

Avances en inmunomodulación

– Probióticos, Zinc y sistema inmune –

Dr. Tomás V. Herrero

Jefe de la Sección de Alergia e Inmunología, Hospital Juan A. Fernández
Profesor Adjunto de Inmunología de la Universidad Católica Argentina (UCA)
Miembro del Comité de Educación de la International Union of Immunological Societies (IUIS)

- **Una de las áreas en salud en la que se ha comprobado un efecto beneficioso y potencialmente decisivo en la prevención de enfermedades por los probióticos, es su acción sobre el sistema inmune.**
- **El desarrollo de tolerancia, el control de la inflamación y la respuesta a la flora normal de mucosa están interrelacionados, y estrechamente vinculados con mecanismos de respuesta inmune específica.**
- **La interacción entre sí de la flora intestinal, los alimentos y el sistema inmune general a través del sistema inmune de la mucosa intestinal, son analizados en el presente artículo.**

Probióticos

Los probióticos son microorganismos viables, no patogénicos, que cuando son ingeridos ejercen efectos beneficiosos sobre la salud. Los más frecuentemente utilizados pertenecen al género de lactobacillus y bifidobacterias.

Interacciones huésped-bacteria ⁽¹⁻⁴⁾

Las interacciones huésped-bacteria han sido sujeto de recientes investigaciones, estas demuestran que la regulación de la respuesta inmunofisiológica en el tracto gastrointestinal es dependiente de la colonización por la microflora intestinal. Se señala la existencia de un diálogo (*cross-talk*) entre bacteria-huésped, principalmente a nivel del sistema inmune innato y también secundariamente en el sistema inmune adquirido.

La microflora intestinal dispara el desarrollo del sistema linfático asociado a la mucosa intestinal (GALT), en particular la producción de inmunoglobulina A (IgA) por los plasmocitos, primera línea de defensa inmunológica del huésped, ya que neutraliza virus, bacterias y toxinas.

Cepas específicas de la microflora simbiótica intestinal normal aparecen como indispensables para una maduración exitosa del sistema inmune y la conformación de un sistema inmune adecuado. La microbiota adquirida durante e inmediatamente después del nacimiento es necesaria para la inmunidad sistémica y mucosa del recién nacido, esto puede ser responsable, por ejemplo, del control de

las respuestas inflamatorias en alergia y enfermedad inflamatoria intestinal. Los resultados experimentales y clínicos permiten comprobar que tanto la microflora como los probióticos actuando sinérgicamente, estabilizan la barrera epitelial intestinal (uniones de células epiteliales, defensinas, etc.), y generan efectos inmunoestimulantes e inmunomoduladores. Estos efectos son útiles tanto para la acción contra microorganismos patógenos como en la inducción de tolerancia oral y la regulación de reacciones de hipersensibilidad.

El incremento en la difusión y expresión de algunas enfermedades asociadas a alergia, autoinmunidad y enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, están asociados con cambios en el microambiente bacteriano intestinal. El uso de los probióticos permite regular los cambios de la microflora generados por estas modificaciones microambientales, a través de la modulación de la función de las células T reguladoras involucradas en el desarrollo de estas enfermedades. ⁽⁵⁻⁷⁾ El efecto probiótico acoplado al efecto fisiológico de la microflora intestinal permanece transitorio y requiere un continuo suplemento, siendo además diferente según las cepas y su viabilidad.

Los mecanismos sugeridos para el efecto probiótico son:^(3-5, 8-12)

- Incorporación al biofilm de la mucosa intestinal, reforzando el efecto barrera y manteniendo su actividad metabólica y protectora.

- Producción de ácidos grasos de cadena corta y metabolitos, enzimas (lactasa), producción de exopolisacáridos y vitaminas.
- Competencia por nutrientes, lo que impide el sobrecrecimiento de gérmenes patógenos.
- Modulación de la respuesta inmune.

Interrelación funcional sobre el sistema inmune de la mucosa intestinal (9, 10)

Una de las áreas en salud en la que se ha comprobado un efecto beneficioso y potencialmente decisivo en la prevención de enfermedades por los probióticos es su acción sobre el sistema inmune.

