

Nucleótidos e inmunidad en el recién nacido

J. Maldonado^{}, E. Narbona^{*}, R. Rueda^{***}, J. Navarro^{***}, A. Gil^{**}*

^{*}Departamento de Pediatría y ^{**}Departamento de Bioquímica y Biología Molecular,
Universidad de Granada; ^{***}Departamento I+D Abbott Laboratories, Granada

Introducción

Los nucleótidos de la dieta son considerados como nutrientes no esenciales, pero bajo ciertas condiciones pueden considerarse como semiesenciales. Esto significa que su síntesis endógena puede ser insuficiente para una función normal, lo que puede ser de especial importancia para el crecimiento y desarrollo de los tejidos con un alto turnover (1), como linfocitos, médula ósea y mucosa intestinal, ya que preferencialmente usan la vía de recuperación.

Los nucleótidos de la dieta participan en diferentes funciones fisiológicas, tales como: modulan el metabolismo de las lipoproteínas y ácidos grasos (2-4), participan en el metabolismo intermediario, en la transferencia de energía y en la síntesis de hidratos de carbono (5), modifican la ecología intestinal del recién nacido (6), estimulan el desarrollo y reparación del intestino delgado tras la agresión (7), favorecen la absorción del hierro (8), y participan en el mantenimiento de la respuesta inmune (1, 5, 8-10).

Diversos trabajos han demostrado que los nucleótidos exógenos mantiene la actividad de los linfocitos T helper y favorecen la proliferación de células T en respuesta a aloantígenos y mitógenos; incrementan la hipersensibilidad cutánea retardada; favorecen el rechazo de trasplantes; revierten la inmunosupresión inducida por la malnutrición; aumentan la resistencia frente a determinadas infecciones; mejoran la actividad de las células natural killer (NK); participan en la activación de los macrófagos; afectan a la capacidad de síntesis de inmunoglobulinas de las células B. Por todo ello, es de suponer que los nucleótidos puedan tener una particular utilidad como suplemento dietético durante la lactancia temprana, sobre todo cuando hay un cierto grado de inmunodeficiencia, como ocurre en el período neonatal.

La leche humana es la fuente exclusiva de nucleótidos para los lactantes durante los primeros meses de vida, y tiene un perfil específico de nucleótidos que difiere claramente de la leche de vaca (11-13). Se ha estimado que alrededor de la tercera parte de las necesidades de nucleótidos para un recién nacido a término, es satisfecha por la leche humana (14).

Nucleótidos e inmunidad humoral

Pickering y cols (9) han estudiado durante el primer año de vida a dos cohortes de recién nacidos a término, los cuales fueron alimentados con la misma fórmula láctea pero que difería en si contenía (72 mg/l) o no nucleótidos. La respuesta de anticuerpos se determinó a los 6, 7 y 12 meses de edad para la inmunización frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), difteria, tétanos y polio oral.

No se encontró diferencia a los 6 meses, pero sí fue la respuesta significativamente mayor, a los 7 meses para Hib y difteria y a los 12 meses para Hib, en el grupo que tomó nucleótidos.

En nuestro caso (10), hemos estudiado, durante los 3 primeros meses de vida, a dos grupos de prematuros alimentados con fórmula láctea sin nucleótidos o con la misma fórmula suplementada con nucleótidos en cantidades parecidas a las descritas en la leche humana (11). Se evaluaron las concentraciones de inmunoglobulinas plasmáticas a los 10 días, 20-30 días y 3 meses de vida.

Las máximas concentraciones de IgG se encontraron en las muestras procedentes del cordón. Estos niveles descendieron paulatinamente con la edad a lo largo del estudio. No hubo diferencias entre grupos, ya que la mayoría de IgG detectada corresponde a la IgG materna transferida durante el período fetal.

Por el contrario, las concentraciones de IgM mostraron un patrón diferente. Se detectaron bajos niveles de IgM en sangre de cordón umbilical, pero aumentaron progresivamente con la edad, siendo significativamente superior a los 20-30 días y 3 meses en el grupo que tomó nucleótidos.

Las concentraciones plasmáticas de IgA fueron indetectables en la mayoría de los casos a los 10 días de vida, pero a los 20-30 días el 66% de los niños que tomaron fórmula con nucleótidos y el 50% de los niños alimentados con fórmula sin nucleótidos presentaron niveles cuantificables de IgA. A los 3 meses de edad las concentraciones de IgA fueron significativamente superiores en aquellos niños que tomaron fórmula suplementada con nucleótidos.

Así pues, los nucleótidos de la dieta parecen ejercer una acción favorable sobre el sistema inmune de los recién nacidos y lactantes pequeños, como lo demuestra la mayor producción de inmunoglobulinas y el incremento de la respuesta vacunal, lo que puede tener importancia para la capacidad de defensa de los mismo y reducir la morbilidad.

De hecho se ha comunicado que la suplementación con nucleótidos de las fórmulas lácteas, disminuye la incidencia y severidad de la diarrea (5, 15), reduce la incidencia de infecciones de vías respiratorias altas y modifica los índices de respuesta inmunológica en niños marasmáticos (1, 16).

