



# IMPACTO DE LA NUTRICIÓN EN LA INMUNIDAD Y LA ENFERMEDAD

J.C. Rodríguez-Lecompte

67th Western Poultry Disease Conference, 2018

## Resumen

La reducción del uso de antimicrobianos en la crianza de las aves domésticas se puede lograr al mejorar la inmunidad natural de las mismas, minimizando así la enfermedad y la eliminación de patógenos. La intervención del sistema inmunológico del pollito *in ovo* tiene un efecto dramático en la inmunidad de las aves después de su nacimiento, aumentando su capacidad para resistir un reto de enfermedad. Sin embargo, no solo es necesario fortalecer el sistema inmunológico de los pollitos, sino también el del ave adulta.

El estado nutricional de la gallina ponedora influye directamente en la composición de nutrientes del huevo y, a su vez, en el desarrollo y estado nutricional del embrión y la cría. Esto tiene implicaciones para la regulación epigenética de la expresión génica que permite que las células en división memoricen, o impriman, los eventos de señalización que han tenido lugar antes en su desarrollo.

El ácido fólico desempeña un papel crítico en la síntesis de los ácidos nucleicos y la proteína y una deficiencia del mismo altera significativamente la respuesta inmune. El cuerpo utiliza el ácido fólico como donante de grupos etilo que pueden incorporarse al ADN y potencialmente afectar a la expresión génica. Los receptores tipo Toll – TLR - y el receptor de células B – BCR - reconocen los antígenos y el complejo principal de histocompatibilidad – MHC - se utiliza para presentar el antígeno a las células T para iniciar una respuesta inmune adaptativa. Tomados en conjunto con nuestros resultados preliminares, es posible inferir que el ácido fólico tiene un efecto inmunomodulador en las células B de ave, posiblemente afectando su capacidad para reconocer ambos antígenos a través de las vías TLR y BCR y su capacidad para presentar antígenos a través de la vía de presentación MHCII.





### Intervención nutricional

Hay un vínculo claro entre la nutrición y las capacidades inmunitarias. Es más fácil de ver cuando se analiza la malnutrición y el daño que causa al organismo en general y al sistema inmunitario en particular. Sin embargo, el vínculo positivo entre macronutrientes específicos y capacidades inmunes es fuerte. Los componentes de los alimentos que interactúan con la respuesta inmune tienen un potencial considerable para reducir la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas. Los ejemplos en la alimentación de las aves incluyen aminoácidos tales como la arginina o la treonina -Kidd y col., 2001-,  $\beta$ -glucanos -Lowry, 2005- y minerales como el zinc y el selenio con un amplio espectro de efectos en el sistema inmunológico -Stahl, 1989-. La carrera para mejorar las capacidades inmunitarias de los animales de producción, como son las aves, mediante la intervención nutricional es crucial, especialmente porque un número cada vez mayor de países prohíbe el uso de los antibióticos promotores del crecimiento ya que estos pueden tener efectos adversos sobre la microbiota intestinal de los animales y a su vez dificultar la absorción de nutrientes y contribuir a la resistencia microbiana a los antibióticos. Otra razón por el sector avícola puede beneficiarse de la intervención nutricional inmunológica es que la selección para un crecimiento rápido y la producción de huevos reduce la respuesta inmunitaria inicial -Leshchinsky y Klasing, 2001-.

### “Beneficiar la flora intestinal bacteriana con prebióticos y ayudar al organismo con cultivos bacterianos, probióticos, son métodos de mejora inmunitaria mediante intervención nutricional”

Entre los métodos de intervención nutricional, se halla el empleo de probióticos, es decir de cultivos bacterianos para ayudar al organismo de varias maneras, como la producción de ácidos orgánicos -Cherrington y col., 1991- y la competencia con los patógenos para la absorción de nutrientes y en el espacio de colonización. Se ha demostrado que el uso de estas bacterias beneficiosas tiene un efecto directo sobre las capacidades inmunitarias del organismo y que el uso de *Lactobacillus fermentum* y *Saccharomyces cerevisiae*, por ejemplo, afecta la expresión del receptor y la población de células T en el intestino de ave -Bai y col., 2013-, y que el *Clostridium butyricum* tiene un efecto sobre la producción de citoquinas -Zhang L y col., 2016-. Aparte de estas ventajas, algunas bacterias comensales pueden producir nutrientes que son utilizados por el organismo como ácidos grasos de cadena corta -Hamer y col., 2008- y vitaminas como las K, la B12 y la B9, también conocida como ácido fólico. El segundo método es usar prebióticos: materiales que benefician a la población de bacterias comensales del intestino o del huésped directamente. Se ha demostrado que las

macromoléculas derivadas de la levadura -Yitbarek y col., 2013- y los carbohidratos -Munyaka y col., 2012- tienen un efecto sobre la producción de citoquinas y la expresión de TLR4. La administración combinada de probióticos y prebióticos se llama simbióticos, y se ha realizado una extensa investigación sobre ellos en seres humanos -Chang y col., 2016-, ratones -Simeoli y col., 2015- y aves domésticas -Rodríguez-Lecompte y col., 2012; Madej y Bednarczyk, 2016-.



Imagen Copyright de MicroBasics

### El ácido fólico en la intervención nutricional

Como ya se ha indicado, el ácido fólico se ha investigado a fondo como modulador inmunológico nutricional por varias razones. En primer lugar, es una sustancia que puede obtenerse nutricionalmente así como un metabolito de bacterias comensales como *Bifidobacterium adolescentis* -Strozzi y Mogna, 2008-. En segundo lugar, forma parte de varias vías integrales que incluyen la síntesis de ADN y la metilación, como veremos luego. Se encontró que era extremadamente importante en nutrición humana, especialmente en madres embarazadas, donde su deficiencia puede causar defectos del tubo neural -Grosse y Collins, 2007-, así como problemas en la producción de eritrocitos normales -Carmel, 2008- y leucocitos -Kaplan y Basford, 1975-.





