NEUMOLOGÍA EN OSTEOPATÍA
BIOQUÍMICA POR ALIMENTACIÓN
Parte 5

ASMA, MICROBIOTA E INMUNOLOGÍA

ASMA, MICROBIOTA INTESTINAL E INMUNIDAD:

Hace 50 años, en los 70 , se describieron los linfocitos T primeras células encargadas de la coordinación de la respuesta inmune.
Al terminar la década fueron clasificados en 3 grupos dependiendo de su capacidad funcional:

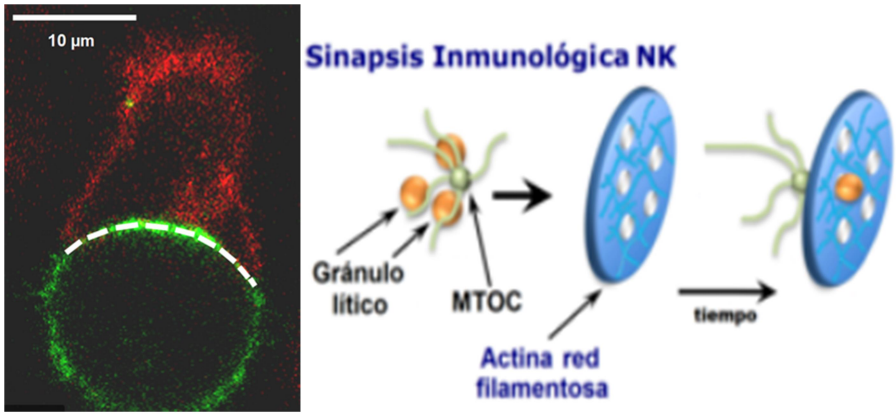
1.-los linfocitos T citotóxicos (Tc), con capacidad efectora, cuya función es destruir las células afectadas por virus mediante la inyección de proteínas tóxicas..

2.- los linfocitos T helper (colaboradores/ cooperadores-CD4) (Th), encargados de DIRIGIR LA RESPUESTA INMUNE CELULAR Y HUMORAL. Coordinar la acción efectora de los diferentes tipos celulares.
Durante la década de 1980 se profundizó en el conocimiento de la funcionalidad de los linfocitos T y se identificaron 2 tipos de respuestas colaboradoras: la TH1 (inmunidad celular o retardada) y la TH2 (inmunidad humoral). Las TH1 son altamente efectivas en la eliminación de patógenos intracelulares y las TH2 son de gran importancia en la eliminación de microorganismos extracelulares y parásitos3.

3.-los linfocitos T supresores (Ts) encargados de desmontar la respuesta inmune una vez vencida la infección.
Linfocitos T reguladores. PROPORCIONAN EQUILIBRIO EN LA RESPUESTA INMUNE Y ELIMINAN LAS RESPUESTAS AUTOINMUNES.

El proceso de reconocimiento de antígenos, activación e inicio de la actividad efectora de los linfocitos T tiene lugar en los primeros pasos de la respuesta inmune y requiere el intercambio de información entre la célula que ha identificado y atrapado al patógeno y el linfocito T.
Este proceso tiene lugar en una estructura multimolecular formada entre ambas células, que se denomina sinapsis inmunitaria.

INTERRELACIONES DE LOS SISTEMAS NIE



La sinapsis inmunitaria o sinapsis inmunológica (IS en inglés) es una estructura supramolecular transitoria y concertada, que tiene como propósito primario permitir un contacto estrecho de un linfocito con su célula objetivo.
Es una interfase especializada, que está finamente regulada, porque es crítica para los procesos de activación, pero también para la inhibición, la regulación y la co-estimulación en el sistema inmunitario innato.

1.-La célula presentadora de los antígenos (CPA) aporta información al linfocito T a través de diversos tipos de señales.

2.- Las señales esenciales son 3:

2.1.- la primera señal es el reconocimiento del antígeno por parte del receptor de la célula T, cuando le es presentado en las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de la CPA;

2.2.-la segunda señal, o señal de conformidad, la recibe el linfocito T a través del antígeno CD28, que interactúa con las moléculas de la célula presentadora B7-1 y B7-2 (CD80/CD86),

2.3.-y la tercera señal está mediada por citocinas y determina el tipo de respuesta que se efectuará y la intensidad de ésta.

