

Los ojos de papá y los anticuerpos de mamá

Ana Isabel Rodríguez Rodríguez

Resumen—Cuando nacemos nos enfrentamos a un mundo de microorganismos y patógenos con los que nuestro sistema inmune debe mediar, pero no lo hace solo: cuenta con el soporte materno. Se ha demostrado que la madre transfiere inmunoglobulinas al bebé durante la gestación y la lactancia, pero ¿hasta dónde llega esta transferencia? ¿qué implicaciones tiene en la transmisión de enfermedades y en sus posibles curas?

Palabras Claves— Inmunidad, gestación, lactancia, FcRn, ASCs, MTCT, IgG, IgA, VIH.

1. UNA VALIOSA AYUDA, INCLUSO ANTES DE NACER

Tras una estancia de alrededor de nueve meses en un ambiente estéril, como es el útero de la madre, un mamífero recién nacido llega a un medio totalmente diferente y potencialmente peligroso, al estar plagado de microorganismos y agentes patógenos. Los mamíferos pueden establecer respuestas inmunitarias desde el momento de su nacimiento. Sin embargo, cualquier respuesta inmunitaria en un animal neonato debería de ser de tipo primario, con un largo periodo de retraso y concentraciones bajas de anticuerpos. Así pues, esta exposición repentina y simultánea a gran cantidad de nuevos antígenos nuevos podría resultar demasiado agresivo para este nivel de defensa. Teniendo en cuenta este hecho, cualquier infección podría tener consecuencias nefastas para el recién nacido, aunque pudiera no ser de importancia para un organismo adulto. Pero afortunadamente esto no ocurre así.

El sistema inmune de un mamífero se desarrolla a lo largo de su vida fetal y es cualitativamente suficiente en el momento del nacimiento. Si bien es cierto que algunas sustancias, como las citoquinas, se producen a niveles inicialmente muy bajos y que algunos tipos celulares, incluyendo linfocitos, fagocitos y células dendríticas, no están presentes en un número suficientemente alto como para ser funcionalmente suficientes [1]. De hecho, se ha acuñado el término “inmunodeficiencia por inmadurez del sistema inmune” para denominar este fenómeno natural, que tiene lugar en todos los mamíferos [2].

Como se ha mencionado anteriormente, hasta el momento de la rotura del saco amniótico, el feto es estéril. Los neonatos “heredan” el microbioma de su madre a través de diversas vías. Durante el nacimiento, el bebé entra en contacto con el canal del parto, que contiene esencialmente Lactobacilli, también presentes en la leche, lo cual ayuda a establecer las poblaciones microbianas iniciales junto al contacto físico durante el cuidado materno [3]. Esta colonización y asentamiento de la flora microbiana supone el comienzo de una expansión exponencial de la población de linfocitos que, sin embargo,

lleva bastante tiempo. El recién nacido es capaz de sintetizar pequeñas cantidades de inmunoglobulina M en respuesta a ciertos antígenos, pero la síntesis de los tipos A y G está muy limitada. Por tanto, parece claro que el neonato necesita un refuerzo inmune inmediato que le ayude a superar esa etapa de desprotección. La ayuda procede, como cabe esperar, de la madre, no solo durante la gestación si no también durante la lactancia [4].

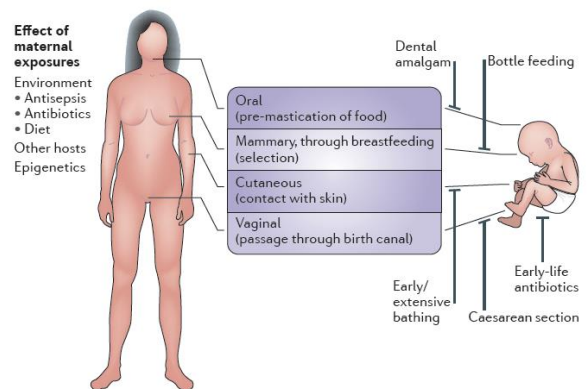


Fig 1. La herencia materna del microbioma se da por numerosas vías, que pueden ser interrumpidas por factores directos, como la falta de contacto, la sustitución de la lactancia por biberones o la cesárea en lugar del parto natural; así como indirectos, como la antisepsia de la madre, la administración de antibióticos a esta, su dieta y otros [3].

