\kappa$ B** en el intestino. Se ha visto, *in vitro*, que estos factores podrían bloquear la respuesta Th1 y la correspondiente acción de las IL de esta respuesta, y por lo tanto la acción antiinflamatoria como respuesta al parásito. [22]. Esta población de células representa una importante fuente temprana de **IL-13 e IL-5**. [25].

Los subconjuntos de ILC se diferencian bajo la influencia de IL-7 y existe evidencia de la supervivencia de ILC2 en algunas superficies de barrera. Además está controlada por la IL-9, citoquina asociada a la respuesta tipo 2, que mejora la respuesta al promover la contracción muscular intestinal y mejorar la hiperplasia de las células caliciformes. Por tanto la ILC2 tiene la capacidad de mediar directamente la expulsión de helmintos y se debe a la gran cantidad de IL-13 producida por estas células [22].

La diferenciación de las células **Th2** está producida por la unión de las citoquinas a **IL-4R $\alpha$**  de la superficie de las células T. Estas citocinas están asociadas a la respuesta inmune de tipo 2 y son principalmente la **IL-4 e IL-13**. Lo que va a conducir el proceso a que se produzca la activación de intermediarios de señalización como **STAT6**, que dará como resultado la activación de **GATA3** (activador transcripcional). Además de estas moléculas, cuando se produce la infección en humanos, a parte de la elevación de esas interleucinas, se produce un cambio de isopo de células B a **IgG4** principalmente. También se va a producir hematopoyesis de **eosinófilos y basófilos**, y la expansión de **mastocitos, células caliciformes y macrófagos activados alternativamente** [25]. Para explicar cuáles son los mecanismos por los cuales estas citoquinas median la expulsión de gusanos, se sabe por diferentes estudios, que estas citoquinas activan las respuestas dependientes del **IL-4R $\alpha$**  en muchos tipos de células intestinales, como son las células epiteliales (IEC), las células caliciformes, las células del músculo liso y los macrófagos. Las células epiteliales se encuentran en un estado de

proliferación continuo y constante que acaba en la regeneración del epitelio. Estas citoquinas promueven la permeabilidad intestinal y el aumento de la secreción de líquidos, que contribuye a la expulsión del parásito. En estos estudios también se demostró que las respuestas tipo Th2 estimulan el crecimiento de las células de Paneth y la secreción de productos que puedan dañar a estos helmintos. [25]. Estas citocinas van a producir la expulsión de los helmintos porque son las responsables de inducir cambios fisiológicos en el epitelio intestinal. Son varios mecanismos, como la **hiperplasia de células caliciformes, la secreción de moco, aumento de proliferación y renovación de células y contractilidad del músculo liso y peristaltismo** [26].

Por otra parte, estas citoquinas producidas por la respuesta Th2, como son la **IL-4 y la IL-9**, generan un infiltrado de mastocitos, y la **IL-5** de eosinófilos. Además se producen anticuerpos anafilácticos, también estimulado por la IL-4. Los mastocitos van a ser también los responsables de que se produzca un aumento de permeabilidad en el epitelio intestinal, consiguiendo así la eliminación de los adultos del parásito que se encuentren en el intestino. Además se producirá la atracción de los eosinófilos, neutrófilos y macrófagos, para acabar generando un ambiente inhóspito bioquímicamente hablando y esto es determinante en la expulsión del parásito [27]. Además esta expulsión de los gusanos adultos va a depender de la producción de la proteasa 1 de los mastocitos (**MCP1**), que se ha visto en estudios con ratones que se genera el llamado intestino permeable, en donde se altera la permeabilidad dentro del epitelio del intestino delgado [22]. Se mostró una mayor expresión de esta proteína quimioatrayente de monocitos intestinales, además de la proteína inflamatoria de macrófagos (**MIP1  $\beta$** ) [28].

