



INMUNOTOLERANCIA

Marga Rodríguez Espejo



TOLERANCIA INMUNOLÓGICA

Teoría de la **selección clonal de Brunnet y Talmage**:

El organismo reconoce como propios todos los antígenos que se encuentran presentes en el desarrollo prenatal.

La tolerancia inmunitaria se define como la ausencia específica de respuesta del sistema inmunitario frente a un antígeno, ya sea propio o extraño, inducida por el contacto previo con dicho antígeno.



TOLERANCIA INMUNOLÓGICA

La tolerancia inmunológica se adquiere durante la época fetal y los primeros días de vida.

La tolerancia se desarrolla de modo natural.





Tolerancia inmunológica

Son los mecanismos que tiene el cuerpo para impedir que la propia inmunidad se vuelva en contra y se ataque a sí mismo.

La tolerancia inmunológica puede ser central o periférica:

- Central: es el proceso de eliminar cualquier **linfocito T o B** en desarrollo que sea reactivo a sí mismo en la médula ósea y timo.
- Periférico: Se lleva a cabo en la periferia inmune como un segundo filtro que garantice que las células T y B autorreactivas no causen **enfermedades autoinmunes**.



Desregulación del sistema inmune

Resultado una interrupción del equilibrio del sistema inmunitario.

Cuando el sistema de autotolerancia falla, es decir, hay una incapacidad para responder ante las propias células.

Esta situación desemboca en AUTOINMUNIDAD y aparecen las **enfermedades autoinmunes**.

Pueden intervenir factores genéticos, inmunitarios y microbianos que interactúan a través de diversos mecanismos.



Linfocitos T reguladores

Son Linfocitos que REGULAN o suprimen a otras células del sistema inmunitario y ayudan a su modulación

- Controlan las respuestas inmunitarias para prevenir los factores de autoinmunidad.
- Suprimen la activación, proliferación y producción de IL por parte de los Linfocitos TCD4 y TCD8, y puede que también los Linfocitos B y células dendríticas.
- Trabajan mediante la emisión de mensajeros solubles como el TFG- β , IL-10 y Adenosina.



Factores que influyen en la regulación del sistema inmunitario



Microbiota

La microbiota y el sistema inmunitario tienen una relación bidireccional en la que uno afecta al otro.

- Modulan nuestro sistema inmune y la respuesta inflamatoria.
- Previenen el ataque de bacterias patógenas.
- Producen ácidos grasos de cadena corta, por ejemplo butirato, a partir de la fermentación de los glúcidos por las bacterias
- Regulan nuestro metabolismo.

Importante asegurar la integridad de nuestra pared intestinal y un estado óptimo de nuestra flora bacteriana



MICROBIOTA INTESTINAL

- Es fundamental para la activación de la respuesta adaptativa.
- Linfocitos T:
 - Induce la maduración de LT vírgenes que se diferencian en Th17.
 - Posibilita la síntesis de algunos LT CD4+ reguladores (Treg) que ejercen un efecto antiinflamatorio.



MICROBIOTA INTESTINAL

- Linfocitos B:
 - La microbiota permite el paso de las IgA secretoras a través de la mucosa intestinal para neutralizar toxinas y bacterias nocivas.
 - La intensa respuesta de tipo IgA junto a la respuesta proinflamatoria (Th17) y antiinflamatoria (Treg) de los LT crean un estado de inflamación fisiológico controlado por la microbiota intestinal

FIGURA 1:

AGCC: ácidos grasos de cadena corta

PSA: polisacárido capsular A

PAM: péptido antimicrobiano

PlgR: receptor polimérico de Ig

Ig: inmunoglobulina

TGF: factor de crecimiento transformante

AR: ácido retinoico

IL: interleucina

DC: célula dendrítica

Th: linfocito T auxiliar

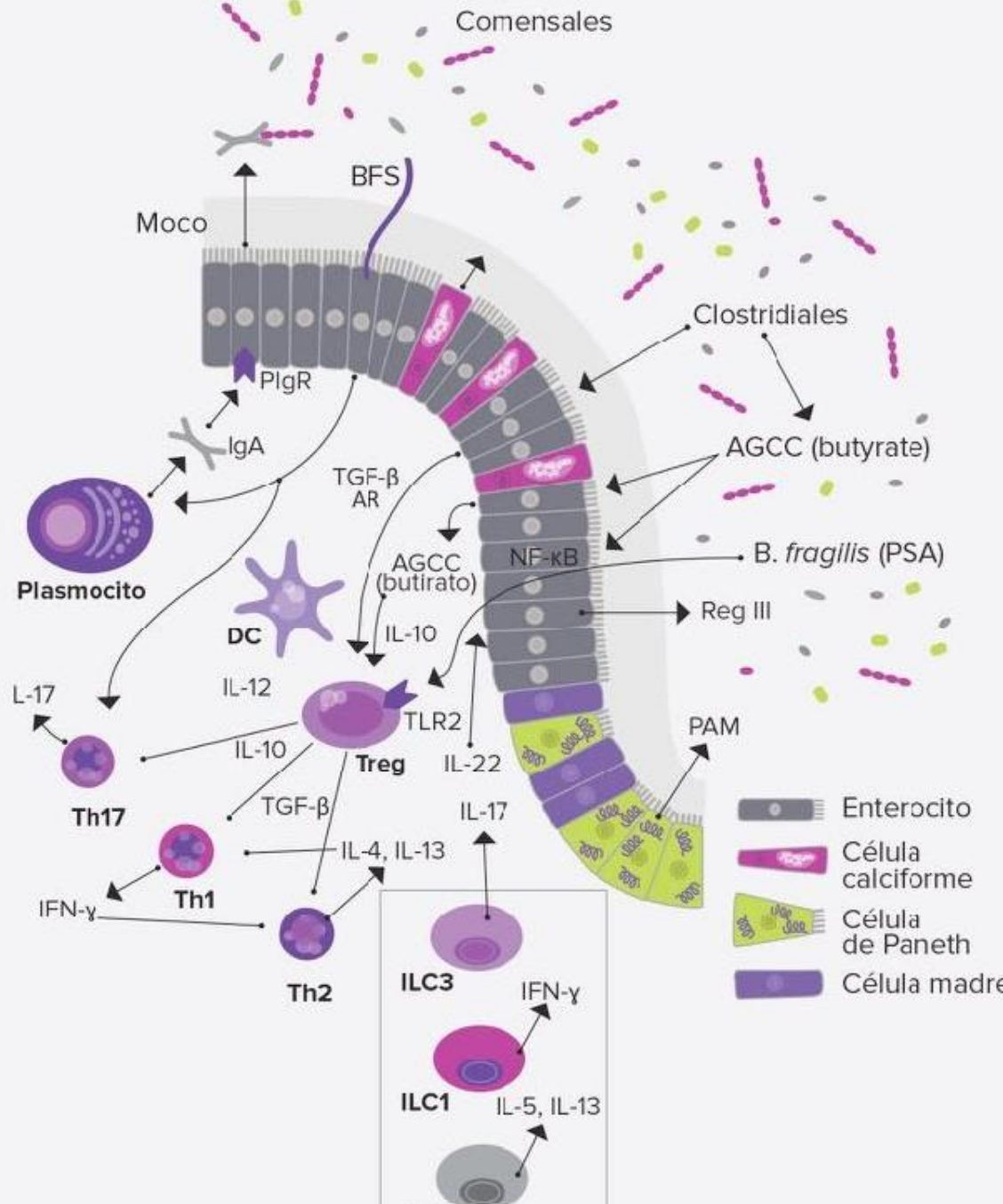
IFN:interferón

ILC: célula linfoide innata

NF- κ B: factor nuclear kappa B

Reg III: Regenerating islet-derived genes III

Treg: linfocito T regulador

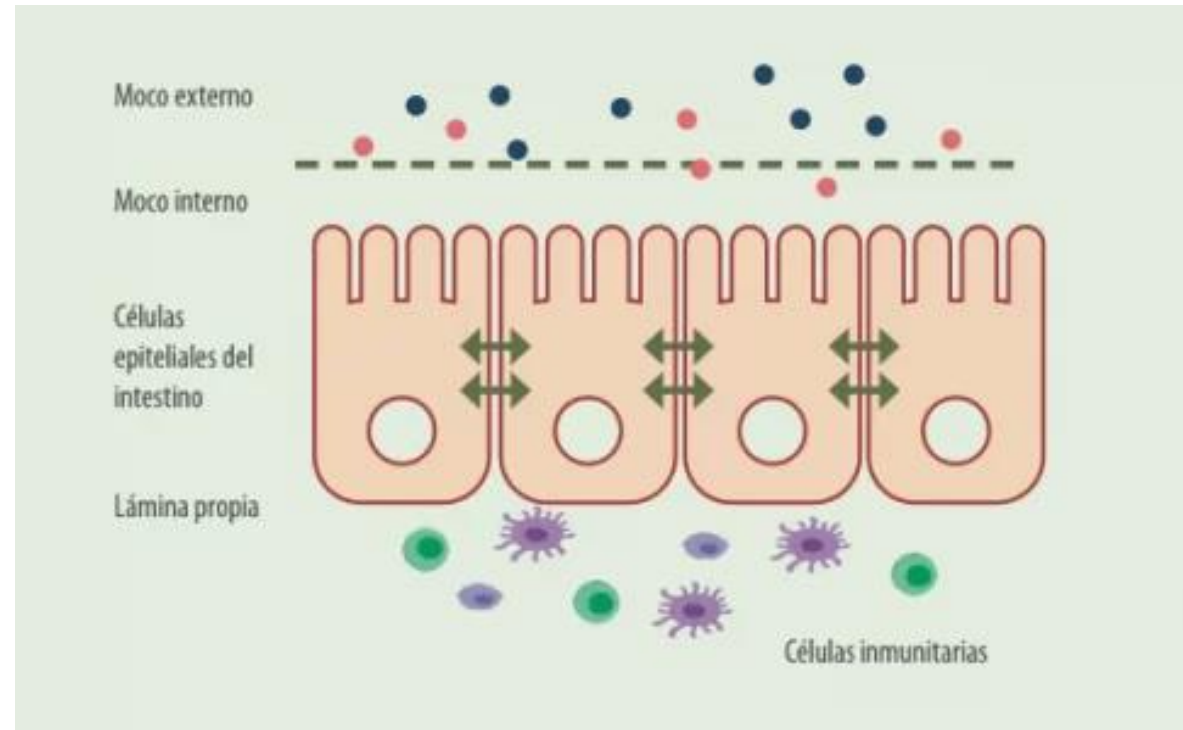




GLUTAMINA

La modulación de la microbiota y el sello de la mucosa hiperpermeable puede reducir la enteritis y regular la debilidad de las mucosas.

Es un inmunomodulador.





Pre y probióticos

Los probióticos son organismos vivos que, administrados por vía oral en las cantidades adecuadas, son beneficiosos para la salud del hospedador.