La vía por la cual los anticuerpos procedentes de la madre llegan al feto está posibilitada gracias a la estructura de la placenta. La placenta humana es de tipo hemocorial (o discoidal), lo que quiere decir que el tejido fetal penetra en el endometrio hasta el punto de estar en contacto con la sangre materna. Este tipo de placenta la presentan todos los primates y los roedores. La membrana placentaria que separa la circulación materna y fetal está compuesta de cuatro capas y después de las 20 semanas disminuye a tres [5]. Este tipo de placenta permite que la inmunoglobulina G (IgG) materna se transfiera al feto, no así las inmunoglobulinas tipo M, A o E, que no son capaces de atravesar el tamiz que supone esta estructura. La IgG es sintetizada en respuesta a la invasión de bacterias, hongos y virus y es el tipo de inmunoglobulina predominante en los fluidos internos del cuerpo, tales como la

sangre, el líquido ceforraquídeo y el líquido peritoneal, contituyendo en total el 80% de todas las inmunoglobulinas del cuerpo. Su abundancia, junto con el hecho de que es la inmunoglobulina más pequeña, con un peso molecular de 150 kD [6], le permite pasar fácilmente del sistema circulatorio del cuerpo a los tejidos.

Las células del trofoblasto reconocen los epítomos de la porción Fc de la inmunoglobulina y, mediante endocitosis mediada por receptor, la IgG es incorporada al interior de vesículas que se liberan al torrente sanguíneo del bebé. Los receptores para la zona constante de las inmunoglobulinas (FcR) neonatales para las IgG nativas (FcRn) tienen un papel esencial en la adquisición de inmunidad pasiva. A pesar de su nombre, el FcR neonatal se expresa también en organismos adultos y en muchos tejidos, aunque a diferentes niveles. En mamíferos, las cadenas alfa de esta proteína presentan una homología considerable con las MHC de clase I, uno de los complejos mayores de histocompatibilidad, y se unen a una β 2-microglobulina idéntica a la de este, que es requerida para la translocación del receptor desde la superficie celular al interior [7]. Gracias a este proceso, a las 33 semanas de gestación la IgG se encuentra distribuida por todo la sangre del feto, de forma que en ella se alcanzan concentraciones de IgG cercanas al 90% de la concentración en la madre. Esta inmunoglobulina heredada tiene una vida media de apenas 20 días, pero algunos tipos específicos persisten durante meses y permiten, de este modo, su detección mediante técnicas muy sensibles [2].

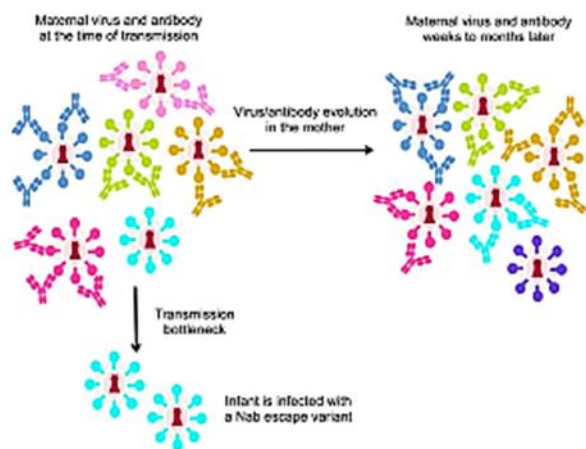


Fig 2. En ocasiones, a pesar de la MTCT, el feto se infecta con el virus del VIH. Se baraja la hipótesis de que, al ser este virus tan genéticamente inestable, se formen variantes que no sean reconocidos por los anticuerpos producidos durante un espacio de tiempo (representado en azul claro). Estos sí podrían pasar al torrente sanguíneo del feto hasta que se comiencen a sintetizar los anticuerpos específicos contra dicha variante [9].

