

LA INFLUENZA A, COMO UN PROBLEMA MUNDIAL: “UNA VISIÓN DE LAS TERAPIAS INMUNOMODULADORAS”

Elvia Pérez Soto¹, Daniel García Martínez¹, María del Consuelo Gómez García¹, Guillermo Pérez Ishiwara¹

1. Laboratorio de Biomedicina Molecular I, Programa Institucional de Biomedicina Molecular, Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, Instituto Politécnico Nacional. Guillermo Massieu Helguera No. 239, Fracc, La Escalera, Col Ticomán, Cd. De México, México. C.P.07320. Teléfono y Fax. 01(55) 5729-6300 Ext.55534.

Correspondencia: ishiwaramx@yahoo.com.mx

RESUMEN

La influenza A es una enfermedad respiratoria aguda que ocasiona altas tasas de morbi-mortalidad en todo el mundo e incluso ha generado importantes pandemias a lo largo de la historia. En este artículo hacemos una revisión del proceso fisiopatogénico de la enfermedad, resaltando la participación de la respuesta inmune innata, y como su desregulación puede provocar una “hipercitocinemia”, con la subsecuente inflamación exacerbada que conduce a la muerte del paciente. Finalmente, revisamos el uso de terapias inmunomoduladoras como la terapia coadyuvante que disminuye la inflamación, poniendo particular énfasis el hiltonol, el tocilizumab y el DLE, siendo este último una opción viable para combatir la infección viral.

Palabras clave: Influenza A, respuesta inmune innata, citocinas, inflamación, inmunomodulador.

ABSTRACT

Influenza A is an acute respiratory disease that cause high morbidity and mortality rates worldwide and has generated major pandemics through history. In this article, we review the physiopathogenic process of the disease, emphasizing the involvement of the innate immune response, and how its deregulation can cause “hypercytopenia”, with the subsequent exacerbated inflammation, leading to the death of patient. Finally, we review the use of immunomodulatory therapies as an adjuvant therapy that decreases inflammation, with emphasis on hiltonol, tocilizumab and DLE, the latter being a viable option against influenza infection.

Key words: Influenza A, Innate Immune Response, cytokines, inflammation, immunomodulatory

En las células epiteliales alveolares, el TLR7 reconoce el RNA de cadena sencilla del virus y el TLR3 reconoce al RNA de cadena doble durante la replicación del mismo. Ambas vías inducen la producción de interferón tipo I (IFN- α y β), los cuales tienen funciones antiproliferativas, inmunomoduladoras y antivirales (Fukuyama y Kawaoka, 2011) y por otro lado también inducen la producción de citocinas pro-inflamatorias, en particular las Interleucinas 6 y 12 (IL-6, IL-12) y el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α) (Coates et al., 2015), por la activación de factores de transcripción específicos. Los TLR 3 y 7 activan al factor de transcripción nuclear kappa B (NF κ B) y sólo el TLR3 induce la activación del factor regulador de interferón 3 (IRF-3), generando de esta forma una respuesta pro-inflamatoria sostenida que promueve una respuesta celular que intentará controlar y resolver la infección viral (Fukuyama y Kawaoka, 2011). Un tipo de receptor intracelular es NLRP3, que se encuentra en células respiratorias epiteliales, macrófagos y células dendríticas, que detectan la invasión del virus de influenza A. La activación de NLRP3 conduce al ensamblaje de una proteína multimérica compleja, denominada inflamasoma, la cual activa a la caspasa 1, que se requiere para la maduración proteolítica y la liberación de citocinas pro-inflamatorias, como son la interleucina 1 β e Interleucina

vez que se reconoce el ssRNA, el dominio helicasa de RIG-I se enlaza al ATP, lo que facilita cambios conformacionales que permiten la unión de los dominios de reclutamiento y activación de las caspasas por la proteína adaptadora de señalización antiviral mitocondrial (MAVS). Las señales generadas por la proteína adaptadora genera la producción de citocinas pro-inflamatorias y antivirales por la activación del NF- κ B y los genes específicos estimulados por interferón (ISGs) (Fan et. al., 2012).

Como podemos ver, toda esta compleja red de la respuesta inflamatoria se activa cuando el sistema inmune de un individuo detecta ciertos patrones moleculares del virus de la influenza A, generando una respuesta inmune innata coordinada (RII), ya que activan factores de transcripción que activan vías de señalización antiviral que combaten la infección intracelular (Coates et. al., 2015). Hecho que conlleva a la infiltración de células efectoras como son neutrófilos, macrófagos, células polimorfonucleares y linfocitos T que en condiciones normales resolverán la infección y disminuirán paulatinamente el proceso inflamatorio al secretar interleucinas (IL-2, IL-4 e IL-10) e IFN- γ , para mantener la homeostasis del sistema inmune respiratorio (Sarawar y Doherty, 1994). Finalmente, los linfocitos B generan una respuesta específica contra el virus de la influenza A produciendo la memoria inmunológica contra esta particular cepa viral a la que fue expuesto el paciente.

