

Resúmenes simposio

VIII Curso - 1^{er} Simposio Internacional de Inmunonutrición 2008

RECIBIDO: 15/5/08
ACEPTADO: 22/5/08

Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires,
Buenos Aires, Argentina. 16-19 de abril de 2008

Presidente

Nora Slobodianik, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Presidente de Honor

Juan Claudio Sanahuja, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Vicepresidentes

Gabriela Perdigón, Universidad Nacional de Tucumán, CERELA,
CONICET, Argentina • Ascensión Marcos (Grupo de Inmunonutrición,
Instituto del Frío, CSIC, España)

Comité Científico

Ada de las Cagigas (España) • Philip Calder (UK) • Laurence
Harbige (UK) • Wilson Savino (Brasil) • Noël Solomons (Guatemala) •
Roxana Valdés (México) • Parveen Yaqoob (UK)

Comité Organizador

M. Eugenia Bibas Bonet (Tucumán, Argentina) • Mariano Godnic
(Bs As, Argentina) • Ana Maria Menéndez (Bs As, Argentina) • Hugo
Montemerlo (Bs As, Argentina) • Anabel Pallaro (Bs.As, Argentina) •
Susana Socolovsky (Bs.As, Argentina)

Colaboradores

María Susana Feliu (Bs. As., Argentina) • Inés Fernandez (Bs.As.,
Argentina) • Marcela Stambullian (Bs.As., Argentina) • Julia Warnberg
(Madrid, España)

CONFERENCIAS

1. Propiedades generales de la respuesta inmune innata y adaptativa

Dra. Juliana Leoni

Cátedra de Inmunología. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Email: jleoni@ffyba.uba.ar

El Sistema Inmune ha sido tradicionalmente dividido en: componentes “innatos” y “adaptativos”. Dentro de los componentes adaptativos se encuentran dos tipos principales de células: Linfocitos B (LB) y Linfocitos T (LT) y numerosas moléculas, como citoquinas, factores de complemento, entre otras. Cada una de estas líneas celulares despliegan un único tipo de receptor (Rc): RcB o Inmunoglobulina de superficie y RcT respectivamente y nombre se debe al sitio donde se originan (médula ósea o timo).

El tamaño y diversidad de la población se incrementa cada vez que un linfocito encuentra a su antígeno específico, debido a que ello motiva su diferenciación y proliferación. Este proceso conocido como selección clonal es la base de la Respuesta Inmune Adaptativa (RIA). Esta expansión es totalmente necesaria, particularmente, para la defensa en respuesta a infecciones. Sin embargo, deben transcurrir por lo menos 5 días para que se diferencie suficiente cantidad de linfocitos con el receptor específico adecuado, liberación de Inmunoglobulinas a partir del LB y producción de células citotóxicas para que ocurra la muerte o eliminación del patógeno. En contraste, los mecanismos efectores de la Respuesta Inmune Innata (RII), que incluye, pépticos anti-microbianos, células fagocíticas, moléculas de vía alternativa del Complemento entre otros elementos, son activados inme-

diatamente luego de la infección y controlan rápidamente la proliferación del agente infeccioso. Los Rcs más importantes de las células que participan en la RII son los toll-like receptor (TLRs) que detectan a microbios en forma inmediata, a través de los patrones “Microbe Associated Molecular Patterns” presentes en la superficie todos los microorganismos.

La diferencia más importante entre la RII y la RIA son los mecanismos y Rcs utilizados para el reconocimiento antigénico. Los Rcs de la RII son codificados por la línea germinal, ya que el reconocimiento y respuesta debe ser rápida; caso contrario ocurre con los Rcs de la RIA. La RII no tiene memoria, es decir que frente a una nueva injuria del mismo microorganismo, el sistema inmune deberá iniciar el reconocimiento desde el comienzo; en el caso de la RIA, permanecen células con memoria, por lo tanto, esta segunda respuesta será mucho más rápida que la primera. La RII está presente en todos los seres vivos, la RIA, sólo en los más evolucionados.

2. The thymus in nutritional dysfunctions and infectious diseases

Dr. Wilson Savino

Laboratory on Thymus Research, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Avenida Brasil 4365, 21045-900, Rio de Janeiro, RJ, Brazil
Tel: 55 21 3865-8101. Email: savino@fiocruz.br - w_savino@hotmail.com

Malnutrition, secondary to deficiency in intake of proteins, minerals or vitamins, consistently results in changes in the thymus, the central organ for the development of T lymphocytes.

In malnutrition, the thymus undergoes a severe atrophy, secondary to apoptotic thymocyte depletion, particularly affecting the immature CD4⁺CD8⁺ cells, as well as a decrease in cell proliferation. Although other causes may be involved, at least partially, this massive cell death in the thymus of malnourished individual is apparently secondary to a hormonal imbalance, involving a decrease in leptin and consequent increase in glucocorticoid hormone levels in the serum.

The thymic microenvironment is also affected in malnutrition: morphological changes in thymic epithelial cells have been found, together with a decrease of thymic hormone production by these cells. Additionally, intrathymic contents of extracellular proteins, such as fibronectin, laminin and collagens, are increased in thymuses from malnourished children. Taken together, these data clearly point to the notion that the thymus is significantly affected in malnutrition.

Similar patterns of thymic changes occur in acute infectious diseases, including a severe atrophy of the organ, mainly due to the apoptosis-related depletion of immature CD4⁺CD8⁺ thymocytes. Additionally, thymocyte proliferation is compromised in acutely-infected subjects. Data obtained in experimental Chagas disease also point to abnormal thymocyte migration patterns in *Trypanosoma cruzi* acutely infected mice.

The microenvironmental compartment of the thymus is also affected in acute infections, with an increased density of the epithelial network and enhanced deposition of extracellular matrix.

In conclusion, it seems clear that the thymus is targeted in malnutrition as well as in acute infections. These changes are related to the impaired peripheral immune response seen in malnourished and infected individuals.

Thus, strategies inducing thymus replenishment should be considered in therapeutic approaches, in both malnutrition and acute infectious diseases.

3. Sistema inmune de mucosas

M. Dra. Estela Roux

Laboratorio de Inmunología de Mucosas, Cátedra de Fisiopatología. Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.
Email: mroux@ffyb.uba.ar

El sistema inmune de mucosas es un sistema integrado en el que están implicadas todas las mucosas puesto que la inmunización en un sitio de mucosa puede producir inmunidad protectora en otro distinto (Sistema Inmune común de Mucosas). En los mamíferos existen tejidos linfoides asociados a mucosas (MALT) ya sea en forma de agregados o como folículos aislados. El tejido linfóide asociado a intestino (GALT, representado por las Placas de Peyer (PP)) diseminadas a lo largo del intestino: sitio inductor) y los ganglios mesentéricos (GM)), sitio donde comienzan a madurar las células efectoras. El tejido linfóide asociado a bronquios (BALT) se localiza a lo largo del árbol bronquial y en todos los lóbulos pulmonares. El NALT es el tejido linfóide asociado a nasofaringe y se ubica bilateralmente sobre el lado posterior del paladar. El sistema inmune de mucosa comprende 3 clases principales de tejidos linfoides que están compartimentalizados y funcionalmente distintos: 1) tejidos linfoides organizados y centralizados que constituyen las PP y agregados relacionados con otros órganos como el pulmón, las amígdalas y el apéndice cecal. 2) la segunda clase de tejido esta lo-

calizada en forma difusa en las varias lamina propias del sistema inmune de mucosas; luego de recibir células B de los agregados centralizados - que están ya comprometidos para ser células B IgA+ p.ej., sufren una mayor diferenciación dando lugar por consiguiente a la aparición de células plasmáticas de clase IgA 3) el tercer tipo de tejido linfóide en mucosas consiste en células que se ubican entre las células epiteliales de varias membranas y se las llama linfocitos intraepiteliales que pueden ser derivados del timo o ser independientes del timo, es decir que se originarían directamente en el intraepitelio. Las moléculas efectoras principales incluyen anticuerpos, principalmente de clase IgA o en infecciones parasitarias de clase IgE; así, como citocinas, chemokinas y sus receptores, que parecen funcionar conjuntamente con factores correspondientes a la inmunidad innata del huésped como son las defensinas que inducen inmunidad.

Origen y migración de las células secretoras de IgA en la mucosa Intestinal.