Los limitados datos de que se disponen sobre el efecto de los nucleótidos relacionado con la alergia, sugieren que pueden tener un efecto de tolerancia frente a los antígenos dietarios.

Si bien Pickering y cols (9) opinan que los nucleótidos no participan en este aspecto de la respuesta inmunitaria, datos reportados por Martínez-Augustín y cols (17) exponen que los anticuerpos IgG para alfa-caseína y beta-lactoglobulina aumentan a los 7 y 30 días de vida en prematuros que toman fórmula con nucleótidos respecto de los que toman la fórmula láctea sin nucleótidos. Estudios recientes en animales (18) indican que la adición de nucleótidos a una dieta purificada, sobrerregula la respuesta de citocinas, dando lugar a un descenso de la IgE total y de la relación IgG1 / IgG2a.

Nucleótidos e inmunidad celular

Carver y cols (19) encontraron una mayor actividad de las células NK y de producción de interleuina-2 por las células mononucleares, en aquellos neonatos alimentados con leche materna o fórmula láctea suplementada con nucleótidos. Estos datos no han sido corroborados por otros trabajos.

Kuchan y cols (5) refieren que en el grupo de niños estudiado por Pickering, ni el número ni la actividad de las células NK estuvo influenciado por la ingesta de

nucleótidos. Tampoco se modificó el número de monocitos, granulocitos, linfocitos totales, B, T, T helper y T citotóxicos. Datos superponibles fueron obtenidos en nuestro estudio (11) y en el de los niños con marasmo (16), si bien en este último sí se describe una mejor respuesta de hipersensibilidad cutánea retardada y linfoproliferativa frente a fitohemaglutinina.

Así pues, parece existir un comportamiento diferente entre las poblaciones celulares circulantes y las locales secretoras de anticuerpos.

Discusión

Diversos mecanismos pueden explicar los efectos de los nucleótidos que aquí se discuten.

Datos obtenidos por nuestro grupo (6) ponen de manifiesto que la suplementación con nucleótidos de las fórmulas lácteas da lugar a un menor recuento de enterobacterias y a un aumento en el de bifidobacterias en la flora fecal. Esto puede estar en relación con la menor incidencia de diarrea, en lactantes alimentados con fórmulas suplementadas con nucleótidos.

Posiblemente sea muy complejo el mecanismo por el cual los nucleótidos de la dieta modifican el sistema inmune. Si los nucleótidos tisulares derivan primariamente de la síntesis *de novo* (20), y los nucleótidos de la dieta son metabolizados por el intestino y el hígado y se incorporan en muy poca cantidad en los tejidos periféricos (21), Kuchan y cols (5) opinan que es improbable que los nucleótidos de la dieta puedan modificar la respuesta inmune humoral que explique expansión clonal de los linfocitos en tejidos periféricos.

Se puede especular que los nucleótidos de la dieta modifican con más claridad la respuesta inmune intestinal. Aunque no se ha encontrado efecto sobre la respuesta de la mucosa intestinal a la vacuna de la polio oral (9), otros estudios (7, 22, 23) en animales de experimentación malnutridos, ponen de manifiesto que los nucleótidos de la dieta favorecen la más rápida recuperación de la mucosa intestinal lesionada así como de su actividad enzimática. En definitiva, que los nucleótidos de la dieta favorecen la maduración de los enterocitos.

Si los enterocitos también están implicados en los procesos relacionados con la respuesta inmune (producción de citokinas, presentación de antígenos), se puede inferir que los nucleótidos de la dieta contribuyen a la maduración del sistema linfoide asociado al intestino. En animales de experimentación se ha demostrado un aumento de la respuesta local a vacunas en los nódulos linfáticos periféricos (24).

Datos recientes obtenidos en nuestros laboratorios (25) ponen de manifiesto la evolución diferente de subpoblaciones linfocitarias en distintas localizaciones del intestino, lo que parece reflejar cambios durante la maduración del sistema inmune a ese nivel, de acuerdo a su funcionalidad.

Conclusión

La adición de nucleótidos a las fórmulas lácteas parece conllevar un efecto favorable sobre la función inmune, tal y como lo demuestra el incremento en la producción de inmunoglobulinas, mejor respuesta a vacunas, disminución de la morbilidad y conferir tolerancia frente a antígenos de la dieta.