A parte de lo anteriormente comentado, un área de estudio de la infección por estos nematodos intestinales se centra en las poblaciones de **células T reguladoras (Treg)**, que va a consistir en la base de la hipótesis de la higiene, que es la inducción de las células Treg durante la infección por estos parásitos. Existe evidencia del papel importante que tienen FoxP3+ Treg después de la infección intestinal, y esta evidencia está respaldada por estudios experimentales de laboratorio, donde se ha observado una elevación del número de FoxP3+ después de la infección por helmintos [22]. Por lo tanto un papel muy importante del sistema inmune se atribuye a estas células T reguladoras (Treg), ya que poseen la capacidad de suprimir activamente la respuesta inmune. Se dividen en dos subconjuntos principales: células Treg “naturales” CD4+, CD25+, FoxP3+, que se desarrollan en el timo, y las células Treg “inducibles” como por ejemplo iTreg. Se desarrollan en la periferia de las células T CD4+ ingenuas convencionales tras la exposición al antígeno. Ambos tipos de células Treg participan en la respuesta a diversas infecciones, incluida esta variedad de helmintos [29].

Siguiendo con la respuesta inmune frente a estos nematodos GI, se inducen también los macrófagos activados alternativamente [30], ésto es otra función de la respuesta Th2 frente a helmintos, provocada por la acción de las citoquinas Th2 que hace que se activen macrófagos hacia un fenotipo de baja regulación. Todo ésto desemboca en que se produzca una expansión de poblaciones de macrófagos supresores. Estas células se llaman supresoras naturales (**NS**), que se originan a partir de granulocitos-monocitos progenitores y van a ser capaces de inhibir las respuestas Th1. Existen dos subclases: los **macrófagos activados alternativamente**, que son dependientes de la IL-4 y los **macrófagos clásicos** que dependen

de INF-g. Por tanto, se puede concluir que existen parásitos inductores de Th2 y serán incapaces de preparar una respuesta Th1 posterior efectiva. [22].

Por la respuesta inmune producida, aparecen reclutados otro tipo de leucocitos, como son los neutrófilos, los basófilos, las células linfoides innatas y las células dendríticas. Se conduce a la producción de radicales libres tóxicos, la fagocitosis y por último el desarrollo de la respuesta inmune adaptativa.

Como defensa hacia esta respuesta inmune que está produciendo el hospedador para la posterior eliminación del parásito, las **cistatinas** (inhibidores de proteasas) secretadas por los nematodos también van a ser capaces de modular la respuesta de las citoquinas del hospedador infectado para crear condiciones favorables para éstos nematodos. Concretamente, las cistatinas actúan aumentando considerablemente la producción de la citoquina IL-10, recordando que es una citoquina antiinflamatoria, que a su vez restringe la actividad de las respuestas mediadas por células T. Una extensa literatura respalda el papel de IL-10 como una citocina reguladora, incluida su producción por FoxP3 + Tregs [29].

## **5.2 Sistema inmune contra *Trichinella spiralis*. Intento de evasión.**

El hospedador infectado con *Trichinella spiralis* reacciona a su entrada con la activación del sistema inmune con diferentes mecanismos que caracterizan por un lado la fase intestinal y la parenteral. El trabajo se centra en la fase intestinal.

Resultados experimentales han aclarado los mecanismos por los cuales se produce la expulsión del adulto de *Trichinella* del intestino y existen 3 maneras establecidas:

- 1) Los parásitos se expulsan a través de mecanismos inmunológicos.
- 2) La respuesta inmune está dirigida contra antígenos específicos de cada etapa.
- 3) La respuesta inflamatoria juega un papel fundamental en la expulsión del parásito y está regulada por las células T colaboradoras [31].

El ataque inmunológico que se produce contra el verme, se caracteriza por un rechazo acelerado del intestino, que está mediado por linfocitos T y mastocitos. Esto coincide con la máxima respuesta inflamatoria intestinal mediada por citoquinas proinflamatorias, además de un aumento en el recambio de enterocitos, células caliciformes, eosinófilos y células de Paneth [32]. En concreto, la respuesta inmune contra *Trichinella spiralis* a nivel intestinal está mediada por las células T CD4 +, que pueden suprimir o promover la respuesta inflamatoria a través de la síntesis de distintas citocinas. Durante la fase intestinal, la respuesta inmune es una **mezcla (Th1 / Th2)** con predominio inicial de la respuesta Th1 y el posterior dominio de la respuesta Th2, lo que favorece el desarrollo de la patología intestinal y que acaba con la expulsión del parásito [20].