El origen de las células B2 está en la médula ósea. Actualmente el primer paso para repuestas de Anticuerpos dirigidos contra IgA-S es el siguiente 1) Las células dendríticas interdigitantes toman el Ag del lumen que es transportado a través de las células M, y luego los péptidos procesados son presentados a células Th CD4+ en las PP (Placas de Peyer) en los centros germinales. Estas células T producen IL-4 y TGF- β , que inducen a las células B a conmutar de μ a α . El ácido Retinoico (RA) producido por las células dendríticas por si solo puede producir esta conmutación. Simultáneamente, el RA producido por las células dendríticas aumenta con la IL-5 e IL-6 la aparición de ciertos receptores como son la $\alpha 4\beta 7$ integrina y otros como el CCR9, nec-

esarios para la migración puesto que en un segundo paso migran por los linfáticos aferentes a los GM, atravesando las venas del endotelio alto que presenta la molécula de adhesión MAdCAM-1 continuando en este órgano linfóide la proliferación y diferenciación. De ahí estas células que presentan el CCR9 vía linfáticos eferentes salen y pasan al conducto torácico y a continuación a la sangre, que los lleva a la lamina propia del intestino atraídas por la chemokina CCL25 (TECK) que es producida por las células epiteliales del intestino delgado o bajo efecto hormonal (estrógeno, progesterona y prolactina) a las glándulas mamarias o si son necesarias a los bronquios. La importancia del ácido Retinoico está relacionada con la vitamina A que favorece la aparición de un factor de transcripción (FoxP3) muy necesario en ciertos aspectos relacionados con la tolerancia por ejemplo a alimentos.

4. Bacterias no comensales probióticas. Mecanismos de inmunomodulación

Dra. Gabriela Perdigon

Universidad Nacional de Tucumán y CERELA-CONICET (Chacabuco 145, Tucumán). Email: perdigon@cerela.org.ar

El tracto gastrointestinal es uno de los ecosistemas más activos microbiológicamente, conteniendo una gran masa de bacterias (coexisten más de 400 especies) y levaduras. La microbiota intestinal está en un continuo y cerrado contacto con las células inmunes y esa interacción es esencial para iniciar y prevenir una respuesta inmune y/o una inflamación intestinal. Explicar cómo las bacterias comensales y no comensales o probióticas o probióticas inducen acti-

vación del Sistema Inmune Mucoso (SIM) implica un muy buen conocimiento del funcionamiento de este sistema inmune, el cual a su vez también estará influenciado por los distintos nutrientes que ingresan con la alimentación. Cabe preguntarse ¿cómo estos antígenos carentes de factores de virulencia pueden y activar/regular al SIM? ¿Cuáles el papel de las bacterias Gram(+) y Gram(-) en la estimulación inmune? ¿Qué efecto tienen en ese ecosistema complejo las bacterias no comensales probióticas o no probióticas que ingresan con la alimentación? En nuestro grupo estudiamos en forma comparativa bacterias comensales y no comensales no probióticas Gram(+) y Gram(-) en la inducción de activación/regulación del SIM a nivel intestinal. Demostramos que tanto las Gram(+) como las Gram(-) indujeron un aumento de células IgA+ y de células productoras de citoquinas de manera similar, sin observarse diferencia entre ellas. La única citoquina diferencial fue la IL10 que solo fue estimulada por las bacterias Gram(+). Estos estudios nos llevaron a analizar el efecto de otras bacterias no comensales con características probióticas. En nuestro grupo demostramos que algunas cepas no comensales probióticas estimulan el SIM sólo a nivel local, incrementando el número de células IgA+ a nivel intestinal, otras lo hacen también a nivel de bronquios y mamas, indicando que inducen migración celular. Demostramos que la interacción de lactobacilos con la CEI induce citoquinas del tipo IL6, que sería responsable de la expansión clonal de los linfocitos B (LB) IgA+ observado en lámina propia del intestino. Demostramos que en la interacción con la célula epitelial están implicados los receptores Toll (TLR), principalmente TLR2. Posterior a la interacción y activación epitelial, las células inmunes son activadas por las citoquinas liberadas y por

los antígenos bacterianos (solubles o como partículas) que ingresan a placa de Peyer y lámina propia de intestino delgado. Demostramos que en placas de Peyer aumentaron citoquinas como IFN α , TNF β producidas por macrófagos y células dendríticas. También observamos un incremento en el número de receptores CD 206 (para manosa) y TLR2, en macrófagos y células dendríticas (CD), tanto de placa de Peyer como de lámina propia intestinal. Determinamos que los probióticos interactúan con la célula epitelial y favorecerían mayoritariamente la expansión clonal de LB IgA+ y activarían la respuesta inmune innata, donde macrófagos y CD juegan un papel preponderante. Este conocimiento nos llevó a la pregunta: si las bacterias no comensales no probióticas y las probióticas aumentan las células IgA+ y las productoras de citoquinas ¿cómo puede diferenciarse un marcador inmunológico que caracterice la cepa probiótica?. Demostramos que la mayor diferencia está en los niveles de producción de 2 citoquinas claves en la respuesta inmune mucosa como lo son INF γ y TNF α y en la expresión del receptor manosa CD206 inducidas por las bacterias probióticas.

Ello nos llevó a proponer un modelo sobre como las bacterias probióticas inducen inmunomodulación del SIM. El conocimiento de los mecanismos inmunes inducidos por probióticos son la base científica de la importancia de los mismos en el mejoramiento de la función inmune.

5. Nutrientes e inmunidad

Dra. Nora H. Slobodianik

Profesora Titular Regular. Cátedra de Nutrición.
Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Email:
nslobo@ffybu.uba.ar

El organismo dispone de una serie de mecanismos que protegen contra los agentes foráneos los cuales pueden causar enfermedades, infecciones y sepsis. Éstos son:

- Sistema de defensa innato
- Sistema de inmunidad específica o adquirida

El Sistema Inmune no es autónomo; la respuesta inmune es dependiente y regulada por factores fisiológicos -*dieta, factores metabólicos, y productos del sistema neuroendócrino*-.

La dieta en conjunto y sus componentes en particular, desempeñan un papel crítico en el desarrollo y mantenimiento del sistema inmune; las deficiencias marginales, los excesos crónicos ó el desequilibrio entre nutrientes pueden dañarlo.

Macronutrientes

Los primeros trabajos relacionados con la interacción entre nutrición e inmunidad se llevaron a cabo en niños con *malnutrición calórico-proteica* habiéndose observado cambios anatómicos en tejidos linfoides, disminución del tamaño y peso del timo con pérdida en la diferenciación corticomedular, corpúsculos de Hassal deformados y ocasionalmente calcificados. Este órgano se considera, desde hace tiempo, un parámetro prematuro y crítico del estado nutricional y causante de un grave daño inmunológico como consecuencia del desarrollo de una verdadera "*timectomía nutricional*". Además, se ha reportado depresión de las reacciones de hipersensibilidad retardada, disminución en la concentración de IgA en saliva y lágrimas y en la concentración de la fracción C3 de complemento y reducción del título de anticuerpos a vacunas. Asimismo, se ha demostrado que la deficiencia de *aminoácidos específicos* disminuye la res-

puesta a anticuerpos y en otros casos que el desequilibrio entre ellos, provoca una respuesta exacerbada. En la actualidad, las investigaciones se centralizan en el estudio de los efectos inmunoestimulador y antiinfeccioso de aminoácidos condicionalmente esenciales: *glutamina y arginina*.

Algunos autores han inferido, a través de hallazgos en modelo experimental, que los nucleótidos dietarios podrían ser de importancia para niños en riesgo de desarrollar respuesta inmune mediada por IgE, ya que regulan la actividad de las células T helper y la relación Th1/Th2.

Hay estudios que demuestran, que los *lípidos* dietarios desempeñan un papel inmunoregulador; los mecanismos postulados incluyen la modulación en la síntesis de eicosanoides, cambios en la estructura de las membranas celulares, alteraciones en el número y densidad de receptores, modificaciones en el número y función de las subpoblaciones celulares y alteraciones en la producción y mecanismo de acción de citoquinas.

Minerales y vitaminas

La función de muchas células del sistema inmune depende de pasos metabólicos que necesitan varios *minerales y vitaminas* como cofactores críticos. Entre ellos deben mencionarse: Zinc, Hierro, Cobre, Selenio, Magnesio, Vitamina A, β *carotenos*, *Vitamina E, D, Vitamina C, Vitamina B6*.

1. Calder PC, Yaqooh P, Thies F, Wallace FA, Miles EA. Fatty acids and lymphocyte functions. Br J Nutr 87, Suppl.1 S31-48, 2002.
2. Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. Am J Clin Nutr 66:460S, 1997.
3. Evoy D, Lieberman M, Fahey J, Daly

J.Immunonutrition. The role fo arginine. Nutrition 14:611-617,1999.

4. Grimble RF. Nutritional modulation of immune function. Proc Nutr Soc 60(3):389-397,2001.

5. Kelley DS, Erickson KL. Modulation of body composition and immune cell functions by conjugated linoleic acid in humans and animal models:benefits vs. risks. Lipids 38(4):377-86,2003.