La suplementación con ácido fólico se considera tan beneficiosa, que los legisladores canadienses y estadounidenses ordenaron la fortificación de los productos de granos de cereales con el mismo -Tactacan y col., 2010-. Esto ha conducido a la exploración del enriquecimiento de los huevos con ácido fólico a través de la alimentación de la gallina -Seyoum y Selhub, 1998-. El enriquecimiento del huevo con ácido fólico ha sido pues ha conducido a un aumento de las concentraciones de folato en los huevos, con un enriquecimiento que supone alrededor de un 10% de la cantidad diaria recomendada para los adultos -Food and Nutrition Board, 1998-...

Lamentablemente, los ensayos para enriquecer aún más los huevos con ácido fólico llegaron a un límite, alcanzando los niveles de folato una meseta máxima, tras la cual una adición superior no ha dado lugar a una mayor concentración de ácido fólico en el huevo - House y col., 2002 -. Sin embargo, se encontró que otros factores se alteraron con la incorporación de ácido fólico a la dieta, incluyendo algunos inmunológicos como la población de células T, la expresión de citoquinas pro-inflamatorias como la IL-1 y la producción de anticuerpos -Munyaka y col. 2012-.

***“Los beneficios del ácido fólico han sido tan evidentes que los gobiernos de EEUU y Canadá han favorecido su suplementación”***

### Receptores de ácido fólico

Hay dos grandes transportadores de folato. El portador acoplado a protones -PCFT- que media en la absorción intestinal de ácido fólico y, como tal, su actividad es óptima en los valores de pH bajos que se encuentran en la parte superior del tracto intestinal y en varios tipos de tumores -Qiu y col., 2006; Kugel Desmoulin y col., 2011<sup>a</sup>-. Por otro lado, el portador de folato reducido -RFC- es un transportador de membrana de ácido fólico de pH neutro -Sierra y col., 1997-, que se expresa de forma ubicua en todo el cuerpo -Whetstine y col., 2002-, incluso en las células B -Baslund y col., 2008- y en la bolsa de Fabricio -Jing M y col., 2009 - y es crucial para el correcto desarrollo embrionario -Russell y col., 2001 -. Se considera que es el principal sistema de transporte de folato en los mamíferos -Matherly y col., 2007- y tiene una afinidad mucho mayor por el 5-metiltetrahidrofolato, la forma principal del ácido fólico reducido en la sangre que el ácido fólico no reducido por varias magnitudes -Zhao y col., 2001-.

Curiosamente, la expresión de ambos receptores está correlacionada inversamente con la concentración de ácido fólico que encuentran. En condiciones de deficiencia de ácido fólico, ambos tipos de receptores se expresan en exceso -Thakur y col., 2015-, mientras que la sobresuplementación de éste produjo una presencia reducida de RFC

y PCFT en las membranas celulares -Ashokkumar y col., 2007-. Esta disminución es causada por una actividad reducida del promotor, unos niveles reducidos de RNA -Ashokkumar y col., 2007- y el secuestro de la proteína RFC en el retículo endoplasmático -Hou y col., 2014-.

### Epigenética

Aunque todas las células somáticas en un organismo llevan el mismo genoma, cada tipo de ellas tiene estructuras y funciones específicas que están dirigidas por el patrón de expresión génica único del mismo. Este perfil de expresión génica está determinado en parte por los estímulos que la célula recibe a lo largo de su vida, ya sea por el medio ambiente o por ciertas señales en el organismo -Teitell y Richardson, 2003-.

Hay dos tipos generales de mecanismos de control de la expresión genética. El primero se basa en secuencias específicas en el genoma como las regiones promotora, inhibidora y potenciadora. Los efectos de estos ácido fólico son relativamente transitorios. Cuando una célula encuentra la señal adecuada, regulará hacia arriba o hacia abajo la expresión de los genes relevantes para esa señal al unir los ácido factores apropiados a los sitios reguladores de esos genes. Una vez que se elimina la señal, su efecto sobre la expresión génica disminuirá, generalmente dentro de un ciclo celular -Tammen y col., 2013-.

Por otro lado, hay algunos controles de expresión génica que no son tan transitorios, y no solo son persistentes a lo largo de la vida celular pues son hereditarios y pasan de una célula a otra. Estos mecanismos de control se basan en la estructura del material genómico y no en su secuencia. Y se conocen como reguladores de genes epigenéticos -Tammen y col., 2013-.

### Resumen

Parece que en el contexto del control epigenético del sistema inmunitario adaptativo, y específicamente la metilación del DNA juega un papel crucial en la selección celular, la diferenciación y la expresión de citoquinas. Actúa como un guardia, permitiendo que el conjunto correcto de genes se exprese - o se silencie - de manera oportuna. Este método de control asegura no solo que las células son funcionales sino también que el sistema inmunitario reacciona solo ante el patógeno presentado con el perfil de citoquinas correcto y, por lo tanto, indirectamente, con la respuesta inmunogénica correcta.

En una nota más general, la metilación del ADN, tanto en el sistema inmunitario adaptativo como en el innato, garantiza que los procesos específicos ocurran solo en las condiciones adecuadas. Las acciones no pueden tener lugar antes de que sean necesarias, simplemente porque no se puede acceder a los genes que forman parte de esa acción. Un mecanismo de control tan poderoso mantiene el sistema inmunitario bajo control, y salva al organismo de varios problemas que podrían surgir de un sistema no regulado.