Se empezará exponiendo lo correspondiente a la **respuesta Th1**, que es lo que ocurre inicialmente al producirse la infección por este nematodo. Datos de numerosos estudios indican que la respuesta inmune de tipo Th1 puede desencadenarse por la regulación

positiva transcripcional y el aumento de las secreciones de citocinas proinflamatorias después de la invasión de los IEC por *T. spiralis*. Estas citoquinas pueden lanzar la inmunidad protectora al reclutar células inmunes en el intestino y participar en la restitución de células epiteliales [18]. Esta respuesta Th1 se caracteriza por la participación principal de la interleucina **IL-12**, el interferón **INF- $\gamma$** , el factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos (**GM-SCF**), el óxido nítrico (**NO**), la interleucina **IL-1 $\beta$**  y el factor de necrosis tumoral (**TNF- $\alpha$** ). Todo esto junto con otros factores favorece la respuesta proinflamatoria intestinal produciéndose la patología intestinal [20]. La **IL-12** que es característica de la respuesta Th1, es una citoquina heterodímera que desempeña un papel central en esta primera inmunidad celular. Los efectos de la IL-12 en estudios *in vivo* e *in vitro* están mediados por la capacidad inductora que tiene de IFN- $\gamma$ , aunque algunos estudios sugieren que pueda tener funciones también independientes de IFN- $\gamma$ . Se ha demostrado que el tratamiento con IL-12 inhibe el reclutamiento de mastocitos de la mucosa (MMC) y su maduración, que está directamente relacionado con la expulsión del parásito. Además se ha visto que los ratones IFN- $\gamma$  KO que son tratados con esta interleucina pueden inhibir ciertas citoquinas Th2 como son la IL-4 e IL-10, aunque curiosamente también puede estimular el aumento de la IL-13 (que no es suficiente para la expulsión del nematodo) [33]. En estos mismos estudios, por otro lado se ha observado que la **IL-18** juega un papel significativo como regulador negativo de las respuestas de mastocitos intestinales, pudiendo promover la supervivencia del parásito, ya que los ratones que se han tratado con IL-18 retrasaron la expulsión del gusano y el desarrollo de la mastocitosis, además de que la producción de citoquinas Th2 se redujo significativamente. Además esta acción es independiente de INF-gamma [33].

La siguiente respuesta que produce el sistema inmune contra *Trichinella spiralis* es la **respuesta Th2**, que se va a exponer a continuación. El nematodo *Trichinella spiralis* se desarrolla de manera rápida hasta la madurez y se reproduce antes de que la expulsión mediada por Th2 elimine todas las formas adultas del intestino [34]. Por lo tanto con esta respuesta del sistema inmune da tiempo a que de las larvas se desarrollen en los adultos después de 4 mudas, hasta la L5, que finaliza el proceso después de 25 horas post ingestión en machos y 28 horas en hembras [14].

En otra línea, hay evidencias que indican que moléculas lipídicas derivadas de los helmintos pueden activar las vías TLR2, induciendo las células T reguladoras, y también la estimulación de la producción de células dendríticas (DC) de la respuesta Th2. Así la infección por estos parásitos puede ser tolerada mientras se produce la respuesta Th2 fuertemente polarizada. Por tanto, en casos como el de *Trichinella spiralis* puede conducir a la supervivencia de las larvas que se encuentran en el intestino, para posteriormente eliminar al adulto [35]. Los antígenos TSL-1 producidos por este parásito, activan las células T que junto con la IL-10 inducen esta respuesta inmune Th2 caracterizada por la liberación de **IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13** a favor de que se produzca la expulsión [20].

Se ha comprobado que existen numerosos mecanismos documentados que explican la inmunomodulación de los helmintos, que incluye la regulación negativa de las respuestas Th1 asociadas con la estimulación intensa de las respuestas Th2, la secreción de moléculas anti-efectoras, la inhibición de las células efectoras, la inhibición de componentes del

complemento, y la inducción de respuestas proliferativas específicas, además de la inhibición de otras respuestas proliferativas [35].