6. Slobodianik Nora H. Nutrientes e Inmunidad. En: Zavala Adolfo y col. Temas de Nutrición u Diabetes. La Prensa Médica Argentina Eds. Bs.As.Argentina, cap.10,p.111-120,2005.

7. Slobodianik Nora. Dietary Ribonucleotides and Health. Nutrition 19(1):69,2003.

6. Componentes bioactivos de la leche humana

Dra. Patricia A. Ronayne de Ferrer
Profesora Asociada Regular. Cátedra de Bromatología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Email: pferer@ffyba.uba.ar

No cabe duda de que la leche humana es el alimento ideal del lactante tanto por su composición nutricional como por sus propiedades insustituibles relativas a su aporte de factores de defensa.

Es de destacar que los factores antimicrobianos de la leche humana protegen por medio de mecanismos no inflamatorios y que su supervivencia en el tracto gastrointestinal es considerable.

La mayor parte de los componentes bioactivos de la leche son las proteínas. Entre ellas se encuentran las caseínas (β y κ), algunas proteínas del suero lácteo, tales como las inmunoglobulinas (particular-

mente la IgA secretoria), lactoferrina y las mucinas, que forman parte de la membrana de los glóbulos grasos. Las principales enzimas son la lisozima, la lipasa, las anti-proteasas y la PAF-AH (acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas) a la que se atribuye la menor incidencia de enterocolitis necrotizante, en particular en los neonatos prematuros. Cuando se utiliza leche materna en la alimentación de los prematuros se observa un vaciado gástrico más rápido y un efecto trófico más temprano que con fórmulas. Entre las ventajas que aporta el Programa Mamá Canguro relacionadas con el contacto piel a piel, es muy importante la estimulación de la producción de anticuerpos por parte de la madre a través del eslabón enteromamario.

Entre los componentes del nitrógeno no proteico se destacan la taurina, la glutamina y los nucleótidos. Otros componentes importantes con actividad biológica, no nitrogenados, son algunos ácidos grasos y los oligosacáridos. Éstos poseen una estructura susceptible de actuar como ligando competitivo protegiendo al lactante frente a microorganismos patógenos. Ejercen un efecto prebiótico y serían una fuente de ácido siálico y galactosa para el desarrollo cerebral.

En los últimos años se ha destacado el rol de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, particularmente el araquidónico y el docosahexaenoico, predominantes en cerebro y retina del neonato, en el desarrollo neurológico y de funciones visuales. Debe recordarse que la ingesta de grasas es fundamental no sólo para cubrir las necesidades de energía sino también como fuente de ácidos grasos esenciales y vehículo de las vitaminas liposolubles.

7. Concentrados de calostro bovino e inmunidad

Dr. Noel Solomons

Centro de Estudios en Sensoriopatías, Senectud e Impedimentos y Alteraciones Metabólicas, Ciudad de Guatemala, Guatemala.

Los concentrados de calostro bovino producidos industrialmente tienen el potencial de ser alimentos funcionales que dan soporte al sistema inmune y resistencia a enfermedades en segmentos selectos de la población humana. El calostro representa la primera leche secretada inmediatamente después del nacimiento de un mamífero. Generalmente es rico en sustancias inmunes. Para la vaca y su ternero, el calostro es producido en los primeros 6–7 amamantamientos. Las vacas producen muchos litros de calostro con un contenido proteico muy superior al calostro humano. Cincuenta por ciento del calostro puede ser ordeñado para el uso humano sin ningún peligro para la nutrición del ternero. A pesar de su sabor amargo, el calostro bovino fresco ha sido consumido durante siglos por tribus pastorales; por lo tanto se clasifica como alimento humano. Recientemente la tecnología de lácteos ha desarrollado concentrados no pasteurizados, estables y seguros en forma de polvo, y se ha convertido en un artículo alimenticio que puede ser consumido de forma estratégica para preservar o mejorar la salud. La seguridad microbiológica ha sido demostrada a través de análisis y se ha mantenido al ganado libre de enfermedades zoonóticas. La conservación de proteínas sin desnaturalización durante el tránsito a través del tracto intestinal ha sido demostrada con colección fecal, intubación y en pacientes con ileostomías. Además, la inyección de antígenos de interés antes del

parto puede producir “calostro hiperinmune”, es decir enriquecido con los anticuerpos correspondientes.

La evidencia de la eficacia terapéutica y profiláctica del calostro, ha sido demostrada en una diversidad de experimentos con animales. El calostro fue tomado de madres de una especie y dado a animales de la misma especie. De la misma forma, el calostro hiperinmune de una especie (ej. vaca) pudo aliviar o prevenir infección en otras especies (ej. roedor). Finalmente, hay abundante evidencia clínica y terapéutica con calostro bovino en medicina humana. Notablemente, los anticuerpos contra *Cryptosporidium parvum* en calostro han probado ser el tratamiento más efectivo para su diarrea profusa en pacientes con SIDA. Mientras tanto, el calostro hiperinmunizado para rotavirus y *E.coli* han prevenido infecciones en niños vulnerables en ensayos comunitarios grandes.

8. Calidad proteica y sistema inmune

Dra. Anabel Pallaro

Profesora Adjunta. Cátedra de Nutrición. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Email: apallaro@ffybu.uba.ar

La malnutrición calórico - proteica provoca alteraciones en el sistema inmune entre las que se destaca la atrofia de los tejidos linfoides, siendo el timo el órgano más afectado y por ello considerado como parámetro prematuro y crítico de estado nutricional (1-2). A pesar de una producción alimentaria que aumenta regularmente, la malnutrición y sus consecuencias siguen agravándose en los países no desarrollados; entre las causas, los alimentos con adecuada cantidad y cali-

dad de proteínas, de origen animal, son escasas y de elevado costo. Los cereales, tubérculos y frutos amiláceos constituyen los alimentos básicos de la mayor parte de la humanidad. El factor limitante no es sólo el déficit proteico sino también la calidad de la proteína, definida como la capacidad de reemplazar el nitrógeno corporal en función de la proporción de aminoácidos esenciales que aporta. Los alimentos vegetales son deficientes en aminoácidos esenciales de manera que no alcanzan a cubrir sus requerimientos. Investigaciones sobre el efecto de fuentes proteicas naturales con deficiencia en aminoácidos específicos – maíz, cereal altamente deficitario en lisina-, demostraron un cuadro más severo que con proteína de alta calidad a igual concentración, que se refleja en el frenado en la proliferación, retraso importante en la maduración y alteración en la diferenciación celular tímicas (3). Los hallazgos coinciden con investigaciones donde la base de la alimentación son cereales y productos feculentos, que demostraron en niños con marasmokwashiorok una tasa de linfocitos T periféricos elevados junto a disminución de la población T colaboradora y tamaño de timo (4). Los resultados señalan una acción superpuesta entre la baja concentración y calidad proteicas que conduce a una menor ingesta de proteína completa y, por tanto, de aminoácidos esenciales. Además, el daño fue mayor en la población de células T y B que contienen IgA en ganglios mesentéricos y tejido linfoide asociado a mucosas y en el nivel de IgA total en fluidos intestinales (5). Estas observaciones explicarían las alteraciones en la inmunidad de mucosas de niños desnutridos, que conducen a una menor defensa frente a infecciones del tracto gastrointestinal, trastornos ampliamente reportados. Por otra parte, estudios realiza-

dos con quinua, cereal de alto consumo en la zona andina, han demostrado que la calidad proteica es mayor que en los cereales comunes, pero deben eliminarse las saponinas para que no se produzca inflamación y alteraciones en la permeabilidad de la mucosa intestinal (6). Recientes estudios realizados con chia, cultivo importante para las civilizaciones precolombinas, actualmente en reivindicación, señalan a éste como una fuente importante en concentración y calidad de proteínas y adecuada para el desarrollo del timo (7).

1. Chandra RK 1990 Mc Collums Award Lecture. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. *Am J Clin Nutr* 53: 1087-1104, 1991.

2. Scrimshaw NS, SanGiovanni JP. Synergism of Nutrition, infection and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr* 66:464s-477s, 1997.

3. Pallaro A, Roux ME, Slobodianik NH. Nutrition Disorders and Immunologic Parameters: Study of the Thymus in growing rats. *Nutrition* 17: 724-728, 2001.

4. Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte G, Parent G. Study of thymus and Thymocytes in Bolivian preschool children during recovery from severe protein energy malnutrition. *J Nutr Immunol* 3(1): 27-39, 1994.

5. Nutrition Disorder and Immunologic Parameters: Study of the Intestinal Villi in Growing Rats. SM Vidueiros; I Fernandez; N Slobodianik; ME Roux; A Pallaro. Aceptado para su publicación en *Nutrition*.