Bibliografía

1. Navarro J, Martínez O, Schlessinger L, Gil A. New insights in immune modulation mediated by dietary nucleotides. In: Gil A, Uauy R, eds. Nutritional and biological significance of dietary nucleotides and nucleic acids. Granada, Abbott Laboratories, 1996; pp. 195-205.
2. Gil A, Lozano E, De-Lucchi C, Maldonado J, Molina JA, Pita M. Changes in the fatty acid profiles of plasma lipid fractions induced by dietary nucleotides in infants born at term. *Eur J Clin Nutr* 1988; 42:473-481.
3. Sánchez-Pozo A, Morillas J, Moltó L, Robles R, Gil A. Dietary nucleotides influence lipoprotein metabolism in newborn infants. *Pediatr Res* 1994; 35:112-116.
4. De-Lucchi C, Pita ML, Faus MJ, Molina JA, Uauy R, Gil A. Effects of dietary nucleotides on the fatty acid composition of erythrocyte membrane lipids in term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6:568-574.
5. Kuchan M, Winship T, Masor M. Nucleotides in infant nutrition. Effects on immune function. In Reifen R, Lerner A, Branski D, Heymans HSA, eds. *Pediatric Nutrition. Pediatr Adolesc Med. Basel, Karger* 1998; 8:80-94.
6. Gil A, Corral E, Martínez A, Molina JA. Effects of dietary nucleotides on the microbial pattern of feces of at term newborn infants. *J Clin Nutr Gastroenterol* 1986; 1:34-38.
7. Bueno J, Torres M, Almendros A, Carmona R, Núñez MC, Ros A, Gil A. Effect of dietary nucleotides on small intestinal repair after diarrhea. Histological and ultrastructural changes. *Gut* 1994; 35:926-933.
8. Ortigado A, Méndez P, Blanco I. Nucleótidos en la nutrición y en la inmunidad del lactante. *Pediátrika* 1994; 14:451-457.
9. Pickering LK, Granoff DM, Erickson JR, Masor ML, Cordle CT, Schaller JP, Winship TR, Paule CL, Hilty MD. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics* 1998; 101:242-249.
10. Navarro J, Maldonado J, Narbona E, Ruiz-Bravo A, García-Salmerón JL, Molina JA, Gil A. Influence of dietary nucleotides on plasma immunoglobulin levels and lymphocyte subsets of preterm infants. *BioFactors* (en prensa).
11. Gil A, Sánchez-Medina F. Acid-soluble nucleotides of human milk at different stages of lactation. *J Dairy Res.* 1982; 49:301-307.
12. Leach JL, Baxter JH, Molitor BE, Ramstack MR, Masor ML. Total potentially available nucleosides of human milk by stage of lactation. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:1224-1230.
13. Thorell L, Sjoberg LB, Hernell O. Nucleotides in human milk: Sources and metabolism by the newborn infant. *Pediatr Res* 1996; 40:845-852.
14. Uauy R, Quan R, Gil A. Nucleotides in infant nutrition. In: Gil A, Uauy R, eds. Nutritional and biological significance of dietary nucleotides and nucleic acids. Granada, Abbott Laboratories, 1996; pp. 169-180.

15. Brunser O, Espinosa J, Araya M, Cruchet S, Gil A. Effect of dietary nucleotide supplementation on diarrhoeal disease in infants. *Acta Paediatr* 1994; 83:188-191.
16. Martínez-Augustin O, Boza J, Navarro J, Martínez-Valverde A, Araya M, Gil A. Dietary nucleotides influence the humoral immunity in immunocompromised children. *Nutrition* 1997; 13:465-469.
17. Martínez-Augustin O, Boza J, Del Pino J, Lucena J, Martínez-Valverde A, Gil A. Dietary nucleotides might influence the humoral immune response against cow's milk proteins in preterm neonates. *Biol Neonate* 1997; 71:215-223.
18. Nagafuchi S, Katajanagi T, Nakagawa E, Takahashi T, Yajima T, Yonekubo A, Kuwate T. Effects of dietary nucleotides on serum antibody and splenic cytokine production in mice. *Nutr Res* 1997; 17:1163-1174.
19. Carver JD, Pimentel B, Cox W, Barness L. Dietary nucleotides effects upon immune function in infants. *Pediatrics* 1991; 88:359-363.
20. Boza J, Jahoor F, Reeds P. Ribonucleic acid nucleotides in maternal and fetal tissues derive almost exclusively from synthesis de novo in pregnant mice. *J Nutr* 1996; 126:1749-1758.
21. Carver JD, Walker HA. The role of nucleotides in human nutrition. *J Nutr Biochem* 1995; 6:58-72.
22. Nuñez MC, Ayudarte MV, Morales D, Suárez MD, Gil A. Effect of dietary nucleotides on intestinal repair in rats with experimental chronic diarrhea. *JPEN* 1990; 14:598-604.
23. Nuñez MC. Función de los nucleótidos en el desarrollo y la reparación tisular. En: Gil A, Jiménez J, Navarro J, Nuñez MC, eds. *Nucleótidos y nutrición*. Granada, Puleva 1993; pp. 147-176.
24. Jyonouchi M, Sum S, Abiru T. Dietary nucleotides modulate cytokine production by T-cells in response to antigen stimuli. *FASEB J* 1997; 11:A3758.
25. Manzano M, Abadía A, Gil A, García-Olivares E, Rueda R. Evolución de marcadores de células T y B en distintas poblaciones linfocitarias de intestino delgado de ratón durante el período de destete. *An Esp Pediatr* 1999; supl. 126:52-53.