El desarrollo de una adecuada microflora intestinal está relacionado también con el aporte de alimentos funcionales con probióticos. Por otro lado, la interrelación entre los alimentos, sistema inmune y flora intestinal ha quedado ampliamente demostrada. Por ejemplo, los defectos en las membranas mucosas que pueden ser causados por inmunodeficiencia y alteración de la regulación inmune, y el tráfico celular inflamatorio, implican cambios en la flora microbiana. Otro aspecto es que los nutrientes actúan como antioxidantes y cofactores en el nivel de regulación de citoquinas. También el déficit de nutrientes se refleja en cambios sobre el sistema inmune. Las alteraciones en el aporte de nutrientes, por ejemplo en el stress oxidativo aumentado por la infección, también impactan en la mucosa específicamente en el sistema inmune de la mucosa intestinal.

Las bacterias ácido-lácticas (BAL) probióticas para modular sus acciones a través del sistema inmune de mucosa intestinal deben interactuar también con la flora intestinal normal y los alimentos que se ingieren.

Todo esto ha generado nuevos avances en el conocimiento de que tanto el desarrollo de tolerancia, el control de la inflamación y la respuesta a la flora normal de mucosa están interrelacionados, y estrechamente vinculados con mecanismos de respuesta inmune específica. En la Figura 1 se refleja la interacción entre sí de la flora intestinal, los alimentos y el sistema inmune general (vértices del triángulo) y a través del sistema inmune de la mucosa intestinal.

Una parte muy importante de la acción protectora de la mucosa es debida al efecto inmunoestimulante de los probióticos especialmente las BAL sobre células productoras de anticuerpos específicos, especialmente la IgA (inmunoglobulina A).

Otra acción destacada de los probióticos, en otros parámetros de la función inmune, es el estímulo general de la actividad de fagocitosis (ingestión y lisis de microorganismos nocivos) comprobado en leucocitos de sangre periférica humana y también en el bazo de animales experimentales.

Los efectos inmunomoduladores propiamente dichos están relacionados con la capacidad de las bacterias probióticas, junto con la microflora intestinal comensal, de interactuar con receptores linfocitarios de inmunidad innata (TLRs) y subpoblaciones de linfocitos, generando

la síntesis de citoquinas reguladoras con capacidad de favorecer tolerancia inmunológica, y por otro lado induciendo una respuesta inmune frente a patógenos intestinales no comensales de la flora intestinal normal.

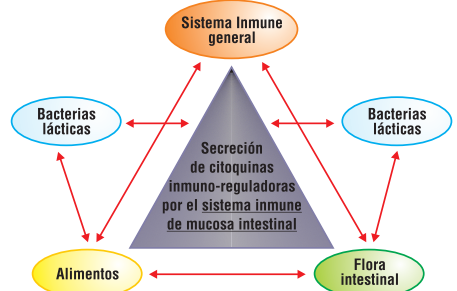
Se ha comprobado que las bacterias probióticas a través de TLRs (Receptores TOLL), especialmente TLR2, pasan a través de las células epiteliales intestinales y toman contacto con las células del sistema inmune solo como pequeños epítopos antigénicos particulados. Las células dendríticas disparan la diferenciación de los linfocitos T en células Th1/Th2 o células T reguladoras. La microflora y los probióticos modulan la función de las células dendríticas. Las bacterias probióticas son capaces de promover las células dendríticas que inducen células efectoras Th con una respuesta inmunitaria efectiva contra patógenos, y por otro lado células dendríticas tolerogénicas que inducen células efectoras Th reguladoras (Treg) capaces de suprimir respuestas inmunes inflamatorias excesivas, por ejemplo de citoquinas proinflamatorias, además de mantener la homeostasis frente a la microflora comensal y antígenos alimentarios.

Modulación de la respuesta inmune(2-12)

La interacción de probióticos con células epiteliales intestinales (enterocitos) genera citoquinas y quemoquinas que inician los eventos inmunomoduladores. Los probióticos han demostrado revertir el incremento de la permeabilidad intestinal aumentada reforzando el efecto barrera del epitelio intestinal y aumentando la síntesis de IgA secretoria (IgA11s) específica y no específica. El efecto barrera está ligado también a la capacidad de inhibición de los probióticos de la translocación bacteriana a nivel de la célula epitelial intestinal. Los probióticos *Lactobacillus casei*, *L.rhamnosus GG*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus gassseri*, son algunos de los ejemplos estudiados para demostrar esta acción, así como la activación general de linfocitos B.

