

Inmunología neonatal

John Tregoning, Imperial College London, Reino Unido

Traducción: Eduardo Arranz, Universidad de Valladolid e Instituto de Biología y Genética Molecular, Valladolid, España

Revisión: Jesús Gil, Instituto de Biología Molecular, Mainz, Alemania

Introducción

Como muchos otros sistemas del organismo, el sistema inmunitario no es completamente funcional al nacer y, por tanto, tenemos un riesgo mayor de infección. Al mismo tiempo, el acto de nacer (pasar del ambiente estéril del útero al mundo exterior) nos expone a toda una gama de patógenos con los que no nos habíamos encontrado antes y frente a los que no tenemos protección. Para complementar éste periodo de inmadurez inmunitaria y reducir el riesgo de infección, las madres transfieren protección pasiva al niño, principalmente en forma de anticuerpos.

La respuesta inmunitaria en las primeras etapas de la vida está reducida si la comparamos con la de los adultos. Esto se debe, en parte, al ambiente inmunosupresor del útero, aunque se podría especular que se trate también de una adaptación a la exposición a grandes cantidades de nuevos antígenos en las primeras etapas de la vida. La respuesta inmunitaria está cuidadosamente regulada para asegurar los niveles adecuados de respuesta inmunitaria, pero evitando las respuestas inflamatorias frente a antígenos benignos o inofensivos. Dado que hay más antígenos nuevos en las etapas iniciales de la vida, puede ser que la respuesta esté sesgada hacia la supresión.

La reducción de la respuesta inmunitaria lleva a un aumento de la susceptibilidad a los patógenos y a unas respuestas reducidas a las vacunas que son efectivas en los adultos, haciendo necesaria la investigación de formulaciones específicas para los niños. La función alterada en la respuesta inmunitaria neonatal puede influir también en el desarrollo de asma y alergia más adelante.

Importancia

Cinco millones de niños mueren en el primer año de vida, de las cuales 1,5 millones son debidas a una infección. Las causas más comunes son la infección respiratoria y la diarrea. Por desgracia, las vacunas actuales no son tan eficaces en las primeras etapas de la vida como lo son en la vida adulta.

Desarrollo del sistema inmunitario

En muchos aspectos, el sistema inmunitario con el que nacemos es el producto del ambiente inmunitario durante el embarazo. Con el fin de mantener al feto, la madre necesita ignorar los aloantígenos fetales (la mitad de los antígenos son paternos, por tanto, de origen extraño). Esta situación lleva a un escenario de inmunosupresión/regulación durante el embarazo que continúa en las primeras etapas de la vida. (Para más información sobre desarrollo celular ver: **desarrollo de células T en el timo**).

Transferencia de protección desde la madre al niño

El componente principal de protección inmunitaria transferido de la madre al niño son los anticuerpos que se transfieren a través de la placenta ~~hasta el feto~~ utilizando el FcRn (receptor Fc neonatal) o por la leche materna. La clase principal de inmunoglobulina transferida es IgA, la cual ejerce su función en las superficies mucosas, donde puede prevenir la entrada de patógenos. Sin embargo, también se transfieren otros factores importantes, incluyendo moléculas de complemento y ~~las~~ bacterias comensales, que podrían proporcionar protección frente al asma y la alergia más adelante (ver: **sistema del complemento**).

Rasgos del sistema inmunitario neonatal

Reconocimiento de patrones: las respuestas neonatales a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, por sus siglas en inglés) están limitadas en comparación a los adultos. Sin embargo, los niveles de expresión de receptores que reconocen patrones (PRR, por sus siglas en inglés) son similares. Esto parece deberse a que las moléculas de señalización (por ejemplo, el factor 3 de respuesta a interferón) tienen una función reducida. Como consecuencia la producción de mediadores inflamatorios, como interleucina-12 (IL-12) e interferón- α (IFN- α), se ve disminuida. La función de los PRR aumenta en proporción al tiempo desde el nacimiento más que a la edad "gestacional", lo que sugiere que está controlado por la exposición al ambiente y la eliminación de la influencia materna.

Respuesta de células T: el sesgo de la respuesta de células T neonatal hacia T-helper 2 (Th2) está bien confirmado y parece asociarse a una reducción en la producción de IL-12 e IFN- α por las células presentadoras de antígeno (APC, por sus siglas en inglés) neonatales. Esto puede tener un efecto sobre la respuesta inmunitaria a antígenos en las primeras etapas de la vida, induciendo posiblemente una respuesta de tipo alérgico.