La inclinación de *Trichinella Spiralis* hacia la respuesta Th2, mientras que se bloquea la respuesta Th1, da a entender que se produce para **atenuar esas respuestas inflamatorias** producidas por la respuesta Th1 que se desencadena primero en el hospedador. Después de tener ésto claro, se resaltó el papel de otros mecanismos por los cuales estos helmitos pueden regular la respuesta inmune de la persona infectada para asegurarse la supervivencia y poder reproducirse antes de ser expulsados, como serían la inducción de **células Treg, Breg, AAM** (macrófagos activados alternativamente) y modulación de las DC [30].

La polarización de las células T indica que su producción por células dendríticas (DC) en individuos que tienen antígenos de *Trichinella*, está regulada recíprocamente ya que una mayor producción de IL-10, que es una citoquina antiinflamatoria propia de la respuesta Th2, puede inhibir la secreción de IL-12, que es la citocina proinflamatoria de la respuesta Th1 [34]. Una propuesta por la cual *Trichinella* modifica las DC, es que los productos de ésta, van a inducir a las DC a producir las citocinas antiinflamatorias (IL-10 y TGF- $\beta$ ). Por otro lado también puede ser que los factores que libera el nematodo imiten moléculas inmunosupresoras como es el caso de TGF- $\beta$ , promoviendo así la maduración incompleta de DC, creando por tanto un ambiente para la **supervivencia** y poder regular que no se produzca una respuesta inflamatoria excesiva [24].

La exposición inicial de los antígenos **TSL-1** de *Trichinella* activa las células TCD4+, pero también a las células dendríticas, lo que conduce a una secreción de grandes cantidades de IL-10 [20]. Esta citoquina puede suprimir los marcadores celulares, así como la proliferación y presentación de antígenos por las células dendríticas. También provoca la inhibición de la secreción de IL-12 (citoquina Th1). Estos TLS-1 aumentan la producción de la IL-4 e IL-10 (citoquinas Th2), además de la disminución en la producción de INF- $\gamma$ , así que con todo ésto consigue polarizar la respuesta inmune hacia la celular Th2, que acabará expulsando al gusano [36]. La IL-10 es necesaria para una respuesta inmune exitosa, pero también se liberan otras citoquinas como la IL-4, la IL-5 y la IL-13 que estimulan la síntesis de IgE, además de hiperplasia de mastocitos y eosinófilos, provocando así reacciones inmediatas para la expulsión de *Trichinella* [37].

Los mastocitos se van a expandir por la mucosa, dentro del epitelio principalmente, donde los TSL-1 pueden provocar su degranulación, liberando moléculas como histamina y serin proteasas, además del TNF- alfa que en combinación con las demás citoquinas Th2, se aumenta la contractilidad de las células del músculo liso, la permeabilidad de las epiteliales y la producción de moco, provocando cambios significativos en la integridad intestinal [38].

La elevación de las Treg en un huésped infectado puede explicarse como otro posible **mecanismo de evasión** desarrollado por *Trichinella* durante la evolución de la infección, aunque también puede ser el resultado de un mecanismo homeostático del sistema inmune que minimiza la patología y provoca la supervivencia prolongada del parásito intestinal [34].

La respuesta Th2, es la última que se produce para conseguir la expulsión del parásito, y las citoquinas relacionadas con este tipo de respuesta son fundamentales en la acción del sistema inmune contra el parásito. En diversos estudios nos encontramos que la activación de Stat6 por las citoquinas **IL-4 / IL-13** es necesaria en la infección por *T. spiralis* en ratones

para que se produzcan las respuestas de mastocitos que inducen la expulsión de los gusanos y para las respuestas de las citoquinas que inducen la mastocitosis intestinal. [39]. Los ratones del estudio que no pueden responder a IL-4 o IL-13, porque carecen de un gen funcional para IL-4R $\alpha$ , que se trata de un componente de los receptores tanto de la IL-4 como de la IL-13, estos ratones no expulsarían el adulto de *Trichinella spiralis* del intestino. Por tanto, lo que ocurre es que tanto la IL-4 como la IL-13 producidas endógenamente estimulan la IL-4R $\alpha$  lo suficiente como para expulsar a *T. spiralis* adultos [39].

