



Asociación Española de  
Microinmunoterapia

## Inmunidad y Micronutrición, Sinergias Terapéuticas

**Dra. María Isabel Beltrán (España)**

### Introducción

La Dietética, con un significado antiguo como régimen de vida, tuvo su aparición en el siglo VI a.C. dentro de los movimientos ético-religiosos de la Grecia Antigua y posteriormente, con la aparición de la Medicina Hipocrática (s.V a.C.), se convirtió ya en una parte de la práctica médica.

Pasando por diferentes líneas y gracias a la evolución de la tecnología y la investigación científica, hemos conseguido llegar a observar el comportamiento celular y su respuesta frente a factores vinculados tanto con la alimentación como con la farmacología y a unos niveles tan precisos de observación biológica que se constata su interrelación.

Estas observaciones se han realizado a todos los niveles, incluso a nivel inmunitario. De hecho, sabemos que las células inmunitarias, como todas las células que componen nuestro cuerpo, utilizan nutrientes (azúcares, proteínas, lípidos, etc.) así como señales (citoquinas, factores de crecimiento, etc.) que van a incidir sobre su estado de activación o diferenciación, van a asegurar o no su supervivencia y/o favorecer unas determinadas funciones. El medio en el que se encuentran las células inmunitarias va a influir por tanto sobre el propio funcionamiento del sistema inmunitario.

Siendo el objetivo de la Dietética (hoy alimentación y micronutrición), según términos de Turner, la consecución de un cuerpo eficiente<sup>1</sup>, la microinmunoterapia, como terapia de inmunomodulación enfocada a la recuperación y mantenimiento de la capacidad de respuesta del sistema inmune, se entrelaza indiscutiblemente para lograr el buen funcionamiento celular y del organismo.

### La dieta y su rol en la inmunidad

A nivel clínico, el impacto de la dieta ha sido estudiado en múltiples ocasiones. Así pues, por ejemplo, su influencia en el asma o en enfermedades alérgicas ha sido revisado ampliamente por Valerie J. *et al* en mayo del 2015, demostrando el papel de algunos nutrientes como factor clave en la homeostasis inmunológica<sup>2</sup>. La influencia de determinados componentes dietéticos sobre la inmunidad intestinal, en particular sobre activadores de ligandos de receptores nucleares en células linfoides, también ha sido constatada por diversos estudios<sup>3</sup>.

Sabemos que las células del sistema inmune provenientes de células madre hematopoyéticas precursoras dan lugar, por la vía mieloide, a células fagocíticas (monocitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos y mastocitos) y por la vía linfoide a los diferentes tipos de linfocito (B y T). Además, junto a éstos se encuentra un tercer grupo de células, las células Natural Killer (NK), que no precisan aprendizaje previo y ejercen su función protectora de manera inmediata. En función del microambiente de todas ellas, tendremos un tipo de respuesta inmunitaria u otra. La respuesta Th1, proinflamatoria, es importante para la eliminación de patógenos y para asegurar la lucha antimicrobiana. La Th2, se asocia por el contrario a una situación patológica, como puede ser una reacción alérgica. Asimismo, entre los linfocitos T puede diferenciarse un subtipo, las células T reguladoras (Treg) entre cuyas funciones se encuentra la supresión de la actividad inmune excesiva y favorecer la tolerancia inmunológica.

Todas estas células son sensibles al medio en el que se encuentran y es, según la presencia de diferentes concentraciones de micronutrientes, entre otros factores, cuando derivarán hacia una respuesta inmunitaria u otra.

## Algunos ejemplos

Acevedo *et al.* han estudiado la actividad de los alquilglicerol (AGs) sobre las líneas celulares monocíticas U937 humana y de ratón J774. En sus observaciones, determinaron su capacidad para inducir la producción de interleuquina 12 (IL-12) y óxido nítrico (NO). Siendo la IL-12 una citoquina clave en la activación de los linfocitos Th1, además de promover la activación de macrófagos, la fagocitosis y la generación de linfocitos citotóxicos, los investigadores concluyeron su importante rol en la polarización de respuestas de tipo Th1<sup>4</sup>. Además, los AGs no sólo mejoran la respuesta de los linfocitos T naïfs, sino también la de los linfocitos T memoria<sup>5,6</sup>.

