

CONFERENCIA

Influencia de la nutrición en el funcionamiento del sistema inmune

María Elena Maldonado Celis

Bióloga, aspirante al título de Doctor en Ciencias de la Universidad Luis Pasteur (Francia)

Profesora Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia

Laboratorio de Prevención Nutricional del Cáncer, IRCAD, Universidad Louis Pasteur, Estrasburgo (Francia)

mariaele@quimbaya.udea.edu.co

INTRODUCCIÓN

El sistema inmune no tiene un funcionamiento óptimo si el individuo no presenta un adecuado estado nutricional. Actualmente, las medidas inmunológicas son un componente de evaluación del estado nutricional (1). La dieta juega un papel importante en la prevención o tratamiento. El sistema inmune de los mamíferos consiste en mecanismos innatos y adaptativos. La inmunidad innata funciona independientemente de la previa exposición del hospedero al agente infeccioso, e incluye barreras mecánicas (piel, mucosa, epitelio) y componentes celulares (macrófagos, neutrófilos, monocitos, linfocitos) (2, 3). La inmunidad celular se basa en mecanismos adaptativos que reconocen antígenos específicos del agente invasor, que lleva a la generación de la memoria inmunológica, adquiriendo la capacidad de responder mejor y más rápido a la reexposición del mismo agente antigénico (4-7).

El propósito de esta revisión es proveer una actualización sobre cómo algunos nutrientes y estados metabólicos tienen un impacto en la calidad de la respuesta inmune para la mayor comprensión de la fundamentación básica entre estos componentes biológicos y la simple observación común que la alimentación sana mantendrá al individuo y su sistema inmune saludables.

NUTRIENTES MODULADORES DE LA RESPUESTA INMUNE

Proteína dietaria: modula la disponibilidad de sustrato para la síntesis de proteínas y péptidos en la inflamación. La calidad proteica, definida como la capacidad que tiene la composición proteica para favorecer el crecimiento y mantenimiento del balance de nitrógeno en individuos sanos, puede sin embargo ser relativa, ya que pacientes que presentan una respuesta inflamatoria manifiestan un requerimiento de aminoácidos diferente al de personas sanas. En la inflamación hay una gran demanda de aminoácidos que son liberados a partir de los tejidos periféricos, para la nutrición de las células del sistema inmune y la síntesis de las proteínas de fase aguda y el glutatión hepático. Sin embargo, el suministro de los tejidos periféricos puede no siempre igualar las demandas de la proteína dietaria (8, 9).

Glutamina (Gln): ha sido clasificada como un aminoácido no-esencial porque el cuerpo puede sintetizarla, pero bajo condiciones clínicas severas, la reserva de Gln es agotada y se considera condicionalmente esencial. Bajos niveles de Gln se asocian con disminución en la respuesta inmune, cambios en la estructura y función de la mucosa intestinal y del tejido linfóide asociado al intestino, y disminución de la

capacidad antioxidante. La administración de glutamina por vía enteral o parenteral ha producido resultados controversiales (10-12).

Nucleótidos: evidencias en modelos animales con dietas libres de nucleótidos muestran inmunocompetencia comprometida, alteración en la función de células T, y poco o nada comprometido en la producción de anticuerpos, susceptibilidad a infección por bacterias (13, 14). En macrófagos, la fagocitosis es normal, pero el mecanismo de destrucción es alterado. En modelo murino inmunosuprimido alimentado con dietas libres de nucleótidos o suplementadas con uracilo, adenina o ARN, se obtuvo que los animales requirieran ARN o uracilo en la dieta para revertir la inmunosupresión, sugiriendo que ni las calorías ni las proteínas solas son suficientes para revertir los efectos (13, 15).

Arginina (Arg): aminoácido semi-esencial empleado para el crecimiento celular y síntesis proteica, esencial para el desarrollo del timo, aumento de las células NK, y proliferación de linfocitos en respuesta a mitógenos o aloantígenos. El efecto de Arg en modelos de cáncer en animales ha mostrado tanto estimulación como inhibición del crecimiento del tumor (16 – 18).

Ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (n-3 PUFA): inhiben respuestas inflamatorias, porque disminuyen el contenido de ácido araquidónico, resultando en la síntesis de eicosanoides que son mucho menos proinflamatorios que aquellos derivados de los ácidos grasos omega-6 (14, 19, 20).