Son importantes los datos obtenidos sobre el incremento de la actividad fagocítica de leucocitos PMN de sangre periférica y el aumento de la actividad de células natural

Figura 1. Interacción de sistemas con BAL



T. Herrero 2006

killer (NK) inducido por diferentes cepas de probióticos especialmente BAL. Los lactobacillus estimulan la producción de interferón gamma por leucocitos, y especialmente *L.casei* la síntesis de IL-12 por macrófagos. Esto sumado a lo referido anteriormente explica también la sinergia de acción anti-infecciosa con otros tratamientos que se demuestra en la colitis infecciosa y otros cuadros.

En estudios clínicos y experimentales los probióticos ayudan a bloquear los cambios inducidos por la inflamación alérgica, induciendo la síntesis de citoquinas tipo Th1 (ejemplo: interferón gamma) y células T reguladoras (con la síntesis de citoquinas anti-inflamatorias como factor de crecimiento TGF-β e IL-10) se tiende a inhibir la respuesta Th2 de pacientes alérgicos.

De esta forma se comprueba la disminución de la expresión clínica del eccema atópico al ser administrados en forma preventiva a embarazadas alérgicas y a sus hijos,⁽¹³⁾ y la modulación de la alergia alimentaria,⁽¹⁴⁾ e inclusive en modelos murinos, la rinitis alérgica dependientes de IgE.⁽²⁾

Diferentes cepas probióticas han demostrado a través de la modulación de la expresión de TLRs (TLR2, 4 y 9) variaciones en la activación de células dendríticas y en la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias como TNF-α, IFN-γ (que intervienen en la inmunidad anti-infecciosa).

A su vez, se ha comprobado que varias cepas específicas de probióticos, junto con la microflora simbiótica, contribuyen al desarrollo de células T colaboradoras (T helper) asociadas con la inducción de tolerancia por la producción de interleuquina 10 (IL-10) y TGF-β.

La hiporespuesta de células T y B desarrollada *in vitro* por mezcla de probióticos deprime las respuestas inflamatorias Th1, Th2, y Th17 sin generar apoptosis, apoyando un potencial uso en enfermedad inflamatoria intestinal y autoinmunidad. La evidencia experimental demuestra un enriquecimiento de células CD4+ Foxp3+ Treg (Treguladoras) inducidas por la administración de probióticos en sitios de inflamación (Ver Figura 2). Además, los resultados sugieren que por ejemplo: *L. casei* colabora en el control de la inflamación intestinal por inhibición de la activación de LT pro-inflamatorios a través de la capacidad de sensibilizar LT para la muerte celular programada (inhibición de genes anti-apoptóticos y controlando la proliferación celular).^(2, 15)

Una de las recomendaciones⁽¹⁶⁾ más extendidas para el consumo de probióticos ha sido la ayuda para el control de diarreas, por ejemplo la diarrea del viajero, la diarrea secundaria al consumo de antibióticos y las diarreas infecciosas como la inducida por rotavirus en infantes.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ En recién nacidos la administración temprana de probióticos al ingresar a unidades de cuidado intensivo promueven la colonización de microbiota benéfica, mostrando evidencia clara en la disminución de enterocolitis necrotizante (ECN). El sinergismo de probióticos como BAL con la microflora intestinal normal se puede reflejar también en la producción de sustancias antimicrobianas, de ácidos grasos de cadena corta, metabolitos y de enzimas (lactasa), por lo que pueden ser de utilidad los

Figura 2. Equilibrio pro-inflamatorio vs. regulatorio inducido por microflora bacteriana normal y probióticos



probióticos en enfermedades metabólicas y para disminuir la intolerancia a la lactosa.⁽⁸⁾

En adultos jóvenes se ha demostrado la utilidad de los probióticos en el aumento de células NK disminuidas por el stress.⁽²⁰⁾ El proceso de envejecimiento^(4, 21, 22) también trae aparejadas modificaciones en la composición de la microflora intestinal con aumento de la concentración de enterobacterias y disminución de bifidobacterias, esto puede alterar la capacidad defensiva de la flora intestinal frente a bacterias patógenas. Además, estudios en animales han mostrado que los lactobacilos y las bifidobacterias modifican la microbiota intestinal reduciendo el riesgo de cáncer intestinal.^(2, 8, 9)