Esta división en 2 subtipos se basó en el panel de citocinas que éstos eran capaces de secretar una vez activados, y con las que modulaban a diversos tipos celulares. Se denominó TH1 a los linfocitos secretores de interferón γ (IFN-γ) e interleucina 2 (IL-2), y se denominó TH2 a los linfocitos que liberan IL-4 e IL-13.
La diferenciación en TH1 o TH2 a partir de los linfocitos quiescentes se determina en la sinapsis inmunitaria, en función de las citocinas que están presentes y que funcionan como terceras señales durante el proceso de activación.
La IL-12 promueve la transformación en células TH1 y la IL-4 promueve la transformación en

células TH2. Hay un tercer tipo de células colaboradoras, las células TH3, que deprimen la respuesta (por esa razón no se tratan aquí, sino en el apartado de células reguladoras). Nuevas células colaboradoras: los linfocitos T helper 17

Kepler CK, Ponnappan RK, Tannoury CA, Risbud MV, Anderson DG. The molecular basis of intervertebral disc degeneration. *Spine J.* 2013;13(3):318-330. doi:10.1016/j.spinee.2012.12.003

Citoquinas proinflamatorias (tipo Th1)	Citoquinas antiinflamatorias (tipo Th2)
Acción estimulante sobre el sistema inmunitario	Acción supresora sobre el sistema inmunitario
IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, TNF-α, IFN-γ	IL-4, IL-5, IL-10, TNF-ß
• Estimulación de la inflamación, comienzo de cascada inflamatoria • Importante en la reacción inmediata frente a estímulos potencialmente dañinos	• Inhibición de la inflamación, disminución de la inflamación después de una reacción de defensa • Importante para completar la reacción inflamatoria

Nuevas células colaboradoras: los linfocitos T helper 17.

Esta clasificación de las células colaboradoras ha sido revisada actualmente debido a descubrimientos recientes, como la identificación de la familia de citocinas de la IL-17 y el estudio de sus funciones efectoras.

La existencia de un tercer grupo de células reguladoras se dedujo tras comprobar que las células T tratadas con péptidos microbianos en presencia de Borrelia burgdorferi (el agente de la enfermedad de Lyme) producían IL-17; pero a esta citocina no la elaboran las TH1 ni las TH2, lo que implica la existencia de un nuevo subgrupo de linfocitos T (CD4+) que secretan IL-17 y que coordinan la respuesta inmune de un modo diferente a las TH1 o a las TH2.

A estas células se las denomina TH17, son el tercer tipo de células colaboradoras reconocido por la comunidad científica y desempeñan un papel fundamental en la respuesta contra bacterias de crecimiento extracelular y hongos.

Asimismo, se ha descrito para ellas un efecto proinflamatorio que les permite hacer de puente entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa.

Las citocinas implicadas en el control de la actividad TH17 son la IL-23, el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) y la IL-6. El TGF-β y la IL-6 promueven la diferenciación de los linfocitos quiescentes en TH17 y, una vez diferenciados, la citocina que induce la proliferación de estas células es la IL-239.

Los diferentes tipos de células colaboradoras se inactivan mutuamente, de modo que los TH1 (a través del IFN-γ) inhiben selectivamente la actividad de los TH2 y los TH17.