Aminoácidos azufrados y compuestos derivados: los principales productos metabólicos de los aminoácidos azufrados son glutatión (GSH) y taurina (Tau), que inhiben aspectos inflamatorios de la respuesta inmune in vitro e in vivo. Sin embargo, la homocisteína (Hcy) incrementa la inflamación mediante la interacción linfocitos T y monocitos con el endotelio (21).

Vitamina E y selenio: nutrientes anticarcinogénicos por su efecto antioxidante. El selenio induce la expansión clonal de células NK. En modelos animales, la suplementación con vitamina E incrementa la resistencia a patógenos; en humanos se muestra baja incidencia de enfermedades infecciosas (2, 4, 13, 21, 22).

Vitamina C: protege contra infecciones virales y es antioxidante; posee un menor rango de funciones inmunes, su deficiencia no afecta el desarrollo del

timo ni la respuesta humoral, pero sí la capacidad fagocítica, la apoptosis, la producción de $TNF\alpha$ e IL-10 (2, 14, 22-25).

Vitamina D: la forma activa de la vitamina D inhibe el desarrollo de enfermedades autoinmunes mediante la disminución de marcadores proinflamatorios, células dendríticas y Th1; reduce la capacidad de presentar antígenos de los macrófagos, y aumenta linfocitos Th2. Mediante estudios in Vitro, se observa efecto protector contra algunos tipos de cáncer, pero estudios epidemiológicos muestran lo contrario (26 – 28).

Glucosa: la glucosa es considerada el combustible más importante cuantitativamente para las células inmunes. Los linfocitos B, T, macrófagos y neutrófilos captan y degradan glucosa para proveer energía para sus actividades proliferativas, biosintéticas y secretoras (3, 29-31); mientras que en reposo, el metabolismo de estas células es limitado por la disponibilidad de señales tróficas más que la disponibilidad de glucosa. Estimulación con mitógenos inducen expresión del transportador GLUT-1 y 3, no para el almacenamiento, sino por la demanda energética (30).

EJEMPLOS DE LA INMUNOREACTIVIDAD DE ORGANISMOS METABÓLICAMENTE ALTERADOS

Obesidad: el tejido adiposo participa activamente en la inflamación y en la inmunidad, produciendo y liberando factores pro- y anti-inflamatorios como la leptina y adiponectina. La adiponectina es inmunosupresora, mientras que la leptina activa células polimorfonucleares y anti-apoptóticas en linfocitos T, afecta la producción de citocinas, y regula la activación de monocitos/macrófagos, y contribuye a la cicatrización. En modelo murino ob/ob deficientes de leptina, un fenotipo de obesidad severa, se asocia con la sensibilidad incrementada a estímulos proinflamatorios y función reducida de células T. Estos ratones son altamente susceptibles a infecciones bacterianas (32). En estudios longitudinales, la incidencia de infecciones respiratorias es mayor en niños obesos que en los no obesos (33). Las citocinas proinflamatorias provienen de macrófagos infiltrados en el tejido adiposo. Por lo tanto, la obesidad es vista como una enfermedad inflamatoria, referida como la "obesitis" (32, 34, 35).

Malnutrición proteica calórica (MPC): induce alteraciones de la inmunidad celular y humoral. El tejido linfóide presenta atrofia con deficiencia de linfocitos T, y susceptibilidad a patógenos, reactivación de infecciones virales y desarrollo de infecciones oportunistas. La respuesta de hipersensibilidad retardada (DTH) cutánea no se observa o está deprimida, y retorna después de la adecuada recuperación nutricional. Se observan disminución específica de células Th y reducción de células Tc, comparadas con sujetos control bien alimentados. Se observa también disminución selectiva de la IgA secretora con implicaciones en el desarrollo de la sepsis (2, 25, 36, 37).

Respuesta inmune en anorexia nerviosa: es un modelo crónico de malnutrición que resulta en relativamente pocas infecciones. En estos pacientes se ha encontrado disminución de la respuesta DTH, siendo algunos de ellos anérgicos, con disminución de leucocitos totales, pero aumento de monocitos y células T CD8, sin afectar la inmunidad humoral (2, 38, 39).