La transferencia directa de anticuerpos de la madre a su progenie durante la gestación se conoce como MTCT (Mother To Child Transmission) y es una ventaja evolutiva clave frente a muchas enfermedades. De hecho, actualmente se está estudiando la implicación de este pro-

ceso en el hecho de que la mayoría de las mujeres embarazadas e infectadas con el VIH no le transmiten dicha enfermedad a sus hijos en la gestación (la mayoría de las transmisiones tienen lugar durante el parto o la lactancia), a pesar de la relación tan estrecha que mantienen durante un periodo tan prolongado [8-9]. El virus del VIH se encuentra en la sangre, las secreciones genitales y en la leche materna, en altas concentraciones. El MTCT ha ofrecido pistas acerca del potencial de las respuestas inmunes específicas para el VIH como protectores, un tema especialmente importante para el diseño de vacunas. La mayoría de los esfuerzos se han centrado en los anticuerpos neutralizadores (Nabs), puesto que la transferencia de estos mediante MTCT hacia el feto promueve una situación única en la que éste presenta anticuerpos específicos para el VIH tipos Nabs en una cantidad mucho mayor que si se vacuna al mismo [9].

A pesar de ello, solo el 60% de los bebés son inmunes al virus, pues estos anticuerpos no son efectivos cien por cien, y la infección puede ocurrir durante o tras el parto [10], [11]. Se ha especulado acerca de la posibilidad de que esta inmunidad parcial se deba a la transmisión solo de los virus que no están siendo neutralizados, es decir, aquellas variantes que al haber evolucionado, aún no han estimulado la producción de anticuerpos específicos y, por tanto, el feto estaría indefenso (Figura 2) [9].

2. LA LECHE, MÁS IMPORTANTE DE LO QUE PARECE

El sistema inmune de la madre no solo sufre al del bebé durante la gestación, sino que también dota a este de una protección pasiva tras su nacimiento mediante la lactancia. El intestino del recién nacido es particularmente vulnerable a infecciones hasta que se distribuya una cantidad suficiente de células del sistema inmune adaptativo [2].

Durante las últimas etapas del embarazo y a lo largo del periodo de lactancia, las células secretoras de anticuerpos (ASCs del inglés, antibody-secreting cells) de la madre se acumulan en las glándulas mamarias. La migración de ASCs hacia las glándulas mamarias parece darse gracias a un fenómeno de quimiotaxis: se cree que las quimioquinas epiteliales CCL25 y CCL28, que se encuentran en la leche atraen y reclutan a las células ASCs, que presentan el receptor correspondiente, CCR10 [12].

Las células ASCs son, de hecho, las encargadas de producir las inmunoglobulinas A (IgA), por lo que este anticuerpo es secretado en la leche y es ingerido directamente por el lactante. Este tipo de inmunoglobulina es la clase predominante de anticuerpo en las secreciones seromucosas del organismo como saliva, lágrimas, calostro, leche y secreciones respiratorias, gastrointestinales y genitourinarias. En sangre, se encuentra como una molécula monomérica, pero en las mucosas se encuentra en forma dimerica (IgA secretora, SIgA). Actúan como la defensa

inicial contra los patógenos invasores (virus y bacterias) antes de que penetren en el plasma; identifican los antígenos patógenos e impiden que se instalen en las mucosas [6].