Los probióticos han demostrado al ser indicados también en la población mayor, una mejor evolución y menor duración de cuadros catarrales virales, disminuyendo las complicaciones respiratorias.⁽²³⁾ La edad, el estado inmunológico del sujeto y la cepa probiótica utilizada parecen tener un gran impacto en los efectos inmunomoduladores. Se ha comprobado que los probióticos pueden tener efectos antiinflamatorios en adultos sanos por disminuir los niveles séricos de PCR *in vivo* y la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias en células periféricas mononucleares estimuladas por bacterias *in vitro*.⁽²⁴⁻²⁶⁾ También existe evidencia, cada vez mayor, de la utilidad de los probióticos en enfermedad inflamatoria intestinal; las BAL han resultado muy útiles en la prevención de pouchitis post-operatoria; también se ha comprobado su efecto inhibitorio de la colonización por *Helicobacter pylori* y en infecciones urinarias y vulvovaginitis candidiásica.^(2, 8, 9)

Zinc

El Zinc es un oligoelemento esencial, es un elemento crítico para la función de numerosas proteínas estructurales, procesos enzimáticos y factores de transcripción. El zinc es un cofactor en más de 300 enzimas, entre ellas

están las que participan en la síntesis de DNA como DNA polimerasa y timidina-cinasas, las que a su vez, regulan las funciones celulares.⁽²⁷⁻³¹⁾ El descubrimiento del papel regulador de este oligoelemento impulsó el estudio de los cambios inducidos por zinc en el metabolismo celular y en la inmunidad. La deficiencia nutricional de zinc podría provocar diversas alteraciones en la población senil y también en jóvenes. Los trastornos en la absorción eficiente del zinc pueden explicar su déficit. En la mayoría de los individuos el déficit resulta de una ingesta dietética inadecuada de zinc, de la disminución de la ingesta de proteínas animales y reducción de la biodisponibilidad de zinc debido a una alta ingesta dietaria de fitatos presentes, por ejemplo, en proteínas de cereales que pueden inhibir su absorción y utilización.⁽²⁸⁾

La hormona del crecimiento requiere de zinc para su secreción por la hipófisis. Durante la deficiencia de zinc disminuyen los niveles en sangre del factor de crecimiento tipo-insulina I (IGF-I) y pueden alterarse las vías de señalización hormonales que específicamente dirigen la proliferación celular.⁽³²⁾ Existen evidencias de que la deficiencia de zinc afecta el crecimiento y el desarrollo del feto, con aumento del riesgo de morbi-mortalidad neonatal.⁽³³⁾ Se ha analizado el riesgo de deficiencia de zinc por país basado en indicadores del International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG), de acuerdo a esto la combinación de información sobre prevalencia de retardo de crecimiento en niños y el porcentaje de individuos en riesgo de tener una ingesta inadecuada de

zinc absorbible, ubica a Argentina y a la mayoría de los países del Cono Sur con riesgo entre leve y moderado.⁽³⁴⁾ La prevalencia de la deficiencia de zinc a nivel mundial se estima que posee una magnitud similar a la de hierro. La ingesta recomendada de este micronutriente esencial oscila entre 8 a 12 mg/d, pero tiene variaciones según las condiciones que se mencionan a continuación. Aquellos grupos que se encuentran en alto riesgo de ser deficientes en zinc son:

- infantes pre-término o pequeños para su edad gestacional,
- lactantes después del periodo de lactancia exclusiva,
- niños recuperándose de desnutrición,
- adolescentes,
- mujeres embarazadas,
- ancianos.

El déficit de zinc está presente en la patogénesis de diversas enfermedades como anemia de células falciformes, trastornos renales, la acrodermatitis enteropática y la diarrea infantil aguda que puede cursar con déficit de zinc. En este sentido hay numerosa evidencia de que el aporte de zinc puede reducir la duración, severidad e incidencia de diarrea en los países en desarrollo^(27-31, 35). El déficit de este oligonutriente, sostenido en el tiempo, podría provocar además del retardo en el crecimiento, disminución de la testosterona sérica y oligospermia, además de la importante afección del sistema inmune innato y adaptativo. Además de vincularse el déficit de

La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud



- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

Secciones

- Puestas al día
- Opinión de experto
- Estudios clínicos
- Encares terapéuticos
- Actualizaciones diagnósticas
- Actualidad terapéutica

Contáctenos: www.farmanuario.com
tendencias@farmanuario.com

zinc al progresivo deterioro inmunológico de la edad, recientemente, también se describieron alteraciones cognitivas y neurosensoriales por deficiencia de zinc, incluso se lo ha indicado en la prevención de ceguera en pacientes con degeneración macular asociada a la edad (28,36). Algunos trabajos apoyan la utilidad de suplementos de zinc sobre el desarrollo psicomotor en niños con deficiencia de este oligoelemento.(37)