- Modulan el sistema inmunitario asegurando la integridad.
- **Probióticos**: bifidobact breve, longum, l casei, colageno, sacaromices, lactobacilus plantarum, acidophilus, ramnosus,
- **Prebióticos**: SCFA, dieta baja en foodmap, alimentos ricos en **almidón resistente** como avena, arroz, patata y boniato cocidos, atemperados y refrigerados durante al menos 12 h.



Pre y probióticos

Las cepas más interesantes en este sentido serían el *L. plantarum*, *L. casei* y algunas de *L. fermentarum*.

Los virus de la gripe disminuyen el ácido butírico necesario para la proliferación de nuestra microbiota fisiológica la cual cosa produciría una menor estrategia bacteriana ante una infección.



Tabla 1 Vitaminas y minerales con relación directa con el sistema inmunitario

Vitamina	Funciones inmunitarias	Fuentes alimentarias
Vitamina C	Aumenta la producción de interferón (con acción especialmente antiviral) Necesaria para formar colágeno (contribuye al mantenimiento de las barreras naturales contra las infecciones)	Guayaba, kiwi, mango, piña, caqui, cítricos, melón, fresas, bayas, pimientos, tomate, verduras de la familia de la col, frutas y hortalizas en general
Vitamina E	Aumenta la respuesta inmunológica (administrada en dosis de 200 mg/día a personas inmunodeprimidas con dietas desequilibradas, se demostró que su respuesta inmunológica mejoró notablemente)	Aceite de germen de trigo, aceite de soja, germen de cereales o cereales de grano entero (pan, arroz y pastas alimenticias integrales, etc.), aceites de oliva (principalmente, el virgen extra de primera presión en frío), vegetales de hoja verde y frutos secos
Vitamina A	Juega un papel esencial en las infecciones y en el mantenimiento de la integridad de la superficie de las mucosas (barreras naturales contra las infecciones)	Vitamina A: hígado, mantequilla, nata, huevo y lácteos completos Beta-caroteno (precursor de vitamina A): verduras de color verde o de coloración rojo-anaranjado-amarillento y algunas frutas (albaricoques, cerezas, melón y melocotón...)
Complejo B, ácido fólico	Se han descrito alteraciones del sistema inmunológico asociadas al déficit de vitaminas del grupo B. La carencia de ácido fólico o vitamina B ₁₂ suprime la respuesta de algunos linfocitos, lo que a su vez se acompaña de una disminución de anticuerpos. Las deficiencias de tiamina o B ₁ , riboflavina o B ₂ , ácido pantoténico o B ₅ , biotina o B ₇ y cianocobalamina o B ₁₂ , pueden disminuir la producción de anticuerpos	Complejo vitamínico B: en la mayoría de alimentos de origen vegetal (verduras, fruta fresca, frutos secos, cereales, legumbres) y en los de origen animal (carne y vísceras, pescado y marisco, huevos y en los productos lácteos). Ácido fólico: se encuentra mayoritariamente en la verdura de hoja verde, legumbres verdes, frutas, cereales de desayuno enriquecidos e hígado. Vitamina B12: hígado y marisco, carne, pescado, huevos y productos lácteos
Flavonoides	Antioxidantes presentes en numerosos vegetales, algunos de los cuales potencian la acción de la vitamina C	Verduras de la familia de la col, verdura de hoja verde, frutas rojas, moradas y cítricos
Hierro	El déficit de Fe es relativamente frecuente y afecta principalmente a mujeres jóvenes y embarazadas: disminuye la proliferación (multiplicación y crecimiento) celular y la respuesta inmunológica	Hígado, carnes (especialmente la de caballo), pescado, huevos y, en menor proporción, lácteos
Cinc	La carencia de Zn es relativamente frecuente en niños, mujeres embarazadas, madres lactantes, ancianos y personas vegetarianas o que realizan dietas hipocalóricas. El tabaquismo es un factor de riesgo de déficit. Su carencia influye en la respuesta inmunológica y afecta fundamentalmente a órganos linfoides	Mariscos, hígado, semillas de calabaza, quesos curados, legumbres y frutos secos, cereales completos, carnes, pescados, huevos y lácteos
Selenio	El déficit de selenio afecta a la inmunidad, estando disminuida, entre otros, la actividad bactericida, la respuesta de los anticuerpos frente a ciertos tóxicos y el desarrollo de linfocitos	Carne, pescado, marisco, cereales, huevos, frutas y verduras



VITAMINA D

Fundamental para el sistema inmune tanto el innato como el adquirido: controlar el desarrollo y activación de los linfocitos T.

Reduce el riesgo de infecciones del sistema respiratorio y en general.