6. Angelini E, Vidueiros SM, Mambrín C, Slobodianik NH, Leal M, Pallaro A. Evaluación de la calidad proteica de la quinua: efecto de la complementación de harina de trigo. 1º Simposio Internacional de Nuevas Tecnologías. 18 al 20 de mayo de 2005, Mar del Plata, Argentina.

7. Fernandez I, Ayerza R, Coates W, Vidueiros

S, Slobodianik N, Pallaro A. Características Nutricionales de la Chia. Actualización en Nutrición. 7(1):23-25. ISSN: 1667 – 8052, 2006.

9. Oligoelementos e inmunidad

Dr. en Bioquímica Carlos Muñoz
Inta, Universidad de Chile. Santiago, Chile

Los oligoelementos -tales como hierro, cobre y zinc- son micronutrientes esenciales para la inmunidad y la salud humana. La disponibilidad de poderosas herramientas de Biología Celular y Genética Molecular ha contribuido a identificar las funciones celulares y moleculares de los elementos trazas en los procesos de maduración, activación y los mecanismos defensivos del huésped. Se analiza el rol de los oligoelementos en la estructura de metaloproteínas, la actividad tímica, la función de neutrófilos, la proliferación de linfocitos y la producción de citoquinas. Hoy día, la deficiencia de hierro representa un problema de salud clínica y pública que afecta preferencialmente a niños, mujeres embarazadas y ancianos de los países subdesarrollados. Sin embargo, el estudio de la deficiencia individual de micronutrientes sobre los componentes del sistema inmune es difícil de diseñar e interpretar en sujetos humanos, debido a que deficiencias concomitantes de otros elementos y/o la presencia de infecciones dificulta la interpretación de resultados. Se revisa también la interacción entre la suplementación de micronutrientes, inmunidad y morbilidad infecciosa. En sujetos malnutridos-infectados la relación huésped/patógeno está influenciada por el status de oligoelementos, la respuesta inflamatoria y los factores de los genomas del huésped y del

patógeno. Se concluye que la comprensión de los cambios celulares y moleculares en respuesta a la suplementación de micronutrientes permitirá el desarrollo de nuevas intervenciones inmunoterapéuticas.

1. Cunningham-Rundles S, et al. Development of immunocompetence: role of micronutrients and microorganisms. *Nutr Rev* 2002; 60:S68-S72.
 2. Bonham M, et al. The immune system as a physiological indicator for marginal copper status ? *Br J Nutr* 2002; 87:393-403.
 3. Lopez M, & Muñoz C. Tumour necrosis factor- α transcription in transferrin-stimulated human blood mononuclear cells: is transferrin receptor involved in the signalling mechanism ? *Br J Haematol* 2003; 120:829-835.
 4. Richard SA, et al. Zinc and iron supplementation and malaria, diarrhea, and respiratory infections in children in the Peruvian amazon. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75:126-132.
 5. Muñoz C et al. Iron, copper and immunocompetence. *Br J Nutr* 2007; 98(Suppl 1): S24-S28.
-

10. Zinc and the immune system

Dra. Mireille Dardenne
Université Paris Descartes - CNRS UMR 8147 -
Hôpital Necker – 161 rue de Sèvres – 75015 Paris, France

It is now widely recognized that zinc is one of the essential trace elements, and a member of one of the major micronutrient subgroups in human nutrition and health. The moderate deficiencies in zinc noted in sickle cell anemia, renal disease, chronic gastrointestinal disorders as well as marginal zinc deficiencies in subjects with human immuno-

deficiency virus, children with diarrhea and elderly persons can greatly alter host defense systems, leading to increases in opportunistic infections and mortality rates. Conversely, short periods of zinc supplementation substantially improve immune function in individuals with these diseases.

Mouse models demonstrate that suboptimal intake of zinc can lead to 30-80% losses in defense capacity. Animals maintained on a zinc deficient diet for a short period show significant thymic involution, with an important decrease of thymocytes in the cortex, where immature T cells are submitted to an intense proliferation and maturation process. Moreover, gestational zinc deficiency in mice has short and long term noxious effects on their offsprings, inducing significant reduction in lymphoid organ size and cellularity. These alterations can persist into adulthood even when animals are fed a diet containing normal amounts of zinc after weaning.

In the periphery, T lymphocytes are progressively depleted from the spleen, lymph nodes and blood and proliferative responses or cytotoxicity to tumor cells or parasites are impaired. In humans, zinc deficiency affects the production of IL-2 and IFN γ (TH1 cytokines), illustrating an imbalance in TH1/TH2 cell functions.

Zinc is also crucial for normal development and function of cells mediating nonspecific immunity such as neutrophils and natural killer cells. Zinc deficiency also compromises B lymphocyte development and antibody production. The macrophage, a pivotal cell in many immunologic functions, is adversely affected by zinc deficiency, which can dysregulate intracellular killing, cytokine production, and phagocytosis. The effects of zinc on these key immunologic mediators is rooted in the myriad roles for zinc in basic cellular functions such as DNA replication,

RNA transcription, cell division, and cell activation. Apoptosis is potentiated by zinc deficiency. Zinc also functions as an antioxidant and can stabilize membranes.

Better understanding of the molecular and cellular mechanisms modulated by zinc deficiency should lead to the development of therapies or public health interventions with zinc supplementation for certain diseases or high-risk groups.

11. Monounsaturated fatty acids and immune function

Parveen Yaqoob PhD, School of Chemistry, Pharmacy and Food Biosciences, The University of Reading, Whiteknights PO Box 226, Reading RG6 6AP. U.K.

Animal studies suggest that olive oil is capable of modulating a range of functions of cells of the immune system *ex vivo* when fed at high levels. Several animal studies have also demonstrated effects of olive oil-containing diets on *in vivo* immune responses, such as the graft versus host response. In contrast, consumption of an olive oil-rich diet by humans does not appear to bring about a general suppression of immune cell functions. The effects of olive oil on human immune responses are limited to decreasing aspects of adhesion of blood mononuclear cells, although there are trends towards suppressive effects on natural killer cell activity and proliferation. The lack of a clear effect of olive oil in humans may be attributable to the higher level of monounsaturated fat used in the animal studies, although it is ultimately of importance to examine the effects of intakes which are in no way extreme. There is some evidence that the effects of olive oil on

immune function in animal studies are due to oleic acid, but there is also growing evidence that the non-lipid fraction, containing polyphenolic components, may influence some aspects of immune function, particularly inflammation. This remains to be verified in human studies.

12. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes

Prof. Dr. Philip C. Calder
University of Southampton, U.K.

Inflammation is typified by redness, swelling, heat, pain, and loss of function. Although inflammation is a normal component of the host immune response, when it occurs in an uncontrolled or inappropriate manner excessive damage to host tissues and disease can ensue. Most interest in the influence of fatty acids on inflammatory processes has centered on the frequently opposing actions of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids. The n-6 arachidonic acid gives rise to the eicosanoid family of inflammatory mediators (prostaglandins, leukotrienes and related metabolites) and through these regulates the activities of inflammatory cells, and the production of inflammatory cytokines, matrix metalloproteinases etc. Whilst most effects of arachidonic acid derived eicosanoids have been viewed as pro-inflammatory, recent studies have revealed novel anti-inflammatory mediators like lipoxin A_4 and anti-inflammatory actions of classic pro-inflammatory mediators like prostaglandin E_2 . Consumption of long chain n-3 fatty acids (eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA))

decreases the amount of arachidonic acid in inflammatory cell membranes and so available for eicosanoid production. Thus, consumption of long chain n-3 fatty acids results in decreased production of eicosanoids from arachidonic acid. EPA acts as an alternative substrate for eicosanoid synthesis giving rise to mediators that are often less potent than the analogues produced from arachidonic acid. EPA and DHA give rise to newly discovered families of mediators termed E- and D-resolvins, respectively, which have anti-inflammatory and inflammation resolving actions in cell culture and animal model systems. In addition to this range of effects, long chain n-3 fatty acids decrease the expression of inflammatory cytokines and adhesion molecules, probably through actions resulting in altered transcription factor activation. These anti-inflammatory actions suggest that long chain n-3 fatty acids could be useful to protect against inflammatory conditions. A number of clinical trials have been conducted using these fatty acids, usually in the form of fish oil. Trials in rheumatoid arthritis have been the most successful. Anti-inflammatory actions may also contribute to the widely recognized protective effect of long chain n-3 towards cardiovascular disease and may also contribute to a reduction in occurrence and severity of cardiovascular events. Recent studies have demonstrated that long chain n-3 fatty acids are incorporated readily into advanced atherosclerotic plaques, where they act to alter plaque morphology to one indicative of decreased vulnerability to rupture. This seems to be associated with a reduction in inflammatory cell number and in expression of inflammatory proteins within the plaque.