Otras citoquinas como la **IL-10**, que está elevada en esta respuesta, es importante para mantener la protección del huésped, probablemente a través de la regulación negativa de la respuesta inflamatoria Th1. Las interleucinas **IL-5 e IL-9** también participan en la respuesta Th2, para la protección del hospedador contra el parásito [24].

A parte de las citoquinas, existen otras moléculas igualmente importantes en la inmunomodulación producida. En concreto, la glicoproteína secretada por *Acanthocheilonema viteae* (ES-62) posee propiedades inmunomoduladoras ya que va a interferir con la señalización de los receptores de células B y T. Además tiene un impacto negativo en las células que son presentadoras de antígenos, como DC o macrófagos. La modulación mediada por ES-62 requiere la presencia de TLR4. Por otro lado también se ha visto que ES-62 va a inhibir la desgranulación de mastocitos, formando así un complejo con TLR4 en la membrana plasmática [29].

Los **TLR** reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos (**PAMP**), conduciendo así a la inducción de citoquinas por macrófagos y células dendríticas, y las señales se transmiten a través de moléculas que son adaptadoras como MyD88, por lo tanto se produce la activación de vías de señalización, cascadas de proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK) y la vía del NF-kB. Cuando este TLR4 se une a su ligando LPS, se activa la vía MAPK. La fosforilación conduce a la activación de las cascadas MAPK y la señal de la proteína quinasa inhibidora de NF-kB. Al final se acaba induciendo su ubiquitinación y la posterior degradación, que dará como resultado la liberación de unos componentes de NF-kB que se translocan al núcleo y activa a los genes inmunomoduladores como IL-12. Por lo tanto, ES-62 van a inhibir la producción de IL-12 al suprimir esta cascada de MAPK y la activación de Nf-kB [40]. En conclusión, ayuda a inhibir la respuesta Th1 y que se mantenga la Th2. Se produce por lo tanto un deterioro de la respuesta inmune del hospedador infectado, gracias a los efectos del ES-62, porque mejora la infectividad y por lo tanto se promueve la **supervivencia** de los parásitos. Con esto surge la idea de que se pueden evitar brotes de diferentes enfermedades autoinmunes, estableciendo la base de lo que se conoce como la teoría de la hipótesis de la higiene [29].

### **5.3 Uso de *Trichinella spiralis* en enfermedades autoinmunes.**

Según diferentes ensayos clínicos, datos epidemiológicos y modelos en animales, se ha observado que varios helmintos como *H. diminuta*, *H. polygyrus*, *S. mansoni*, *T. spiralis*, y las moléculas que son derivadas de estos helmintos potencialmente moduladores, pueden prevenir o tratar **enfermedades autoinmunes** [41]. Las enfermedades autoinmunes cada vez son más frecuentes en los países occidentales, y esto es posible gracias, según la hipótesis de la higiene, a las mejores condiciones sanitarias y la menor exposición a infecciones durante

la infancia. Diversos estudios, en modelos animales, han demostrado que los helmintos mencionados anteriormente, pueden ser utilizados para limitar la actividad inflamatoria en algunas enfermedades, como son: la enfermedad inflamatoria intestinal, la esclerosis múltiple, la diabetes tipo 1, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. Se han descrito las vías por las cuales estos helmintos inducen la modulación inmune. Estas vías podrían ser la inhibición de la producción de IFN- $\gamma$  e IL-17, la promoción de la liberación de IL-4, IL-10 y TGF- $\beta$ , así como la inducción de la expresión de células CD4+, T FoxP3+ y macrófagos reguladores, CD, y células B. Los productos de excreción-secreción son importantes para la actividad antiinflamatoria [42].