Los suplementos nutricionales de zinc han beneficiado los defectos inmunológicos y optimizado las respuestas terapéuticas en numerosas patologías como diarreas crónicas, diabetes, neumonía, infecciones virales y bacterianas crónicas (HIV, TBC), hepatopatías y especialmente hepatitis C crónica. Recientemente, también se ha observado una disminución de la intensidad, recurrencia y duración de infecciones de vías respiratorias en niños. (28-30, 35)

Ha sido muy bien documentado el efecto profundo de la privación de zinc en la respuesta inmune. (28, 29,31, 36) Se encuentra una reducción en la respuesta cutánea de hipersensibilidad retardada (medición de inmunidad celular "in vivo"), disminución del índice de fenotipos linfocitarios CD4+/ CD8+ y disfunción de linfocitos T. Un hallazgo patognomónico de deficiencia de zinc es la reducción en la actividad de timulina sérica, un nonapolipéptido tímico que contiene zinc como cofactor en su molécula.

También se ha comprobado, en animales experimentales, que el déficit de zinc conduce a linfopenia y atrofia tímica. El fundamento de estas alteraciones son las altas pérdidas de precursores de células B y T en la médula ósea. Esto también se ha comprobado en humanos: el déficit de zinc conlleva alta producción de glucocorticoides endógenos (disfunción del eje suprarrenal), con inducción de apoptosis (muerte celular) y depresión de la linfopoiesis (generación de linfocitos).

Otras alteraciones inmunológicas descritas en la deficiencia de este micronutriente son:

- Disminución de la síntesis y funciones de citoquinas, como por ejemplo la IL-2 (interleuquina 2), hormona inmunológica esencial para la activación del sistema inmune.
- Reducción de la respuesta proliferativa "in vitro" de leucocitos ante estímulos mitógenos.
- Reducción de la actividad de linfocitos T citotóxicos, de células NK (natural killer) y de la respuesta fagocítica-quimiotáctica (fagocitosis y migración de monocitos y otras células).

La deficiencia de zinc en plasma puede no correlacionarse con una deficiencia intracelular del ión, pero aún los déficits marginales, como en el envejecimiento, ya determinan una función del sistema inmune alterada. La pérdida de ión zinc por malabsorción intestinal o reducida ingesta alimentaria provoca un déficit en la inmunidad mediada por células, la actividad de células NK (defensa antiviral, antibacteriana y antitumoral) y la producción de citoquinas en particular de IL-2, IL-12, IFN- γ . Estas citoquinas son del perfil Th1: T colaborador tipo 1, clave en la inmunidad innata, por lo que se produce un desbalance Th1/Th2 a favor de este último, y como

consecuencia una alteración predominantemente de la inmunidad celular.

La deficiencia de micro y macronutrientes en las personas de edad (35, 38-40) se relaciona estrictamente con un deterioro global del sistema inmune, del equilibrio metabólico y de la defensa antioxidante que llevan a la aparición de enfermedades asociadas con la vejez. En esta etapa suceden cambios fisiológicos propios de la inmunosenescencia caracterizados no solamente por déficit de la inmunidad celular y una desregulación inmune progresiva. Se conoce la importancia decisiva del stress oxidativo y la inflamación crónica en la génesis de patologías como la arterioesclerosis, autoinmunidad y tendencia al cáncer. El zinc ha demostrado tener propiedades antioxidantes, anti-inflamatorias y de estabilización de membranas, protegiendo a las células de los radicales libres de oxígeno.

El zinc es un inhibidor de NADPH oxidasa y estimula la superóxido dismutasa y metalotioneínas, eficaces estas últimas en disminuir los radicales libres de oxígeno y la peroxidación lipídica. Se ha comprobado que en condiciones de stress oxidativo o inflamación crónica subyacente de metalotioneínas intracelulares se libera el ión zinc intracelular, y esto deprime la producción de TNF- α y otras citoquinas proinflamatorias. Cuando existe un déficit de zinc intracelular las metalotioneínas secuestran el ión, liberándolo más lentamente y generando menor control de la respuesta inflamatoria y depresión inmune.