La vía Th1 es muy relevante en la defensa antibacteriana y antiviral, así como lo es la respuesta citotóxica. La promoción de la vía Th1 puede considerarse por tanto una estrategia de inmunomodulación para ayudar a restaurar una respuesta rápida y eficaz del sistema inmunitario en el marco de ciertas infecciones. En microinmunoterapia, se utilizan también *low doses* de citoquinas como la IL-2 o el IFN- $\gamma$ , con el objetivo de favorecer la vía Th1 y la maduración de los linfocitos B. La fórmula EID puede servir de apoyo y regula el sistema inmune en caso de infecciones agudas, crónicas y recurrentes.

Otro de los micronutrientes conocidos en la regulación de la inmunidad son las vitaminas. Hay que recordar que las primeras zonas de absorción de las vitaminas A y D son las mucosas, en particular en el tracto intestinal, y la mayor parte de los receptores nucleares (RXR, RAR, LXR, PPAR $\gamma$ ) son expresados por las células del sistema inmunitario presentes en las mucosas, especialmente Treg, Th17 y células linfoides innatas (ILCs). Se ha visto también que la N-acetilcisteína, la glucosamina, la aspirina, los corticosteroides, y citoquinas como la IL-10, el factor de crecimiento tumoral beta (TGF- $\beta$ ) y la vitamina D3, son importantes para la actividad de los Treg.

En esta misma línea, ya en el año 2004 Munger demostró que la administración de 400UI /día de vitamina D disminuía un 42% el riesgo de esclerosis múltiple en mujeres, por ejemplo<sup>7</sup>.

Entre los múltiples aspectos que vinculan la vitamina D con la inmunidad podríamos señalar asimismo que tanto los macrófagos, las células dendríticas (DCs), los linfocitos B y T y los polimorfonucleares neutrófilos poseen receptores para la vitamina D (VDR) y que la activación de los VDR conduce a efectos antiproliferativos, de diferenciación o inmunomoduladores a nivel de células

inmunitarias<sup>8</sup>. La vitamina D regula la respuesta de los macrófagos para evitar la excesiva producción de citoquinas proinflamatorias, también disminuye la maduración de las DCs, aumenta su capacidad tolerógena, inhibe la proliferación de los linfocitos T y facilita el desarrollo de las Treg<sup>9,10</sup>.

La presencia de otros micronutrientes, como el ácido retinoico, también tiene un importante rol en la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, favorece la acción del TGF- $\beta$  para inducir las Treg<sup>11,12</sup>. En lo que respecta a la vitamina A, comentada más arriba, un contexto inflamatorio junto a metabolitos bacterianos y una baja concentración de vitamina A contribuyen a favorecer un ambiente Th1 y Th17. Unos niveles adecuados de vitamina A son cruciales para una respuesta equilibrada de las células T como respuesta a una infección, tras vacunaciones y para el mantenimiento de la tolerancia frente a antígenos inocuos<sup>13,14</sup>.

## Metabolitos microbianos

Si nos centramos en el intestino, cuya mucosa está expuesta a microorganismos, sus genes y sus metabolitos (microbioma), se observa que frecuentemente está vinculado a trastornos inmunológicos<sup>10</sup>. Estos cambios en la salud coinciden con cambios en la producción de ciertos metabolitos de la dieta.

Sabemos que los mamíferos carecen de vías para la síntesis de determinadas vitaminas y ellas deben ser aportadas a través de la dieta. Sin embargo, bacterias comensales pueden producir y consumir vitaminas, determinando así el contenido de vitaminas intestinales entre el aporte externo y la síntesis propia. Las vitaminas son requeridas en múltiples respuestas biológicas como antioxidantes, factores de transcripción, cofactores para la actividad metabólica de enzimas de procesos digestivos, etc. Las células inmunitarias requieren de todos estos procesos por lo que su deficiencia se asocia frecuentemente a un aumento de riesgo de infecciones, alergias o enfermedades inflamatorias<sup>15</sup>. Además de su efecto sobre el metabolismo energético celular, ciertos metabolitos derivados de algunas vitaminas B actúan como ligandos para células inmunitarias, especialmente sobre las células MAIT (del inglés, mucosal-associated invariant T cells).

En 2017, Naoko Shibata y sus colaboradores evidenciaron también la relación entre diferentes componentes de la dieta y la producción de metabolitos por parte de los microorganismos del intestino y su relación con las células inmunitarias intestinales, pudiendo verse afectadas la composición celular, sus funciones y alterar su metabolismo energético<sup>15</sup>. Observaron, por ejemplo, cómo bacterias comensales están involucradas en la extracción, síntesis y absorción de algunos metabolitos incluyendo vitaminas y ácidos grasos de cadena larga (LCFAs) y de cadena corta (SCFAs). Precisamente, éstos mismos también ejercen directamente un efecto a nivel inmunitario. Se ha visto que los SCFAs tienen la capacidad de orientar los linfocitos T naïve hacia un fenotipo regulador, productor de IL-10. Del mismo modo, la utilización de *low doses* de IL-10 como citoquina anti-inflamatoria, puede ayudar a mantener la tolerancia a nivel intestinal<sup>16</sup>.