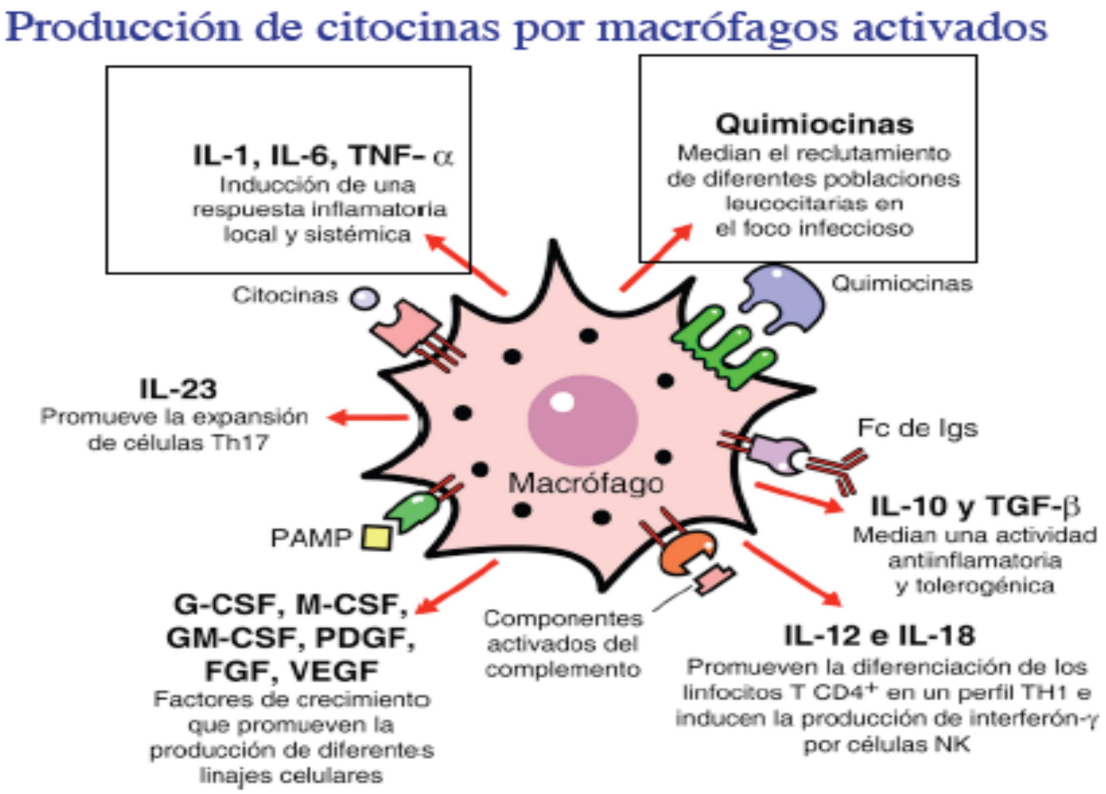
A su vez, los TH2 inhiben la proliferación de los TH1 y los TH17 mediante la IL-10 y la IL-4

FINALMENTE: los TH17 inhiben a TH1 y a TH2

Funciones efectoras de los linfocitos Th17

Sus funciones están orientadas a protección frente a bacterias extracelulares y hongos.

- Su principal acción se relaciona con la secreción de citocinas como IL-17, que reclutan neutrófilos a los lugares de infección. Estos neutrófilos ingieren y matan a los microbios extracelulares
- Sirven para mantener la función normal epitelial en el intestino y la piel. En el mismo contexto, pueden ser importantes para combatir infecciones intestinales.
- Los linfocitos Th17 son también importantes en la patogenia de muchas enfermedades inflamatorias como psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y esclerosis múltiple.

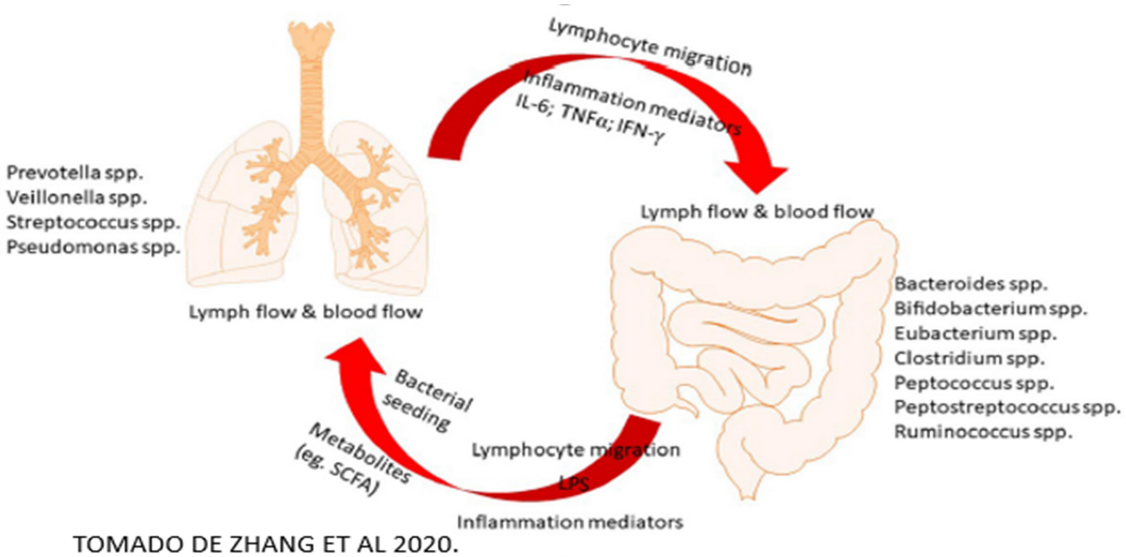


ASMA Y MICROBIOTA INTESTINAL:

LA EVIDENCIA EMERGENTE MUESTRA QUE LOS PATRONES DE MADURACIÓN DE LA MICROBIOMA INTESTINAL AFECTAN EL RIESGO DE ASMA EN LOS NIÑOS.

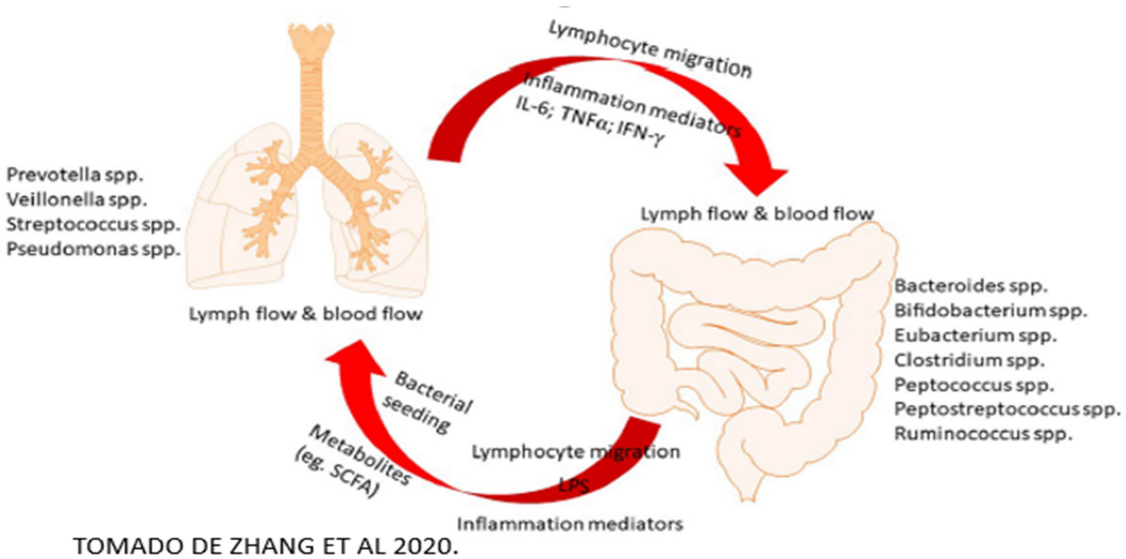
LA DIVERSIDAD DE LOS MICROBIOS INTESTINALES EN VIDA TEMPRANA PUEDE EVITAR LA INFLAMACIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS EN EL ASMA A TRAVÉS DE LA MEDIACIÓN EL SALDO DE TH1/TH2 (QIAN ET AL., 2017).

INTERRELACIONES DE LOS SISTEMAS NIE



TOMADO DE ZHANG ET AL 2020.