También, por otras vías, el zinc inhibe la activación de factores de transcripción (NF- κ B) que lleva no solo a la disminución de la síntesis de citoquinas proinflamatorias y moléculas de adhesión, sino también a la disminución de la producción de factores de crecimiento y moléculas anti-apoptóticas. Es decir, genera una protección frente a desórdenes de crecimiento celular alterado e inflamación, implicados por ejemplo en la arterioesclerosis y el cáncer. (28, 36)

Asociación de *L. casei* con zinc (41-45)

Numerosos estudios han demostrado que la edad y la malnutrición tienen un impacto acumulativo en la calidad de la respuesta inmune, ya que pueden existir deficiencias nutricionales básicas, como de micronutrientes, que generan mayor disfunción inmune y mayor susceptibilidad a enfermedades. El envejecimiento se acompaña de un leve pero determinado grado de inflamación que incluye niveles aumentados de citoquinas pro-inflamatorias. Este estado no depende de enfermedades, es clínicamente inaparente, pero diversos estudios mostraron que la IL-6 y el TNF- α actúan como predictores de mortalidad en sujetos añosos.

Esta inflamación de bajo grado se puede asociar a enfermedades como demencia y aterosclerosis y representa una causa prevalente de aumento de la incidencia de enfermedades autoinmunes, infección y cáncer en personas de edad avanzada.

La inmunoplasticidad, definida como la capacidad de adaptar la respuesta antiinflamatoria e inmunomoduladora

a la disponibilidad de zinc intracelular y a la presencia de stress oxidativo es clave en este sistema. Por esto, la deficiencia de zinc contribuiría a la inflamación de bajo grado, y su suplementación reduce la liberación espontánea de citoquinas y corrige los defectos con la supresión de la actividad inflamatoria. La actividad inmunomoduladora y antioxidante del zinc disminuiría la incidencia de enfermedades asociadas al envejecimiento y tendrían un efecto positivo sobre la morbilidad y mortalidad en la vejez. Los estudios han demostrado que los suplementos nutricionales o supranutricionales pero moderados de zinc, no mayores a 20 mg/día, han demostrado beneficios para el sistema inmune.

Por esto, incluso personas añosas saludables se beneficiarían de la suplementación con zinc en sus dietas para mantener su nivel fisiológico estable.

Biodisponibilidad

Los estudios existentes muestran que la fortificación de alimentos con zinc, generalmente a través de óxido de zinc o sulfato de zinc, puede incrementar la ingesta diaria de zinc y su absorción total, siendo esto una estrategia para prevenir y mejorar el estado del micronutriente en la población. Recientes estudios experimentales preliminares realizados en el Laboratorio de Micronutrientes de la Cátedra de Física en la Facultad de Farmacia y

Bibliografía

1. Corthesy B, Gaskins HR & Mercenier A. Cross-talk between probiotic bacteria and the host immune system. *J Nutr* 2007;137, 781S-790S.
2. V. Delcenserie, D. Martel, M. Lamoureux, J. Amiot, Y. Boutin, D. Roy. Immunomodulatory Effects of Probiotics in the Intestinal Tract. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2008;10:37-54.
3. Isolauri E. Probiotics in human disease. *Am J Clin Nutr* 2001;73, 1142S-1146S.
4. Round JL, Mazmanian Sarkis K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Reviews Immunology* | 2009;Aop, published online 3 April, 1-11.
5. Vaarala O. Immunological effects of probiotics with special reference to lactobacilli. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1634-1640.
6. Kwon HK, Im SH, et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4+Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Feb 2;107(5):2159-64. Epub 2010 Jan 13.
7. Feriel Hacin-Rachin et al. Oral Probiotic Control Skin Inflammation by Acting on Both Effector and Regulatory T Cells. *PLoS ONE* 2009;4(3):e4903.1-9.
8. S. Parvez, K.A. Malik, S. Ah Kang and H.-Y. Kim. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *Review. Journal of Applied Microbiology* 2006;100:1171-1185.
9. F.M. Rummelle, et al. Clinical Evidence for Immunomodulatory Effects of Probiotic Bacteria. *Review. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2009;48:126-141.
10. Yolanda Sanz and Giada De Palma. Gut Microbiota and Probiotics in Modulation of Th1 and Gut-Associated Lymphoid Tissue Function. *International Reviews of Immunology* 2009;28:397-413.
11. Benoit Foligne, Bruno Pot, et al. Correlation between in vitro and in vivo immunomodulatory properties of lactic acid bacteria. *World J Gastroenterol* 2007 January 14;13(2):236-243.
12. Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen C, Gershwin M. Probiotics and immunity *Review J Gastroenterol* 2009;44:26-46.
13. Isolauri E, Arvola T, Satas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1604-1610.
14. Prioult G, Fliss I, and Pecquet, S. Effect of probiotic bacteria on induction and maintenance of oral tolerance to beta-lactoglobulin in gnotobiotic mice. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10:787-792.
15. Carol M, Borrueal N, Antolin, M, Llopis M, Casellas F, Guarner F, and Malagelada, J.R. Modulation of apoptosis in intestinal lymphocytes by a probiotic bacteria in Crohn's disease. *J Leukoc Biol* 2006;79:917-922.
16. Kliger B, Cohrssen A. Probiotics. *Am Fam Physician* 2008;78(9):1073-1078.
17. Szajewska H & Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol* 2001;Nutr 33, Suppl 2:S17-S25.
18. Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M & Vesikari T. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20:333-338.
19. Chen CC, Li TY, et al. Probiotics have clinical, microbiologic, and immunologic efficacy in acute infectious diarrhea. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Feb; 29(2):135-8.
20. Marcos A, Warnberg J, Nova E, Gomez S, Alvarez A, Alvarez R, Mateos JA & Cobo JM. The effect of milk fermented by yogurt cultures plus *Lactobacillus casei* DN-114001 on the immune response of subjects under academic examination stress. *Eur J Nutr* 2004;43:381-389.
21. Salminen A, Kaarmiranta K, NF- κ B. Signaling in the Aging Process. *J Clin Immunol* 2009;29:397-405.
22. Yves Guigoz, Joel Dore, Eduardo J. Schiffrin. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2006;11:13-20.
23. de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, et al. Probiotic bacteria reduced duration and severity but not the incidence of common cold episodes in a double blind, randomized, controlled trial. *Vaccine* 2006;24:6670-6674.