Una vez en el aparato digestivo del niño, la SIgA no entra en ningún momento en el torrente sanguíneo de este [13]. Se topa con multitud de enzimas hidrolíticas, entre ellas proteasas, pero afortunadamente, este tipo de inmunoglobulina es resistente a las enzimas gastrointestinales. Esto permite que la SIgA se mantenga funcional en el lactante. La leche humana también contiene anticuerpos idiopáticos y citoquinas, como la interleuquina-6 (que incrementa la formación de IgA), la TNF- α (la cual promueve la síntesis de componentes humorales) o la TNF- β (capaz de promover la activación de los linfocitos B). Todo ello podría contribuir a la activación del sistema inmune del lactante, aunque por el momento no se han estudiado los efectos *in vivo* [13]. Sin embargo, y posiblemente debido a estos hechos, se ha comprobado que la lactancia disminuye la mortalidad infantil [14]. Por ello, la OMS recomienda la lactancia materna exclusiva durante los 6 primeros meses de vida y después empezar con alimentación complementaria, preservando la leche materna hasta los 23 meses [15].

Por otro lado y sorprendentemente, se ha visto que en mujeres infectadas con el VIH, la leche producida también contiene IgG específicas para este virus, así como SIgM, en cantidades superiores a lo normal. Además, la frecuencia de SIgA anti-VIH era menor a lo esperado [13]. Esto supone un menor riesgo de contagio para el niño durante el periodo de lactancia. El fenómeno se espera estar relacionado con el hecho de que, *in vitro*, IgA e IgM bloquean la transcricción del virus VIH en una monocapa de enterocitos [13].

El hecho de que la capacidad de respuesta inmune de la descendencia dependa de una manera tan directa del estado del sistema inmune de la madre puede abrir numerosas vías de estudio frente a numerosas enfermedades, no solo el virus del VIH. Recientemente se ha iniciado la búsqueda de compuestos que, administrados a la madre, mejoren la respuesta inmune del niño o sean capaces de paliar enfermedades de inmunodeficiencia. Por ahora se ha demostrado en cerdos que la toma de aceite de hígado de tiburón por parte de las madres durante la lactancia, no solo mejora la respuesta humoral de los lechones, si no que además estimula la hematopoyesis en estos [16].

3. CONCLUSIONES

El MTCT es un proceso esencial, que permite al neonato sobrevivir, a pesar de presentar un sistema inmune que aún no ha sido totalmente desarrollado por la falta de exposición a anticuerpos. Este fenómeno nos da una idea de la importancia que tiene el contacto madre-hijo y la idoneidad de la lactancia como método de prevención de

enfermedades y reducción de las tasas de mortalidad infantil. Además, todo esto nos permite ampliar los horizontes de la medicina. Por ejemplo, una de las aplicaciones futuras de los conocimientos del MTCT sería la vacunación indirecta de niños que aún ni siquiera han nacido, lo cual podría tener un enorme impacto sobre enfermedades como el VIH, o la cura de enfermedades relacionadas con el sistema inmune del lactante mediante el tratamiento a la madre cuando es peligroso tratar a este, pues mediante la administración de sustancias a la madre podríamos llegar a suplir deficiencias inmunológicas en el bebé. Un ejemplo de este tipo de terapias lo hemos encontrado recientemente con los casos de tos-ferina en niños de meses y la prevención de la enfermedad mediante vacunación a la madre gestante.

Sea como sea, no debemos olvidar que las madres nos cuidan y apoyan incluso sin que haya anticuerpos de por medio.

AGRADECIMIENTOS

A mi profesor de Inmunología, Guillermo López Lluch, por motivarnos a escribir artículos y, por supuesto, a las madres (especialmente a la mía), ¿qué haríamos sin ellas?