Estos helmintos tienen como objetivo sobrevivir en el hospedador infectado, vivir junto a él sin acabar con su vida, por tanto, se intenta conseguir un ambiente tolerable. Esto es posible gracias a varios métodos, como son cambiar la reacción inmune de Th1 (proinflamatoria) a Th2 (antiinflamatoria), además modificando las citoquinas secretadas y aumentando las células Treg. Por otro lado, también liberan antígenos excretorios-secretorios (ES), que modulan la respuesta inmune. En esta línea, se demostró una disminución de citoquinas asociadas a Th1, principalmente la IL-2, así como un aumento de las citoquinas asociadas a Th2, principalmente la IL-4 [43]. Estas células de la respuesta Th2 secretan las citoquinas antiinflamatorias, como la ya mencionada IL-4, además de la IL-5, IL-10 e IL-13, y estas participan en la prevención o en la remisión de las enfermedades autoinmunes que están mediadas por la respuesta **Th1** [44].

## 6. CONCLUSIONES

El comienzo de la respuesta inmune frente a *Trichinella* se produce por el daño causado a las IEC durante el asentamiento intestinal de la misma, es una polarización hacia la respuesta Th1, con una cascada de procesos inflamatorios, que aumentan la permeabilidad vascular lo que permite un ambiente para la supervivencia de las larvas ya que se pueden diseminar más fácilmente. Los antígenos producidos por estas larvas favorecen esta polarización.

Cuando la respuesta vira hacia la Th2 y en consecuencia se bloquea la Th1, la polarización de las células T se produce por el reconocimiento de las DC de los antígenos de *Trichinella* adulta. Las DC no pueden madurar de forma completa, y esto es una señal del viraje. Se producen citoquinas pertenecientes a este tipo de respuesta como la IL-10, la IL-4, la IL-5 y la IL-13 que estimulan la síntesis de IgE, además de hiperplasia de mastocitos y eosinófilos, provocando así reacciones inmediatas para la expulsión de *Trichinella*. Se aumenta la contractilidad de las células del músculo liso, la permeabilidad de las epiteliales y la producción de moco, provocando cambios significativos en la integridad intestinal y la eliminación del parásito.

La modulación que es capaz de producir *Trichinella* para sobrevivir en el intestino del hospedador durante un tiempo, con el cambio de respuesta Th1 a Th2, ha llevado a estudiarse como posible terapia frente a enfermedades autoinmunes caracterizadas por una fuerte respuesta Th1.



## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Gómez-Morales M, Ludovisi A, Amati M, Cherchi S, Tonanzi D, Pozio E. Differentiation of *Trichinella* species (*Trichinella spiralis*/*Trichinella britovi* versus *Trichinella pseudospiralis*) using western blot. *Parasites & Vectors*. 2018;11(1).
2. Sanchez Rodriguez, S, Sanchez BL. Triquinosis: modelo de estudio y técnicas de diagnóstico clínico. *Archivos de Medicina. Asociación Española de Médicos Internos Residentes*, 2006;2(6): 1-13.
3. Kozek W. *Trichinella spiralis*: Morphologic characteristics of male and female intestine-infecting larvae. *Exp Parasitol* 1975; 37:380-387.
4. [Internet]. Fundacionio.org. 2020 [Citado: 15 de Mayo de 2020]. Disponible en: <http://fundacionio.org/img/parasitology/trichinella.html>
5. Sofronic-Milosavljevic L, Ilic N, Pinelli E, Gruden-Movsesijan A. Secretory Products of *Trichinella spiralis* Muscle Larvae and Immunomodulation: Implication for Autoimmune Diseases, Allergies, and Malignancies. *Journal of Immunology Research*. 2015;2015:1-14.
6. Ayala G, E Cecchini S, M D. Diagnóstico e investigación epidemiológica de las ETAs [Internet]. Paho.org. [Citado el: 8 de Junio de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/arg/publicaciones/publicaciones%20virtuales/libroETAs/modulo3/modulo3n.html>
7. D Pearson R. Manual MSD. Triquinosis. [internet]. [university of Virginia School of Medicine]: Richard D Pearson. 2007. [Citado el 16 de Mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/enfermedades-infecciosas/nematodos-gusanos-redondos/triquinosis>
8. La Triquinosis. [Internet]. Página de Salud Pública del Ayuntamiento de Madrid. 2020 [Citado el: 16 de Mayo de 2020]. Disponible en: <http://madridsalud.es/la-triquinosis/>
9. Bień J. Badanie przydatności testu ELISA do wczesnego diagnozowania inwazji z rodzaju *Trichinella* u świń [The usefulness of ELISA test for early serological detection of *Trichinella* spp. infection in pigs]. *Wiad Parazytol*. 2007;53(2):149-51
10. Nöckler K, Reckinger S, Broglia A, Mayer-Scholl A, Bahn P. Evaluation of a Western Blot and ELISA for the detection of anti-*Trichinella*-IgG in pig sera. *Veterinary Parasitology*. 2009;163(4):341-347.
11. Triquinosis - Diagnóstico y tratamiento - Mayo Clinic [Internet]. Mayoclinic.org. 2020 [Citado el: 16 de Mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/trichinosis/diagnosis-treatment/drc-20378587>
12. Triquinosis [Internet]. Empendium.com. 2020 [Citado: el 8 de Junio de 2020]. Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/chapter/B34.II.18.12.3.2>.
13. Ibáñez Martí C. Epidemiología de la triquinosis [Internet]. BLOGS madri+d. 2007 [citado el: 20 de Mayo de 2020]. Disponible en: [https://www.madrimasd.org/blogs/salud\\_publica/2007/12/06/80436](https://www.madrimasd.org/blogs/salud_publica/2007/12/06/80436)
14. [Internet]. Helmintho.inta.gob.ar. 2020 [Citado: 12 de Mayo de 2020]. Disponible en: <http://helmintho.inta.gob.ar/Alumnos/Genero%20Trichinella.pdf>
15. *Trichinella spiralis*: características, morfología, ciclo biológico - Liferder [Internet]. Liferder. 2020 [Consultado: el 13 de Mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.liferder.com/trichinella-spiralis/>

16. Diaz J, Warren R, Oster M. The Disease Ecology, Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management of Trichinellosis Linked to Consumption of Wild Animal Meat. *Wilderness Environ Med.* 2020; 10;S1080-6032(20)30001-6.
17. Qi X, Yue X, Han Y, Jiang P, Yang F, Lei J et al. Characterization of Two *Trichinella spiralis* Adult-Specific DNase II and Their Capacity to Induce Protective Immunity. *Frontiers in Microbiology.* 2018;9.
18. Ming L, Peng R, Zhang L, Zhang C, Lv P, Wang Z et al. Invasion by *Trichinella spiralis* infective larvae affects the levels of inflammatory cytokines in intestinal epithelial cells in vitro. *Experimental Parasitology.* 2016;170:220-226
19. Pereira A, Pérez M. Triquinosis. *Offarm [Internet].* 2001 [Citado el 15 de Mayo de 2020];20(9):112-119. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-triquinosis-13019954>
20. Muñoz-Carrillo J, Muñoz-López J, Muñoz-Escobedo J, Maldonado-Tapia C, Gutiérrez-Coronado O, Contreras-Cordero J et al. Therapeutic Effects of Resiniferatoxin Related with Immunological Responses for Intestinal Inflammation in Trichinellosis. *The Korean Journal of Parasitology.* 2017;55(6):587-599.
21. ManWarren T, Gagliardo L, Geyer J, McVay C, Pearce-Kelling S, Appleton J. Invasion of intestinal epithelia in vitro by the parasitic nematode *Trichinella spiralis*. *Infect Immun.* 1997;65(11):4806-4812
22. Grecis R. Immunity to Helminths: Resistance, Regulation, and Susceptibility to Gastrointestinal Nematodes. *Annual Review of Immunology.* 2015;33(1):201-225.
23. Serrano Hernández A. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatología Clínica.* 2009;5:1-5.
24. Gause W. The immune response to parasitic helminths: insights from murine models. *Trends in Immunology.* 2003;24(5):269-277.
25. Zaph C, Cooper P, Harris N. Mucosal immune responses following intestinal nematode infection. *Parasite Immunology.* 2014;36(9):439-452
26. Artis D, Grecis RK. The intestinal epithelium: sensors to effectors in nematode infection. *Mucosal Immunol.* 2008;1(4):252-64
27. Ruiz Corredor S. *Trichinella spiralis* como modelo de inmunomodulación. Trabajo de Fin de Grado. Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid.
28. Helmbly H, Grecis R. IFN- $\gamma$ -Independent Effects of IL-12 During Intestinal Nematode Infection. *The Journal of Immunology.* 2003;171(7):3691-3696.
29. Cooper D, Eleftherianos L. Parasitic Nematode Immunomodulatory Strategies. *Recent Advances and Perspectives. Pathogens.* 2016;5(3): 58.
30. S Ashour D. *Trichinella spiralis* immunomodulation: an interactive multifactorial process. *Expert rev clin immunol.* 2013;9(7): 669-75.
31. Bruschi F, Chiumiento L. Immunomodulation in Trichinellosis: Does *Trichinella* Really Escape the Host Immune System?. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets.* 2012;12(1):4-15.
32. Venturiello, Stella Maris; Gentilini, Maria Virginia; *Trichinella spiralis*: relación de la infección con el sistema inmune de mucosas; Instituto Nacional Salud; Biomédica; 31; sup. 3; 6-2011; 313-315
33. Helmbly H, Grecis R. IL-18 Regulates Intestinal Mastocytosis and Th2 Cytokine Production Independently of IFN- $\gamma$  During *Trichinella spiralis* Infection. *The Journal of Immunology.* 2002;169(5):2553-2560.