La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud

- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

Contactenos:
www.farmanuario.com - tendencias@farmanuario.com

Bioquímica (Universidad de Buenos Aires, Argentina) demuestran que la biodisponibilidad del gluconato de zinc presente en Actimel® es similar al sulfato de zinc como fuente de zinc standard.

El gluconato de zinc no tiene características organolépticas negativas cuando se agrega como fuente de zinc en alimentos fortificados y presenta algunas ventajas comparativas en relación al sulfato de zinc, ya que se ha comprobado una mejoría en la respuesta inmune celular (ensayos de proliferación celular) y en la capacidad antioxidante del suero. También, un dato importante es que la asociación con el probiótico no interfiere negativamente con la biodisponibilidad del zinc, sino por el contrario parece haber una tendencia a mejorarla.

La asociación de este oligonutriente con un probiótico como *Lactobacillus casei* en una leche fermentada, refuerza el concepto de doble defensa del sistema inmune.

Teniendo en cuenta la evidencia de la actividad potenciadora de la inmunidad innata y anti-infecciosa que tienen los probióticos como *L. casei*, esta se complementa sinérgicamente con los mecanismos descriptos para el zinc en la inmunidad celular. Un sistema inmune preactivado genera a su vez mayor rapidez y potencia en las respuestas inmunes específicas (de linfocitos y anticuerpos), por ejemplo ante una inmunización o exposición ante agentes potencialmente patógenos. Esto se llama pre-priming, y es similar a lo que se ha observado con adyuvantes oligonucleótidos bacterianos que “ceban” las células

dendríticas (presentadoras de antígeno), preparando la inmunidad innata (natural) para una respuesta óptima de la inmunidad adaptativa (adquirida).

Pero también, los probióticos BAL por su función reguladora de la inflamación e inductora de tolerancia asociándose a la acción del zinc, como controlador del stress oxidativo celular permiten generar un estado de balance inmune y una adecuada respuesta alostática (alostasis: respuesta integrada del organismo ante los desafíos cotidianos que enfrenta), evitando la activación no controlada del sistema inmune y el daño celular.

Al asociarse con las bacterias simbióticas de la microflora normal intestinal, los probióticos colaboran en la conformación de un sistema inmune saludable, ya que por acción sobre el sistema inmune de mucosas existe una definida conexión con el sistema inmune general.

De esta forma, la doble defensa se genera por la potenciación y regulación del sistema inmune mediante la administración de probióticos, como *L. casei*, asociados a oligoelementos como el zinc, y ubica a estos en un contexto fisiológico de inmunomodulación natural. Esta asociación beneficiosa se destaca por su potencial en la prevención y adyuvancia cuando acompaña en determinadas condiciones a intervenciones terapéuticas o profilácticas; y en poblaciones más vulnerables o con requerimientos metabólicos-nutricionales especiales como la niñez, lactancia, vejez, pueden desempeñar funciones protectoras y reguladoras muy importantes.



