

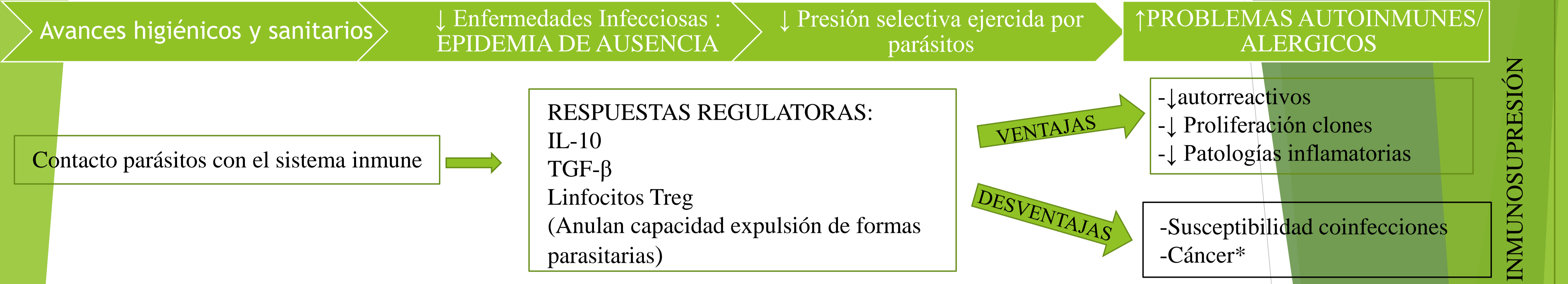
Trichinella spiralis como modelo de inmunomodulación



Sofía Ruiz Corredor

Grado en Farmacia. Facultad de farmacia.

INTRODUCCIÓN:



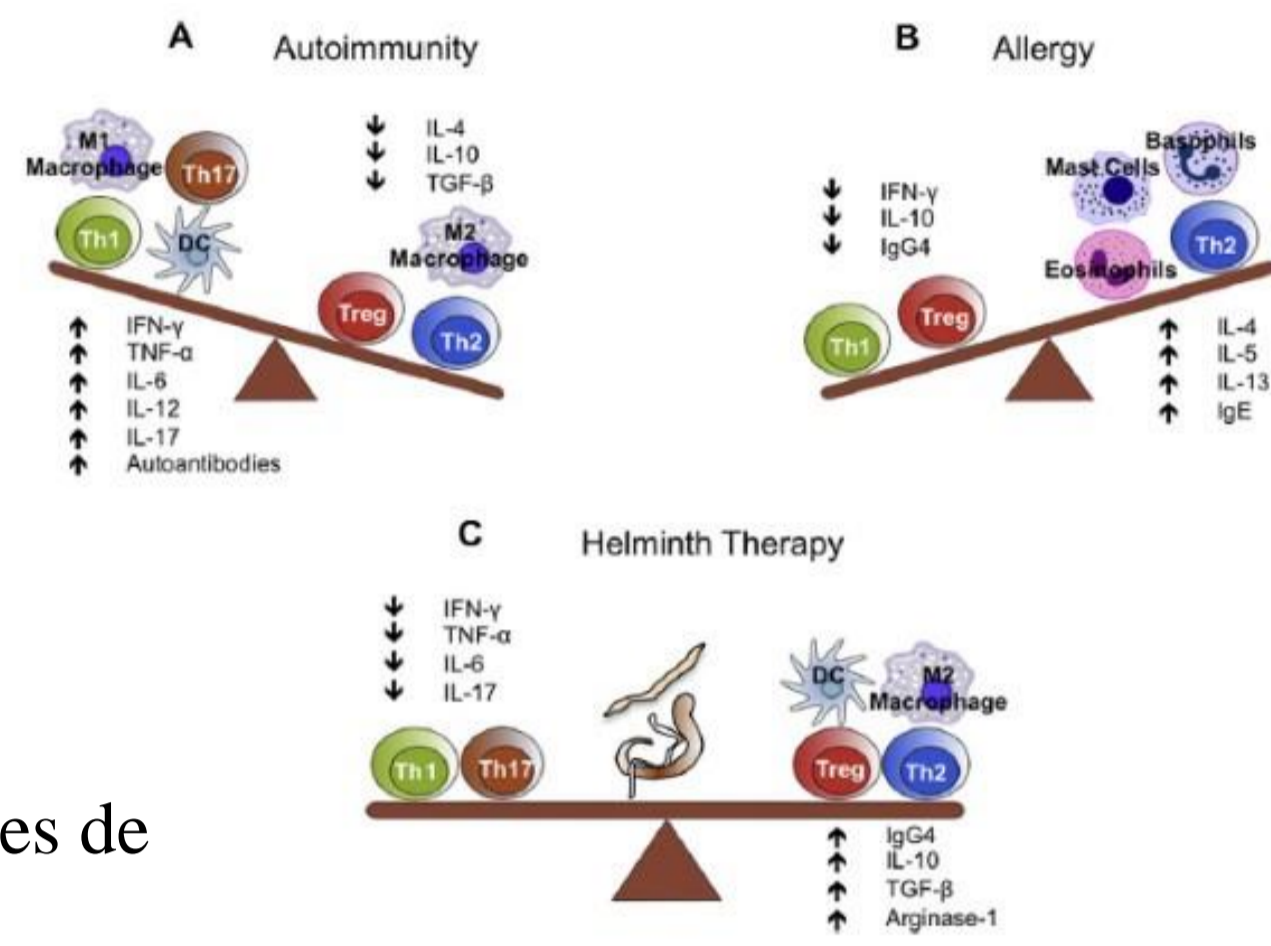
ANTECEDENTES:

1. HIPOTESIS DE LA HIGIENE:

- ↓ Exposición temprana a agentes biológicos
- Desbalance de la respuesta inmune Th1 y Th2
- INCONGRUENCIA EN EL CASO DE ALERGIA

2. TEORÍA DE LOS VIEJOS AMIGOS:

Productos ES de *T. spiralis*



OBJETIVO:

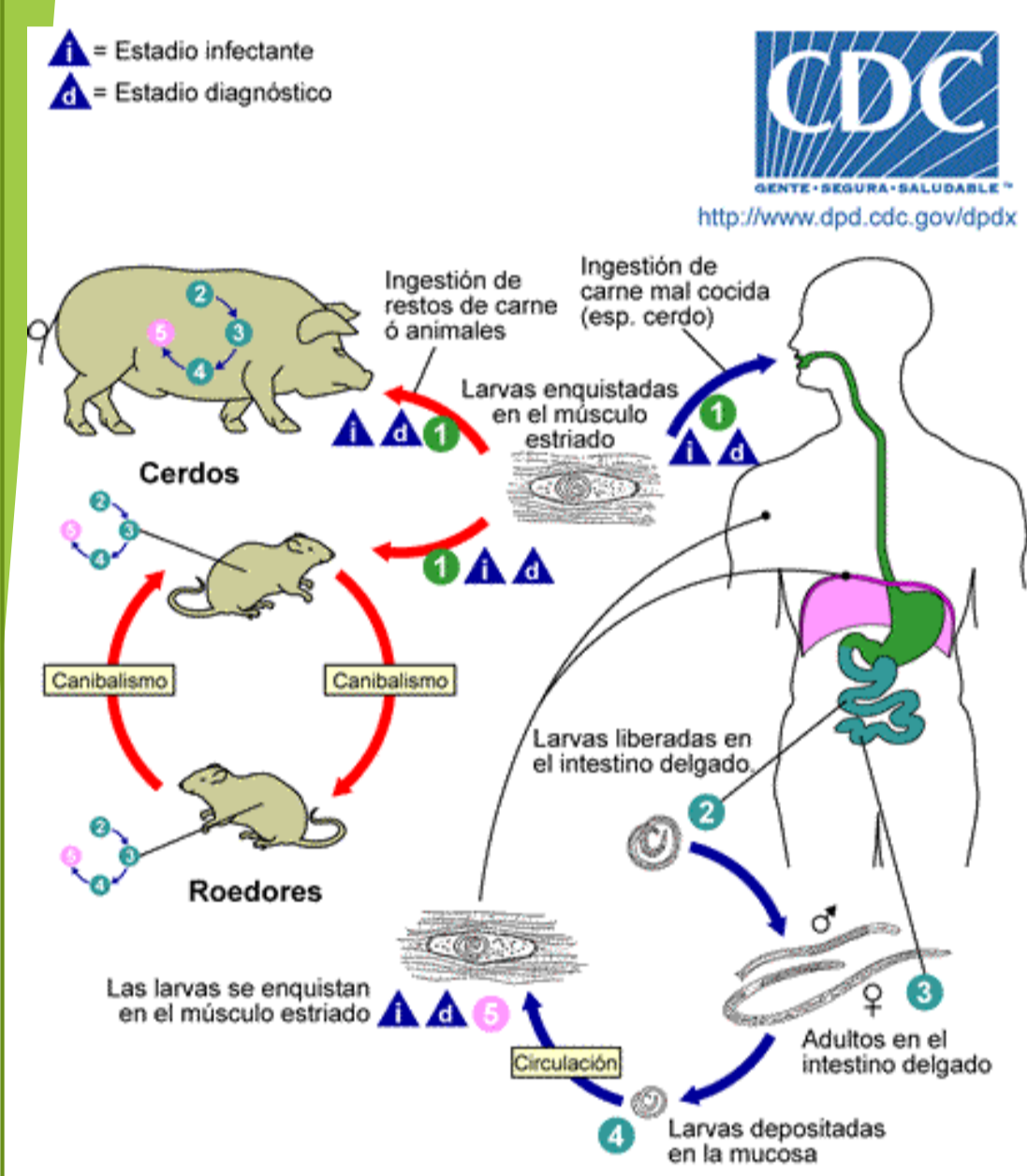
Conocer el mecanismo de inmunomodulación de *T. spiralis* para el beneficio del tratamiento de enfermedades autoinmunes y alergias.

MATERIAL Y MÉTODOS:



RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

CICLO BIOLÓGICO:



EOSINÓFILOS

- Producción en la infección temprana de IL-10
- Expande CD IL-10+ y linfocitos CD4+IL-10+
- Protege larvas → Inhibe prod. NO
- Inyección de LRN en ratón → IL-6 → ↑ IL-10 → ↑ Eosinófilos

CANCER:

- Mecanismos inmunomoduladores ¿protumorigénicos?
- Producción factores cancerígenos directos → Supresión inmunovigilancia
- Nueva línea de investigación:
 - Extractos *T. spiralis*
 - Tropomiosina → Realienta necrosis tumoral y ↑ apoptosis
 - P.Recombinante A200711 → Supresión inmunovigilancia

PRODUCTOS ES

- Proviene del esticosoma.
- Polarizan hacia respuestas Th2 y Treg.
- Glicoproteínas tri y tetraantennarias ligadas a N con restos de GallNac y GlcNac.
 - ❖ Glicoproteína 43 kDa: formación cápsula y función desoxirribonucleasa II α.
 - ❖ Glicoproteína 45 kDa : efecto inhibitor en neutrófilos → ↓ inflamación.
 - ❖ Glicoproteína 53 kDa: modula respuesta inmune. Antigenicidad por epítopos protéicos

LINFOCITOS BREG:

- Productores también de IL-10
- Recluta Treg
- Productores IgG4 (isótopo antiinflamatorio)
- Podría suprimir alergias respiratorias
- No muy estudiados en *T. spiralis*

MACRÓFAGOS:

- MAA → LIBERAN → IL-10 y TGF-β → Suprimen linfocitos T → Convierten linfocitos T en Treg

INMUNOMODULACIÓN:

CELULAS DENDRÍTICAS

- Productos ES (sulfato de heparano) estimulan TLR-4
- CDs adquieren fenotipo semimaduro (ES suprimen expresión de marcadores de maduración)
- Cascada de señalización
- ↓ expresión MHC II y moléculas coestimuladoras
- ↓ citoquinas proinflamatorias
- Respuestas Th2 y reguladoras.
- Polarización de CDs hacia Th2 desconocida (implicado factor KLF4 e interacciones OX40/OX40)
- Migración a ganglios linfáticos
- Presentación a linfocitos T

CÉLULAS NK:

- Estimulación durante migración LRN
- Liberan IL-13 (reestructuración tejido intestinal)
- Eliminan Linfocitos T CD4+ activados

LINFOCITOS TREG

- Fenotipo: CD4+CD25+Foxp3+
- Modifican respuesta de otros antígenos
- Controlan situaciones dominadas por Th1 y Th2
- Producción citoquinas IL-10 y TGF-β

IL-10

- ↓ inflamación
- ↓ INF-γ
- ↓ producción de iNOS
- Supresión respuesta Th1 y Th17

TGF-β

- atenúa la respuesta de la citoquina predominante

ALARMINAS (IL-33, IL-25)

- Integridad mucosa
- Productos ES *Heligmosomoides polygyrus* inhiben alarminas
- Cronificación infección
- ↓ Th2 e inflamación

MICROBIOTA

- Infección por *T. spiralis* → ↑ colonización Lactobacillus
- Transvase productos intestinales ratones infectados a no infectados → EFECTOS INMUNOMODULADORES

TERAPIA HELMÍNTICA (ENSAYOS):

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Pacientes EM y helmintiasis → ↑ IL-10, TGF-β → Mejora EM vs control → CDs expuestas ES → Inyección a ratas → ↑ IL-4, IL-10, TGF-β → ↓ INF-γ IL-17 (Dosis dependiente)

DIABETES TIPO I

-Ratones infectados → Libres de diabetes → Th2 (IL-4+IgE) + Treg (IL-10) → Protección Th1 → ¿NK involucradas?

E.INFLAMATORIA INTESTINAL

Ratones infec. intestinal → ↓ MPO, IL-12, INF-γ → ↑ Th2 ↓ Th1 → Infección crónica: GP 45 kDa, GP 53 kDa, Treg (Regulación iNOS MPO, IL-1β)

ALERGIA

Ratones con EAAI infectados → ↑ Linfocitos Treg → ↑ IL-10, TGF-β → ↓ Th2 ↓ Inflamación → R. Th2 a helmintos → IgE policlonales no específicos

CONCLUSIÓN:

-Revolución de la terapia helmíntica en un futuro para enfermedades autoinmunes y alérgicas

-A tener en cuenta:

- Nicho que ocupa el parásito
- Dosis de parásito (efectiva pero asintomática en cuando a la infección) y los tiempos de inoculación
- Si se usa como profilaxis o durante el proceso de la enfermedad

-Es más seguro conocer los mecanismo y productos ES que utiliza *T. spiralis* para utilizarlos en preparados farmacéuticos

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ilic N, Gruden-Movsesijan A, Sofronic-Milosavljevic L. *Trichinella spiralis*: shaping the immune response. *Immunol Res.* 2012; 52: 111-119.
2. Ashour D. *Trichinella spiralis* immunomodulation: an interactive multifactorial process. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2013; 9(7): 669-675.
3. 11. 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. *J Immunol Res.* 2015; 2015.
4. Beiting D, Gagliardo L, Hesse M, Bliss S, Meskill D, Appleton J. Coordinated Control of Immunity to Muscle Stage *Trichinella spiralis* by IL-10, regulatory T Cells, and TGF-β. *J Immunol.* 2007; 178: 1039-1047.
5. 9. Ashour D. *Trichinella spiralis* immunomodulation: an interactive multifactorial process. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2013; 9(7): 669-675.