MEDICIÓN DE LA FUNCIÓN INMUNE MODULADA POR NUTRIENTES

Mediciones in vivo de la función inmune: aunque hay muchas formas para evaluar el sistema inmune de un humano o un animal, en el presente no existe una medida general para la inmunidad, dificultando el diseño y la evaluación de estudios que optan por determinar el efecto de un nutriente o componente de un alimento en la inmunidad. La principal paradoja que enfrenta un investigador en este campo es que las modificaciones nutricionales no afectan solo un aspecto del sistema inmune, sino que pueden alterar diversas funciones de éste. Debido a que hay una considerable variación interindividual en la función inmune, el diseño de estudios debería incluir medidas que son realizadas antes y durante el período de intervención para controlar la variabilidad. Estudios en modelos animales

pueden ser útiles y más ventajosos para determinar los efectos de las complejas interacciones dietarias en el sistema inmune, como el control de la dieta, examinar los marcadores intermediarios respectivos, evaluar hipótesis sobre mecanismos, y cuantificar efectos en un período corto. No hay un modelo animal ideal, sin embargo, las limitaciones de los estudios animales son reconocidos y validables. El muestreo de tejidos es particularmente importante, y la precaución debería ser tomada en cuenta cuando se hacen comparaciones entre especies. Por ejemplo, las células aisladas de sangre humana y bazo de ratón no siempre reaccionan en la misma forma a un mitógeno.

Medidas in vitro de la función inmune: la mayoría de las evaluaciones de la inmunidad nutricional han sido realizadas in vitro para: a) identificar tipos celulares; b) estudiar mecanismos celulares; c) estudiar proliferación celular, expresión de marcadores de activación; e) producción de citocinas; f) estudiar apoptosis y ciclo celular; g) expresión de genes de respuesta inmune modulados por nutrientes; h) estudiar moléculas de superficie, actividades enzimáticas y transducción de señales.

CONCLUSIONES

Los efectos de macro y micronutrientes más consistentes en el sistema inmune se han descrito en la inmunidad celular, el sistema complemento, función fagocítica, producción de citoquinas, y producción de anticuerpos. Situaciones como la obesidad, la malnutrición proteico calórica y la anorexia nerviosa alteran la función inmune. El conocimiento del efecto del estado nutricional en el sistema inmune ha llevado a algunas aplicaciones prácticas en pacientes hospitalizados para determinar la eficacia de una terapia nutricional. Además, se podría predecir el papel de nutrientes en la resistencia a enfermedades infecciosas para prevenirlas y tratarlas.