13. Neuroendocrinología y Sistema inmune

Prof. Dra. Ana Isabel Esquifino

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III, Facultad de Medicina, Universidad Complutense 28040 Madrid

Hasta hace muy pocos años los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario se han considerado como entidades diferentes y se han estudiado como sistemas aislados. Sin embargo en los últimos años, se ha puesto de manifiesto que los tres sistemas están interrelacionados y que alteraciones en la actividad de uno de ellos repercute en el funcionamiento de los otros dos sistemas. Es importante destacar que la mayoría de los parámetros que intervienen en la actividad de estos sistemas muestran una organización temporal circadiana y circa estacional que le permite al individuo adaptarse con anticipación a los cambios medioambientales. Por ello, las relaciones que se establecen entre los tres sistemas van a depender de la hora del día a la que se estudian sus funciones así como en la estación en la que se analicen. De hecho se demuestra que existen ritmos diarios en la concentración de neurotransmisores tanto en el hipotálamo como en la eminencia media y que estos ritmos se correlacionan con los cambios diarios en la secreción de hormonas hipofisarias y en la actividad del sistema inmunitario en donde el sistema nervioso autónomo juega un papel fundamental, ya que no solo afecta de forma directa tanto la secreción hipofisaria como la respuesta inmunitaria sino que adapta dichas variables a los cambios endógenos que aparecen como consecuencia de situaciones de estrés (tanto agudo como crónico), o enfermedad.

1. Esquifino, A.I. P. Cano, V. Jimenez-Ortega, P. Fernández Mateos, D.P. Cardinali; (revisión) *Endocrine*, 32(1):1-19. 2007.

14. Sistema inmune en los trastornos de la conducta alimentaria

Dra. Ascensión Marcos

Grupo Inmunonutrición. Dpto. Metabolismo y Nutrición. Instituto del Frío. Consejo Superior de Investigaciones Científicas CSIC. España.

La patología psiquiátrica de la anorexia nerviosa (AN) tiene lugar predominantemente en chicas adolescentes y mujeres jóvenes. Esta enfermedad está caracterizada por un miedo intenso a engordar, una percepción distorsionada de las dimensiones corporales y del peso, así como por un deseo obsesivo de perder peso junto con la negación de la enfermedad. La dieta estricta restringida y la pérdida de peso producen en el paciente un grave estado de malnutrición, que en la mayoría de los casos requiere hospitalización. Esta deficiente situación induce inmunodeficiencia, con la consecuente disfunción del sistema inmune, lo que ocasiona fallos en la protección del organismo frente al ataque de patógenos y células involucradas en procesos inflamatorios. Las alteraciones más consistentes se han observado a nivel de la inmunidad celular, el sistema del complemento, la función fagocítica y la producción de citoquinas, así como la respuesta y afinidad de anticuerpos.

Existen muchas patologías en las que la nutrición juega un papel esencial como determinante primario o secundario en la funcionalidad del sistema inmunitario. Sin embargo, en AN, la función inmune de los pacientes parece que se conserva mejor de

lo que se podría esperar, dadas las condiciones nutricionales deficitarias en las que se encuentran. Incluso se ha observado sorprendentemente la ausencia de infecciones virales comunes, al menos hasta los estados de emaciación más avanzados.

Se han barajado varias hipótesis para explicar la ausencia de los procesos infecciosos en estas pacientes.

En nuestros estudios se ha encontrado una tendencia a la leucopenia junto con una linfocitosis relativa, un descenso de los linfocitos T y las células natural killer (NK) en comparación con adolescentes sanas. Sin embargo, las células B generalmente permanecen inalteradas. Además, se han encontrado cambios en los niveles de citoquinas plasmáticas y en la producción *in vitro* de citoquinas por las células mononucleares de las pacientes, lo que podría estar relacionado con la disponibilidad de nutrientes, la situación de stress, el ejercicio compulsivo y las importantes alteraciones de su sistema neuroendocrino. Tanto las citoquinas y la respuesta de fase aguda como el cortisol y la leptina se consideran como factores potenciales implicados en los procesos de adaptación que tienen lugar en esta patología.

La última teoría que existe al respecto es que posiblemente los mecanismos de adaptación que se ponen en marcha en estas pacientes ante la grave situación de malnutrición que padecen, bloquean la visibilidad de los procesos infecciosos, ya que algunos síntomas, como la fiebre no es capaz de desarrollarse.

1. Nova E, Gómez-Martínez S, Morandé G, Marcos A (2002) Cytokine production capacity by peripheral blood mononuclear cells in anorexia nervosa in-patients. *Brit J Nutr* 88: 183-188.

2. Nova E, López-Vidriero I, Varela P, Toro O, Casas J, Marcos A (2004) Indicators of nutritional status in restricting-type anorexia nervosa patients. A one-year follow-up study. *Clin Nutr* 23: 1353-1359.

3. Nova E, Toro O, Varela P, López-Vidriero I, Morandé G, Marcos A (2006) Effects of a nutritional intervention with yogurt on lymphocyte subsets and cytokine production capacity in anorexia nervosa patients. *Eur J Nutr* 2006;45:225-233.

Eur J Nutr 47 (2006) 1436-6207 (Paper) 1436-6215 (Online)

4. Nova E, Marcos A (2006) Immunocompetence to assess nutritional status in eating disorders. *Exp Rev Clin Immunol* 2(3):433-444.

15. Sistema inmune y obesidad

Prof. Dra. Amelia Marti

Prof. Dr. J. Alfredo Martínez

Departamento de Fisiología y Nutrición, Universidad de Navarra, Pamplona. ESPAÑA.

El tejido adiposo tiene importantes funciones como órgano productor de diversas hormonas y moléculas de señalización. Algunas de estas sustancias secretadas por el tejido adiposo están activamente implicadas en la regulación de la función inmune. Entre ellas, la leptina tiene importantes funciones inmunoreguladoras principalmente actuando como un agentemodulador inflamatorio, aunque también afecta a la proliferación linfocitaria, la producción de citoquinas y favorece la respuesta citotóxica de células NK. La adiposina, que también es segregada abundantemente por el tejido adiposo, tiene actividad de factor D de la cascada del complemento y cataliza el primer paso en la activación de la ruta alternativa de la vía del

complemento. Además, los adipocitos producen los factores D y C3 de la cascada del complemento y, asimismo, expresan adiponectina y PPAR, que participan en procesos inflamatorios e inmunológicos.

Los datos epidemiológicos apoyan la idea de que la obesidad está asociada con alteraciones del sistema inmune y, aunque los hallazgos son controvertidos para algunos marcadores inmunológicos, existen evidencias de que los individuos con exceso de grasa corporal presentan mayor susceptibilidad a las infecciones y propensión a bacteriemia tras intervención quirúrgica. En todo caso, la mayoría de las investigaciones confirman una menor capacidad proliferativa de los linfocitos de personas obesas en respuesta a mitógenos específicos. La síntesis del receptor de la insulina en los linfocitos T después de estimulación *in vitro* está reducida en individuos obesos y se ha sugerido que esta menor expresión se relaciona con el empeoramiento de las funciones de los linfocitos T.

Diversos estudios han mostrado que las subpoblaciones de leucocitos y linfocitos están elevadas en los individuos obesos. Sin embargo, otras investigaciones han revelado que los individuos obesos presentan una linfopenia de células T. En situaciones de exceso de peso se ha observado una resistencia periférica a la acción de los niveles elevados de leptina circulantes (que tendrían acción permisiva sobre el sistema inmune) y como respuesta compensadora los individuos con sobrepeso aumentarían los niveles de receptores de leptina en bazo.

Por otra parte, pacientes obesos después de una restricción energética moderada presentaron una menor respuesta proliferativa y un descenso en la actividad respiratoria oxidativa al igual que menor número de células NK, pero no se encontraron dife-

rencias entre las subpoblaciones de linfocitos T y B. Aunque el número total de linfocitos no cambió después de un programa de pérdida de peso, la respuesta de los linfocitos T ante diversos mitógenos se incrementó, al igual que la blastogénesis de linfocitos B al final del período de restricción calórica dietética. Además deben estudiarse las interacciones entre los cambios psicológicos debidos a la pérdida de peso y la respuesta inmune, en los que pueden participar los glucocorticoides.