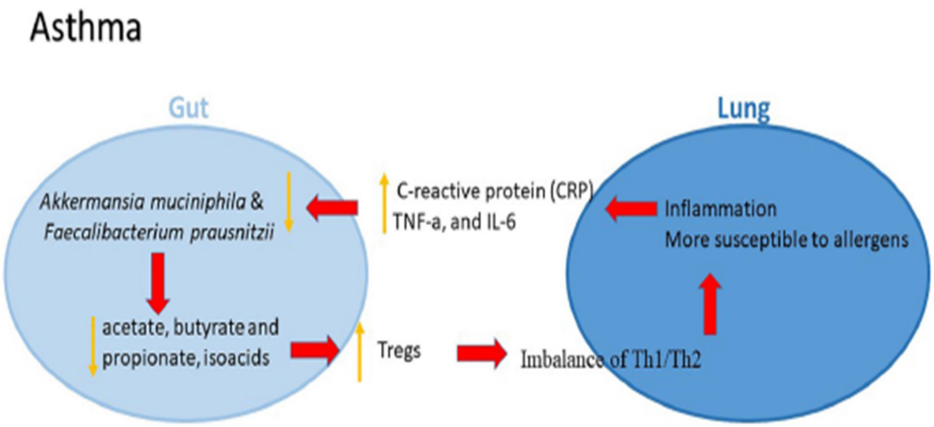
SE HA COMPROBADO QUE LAS BACTERIAS AKKERMANSIA MUCINIPHILA Y FAECALIBACTERIUM PRAUSNITZII ESTÁN REDUCIDAS EN SUJETOS ASMÁTICOS.AMBAS ESPECIES BACTERIANAS PUEDEN SUPRIMIR LA INFLAMACIÓN A TRAVÉS DE METABOLITOS SEGREGADOS MODULANTES, COMO EL AUMENTO DE IL-10 Y DISMINUCIÓN DE IL-12(DEMIRCI ET AL., 2019).
BAJA DIVERSIDAD TOTAL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL DEL LACTANTE DURANTE EL PRIMER MES DE VIDA FUE ASOCIADO CON EL DESARROLLO DEL ASMA EN NIÑOS DE 7 AÑOS (ABRAHAMSSON ET AL., 2014).
LA PROTEÍNA C REACTIVA (PCR), EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA, E INTERLEUCINA-6 EN EL SUERO PERIFÉRICO DE NIÑOS CON ASMA FUERON SIGNIFICATIVAMENTE MÁS ALTOS QUE EN LOS CONTROLES.(ZHANG Y. ET AL.,2018).



TOMADO DE ZHANG ET AL 2020.

ASMA Y BIOQUÍMICA: 5 ESTUDIOS CLINICOS ALEATORIZADOS , CEGADOS Y CRUZADOS.

1.- ESTUDIO DE LEE ET AL, 2012, QUE ENCUENTRA ASOCIACIONES NEGATIVAS ENTRE EL CONSUMO DE FRUTAS, VERDURAS Y PESCADO Y EL RIESGO DE ASMA (LEE ET AL, 2012).
2.-EL ESTRÉS OXIDATIVO ES UNA CARACTERÍSTICA DEL ASMA INDUCIDO POR EL EJERCICIO (EIA). ESTUDIO CRUZADO ALEATORIZADO SIMPLE CIEGO CON PERIODO DE LAVADO DE TRES SEMANAS QUE MUESTRA RECUPERACIÓN EN LA FUNCIÓN PULMONAR TRAS ADMINISTRACIÓN DE 500MG DE ÁCIDO ASCÓRBICO Y 300UI DE ALFA TOCOFEROL EN COMPARACIÓN CON TRATAMIENTO ALTERNATIVO (KURTI ET AL , 2016)



3.-LOS ASMÁTICOS QUE REALIZARON AYUNO INTERMITENTE BLOQUEARON LAS CITOQUINAS DE CÉLULAS EPITELIALES INDUCIDAS POR ÁCAROS DE LA CASA , REDUJERON LA ACTIVACIÓN DE LINFOCITOS CD4+ YTH2 Y DE LOS NLRP3, NO MEJORARON SUS PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA (A HAN ET AL, 2018).
4.-ESTUDIO QUE EXAMINA LA ACTIVIDAD DEL INFLAMOSOMA NLRP3, LA EXPRESIÓN GÉNICA DE NOD 1 Y LOS NIVELES DE IL-1B EN PACIENTES ASMÁTICOS: OBESOS FRENTE A NO OBESOS. TODOS ESTOS NIVELES ESTÁN AUMENTADOS EN EL ESPUTO DE OBESOS. EN UN SEGUNDO ESTUDIO SE OBSERVA QUE LOS PORCENTAJES DE NEUTRÓFILOS Y LA EXPRESIÓN DE NLRP3 Y TOLL LIKE RECEPTOR 4 SE INCRMENTAN TRAS 4 HORAS DE COMIDA RICA EN GRASAS SATURADAS…(WOOD ET AL, 2018)
5.-ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO , DOBLE CIEGO QUE MUESTRA QUE EL CONSUMO DE ESTANOLES MEJORA EL SISTEMA IMMUNE DE LOS PACIENTES(BRÜLL, 2016).