REFERENCIAS

1. Bistran BR, Blackburn GL, Sherman M, Scrimshaw NS. Therapeutic index of nutritional depletion in hospitalized patients. *Surg Gynecol Obstet.* 1975;141:512-6.
2. Keith ME, JeeJeebhoy KM. Immunonutrition. *Baillière's Clin Endocrinol Metab.* 1997;11:709-38.
3. Wolowczuk I, Verwaerde C, Viltart O, Delanoye A, Delacre M, Pot B, et al. Feeding our immune system: impact on metabolism. *Clin Develop Immunol.* 2008; 2008:639803.
4. Philpott M, Ferguson LR. Immunonutrition and cancer. *Mut Res.* 2004;55:29-42.
5. Lippolis J. Immunological signaling networks: integrating the body's immune response. *Anim Sci.* 2008;86:E53-E63.
6. Linton PJ, Lustgarten J, Thoman M. T cell function in the aged: lessons learned from animal models. *Clin Appl Immunol Rev.* 2006;6:73-97.
7. Lund FE. Cytokine-producing B lymphocytes key regulators of immunity. *Curr Opin Immunol.* 2008 Jun;20(3):332-8.
8. Grimble RF. Modification of inflammatory aspects of immune aspects of immune function by nutrients. *Nutrition Res.* 1998;18:1297-1317.
9. Pérez-Bosque A, Miró L, Polo J, Russell L, Campbell J, Weaver E, et al. Dietary plasma proteins modulate the immune response of diffuse gut-associated lymphoid tissue in rats challenged with *Staphylococcus aureus* enterotoxin Br J Nutr. 2008;138:533-7.
10. Bonet A, Grau T. Glutamine, an almost essential amino acid in the critically ill patient. *Med Intensiva.* 2007;31:402-6.
11. Bongers T, Griffiths RD, McArdle A. Exogenous glutamine: the clinical evidence. *Crit Care Med.* 2007;35:S545.
12. Bartell SM, Batal AB. The effect of supplemental glutamine on growth performance, development of the gastrointestinal tract, and humoral immune response of broilers. *Poult Sci.* 2007;86: 940-7.
13. Kulkarni AD, Rudolph FB, Van Buren CT. The role of dietary sources of nucleotides in immune function: a review. *J Nutr.* 1994;124:1442S-6S.
14. Field CJ, Johnson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukoc Biol.* 2002;71:16-32.
15. Gil A. Modulation of the immune response mediated by dietary nucleotides. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:S1-S4.
16. Evoy D, Lieberman MD, Fahey TJ 3rd, Daly JM. Immunonutrition: the role of arginine. *Nutrition.* 1998;14:611-17.
17. Levy J, Turkish A. Protective nutrients. *Curr Opin Gastroenterol.* 2002;18:717-22.
18. Popovic PJ, Zeh HJ 3rd, Ochoa JB. Arginine and immunity. *J Nutr.* 2007;137:1681S-6S.
19. Siben JW, Calder PC. Differential immunomodulation with long-chain n-3 PUFA in health and chronic disease. *Proc Nutr Soc.* 2007; 66:237-59.
20. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:677-85.
21. Grimble RF. The effects of sulfur amino acid intake on immune function in humans. *J Nutr.* 2006;136:1660S-5S.
22. Long KZ, Rosado JL, Fawzi W. The comparative impact of iron, the B-complex vitamins, vitamins C and E, and selenium on diarrheal pathogen outcomes relative to the impact produced by vitamin A and zinc. *Nutr Rev.* 2007;65:218-32.
23. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J Nut Biochem.* 2007;18:567-79.
24. Moreira A, Kekkonen RA, Delgado L, Fonseca J, Korpela R, Haahtela T. Nutritional modulation of exercise-induced immunodepression in athletes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:443-60.
25. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1119-28.
26. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1717S-20S.

27. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologica*. 2005;48:1247-57.
28. Ingraham BA; Bragdon B, Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:139-49.
29. Fox OJ, Hammerman PS, Thompson CB. Fuel feeds function: energy metabolism and the T-cell response. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:844-52.
30. Calder PC, Dimitriadis G, Newsholme P. Glucose metabolism in lymphoid and inflammatory cells and tissues. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10:531-40.
31. Curi R, Newsholme P, Pithon-Curi TC, Pires-de-Melo M, Garcia C, Homem-de-Bittencourt Júnior PI, et al. Metabolic fate of glutamine in lymphocytes, macrophages and neutrophils. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32:15-21.
32. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:438-46.
33. Cave MC, Hurt RT, Frazier TH, Matheson PJ, Garrison RN, McClain CJ, et al. Obesity, inflammation, and the potential application of pharmacconutrition. *Nutr Clin Pract*. 2008;23:16-34.
34. Dray C, Daviaud D, Guigné C, Valet P, Castan-Laurell I. Caffeine reduces TNF α up-regulation in human adipose tissue primary culture. *J Physiol Biochem*. 2007; 63:329-36.
35. Nathan C. Epidemic inflammation: pondering obesity. *Mol Med*. 2008;14:485-92.
36. Ritz BW, Gardner EM. Malnutrition and energy restriction differentially affect viral immunity. *J Nutr*. 2006;136:1141-4.
37. Dewan P, Kaur I, Chattopadhyaya D, A Faridi MM, Agarwal KN. A pilot study on the effects of curd (dahi) & leaf protein concentrate in children with protein energy malnutrition (PEM). *Indian J Med Res*. 2007;126:199-203.
38. Nova E, Samartín S, Gómez S, Morandé G, Marcos A. The adaptive response of the immune system to the particular malnutrition of eating disorders. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:S34-S37.
39. Marcos A, Nova E, Montero A. Changes in the immune system are conditioned by nutrition. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:S66-S669.