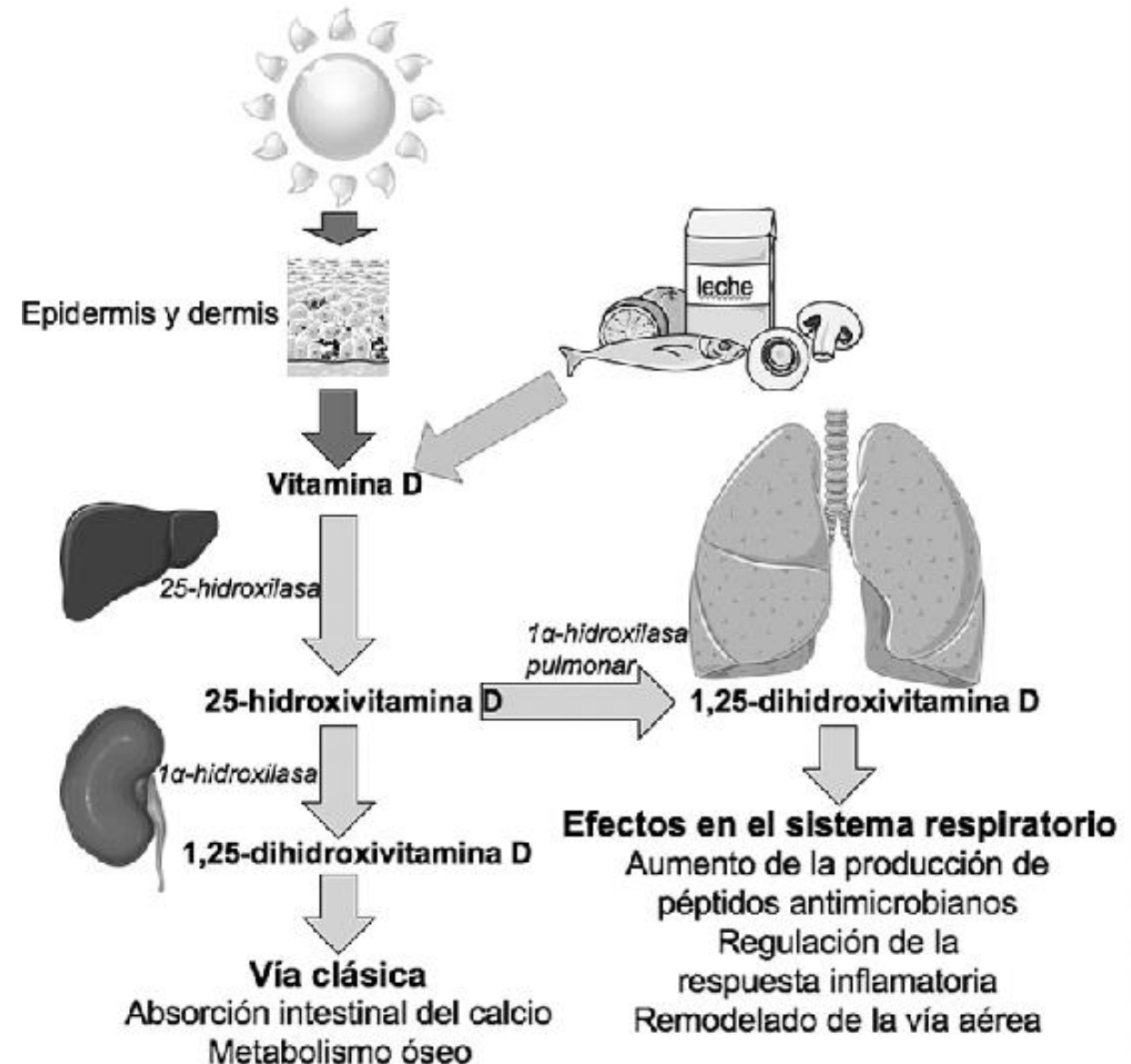
Importancia en enfermedades autoinmunes.

Se fabrica en nuestra piel gracias a los rayos ultravioletas.

Fuentes: luz solar, queso, huevos (yema), champiñones, shiitake, derivados lácteos.