En la década de 1970, los linfocitos T fueron las primeras células encargadas de la coordinación de la respuesta que se describieron. Ya a finales de esa década se los clasificaba en 3 subgrupos según su capacidad funcional: los linfocitos T citotóxicos (Tc), con capacidad efectora; los linfocitos T helper (colaboradores) (TH), encargados de coordinar la acción efectora de los diferentes tipos celulares, y los linfocitos T supresores (Ts) encargados de desmontar la respuesta inmune una vez vencida la infección. l proceso de reconocimiento de antígenos, activación e inicio de la actividad efectora de los linfocitos T tiene lugar en los primeros pasos de la respuesta inmune y requiere el intercambio de información entre la célula que ha identificado y atrapado al patógeno y el linfocito T. Este proceso tiene lugar en

una estructura multimolecular formada entre ambas células, que se denomina sinapsis inmunitaria.

La célula presentadora de los antígenos (CPA) aporta información al linfocito T a través de diversos tipos de señales. Las señales esenciales son 3: la primera señal es el reconocimiento del antígeno por parte del receptor de la célula T, cuando le es presentado en las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de la CPA; la segunda señal, o señal de conformidad, la recibe el linfocito T a través del antígeno CD28, que interactúa con las moléculas de la célula presentadora B7-1 y B7-2 (CD80/CD86), y la tercera señal está mediada por citocinas y determina el tipo de respuesta que se efectuará y la intensidad de ésta
Los linfocitos T colaboradores. Durante la década de 1980 se profundizó en el conocimiento de la funcionalidad de los linfocitos T y se identificaron 2 tipos de respuestas colaboradoras: la TH1 (inmunidad celular o retardada) y la TH2 (inmunidad humoral). Las TH1 son altamente efectivas en la eliminación de patógenos intracelulares y las TH2 son de gran importancia en la eliminación de microorganismos extracelulares y parásitos3.
Esta división en 2 subtipos se basó en el panel de citocinas que éstos eran capaces de secretar una vez activados, y con las que modulaban a diversos tipos celulares. Se denominó TH1 a los linfocitos secretores de interferón γ (IFN-γ) e interleucina 2 (IL-2), y se denominó TH2 a los linfocitos que liberan IL-4 e IL-13. La diferenciación en TH1 o TH2 a partir de los linfocitos quiescentes se determina en la sinapsis inmunitaria, en función de las citocinas que están presentes y que funcionan como terceras señales durante el proceso de activación. La IL-12 promueve la transformación en células TH1 y la IL-4 promueve la transformación en células TH2. Hay un tercer tipo de células colaboradoras, las células TH3, que deprimen la respuesta (por esa razón no se tratan aquí, sino en el apartado de células reguladoras). Nuevas células colaboradoras: los linfocitos T helper 17Esta clasificación de las células colaboradoras ha sido revisada actualmente debido a descubrimientos recientes, como la identificación de la familia de citocinas de la IL-17 y el estudio de sus funciones efectoras. La existencia de un tercer grupo de células reguladoras se dedujo tras comprobar que las células T tratadas con péptidos microbianos en presencia de Borrelia burgdorferi (el agente de la enfermedad de Lyme) producían IL-17; pero a esta citocina no la elaboran las TH1 ni las TH2, lo que implica la existencia de un nuevo subgrupo de linfocitos T (CD4+) que secretan IL-17 y que coordinan la respuesta inmune de un modo diferente a las TH1 o a las TH2.
A estas células se las denomina TH17, son el tercer tipo de células colaboradoras reconocido por la comunidad científica y desempeñan un papel fundamental en la respuesta contra bacterias de crecimiento extracelular y hongos. Asimismo, se ha descrito para ellas un efecto proinflamatorio que les permite hacer de puente entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. Las citocinas implicadas en el control de la actividad TH17 son la IL-23, el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) y la IL-6. El TGF-β y la IL-6 promueven la diferenciación de los linfocitos quiescentes en TH17 y, una vez diferenciados, la citocina que induce la proliferación de estas células es la IL-239.

Los diferentes tipos de células colaboradoras se inactivan mutuamente, de modo que los TH1 (a través del IFN-γ) inhiben selectivamente la actividad de los TH2 y los TH17. A su vez, los TH2 inhiben la proliferación de los TH1 y los TH17 mediante la IL-10 y la IL-4, y los TH17 inhiben a TH1 y a TH2