Un problema para comprender la forma en que la obesidad afecta al sistema inmune es que la población con exceso de peso es heterogénea en varios aspectos incluyendo patrones dietéticos, el estilo de vida y los ambientes laboral y social

1. Ahima RS. (2006) Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity*. 14:242S-249S
2. Garaulet M, Hernández-Morante JJ, de Heredia FP, Tébar FJ (2007). Adiponectin, the controversial hormone. *Public Health Nutr*. 10:1145-50.
3. Karagiannides I, Pothoulakis C (2007). Obesity, innate immunity and gut inflammation. *Curr Opin Gastroenterol.*;23: 661-6.
4. Lamas, O, Marti, A, Martínez, JA. (2002): Obesity and immunocompetence. *Eur. J Clin Nutr*. 56, S42-S45.
5. Marcos A, Nova E, Montero A (2003). Changes in the immune system are conditioned by nutrition. *Eur J Clin Nutr*. 57:S66-9.
6. Martí A, Marcos A, Martínez JA. (2001) Obesity and immune function relationships. *Obes Rev.*;2:131-40.
7. Matarese, G, La Cava, A, Sanna, V, Lord, GM, Lechler, RI, Fontana, S, Zappacosta, S. (2002): Balancing susceptibility to infection and autoimmunity: a role for leptin? *Trends Immunol*. 23, 182-187

8. Muñoz M, Mazure RA, Culebras JM. (2004) Obesity and the immune system. *Nutr Hosp* 19:319-24.
9. Nieman, DC, Henson, DA, Nehlsen-Cannarella, SL, Ekkens, M, Utter, AC, Butterworth, DE, Fagoaga, OR. (1999): Influence of obesity on immune function. *J Am Diet Assoc.* 99, 294-299

16. Gestación-Lactancia y sistema inmunitario

Dra. Roxana Valdés Ramos
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México

La salud física y mental de la madre antes y durante su embarazo tiene efectos profundos sobre la morbi-mortalidad neonatal e infantil, afectando el crecimiento y desarrollo del individuo, el sistema inmunitario y condicionando el desarrollo de enfermedades crónicas en la edad adulta (1). Los cambios hormonales del embarazo, modulan el sistema inmunitario hacia una respuesta predominantemente Th-2, permitiendo que la mujer "tolere" el feto genéticamente distinto, lo cual favorece la retención del producto y su crecimiento normal. Desafortunadamente, también propicia el crecimiento de microorganismos (2). La mujer embarazada es susceptible a infección por paludismo que resulta en anemia y bajo peso al nacer; infecciones recurrentes de vías urinarias que ocasionan ruptura prematura de las membranas corioamnióticas; además, algunos estudios asocian la desregulación de la "tolerancia" del embarazo con la pre-eclampsia. También se sabe que el desarrollo de alergias alimentarias en los niños está asociado con la alimentación y atopia de las madres (3).

La lactancia por otro lado, es una etapa mucho más demandante sobre la madre, además de que el infante sigue siendo vulnerable. Desafortunadamente, la mayoría de los estudios durante la lactancia, se centran en su efecto sobre el recién nacido y no en la madre. Durante el posparto, la madre regresa a su estado de competencia inmunitaria con activación del sistema tanto innato como específico, con mejores respuestas con lactancia exclusiva (4).

1. De Santiago S, Valdés-Ramos R. Evaluación del estado de nutrición de la mujer en edad reproductiva. Usos y limitaciones. *Ginec Obst Mex* 1999; 67:129-40.
2. Gitau R, Filteau S. The pregnant and lactating woman. En: *Handbook of Nutrition and Immunity*. Gershwin ME, Nestel P, Keen CL Eds. Humana Press, USA. 2004. Pp 49-69.
3. Wicherek L, Basta P, Sikora J, Glazka K, Rytlewski K, Grabiec M, Lazar A, Kalinka J. RCAS1 decudyak immunoreactivity in severe pre-eclampsia: immune cell presence and activity. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58(4): 358-66.
4. Groer MW, Davis MW, Smith K, Casey K, Kramer V, Bukovsky E. Immunity, inflammation and infection in post.-partum breast and formula feeders. *Am J Reprod Immunol* 2005; 54 (4): 222-31

17. Polyunsaturated fatty acids in the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis patients

LS HARBIGE PhD^{1, 2} E PINTO PhD^{1,2} M XIANG PhD^{1,2} M LEACH^{1, 2} PhD and MK SHARIEF³ PhD.

¹Centre for Biosciences Research, School of Science, University of Greenwich, Kent, UK; ²Medway School of Pharmacy, University of Kent and

University of Greenwich, Kent, UK; 3Department of Neurology, King's, Guy's and St Thomas' Hospital, London, UK.

Multiple sclerosis (MS) is a CNS-specific autoimmune-demyelinating disease with most patients demonstrating a relapse-remitting form of the disease, characterised by attacks (relapses) and periods of recovery (remission). We have found cytokine dysregulation in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) during the relapse-remitting phases of the disease i.e. raised TNF α and IL-1 β and lack of regulatory TGF β production. The aim of this study was to determine the effects of a selected GLA (18:3 ω -6)-rich oil (BGC20-884) at two doses (a low and a high dose) and a placebo control (PEGA) on the clinical course and peripheral blood mononuclear cell (PBMC) cytokine and membrane fatty acid profiles of 36 patients with active MS in a randomized double-blind placebo controlled trial format over 18 months. Patients were diagnosed and assessed using international criteria for MS. Relapse rate and EDSS (Expanded Disability Status Scale) were assessed every three months and blood taken and PBMCs isolated for cytokine studies and membrane fatty acids. High dose BGC20-884 treatment markedly and significantly reduced the relapse rate and disability progression (EDSS) compared with the placebo control and low dose BGC20-884 treatment. PBMC cytokine changes were found to run parallel with the clinical findings i.e. high dose BGC20-884 treatment showed no changes in TGF β /TNF α and TGF β /IL-1 β ratios and no changes in membrane fatty acids whilst the placebo control and BGC20-884 low dose group showed significant decreases in the TGF β /TNF α and TGF β /IL-1 β ratios and associated loss of ω -6 fatty acids particularly LA (18:2 ω -

6) and AA (20:4 ω -6) over time. We conclude that high dose BGC20-884 markedly affects the clinical course of MS with parallel changes in the production of pro-inflammatory (TNF α , IL-1 β) and anti-inflammatory (TGF β) cytokines and PBMC membrane fatty acids.

18. Nutrición e inmunidad en los mayores

Dra. Mónica de la Fuente

Departamento de Fisiología (Fisiología Animal II). Facultad de Biología. Universidad Complutense de Madrid. España.

De todas las teorías emitidas para explicar el envejecimiento la más aceptada como base del mismo es la de la oxidación. Recientemente, nuestro grupo de investigación ha emitido una teoría que perfila la anterior, considerando la participación del sistema inmunitario en la aceleración del proceso de envejecimiento (1). Esta teoría de la oxidación-inflamación se encuentra apoyada por la comprobación de que ratones de un modelo de envejecimiento prematuro (PAM: Prematurely Aging Mice), que muestran una mayor inmunosenescencia y una menor longevidad que sus compañeros no prematuramente envejecidos (NPAM: Non-Prematurely Aging Mice) de la misma edad cronológica, tienen un aumentado estrés oxidativo, en sus leucocitos, con mayores producciones de oxidantes y compuestos inflamatorios y menores defensas antioxidantes, lo que supone la aparición de un aumento en la oxidación de las macromoléculas. Este modelo de envejecimiento prematuro nos ha servido también para asegurar la valoración de ciertos parámetros inmunitarios como marcadores de edad bio-

lógica y predictores de longevidad. Aquellos individuos que muestran dichos parámetros como propios de una edad cronológica mayor, mueren antes. Esto que se ha comprobado en ratones (con una esperanza de vida media de poco más de dos años) podría aplicarse al ser humano, al darse en el mismo una evolución con la edad de tales parámetros similar a la que tiene lugar en esos animales de experimentación. En la búsqueda de factores de estilo de vida que pudiesen hacer más lento el proceso de envejecimiento nos hemos centrado en la nutrición y más concretamente, en base a lo comentado, en la ingestión de dietas con cantidades apropiadas de compuestos antioxidantes. En este sentido, la administración de apropiados suplementos de vitamina C, vitamina E, diversos polifenoles, así como de antioxidantes tiólicos aportadores de glutatión, ha conseguido, tanto en animales de experimentación como en los seres humanos de edad avanzada, mostrar dichos parámetros inmunitarios con valores propios de individuos más jóvenes. Esto también fue observado en los PAM, dándose además una disminución del estrés oxidativo (2,3). En el caso de los ratones, esa ingestión de antioxidantes en la dieta se acompañó de una mayor longevidad.

Financiación: MEC (BFU2005-06777). RETICEF (RD06/0013/0003).

1. De la Fuente, M., Hernanz, A. and Vallejo, MC. "The immune system in the oxidation stress conditions of aging and hypertension. Favorable effects of antioxidants and physical exercise. *Antioxidants & Redox Signals*.7 (9&10): 1356-1366. 2005.

2. Alvarado, C., Alvarez, P., Puerto, M., Gausserés, N., Jimenez, L. and De la Fuente, M. "Dietary supplementation with antioxidants

improves functions and decreases oxidative stress of leukocytes from prematurely aging mice". *Nutrition* 22: 767-777. 2006.