REFERENCIAS

- [1] Lars Å. Hanson, Marina Korotkova, Samuel Lundin, Liljana Håversen, Sven-Arne Silfverdal, Inger Mattsby, "The Transfer of Immunity from Mother to Child". *Annual NY Academy of Science*, Vol. 987, pp 199-206, 2003.
- [2] Robert L. Schelonka and Anthony J. Infante, "Neonatal Immunology". *Current Issues in Perinatal Infectious Diseases*, Vol. 22, pp 1-12, Issue 1, February 1998.
- [3] Ilseung Cho y Martin J. Blaser, "The human microbiome: at the interface of health and disease". *Nature*, Vol 13, Vol. 13, pp:260-70, 2012.
- [4] Lars Å. Hanson, A Marina Korotkova, A Samuel Lundin, Liljana Håversen, Sven-Arne Silfverdal, Inger Mattsby-Baltzer, Birgitta Strandvik, And Esbjörn Telemo, "The Transfer Of Immunity From Mother To Child". *Ann. N.Y. Acad. Sci.* Vol. 987, pp. 199-206, 2003.
- [5] Moore, K. L., and T. V. N. Persaud, "Formation of the human embryo; the third week". *The developing human-Clinically Oriented Human Embryology*, pp. 53-69, 1993.
- [6] T. M. Devlin. "Bioquímica". Ed.Reverté, Barcelona, 2004. 4ª edición.
- [7] Karoly Baintner, "Transmission of antibodies from mother to young: Evolutionary strategies in a proteolytic environment". *Veterinary Immunology and Immunopathology*, Vol. 117, pp 153-161, 2007.
- [8] Lehman DA, Farquhar C, "Biological mechanisms of vertical human immunodeficiency virus (HIV-1) transmission". *Rev Med Virol*, Vol. 17, pp 381-403, 2007.

- [9] Tobin NH, Aldrovandi GM, "Immunology of pediatric VIH infection". *Immunol Rev*, Vol. 254, pp. 143-169, 2013.
- [10] Julie Overbaugh, "Mother-Infant VIH Transmission: Do Maternal HIVSpecific Antibodies Protect the Infant?". *PLOS* 2014.
- [11] Francis Barin, Gonzague Jourdain, Sylvie Brunet, Nicole Ngo-Giang-Huong, Supawadee Weerawatgoompa, Warit Karnchanamayul, Surabhon Ariyadej, Rawiwan Hansudewechakul, Jullapong Achalapong, Prapap Yuthavisuthi, Chaiwat Ngampiyaskul, Sorakij Bhakeecheep, Chittaphon Hemwutthiphon, Marc Lallemand, and the Perinatal HIV Prevention Trial Group, "Revisiting the Role of Neutralizing Antibodies in Mother-to-Child Transmission of HIV-1". *The Journal of Infectious Diseases*, Vol. 193, pp. 1504-11, 2006.
- [12] Eric Wilson and Eugene C. Butcher, "CCL28 Controls Immunoglobulin (Ig)A Plasma Cell Accumulation in the Lactating Mammary Gland and IgA Antibody Transfer to the Neonate". *The Journal of Experimental Medicine*, Vol. 200, pp. 805-9, 2004
- [13] Philippe Van de Perre, "Transfer of antibody via mother's milk". *Vaccine* Vol. 21, pp. 3374-3376, 2003.
- [14] Feachem, R.G., and M.A. Koblinski, "Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: promotion of breastfeeding". *Bull. World Health Organ*, Vol. 52, pp 271-291, 1984.
- [15] Rocío Pagador Zapata, "Breastfeeding and prevention of breast cancer". Centro de Enfermería de la Cruz Roja. Universidad de Sevilla, mayo de 2015.
- [16] Romain Mitre¹, Michel Etienne², Sophie Martinais¹, Henri Salmon³, Patrick Allaume⁴, Philippe Legrand⁵ and Alain B. Legrand, "Humoral defence improvement and haematopoiesis stimulation in sows and offspring by oral supply of shark-liver oil to mothers during gestation and lactation". *British Journal of Nutrition*, Vol. 94, pp 753-762, 2005.



Ana Isabel Rodríguez Rodríguez es actualmente estudiante de último curso de Grado en Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide, en Sevilla (2015/2016). Alumna interna en el Departamento de Genética entre 2014 y 2015. Hizo prácticas en el King's College de Londres en 2015.