34. Ilic N, Gruden-Movsesijan A, Sofronic-Milosavljevic L. *Trichinella spiralis*: shaping the immune response. *Immunologic Research*. 2012;52(1-2):111-119.
35. Mulcahy G. Helminths at mucosal barriers—interaction with the immune system. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2004;56(6):853-868.
36. Beiting DP, Gagliardo LF, Hesse M, Bliss SK, Meskill D, Appleton JA. Coordinated control of immunity to muscle stage *Trichinella spiralis* by IL-10, regulatory T Cells, and TGF- $\beta$ . *J Immunol*. 2007;178:1039–1047.
37. Ilic N, Worthington JJ, Gruden-Movsesijan A, Travis MA, Sofronic-Milosavljevic L, Grecis RK. *Trichinella spiralis* antigens prime mixed Th1/Th2 response but do not induce de novo generation of Foxp3<sup>+</sup> T cells in vitro. *Parasite Immunol*. 2011;33:572–582
38. Gentilini MV, Nuñez GG, Roux ME, Venturiello SM. *Trichinella spiralis* infection rapidly induces lung inflammatory response: the lung as the site of helminthocytotoxic activity. *Immunobiology*. 2011;216:1054–1063
39. Urban J, Schopf L, Morris S, Orekhova T, Madden K, Betts C et al. Stat6 Signaling Promotes Protective Immunity Against *Trichinella spiralis* Through a Mast Cell- and T Cell-Dependent Mechanism. *The Journal of Immunology*. 2000;164(4):2046-2052
40. Bashi T, Bizzaro G, Ben-Ami Shor D, Blank M, Shoenfeld Y. The mechanisms behind helminth's immunomodulation in autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14(2):98-104.
41. Wang M, Wu L, Weng R, Zheng W, Wu Z, Lv Z. Therapeutic potential of helminths in autoimmune diseases: helminth-derived immune-regulators and immune balance. *Parasitology Research*. 2017;116(8):2065-2074.
42. Ben-Ami Shor D, Harel M, Eliakim R, Shoenfeld Y. The Hygiene Theory Harnessing Helminths and Their Ova to Treat Autoimmunity. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2013;45(2):211-216.
43. Benzel F, Erdur H, Kohler S, et al. Immune monitoring of *Trichuris suis* egg therapy 557 in multiple sclerosis patients. *J Helminthol* 2012;86:339–47.
44. Berger A. Th1 and Th2 responses: what are they? *BMJ*. 2000;321:424