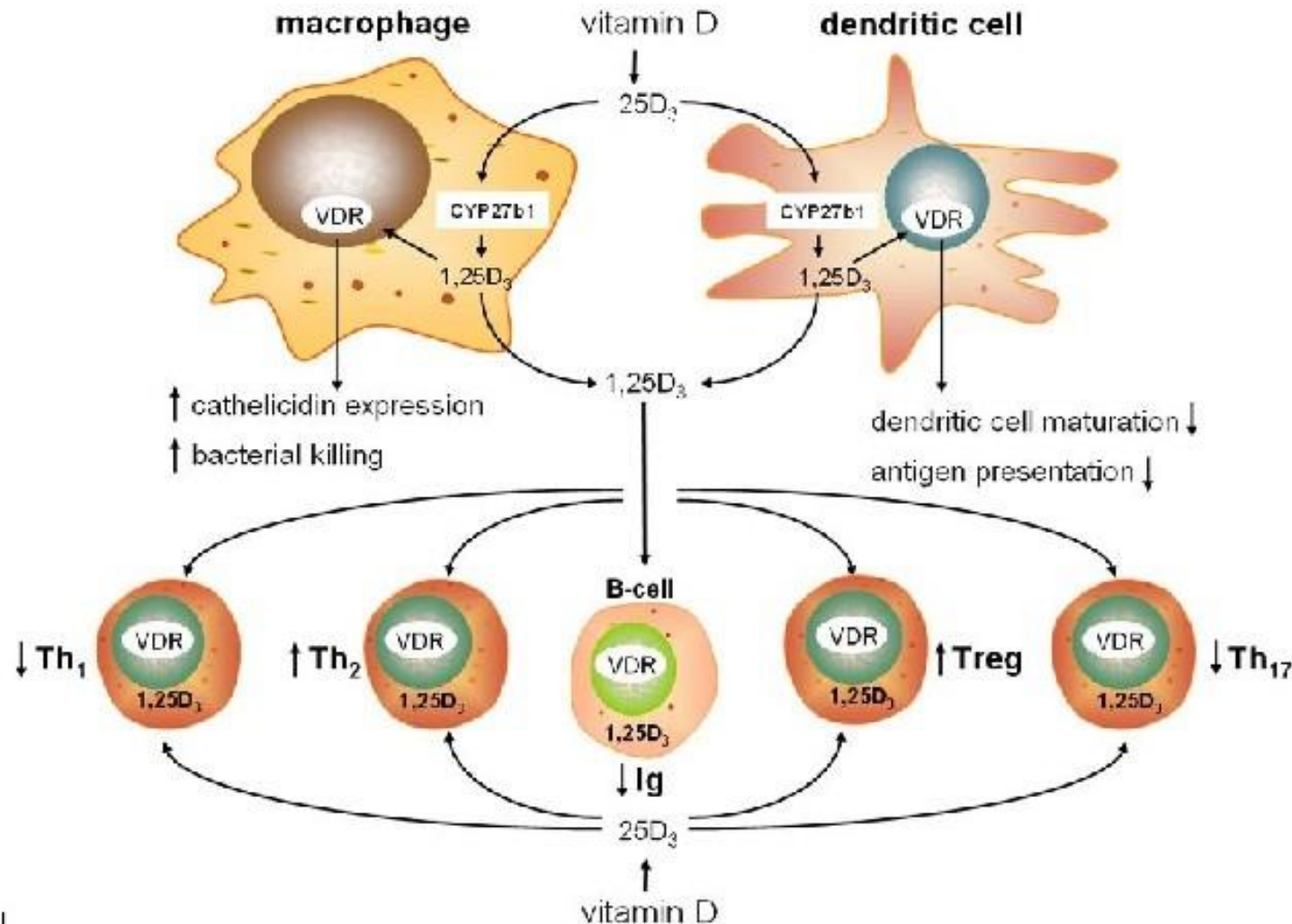
VITAMINA D

Facilita la formación
de CATELICIDINA,
sustancia
antimicrobiana
endógena.



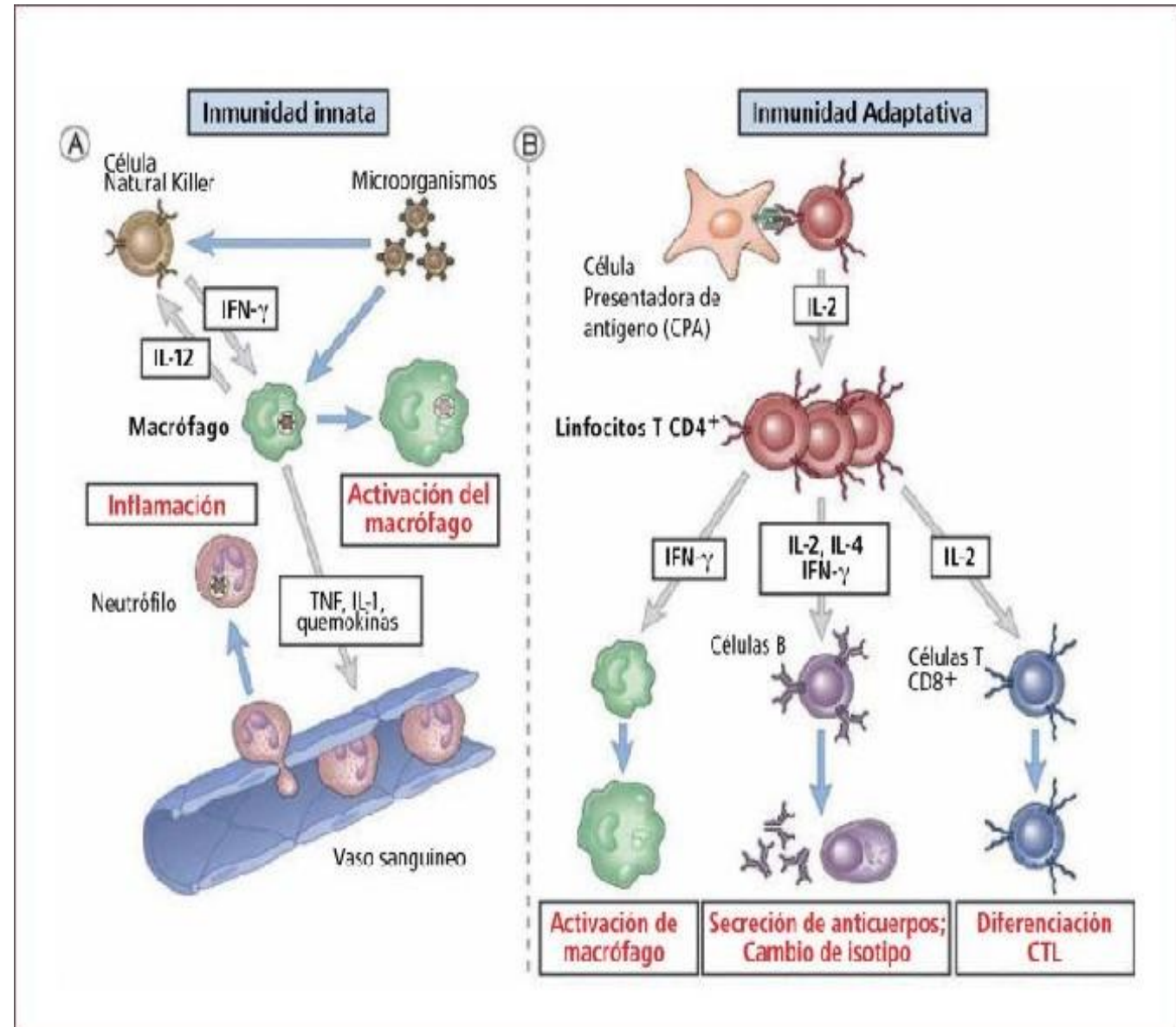
VITAMINA D

Actúa ayudando a la Activación de los linfocitos T CD8, CD4, B y macrófagos , y por tanto ayudando a la inmunidad adquirida.