Respuesta de células B: la producción de anticuerpos en las primeras etapas de la vida está reducida. En particular, lo está la respuesta de anticuerpos frente al antígeno polisacárido. Este es un problema importante con respecto a las

infecciones bacterianas, frente a las que los recién nacidos son muy susceptibles. Este fallo en producir anticuerpos está asociado con varios factores como una ayuda reducida de células T, menos células dendríticas foliculares y en centros germinales y una señalización reducida a través de los miembros de la familia del ligando CD40.

Consecuencias de la respuesta inmunitaria neonatal

La inmadurez de la respuesta inmunitaria neonatal tiene efectos en tres áreas importantes:

1. *Aumento de la susceptibilidad a la infección.* El reconocimiento de agentes infecciosos está reducido en las primeras etapas de la vida y, por tanto, es más fácil que el patógeno invada al huésped. Los recién nacidos tienen menos experiencia, por lo que carecen de memoria inmunológica frente a la infección.
2. *Menor eficacia de las vacunas.* Como ocurre con las infecciones, el reconocimiento de antígenos vacunales como extraños está reducido, lo que significa que la inducción de respuestas de memoria protectora frente a vacunas también lo está. De la misma forma hay un efecto de los anticuerpos derivados de la madre, que pueden enmascarar epítomos fundamentales de la vacuna.
3. *Desarrollo de asma y alergia.* Se ha planteado la hipótesis de que el sesgo hacia Th2 de la respuesta de células T podría llevar al desarrollo de respuestas alérgicas frente a antígenos en las primeras etapas de la vida.

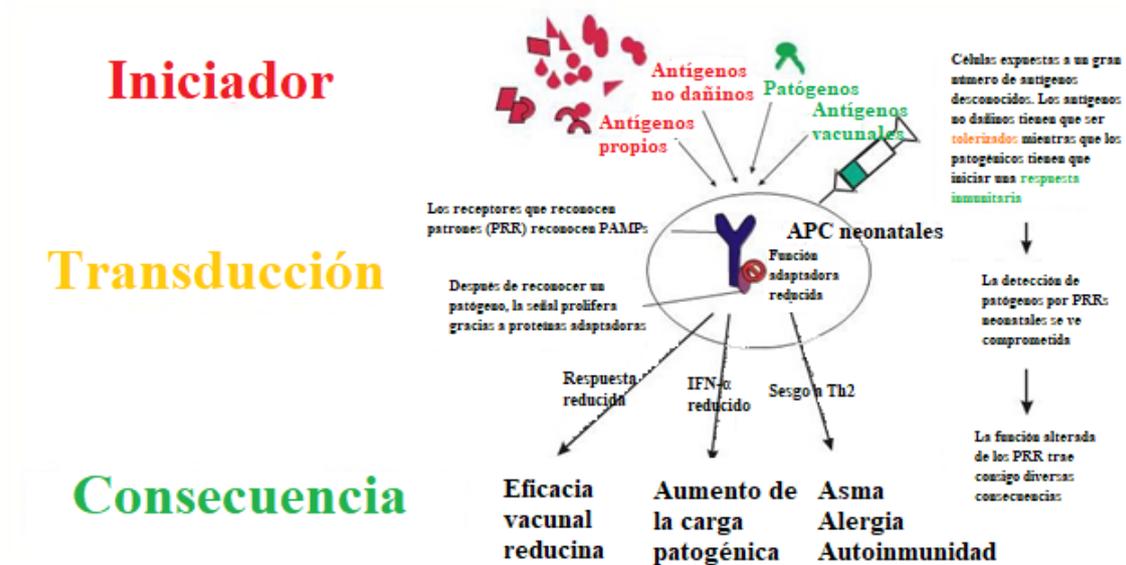


Figura 1. Consecuencias a la función reducida de las células presentadoras de antígeno en las primeras etapas de la vida.

El sistema inmunitario neonatal está expuesto a un gran número de antígenos con los que nunca ha contactado. La mayoría de estos ~~antígenos~~ son benignos y, por tanto, deberían ser tolerados, pero algunos son peligrosos y deberían inducir una respuesta inmunitaria. Las APCs neonatales tienen una capacidad de detección de antígenos reducida con independencia de su origen (propios, benignos, patogénicos, vacunas), que puede explicarse, en parte, a nivel de PRR o de sus moléculas adaptadoras. Esto lleva a una reducción de las respuestas inmunitarias a estos antígenos que tiene un impacto sobre la eficacia de las vacunas, la susceptibilidad a la enfermedad y, posiblemente por el sesgo de las respuestas hacia Th2, el desarrollo de asma y alergia.