Para finalizar, no hay que olvidar asimismo que los ácidos grasos son importantes en la respuesta inflamatoria, pues influyen en la síntesis de mediadores lipídicos pro y anti-inflamatorios. En la resolución de inflamaciones agudas, estos hechos pueden ser tenidos en cuenta junto con el enfoque inmunorregulador de las *low doses* de citoquinas que encontramos en microinmunoterapia, por ejemplo en la fórmula ARTH.

Asimismo, los cofactores como el zinc o el magnesio son importantes reguladores enzimáticos, pues participan en reacciones químicas y metabólicas pero también son importantes en la regulación génica e inmunitaria. De hecho, sus carencias se relacionan con una inmunidad disminuida.

## Conclusión

En resumen, podríamos decir que los mecanismos integrados entre dieta, microbiota, metabolitos celulares e inmunidad constituyen un importante e interesante campo de trabajo e investigación para seguir avanzando en el conocimiento y mayor control de enfermedades infecciosas y autoinmunes. A nivel clínico, los enfoques que tienen en cuenta esta interrelación entre nutrición e inmunidad, resultan prometedores.

## Referencias

1. González de Pablo, Á. *Evolución histórica de la dietética. Historia de la Medicina. Medico* 76, (1998).
2. Julia, V., Macia, L. & Dombrowicz, D. *The impact of diet on asthma and allergic diseases. Nat. Rev. Immunol.* 15, 308–322 (2015).
3. Veldhoen, M. & Brucklacher-Waldert, V. *Dietary influences on intestinal immunity. Nat. Rev. Immunol.* 12, 696–708 (2012).
4. Acevedo, R. et al. *The adjuvant potential of synthetic alkylglycerols. Vaccine* 24S2 S2, 32–33 (2006).
5. Palmieri, B., Pennelli, A. & Cerbo, A. *Di. Jurassic surgery and immunity enhancement by alkylglycerols of shark liver oil. Lipids Health Dis.* 13, 178 (2014).
6. Iannitti, T. & Palmieri, B. *An Update on the Therapeutic Role of Alkylglycerols. Mar. Drugs* 8, 2267–2300 (2010).
7. Munger, K. L. et al. *Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. Neurology* 62, 60–65 (2004).
8. Di Rosa, M., Malaguarnera, M., Ferdinando, N. & Malaguarnera, L. *Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. Immunology* 134, 123–139 (2011).
9. Jeffery, L. E. et al. *1,25-dihydroxyvitamin D 3 and interleukin-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. J Immunol* 183, 5458–5467 (2009).
10. Zhang, Y., Wu, S. & Sun, J. *Vitamin D, vitamin D receptor and tissue barriers. Tissue Barriers* 1, e23118 (2013).
11. Takahashi, H. et al. *TGF- $\beta$  and retinoic acid induce miR-10a, which targets Bcl-6 and constrains helper T cell plasticity. Nat. Immunol.* 13, 587–595 (2013).
12. Benson, M. J., Pino-Lagos, K., Roseblatt, M. & Randolph J., N. *All-trans retinoic acid mediates enhanced T reg cell growth, differentiation, and gut homing in the face of high levels of co-stimulation. J. Exp. Med.* 204, 1765–1774 (2007).
13. Stephensen, C. B. *Vitamin A, Infection, and Immune Function. Annu. Rev. Nutr.* 21, 167–192 (2001).
14. Bowman, T. A., Goonewardene, I. M., Pasatiempo, A. M., Ross, A. C. & Taylor, C. E. *Vitamin A deficiency decreases natural killer cell activity and interferon production in rats. J. Nutr.* 120, 1264–1273 (1990).
15. Shibata, N., Kunisawa, J. & Kiyono, H. *Dietary and Microbial Metabolites in the Regulation of Host Immunity. Front. Microbiol.* 8, 2171 (2017).
16. Mensah, P. *¿Cómo restaurar la tolerancia a nivel intestinal? Revista de la Asociación Española de Microinmunoterapia, Nuevo Contact.* 25:4-5.