Bibliografía

- Schiffman EJ, Rochat F, Link-Amster H, Aeschlimann JM & Donnet-Hughes A. Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. *J Dairy Sci* 1995;78:491-497.
- Donnet-Hughes A, Rochat F, Serrant P, Aeschlimann JM & Schiffman EJ. Modulation of nonspecific mechanisms of defense by lactic acid bacteria: effective dose. *J Dairy Sci* 1999;82:863-869.
- Chiang BL, Sheih YH, Wang LH, Liao CK & Gill HS. Enhancing immunity by dietary consumption of a probiotic lactic acid bacterium (*Bifidobacterium lactis* HN019): optimization and definition of cellular immune responses. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:849-855.
- Bao B, Prasad AS (2008) Zinc supplementation decreases oxidative stress, incidence of infection, and generation of inflammatory cytokines in sickle cell disease patients. *Transl Res*. Aug;152(2):67-80. *Epub* 2008 Jul 11.
- Melanie J. Tuerk and Nasim Fazeli. Zinc deficiency. *Review*. *Current Opinion in Gastroenterology* 2009;25:136-143.
- Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med*. 2008;May-Jun;14(5-6):353-7.
- Prasad AS. Zinc: mechanisms of host defense. *J Nutr*. 2007;137(5):1345-9.
- Fraker PJ, King LE. (2000) The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. *J Nutr*. 2000 May;130(S5 Suppl):1399S-406S.
- Cossack ZT. Decline in somatomedin-C (insulin-like growth factor-1) with experimentally induced zinc deficiency in human subjects. *Clinical Nutrition* 1991;10:284-91.
- Fung EB, Ritchie LD, Woodhouse LR, Roeghi R, King JC. Zinc absorption in women during pregnancy and lactation: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr*. 1997;(66):80-8.
- International Zinc Nutrition Consultative Group (I-ZiNCG). Technical Document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull* 2004; 25(suppl 2): S94-204.
- Mocchegiani E, Giacconi R. Zinc, metallothioneins, and longevity—effect of zinc supplementation: zincage study. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Nov;1119:129-46.
- Ananda S, Prasad. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2009;12:646-652.
- Black MM. The evidence linking zinc deficiency with children's cognitive and motor functioning. *J Nutr*. 2003;(133):147S-6S.
- Kahmald N, Uciechowski P. Zinc supplementation in the elderly reduces spontaneous inflammatory cytokine release and restores T cell functions. *Rejuvenation Res*. 2008 Feb;11(1):227-37.
- Vasto S, Mocchegiani E, Malavolta M, Cuppari I, Lisfi F, Nuzzo D, Ditta V, Candore G, Caruso C. Zinc and inflammatory/immune response in aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Apr;1100:111-22.
- Haase H, Mocchegiani E, Rink L. Correlation between zinc status and immune function in the elderly. *Biogerontology*. 2006 Oct-Dec;7(5-6):421-8.
- Parra MD, Martinez de Morentin BE, Cobo JM, Mateos A & Martinez JA. Daily ingestion of fermented milk containing *Lactobacillus casei* DN114001 improves innate defense capacity in healthy middle-aged people. *J Physiol Biochem* 2004;60:85-91.
- Christensen HR, Larsen CN, Kaestel P, Rosholm LB, Sternberg C, Michaelsen KF & Frokiaer H. Immunomodulating potential of supplementation with probiotics: a dose-response study in healthy young adults. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006;47:380-390.
- Nova E, Wärmberg J, Gómez-Martínez S, Díaz LE, Romeo J, Marcos A. Immunomodulatory effects of probiotics in different stages of life. *Br J Nutr* 2007 Oct;98 Suppl 1:S90-5.
- Keckonen RA, Lummele N, Karjalainen H, Latvala S, Tynkynnen S, Jarvenpaa S, Kautiainen H, Julkunen I, Vapaatalo H, Korpela R. Probiotic intervention has strain-specific antiinflammatory effects in healthy adults. *World J Gastroenterol* 2008 Apr 7;14(13):2029-36.
- Irma Schabussova and Ursula Wiedermann. Lactic acid bacteria as novel adjuvant systems for prevention and treatment of atopic diseases. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2008;8:557-564.