3. Viveros, MP., Arranz, L., Hernanz, A., Miquel, J. and De la Fuente, M. "A model of premature ageing in mice based on altered stress-related behavioural response and immunosenescence". *Neuroimmunomodulation*. 14: 157-162. 2007.

19. Alcohol e inmunidad

Dra. Ascensión Marcos.

Grupo Inmunonutrición. Dpto. Metabolismo y Nutrición. Instituto del Frío. Consejo Superior de Investigaciones Científicas CSIC.

A través de la literatura científica, son conocidas las alteraciones que el consumo de alcohol ocasiona en el metabolismo del individuo, generando graves trastornos en diversos órganos, especialmente a nivel hepático, con un aumento de la morbilidad y mortalidad.

Sin embargo, existe cada vez más evidencia científica sobre los posibles beneficios que puede causar en la salud del individuo un consumo moderado de las bebidas alcohólicas ricas en polifenoles (ingredientes antioxidantes), como ocurre con el vino y la cerveza. En efecto, se ha visto que podrían actuar como factor protector ante la posible supresión del sistema inmune por distintas causas.

Los científicos han debatido durante mucho tiempo los efectos del alcohol sobre la función del sistema inmune, demostrando por un lado que las dosis altas de su consumo pueden suprimir directamente una gran cantidad de las respuestas inmunes, y que en consecuencia, el consumo abusivo de alcohol está asociado con una in-

cidencia incrementada de enfermedades infecciosas. Por otro lado, el consumo moderado de alcohol parece tener un impacto beneficioso sobre el sistema inmune, comparado con el abuso de alcohol o incluso con la abstinencia.

Por ello, el nexo de unión entre el consumo de alcohol y la respuesta inmune, y dentro de ésta, la susceptibilidad a padecer procesos infecciosos y/o inflamatorios permanece todavía en controversia, dependiendo de los estudios de investigación que se están realizando en todo el mundo.

En este sentido, cuando se habla de consumo de bebidas alcohólicas, hay que tener en cuenta varios factores, relacionados directa o indirectamente con el sistema inmune, que van a ser determinantes sobre los efectos y consecuencias que generen en la salud del individuo. Entre ellos se encuentran: hábitos de bebida, tipo de bebida, cantidad de alcohol que contiene la bebida, diferencias de género entre los consumidores, así como su estado nutricional. Todos estos factores van a afectar la relación que el consumo de alcohol tiene sobre el sistema inmune

En resumen, se piensa que de acuerdo con la investigación realizada, el consumo regular de cantidades moderadas de cerveza o vino tinto puede ser beneficioso para adultos sanos, ya que su sistema inmune parece estar favorecido para hacer frente a infecciones y procesos inflamatorios como llevan consigo las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, es de destacar que el metabolismo del alcohol no se comporta de la misma manera en hombres y mujeres. Asimismo, a pesar de los posibles beneficios que pueda tener para el individuo sano, se debe restringir totalmente en niños, adolescentes y mujeres embarazadas, por los posibles efectos deletéreos que pueda te-

ner sobre el feto. En las personas mayores conviene tener también mucho cuidado por la interacción que pueda sufrir la biodisponibilidad de los medicamentos que estén ingiriendo de forma simultánea con el alcohol.

1. Diaz LE, Montero A, González-Gross M, Vallejo AI, Romeo J, Marcos A (2002) Influence of alcohol consumption on immunological status: a review. *Eur J Clin Nutr* **56**, 50-53.
2. Estruch R, Sacanella E, Badia E, Antúnez E, Nicolás JM, Fernández-Solá J, Rotilio D, de Gaetano G, Rubin E, Urbano-Márquez A (2004) Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. Effects of wine on inflammatory markers. *Atherosclerosis* **175**,117-1123.
3. González-Gross M, Lebrón M, Marcos A (2000) Literature review about the effects of moderate beer consumption on health. Centro de Información Cerveza y Salud eds. Madrid. Jimenez V, Cardinali DP, Alvarez MP, Fernandez MP, Boggio V, Esquifino AI (2005) Effect of chronic ethanol feeding on 24-hour rhythms of mitogenic responses and lymphocyte subset populations in thymus and spleen of peripubertal male rats. *Neuroimmunomodulation* **12**, 357-365.
4. Mandrekar P, Catalano D, White B, Szabo G (2006) Moderate alcohol intake in humans attenuates monocyte inflammatory responses: inhibition of nuclear regulatory factor kappa B and induction of interleukin 10. *Alcohol Clin Exp Res* **30**, 135-139.
5. Nardini M, Natella F, Scaccini C, Ghiselli A (2006) Phenolic acids from beer are absorbed and extensively metabolized in humans. *J Nutr Biochem* **17**, 14-22.
6. Romeo J, Warnberg J, Nova E, Díaz LE, González-Gross M, Marcos A (2007) Changes in the Immune System after Moderate Beer Consumption. *Ann Nutr Metab* **51**, 359-366

7. Romeo J, Warnberg J, Díaz LE, González-Gross M, Marcos A (2007) effects of moderate beer consumption on first-line immunity of healthy adults. *J Physiol Biochem* **63**, 2, 153-160
8. Romeo J, Díaz LE, Wörnberg J, Marcos A (2007) Alcohol and the immune system. *Brit J Nutr* **98**;Suppl 1, S111-S115.
8. Romeo J, Díaz LE, González-Gross M, Wörnberg J, Marcos A (2006) Contribución a la ingesta de macro y micronutrientes que ejerce un consumo moderado de cerveza. *Nutr Hosp*;XXI n° 1, 86-93.

RESUMEN DE LOS TRABAJOS QUE RECIBIERON MENCIÓN ESPECIAL

Utilidad de la determinación de adenosina deaminasa sérica, en los estudios de nutrición

Feliu M.S, Perris P, Slobodianik N.
Cátedra de Nutrición. Facultad de Farmacia y
Bioquímica. Universidad de Buenos Aires.
Barbeito S, Strasnoy I, Franchello A, Andrés
ME, Ferraro M, Ramos O.
Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital Pedro
de Elizalde, Buenos Aires, Argentina.
Matzkin V, Geissler C,
King's College London London, UK. Subsidiado
por UBA (B-060)

Trabajos previos en modelo experimental en
rata en crecimiento, han demostrado que el
desequilibrio nutricional provoca en timocitos
incremento en la actividad de Adenosina
Deaminasa; también, se ha observado
aumento en su actividad en suero y otros
fluidos biológicos en pacientes con patologías
que comprometen los mecanismos de
defensa.

En este trabajo, se analiza si la determinación de la actividad sérica de ADA podría considerarse parámetro bioquímico funcional, en poblaciones en riesgo nutricional.

Se estudiaron mujeres con Anorexia Nerviosa concurrentes a la Asociación Lucha contra la Bulimia y Anorexia (AN, 14-32 años); niños obesos de ambos sexos (O, 5-13 años) y niños con fibrosis quística (FQ, 5 meses-9 años). Los niños fueron asistidos en el Servicio de Nutrición y Diabetes del Hospital Pedro de Elizalde. Se extrajo sangre en ayunas y en el suero se determinó la actividad por método de Giusti y Galante. Los valores de cada grupo fueron comparados, aplicando el test de Student, con los obtenidos en individuos sanos de igual edad (C). Los resultados se expresaron en $X \pm DE$ (UI/L).

Pacientes	n	ADA
AN	26	25.7±8.2*
C	22	21.0±4.6
O	33	27.1±9.1*
C	48	23.0±5.6
FQ	16	36.3±15.8*
C	48	23.0±5.6

*($p < 0.02$) con respecto a C.

Todos los grupos estudiados presentan incremento en la actividad de ADA. El análisis general de los resultados sugiere la determinación de la actividad sérica de ADA, en los estudios de nutrición, como un indicador funcional relacionado con los mecanismos de defensa.

1. Feliu MS, Slobodianik NH. Potential markers of the nutritional status in an experimental model. *Nutrition* **16**: 1082-1083, 2000.
2. Pallaro A, Barbeito S, Taberner P, Marino P,

Franchello A, Strasnoy I, Ramos O, Slobodianik N. Total salivary IgA, serum C3c and IgA in obese school children. *Journal of Nutritional Biochemistry* 13 (9); 539-542, 2002.

3. Matzkin V, Pallaro A, Vidueiros SM, Bello M, Geissler C, Slobodianik N. Levels of transthyretin in a group of patients with eating disorders. preliminary report. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 40(12):A83, 2002

4. Perris P, Barbeito S, Strasnoy I, Ferraro M, Ramos O, Slobodianik N. Serum proteins in children suffering cystic fibrosis. Preliminary study. AACC 2007. On-line- B-056-Session:06/ Proteins/Enzyme, 2007.