VITAMINA D

Actúa inhibiendo la producción de IL como IL23, IL17, IL12, IL6, IL1 (inflamatorias)





VITAMINA A

Fundamental en la modulación de la respuesta inmune, esencial en la función de las células T reguladoras, los linfocitos B y la producción de anticuerpos.

Fuentes: huevo (yema), espinacas, kale, zanahorias o boniato.





VITAMINA A

- La Vitamina A tiene actividad en el Receptor del núcleo de las Células Dendríticas, Linfocitos T, Linfocitos B y placas de Peyer.
- La Vit A promueve la correcta movilidad de los cilios de las mucosas de la nariz , pulmones y intestino.



Review

> Crit Rev Biochem Mol Biol. 2019 Apr;54(2):184-192.

doi: 10.1080/10409238.2019.1611734. Epub 2019 May 14.

Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis

Margherita T Cantorna^{1 2}, Lindsay Snyder^{1 2}, Juhi Arora^{1 2}

Affiliations + expand

PMID: 31084433 PMCID: [PMC6629036](#) DOI: [10.1080/10409238.2019.1611734](#)

[Free PMC article](#)

Review

> Clin Microbiol Rev. 2005 Jul;18(3):446-64. doi: 10.1128/CMR.18.3.446-464.2005.

Effects of vitamin a supplementation on immune responses and correlation with clinical outcomes

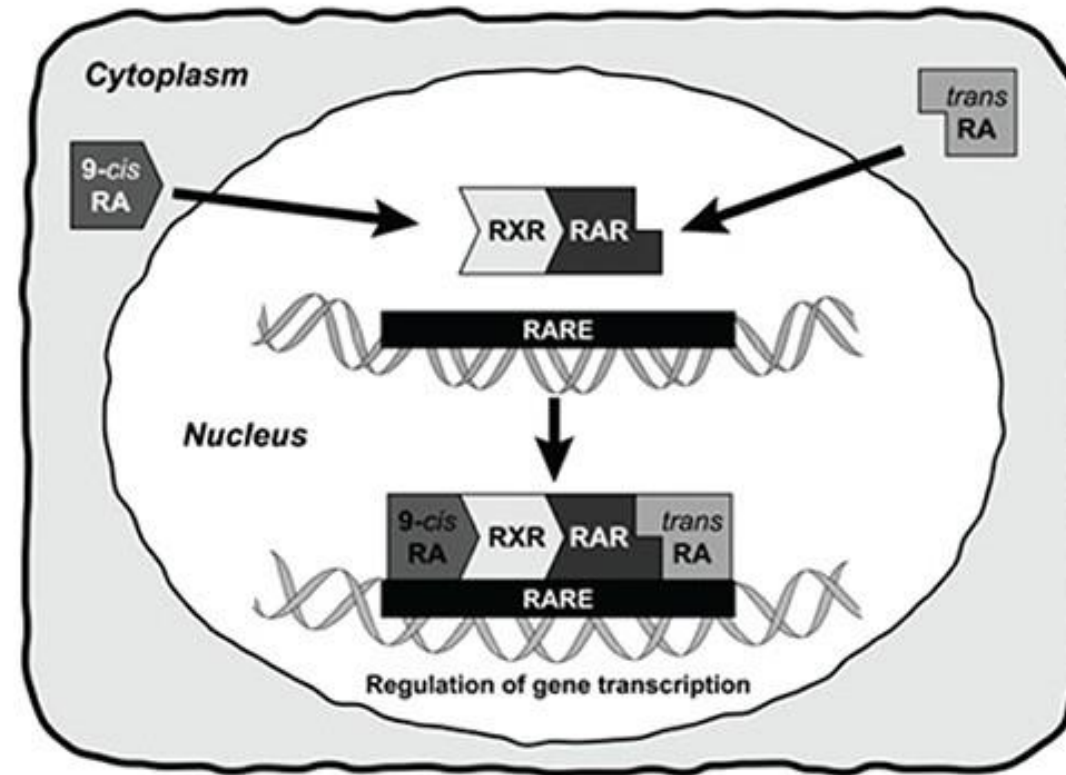
Eduardo Villamor¹, Wafaie W Fawzi

Affiliations + expand

PMID: 16020684 PMCID: [PMC1195969](#) DOI: [10.1128/CMR.18.3.446-464.2005](#)

[Free PMC article](#)

Figura 3. Un Modelo Simplificado de la Regulación de la Expresión de Genes por Isómeros de Ácido Retinoico (AR)



El ácido todo-*trans*-retinoico y el ácido 9-*cis*-retinoico son transportados al núcleo de la célula unidos a las proteínas de unión a ácido retinoico citoplásmicas. Dentro del núcleo, el ácido todo-*trans*-retinoico se une a los receptores de ácido retinoico (RAR) y el ácido 9-*cis*-retinoico se une a los receptores retinoides (RXR). Los RAR y RXR forman los heterodímeros RAR/RXR, los cuales se unen a regiones regulatorias de los cromosomas llamadas elementos de respuesta al ácido retinoico (RARE). La unión del ácido todo-*trans*-retinoico y ácido 9-*cis*-retinoico a los RAR y RXR respectivamente permite al complejo regular la tasa de transcripción de genes.

cytoplasm = citoplasma, 9-*cis* RA = ácido 9-*cis* retinoico, *trans*-RA = AR *trans*, nucleus = núcleo, regulation of gene transcription = regulación de la transcripción de genes



AHR (Aryl Hydrocarbon Receptor)

Es un receptor nuclear muy sensible a moléculas presentes en las frutas y verduras:

- QUERCITINA (manzana)
- RESVERATROL (Cacao, uva negra)
- SULFURAFANO (crucíferas)

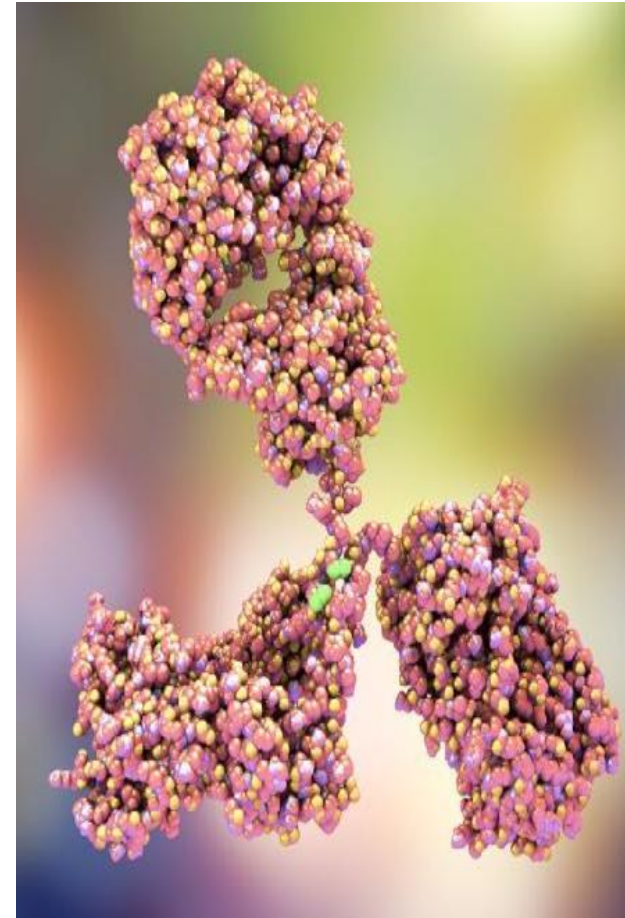
Estos receptores estimulados correctamente estimulan la producción de factores ANTIMICROBIANOS, CRECIMIENTO EPITELIAL Y MANTENIMIENTO DE LOS LINFOCITOS INTRAEPITELIALES.



IgA

Son Inmunoglobulinas presentes en el glicocalix epitelial con capacidad de retener patógenos.

Son producidas por células plasmáticas (Linf B específicos) y circulan por el sistema linfático asociado a mucosas para mantener un correcto estado de los epitelios que conforman el Sistema Inmunitario Común de mucosas: ojos, urogenital, intestino, pulmonar , mama y piel.



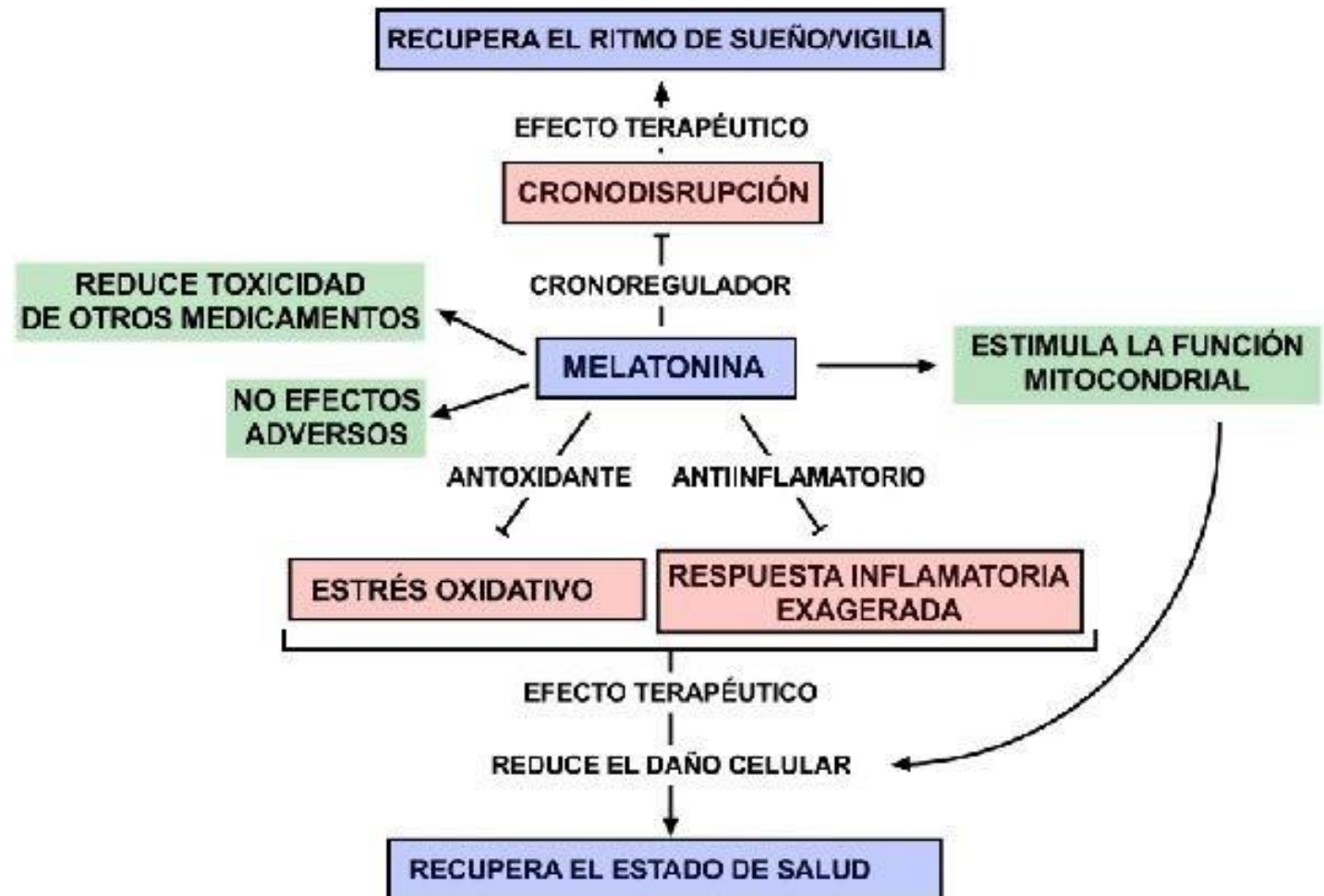
AGPI: ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS

- Los AGPI tienen receptores NUCLEARES (PPAR) presentes en Adipocitos, Macrófagos, células epiteliales, células endoteliales, células dendríticas y Linfocitos T.
- La activación de estos receptores promueve la INMUNOREGULACIÓN E INHIBICIÓN DE IL INFLAMATORIAS.



MELATONINA

Regula funciones
como el sueño,
tiene efectos
antioxidantes y
antiinflamatorios.
Su secreción se ve
disminuida con la
edad.





MELATONINA

1 Inhibe el inflamasoma NLRP3 (Complejo proteico activador de citoquinas inflamatorias como IL-1 β). Esto puede prevenir daños más graves en las vías respiratorias.

Reducirá el riesgo de:

- Síndrome respiratorio agudo (ADRS)
- Lesión pulmonar aguda (ALI)
- Neumonía (severa)
- Protege de la lesión pulmonar aguda producida por el respirador



MELATONINA

2-Presenta efectos inhibidores sobre otras moléculas implicadas en la inflamación: sobre el NFκB, sobre los mastocitos, sobre la síntesis de prostaglandinas, la producción de moléculas de adhesión y la regulación de la ciclooxygenasa 2 en macrófagos, la adhesión leucocito-endotelial y la migración de leucocitos.

3- Reduce la expresión del receptor ACE2

4- Acción antioxidante directa e indirecta: Neutraliza la acción oxidante de las ROS, cediendo un electrón. También posee la capacidad de estimular la actividad y expresión de otros sistemas antioxidantes (ciclo del glutatión, SOD y catalasa).



MELATONINA

Aumenta la eficacia de otros antioxidantes naturales, debido a las características del grupo N-acetil presente en la melatonina.

Muestra una acción sinérgica con las vitaminas C y E.

Acciones sobre la mitocondria: no solo estabiliza los niveles de ROS, sino que también interactúa directamente con la cadena de transporte electrónico, estabiliza la membrana mitocondrial, previene los procesos de apoptosis modulando la homeostasis del calcio.



Zn citrato

Participa en varios procesos del sistema inmunológico: estimula la proliferación de los linfocitos T que nos protegen de los virus.

Su deficiencia aumenta la susceptibilidad a distintos patógenos.

Fuentes: nueces, cereales integrales, legumbres, levadura.



Zn citrato

El Zn es un nutriente esencial para las mucosas y actúa como cofactor de la SOD (Super óxido Dismutasa) y como antioxidante, a la vez que está implicado en las funciones de desintoxicación celular.

Influye en la DISMINUCIÓN de CITOQUINAS proinflamatorias por eso es imprescindible en los procesos de regulación inmune.



Zn citrato

Contribuye en la producción de proteínas de las uniones estrechas interenterocitos: disminuye la hiperpermeabilidad intestinal.

Actúa limitando la replicación de los virus en las células.



NAC (N-ACETILCISTEINA)

Es un gran protector celular a nivel pulmonar, así cómo también tiene acción en la reparación y recuperación de los enterocitos.

Fabrica junto con Glicina y ácido glutámico el Glutathión, absolutamente indispensable para regenerar células.

Han surgido algunos estudios donde asocian la toma de NAC con la protección frente al Coronavirus (200mg-600mg /dia)



VITAMINA C

Fuentes: cítricos, frutos rojos, melón, mango, crucíferas, verduras de hoja, pimiento, tomate.

Se encuentra en el fruto de acerola (*Malpighia glabra*).

Es muy antioxidante y mejora el sistema inmunitario innato y adaptativo, además de estimular la capacidad de neutrófilos

Se usa como preventivo de resfriados y gripe.



VITAMINA C

Estimula las células Natural Killer y desacelerar la disminución de linfocitos después del ejercicio.

La vitamina C podría contribuir también a la mejora de la quimiotaxis de neutrófilos y acelerar el proceso de recuperación de infecciones.

La vitamina C administrada de manera conjunta con β -glucanos, podría reducir la frecuencia de infecciones de vías respiratorias y tener un papel en las infecciones urinarias.



Selenio

Necesario para producir selenoproteínas: importantes en la respuesta inmune (NK) e inflamatoria.

Fuentes: nueces de Brasil, piñones, huevo, **cereales integrales**, verduras y champiñones





β-GLUCANOS

Son un tipo de fibra soluble presente en la avena, cebada y otros alimentos.

La ingesta de β-glucanos se cree que mejora la capacidad de actividad de macrófagos, neutrófilos y células NK, además de poseer actividad radioprotectora y antioxidante.

Los β-glucanos podrían, además, modular la respuesta inmunitaria contribuyendo a aumentar la respuesta leucocitaria, produciéndose así mediadores de inflamación.



Gracias