5. Bergmeyer, H.U: *Methods of Enzymatic Analysis*. New York, Academic Press, 1965.

Efecto de la alimentación parenteral (ap) sobre la respuesta inmune de mucosas (rim)

Dr. F. Enrique Gómez

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Mexico, D.F. MEXICO

La alimentación parenteral (AP) constituye una alternativa cuando no se pueden utilizar las vías oral o enteral. Diferentes estudios clínicos han mostrado que los pacientes con trauma que reciben AP tienen mayor morbilidad, particularmente neumonía, que los que reciben alimentación vía oral (1). La hipótesis más aceptada es que la falta de estimulación enteral, consecuencia de la AP, tiene efectos negativos sobre la RIM.

Nuestro grupo ha mostrado que la AP produce alteraciones en la RIM (2-4): reducción en el número de células linfoides en el tracto digestivo (GALT), en la relación CD4/CD8 de los linfocitos T de la lamina propia, los niveles de IgA secretoria (IgAs) en el

tracto digestivo y respiratorio, la producción de citocinas IL-4 e IL-10, y en la capacidad de producir nuevas respuestas inmunes a nivel de mucosas (5,6).

Los niveles de ARNm y de proteína de MAdCAM-1 (una proteína presente en el endotelio de las placas de Peyer, vital para la migración de los linfocitos) están reducidos no solo con AP, sino también con el ayuno, lo que indica que la falta de estimulación enteral, y no la solución de AP, la que induce estos cambios (7). También hay reducción en los niveles de pIgR (la proteína que transporta IgAs a través de las mucosas), de el receptor para linfotóxina beta (LT β R, esencial para la formación de estructuras linfoides secundarias) y varias quimoquinas (8-10). Estos cambios son consistentes con el aumento en la morbilidad y severidad de infecciones en pacientes que reciben AP.

1. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al. Enteral versus parenteral feeding: effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg*. 1992;215:503-511.

2. Li J, Kudsk KA, Gocinski B, Dent D, Glezer J, Langkamp-Henken B. Effects of parenteral and enteral nutrition on gut associated lymphoid tissue. *J Trauma*. 1995;39:44-51.

3. Wildhaber BE, Yang H, Spencer AU, Drongowski RA, Teitelbaum DH. Lack of enteral nutrition: effects on the intestinal immune system. *J Surg Res*. 2005;123:8-16.

4. Genton L, Kudsk KA, Reese SR, Ikeda S. Enteral feeding preserves gut Th-2 cytokines despite mucosal cellular adhesion molecule-1 blockade. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29:44-47.

5. Renegar KB, Kudsk KA, Dewitt RC, Wu Y, King BK. Impairment of mucosal immunity by parenteral nutrition: depressed nasotracheal influenza-specific secretory IgA levels and

transport in parenterally fed mice. *Ann Surg.* 2001;233:134-138.

6. Johnson CD, Kudsk KA, Fukatsu K, Renegar KB, Zarzaur BL. Route of nutrition influences generation of antibody-forming cells and initial defense to an active viral infection in the upper respiratory tract. *Ann Surg.* 2003;237:565-573.

7. Gomez FE, Lan J, Kang W, Ueno C, Kudsk K. Parenteral nutrition and fasting reduces mucosal addressin cellular adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) mRNA in Peyer's patches of mice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31:47-52.

8. Sano Y, Gomez FE, Kang W, et al. Intestinal polymeric immunoglobulin receptor (plgR) is affected by type and route of nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31:351-357.

9. Kudsk KA, Gomez FE, et al. Enteral feeding of a chemically defined diet preserves pulmonary immunity but not intestinal immunity: the role of lymphotoxin beta receptor. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31:477-481.

10. Kang W, Gomez FE, et al. Parenteral nutrition impairs gut-associated lymphoid tissue and mucosal immunity by reducing lymphotoxin Beta receptor expression. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007; 31:392-399

La ingestión de una dieta rica en isoflavonas de soja y té verde, en ratones, contribuye a disminuir el estado inflamatorio característico de la vejez al modular la liberación de citoquinas

Baeza I., De Castro N. M., Arranz L., De la Fuente, M.

Departamento de Fisiología (Fisiología Animal II),

Facultad de Biología, Universidad Complutense de Madrid. España.

Las isoflavonas de soja son compuestos de origen vegetal con estructura química muy similar a la del estradiol. La ingestión de dietas ricas en soja estimula la funcionalidad inmunitaria y disminuye el estrés oxidativo del individuo. Durante los últimos años ha aumentado considerablemente el interés sobre la planta de té verde, que contiene altas concentraciones de polifenoles, principalmente catequinas. Por otro lado, se ha comprobado que al envejecer aparecen aumentadas funciones del sistema inmunitario que se asocian a un estado oxidativo e inflamatorio del individuo, dos procesos íntimamente relacionados, considerando el envejecimiento como una situación inflamatoria crónica. En el presente estudio hemos empleado ratones hembra ICR-CD1 de 14 meses, que fueron alimentados durante 15 semanas con una dieta rica en isoflavonas de soja o bien rica en isoflavonas y té verde (1mg/ratón/día). Se utilizó como control un grupo de hembras de la misma edad que ingirieron dieta estándar. Para el estudio de posibles diferencias sexuales, se incluyó un grupo de machos de la misma edad alimentados con dieta estándar. Tras ese periodo de ingestión, se obtuvieron los leucocitos peritoneales, los cuales se incubaron 48 horas con Lipopolisacárido (LPS). En los sobrenadantes se valoraron los niveles de diferentes citoquinas proinflamatorias (IL-6 e IL-1 β), anti-inflamatorias (IL-10) y quimioquinas (MCP-1) mediante un kit Linco-plex. Los resultados muestran que tras la ingestión de una dieta rica en isoflavonas de soja y té verde se produce una menor liberación de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y la IL-1 β , así como de la quimioquina MCP-1 por los leucocitos peritoneales.

Por su parte, la liberación de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 aumenta significativamente. En relación a las diferencias sexuales, se observa que los machos liberan menores cantidades de IL-10 y mayores de citoquinas proinflamatorias que las hembras. Por tanto, el estado de inflamación en machos es mayor que en hembras y en éstas la ingestión de isoflavonas de soja y té verde podría ser útil para ralentizar los efectos del proceso de envejecimiento mediante el control del estado inflamatorio que tiene lugar al envejecer.

Financiación: MEC (BFU2005-06777). RE-TICEF (RD06/0013/0003).

Expresión de TNF- α , INF- γ , TGF- β e IL-7 en células aisladas de lavados bronqueoalveolares en un modelo de inmunodeficiencia secundaria por malnutrición proteica severa.

Erica N. Luczak¹, Graciela C. Calabrese², M. Estela Roux¹.

¹ Laboratorio de Inmunología de Mucosas, Cátedra de Fisiopatología, ²Cátedra de Biología Celular, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Email: mroux@ffyb.uba.ar.

Nuestro grupo de trabajo ha descrito la aparición temprana (4 días post parto) de células T TCR $\gamma\delta$ que co-localizaban con TNF- α en Tejidos Linfoides Asociados a Bronquios (BALT), indicando el importante rol de ésta citoquina en el desarrollo del BALT. Además, en nuestro modelo experimental de inmunodeficiencia secundaria debida a una deprivación proteica severa al destete y posterior renutrición con Caseína al 20% durante 21 días en ratas Wistar (R21), hemos demos-

trado un incremento de la subpoblación T TCR $\gamma\delta$, que co-localizaba con TNF- α , tanto en lámina propia como intraepitelio de los bronquios de animales R21. El objetivo del presente trabajo es analizar y comparar en células aisladas de los lavados bronqueoalveolares (BAL) de animales R21 y controles de igual edad (C60): 1) la expresión de TNF- α e INF- γ , como indicadores de un proceso inflamatorio y su regulación por TGF- β y 2) la modulación de la IL-7 sobre el desarrollo de la subpoblación T TCR $\gamma\delta$. La expresión de las citoquinas fue estudiada por Western Blot, y dicho análisis reveló un incremento de las citoquinas TNF- α (DO 91 vs 80, R21 vs C60); INF- γ (DO 71 vs 10; R21 vs C60), TGF- β (DO 84 vs 14, R21 vs C60) e IL-7 (DO 156 vs 93, R21 vs C60) en las células aisladas de los BAL. Nuestros resultados indican la existencia de un proceso inflamatorio (debido al TNF- α e INF- γ) modulado por el TGF- β . El incremento de la IL-7 se correlaciona con su capacidad en la proliferación y diferenciación de la subpoblación T TCR $\gamma\delta$ aumentada en los BAL de animales R21 como se ha descrito anteriormente. Del análisis de los resultados obtenidos, podemos sugerir que la IL-7 jugaría un rol de protección en el foco inflamatorio.

Subsidiado por UBA B010.