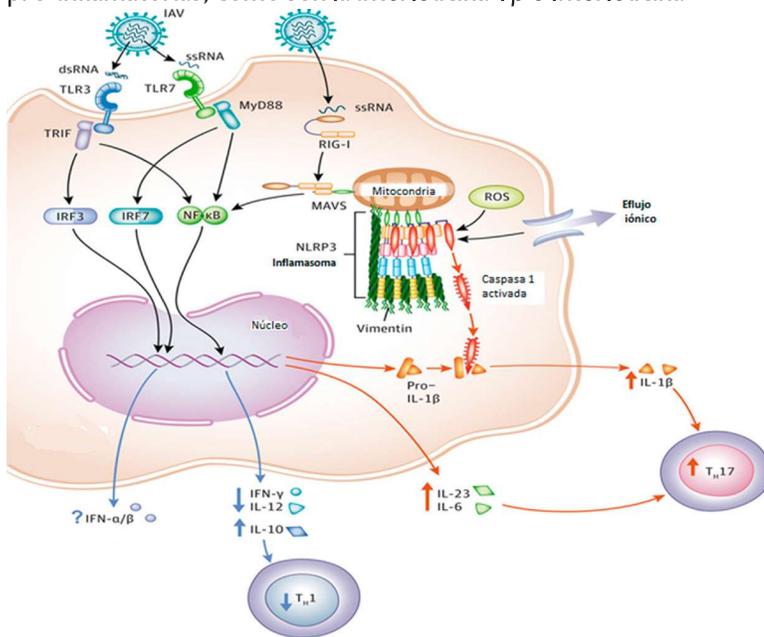


Figura 3. Vías de señalización de los PRR's involucrados en la respuesta inmune ante la infección por el virus de la influenza A (Modificada de Coates et al., 2015).

18 (IL-1 β e IL-18), como se observa en la figura 3 (Coates et. al., 2015). Finalmente, el receptor de respuesta innata denominado gen inducible por ácido retinoico (RIG-I) funciona como sensor citoplásmico del RNA viral de cadena sencilla (ssRNA) que se genera después de la replicación viral y es crucial para la producción de interferón tipo I (IFN-I) en células epiteliales infectadas, células dendríticas y macrófagos alveolares (Fukuyama y Kawaoka, 2011). Una

Frecuentemente, dependiendo de la cepa viral y particularmente de las características inmunológicas del huésped, el virus de la influenza A logra evadir la RII, mediante la proteína no estructural NSI que interfiere con la vía de señalización del RIG-I; de esta forma inhibe la producción de interferón de tipo I en células infectadas (Fukuyama y Kawaoka, 2011), evitando su destrucción. Al mismo tiempo el virus de la influenza A se replica eficientemente e infecta a varios tipos celulares como son las células epiteliales respiratorias, los macrófagos alveolares y diversas subpoblaciones de linfocitos T, ocasionando una respuesta inmune desregulada y exacerbada en los pulmones (Fan et. al., 2012; Collado et. al., 2008; Sun et. al., 2009).

Derivada de la activación de diversas vías de señalización en estos tipos celulares, donde participan varios factores de transcripción entre los cuales destacan IRF-3, IRF-7 y NF κ B se ocasiona la hipercitocinemia o "tormenta de citocinas", que genera una inflamación exacerbada, la necrosis y la apoptosis del tejido pulmonar (Collado et. al., 2008). Hecho que genera un choque séptico del paciente y disfunción orgánica múltiple (Carrillo et al., 2012) e incluso la muerte (Fukuyama y Kawaoka, 2011).

El uso de inmunomoduladores como terapia coadyuvante que modula la respuesta inflamatoria exacerbada.

El estudio de mecanismos moleculares de reconocimiento de los PAMP's a través de los PRR's, así como su respuesta para mediar la infección viral a través de la modulación de la activación de factores de transcripción y citocinas, ha permitido proponer terapias inmunomoduladoras complementarias para el tratamiento de casos severos provocados por virus de la influenza A, como las que a continuación se mencionan (Kreijtz et. al., 2011).

El fármaco Poly-ICLC (Hiltonol), un ácido polinosinicopolicitidílico estabilizado con poly-L-lisina y carboximetilcelulosa, es un RNA de doble cadena y un potente agonista del TLR3 con una fuerte habilidad de inducir IFN. Estudios preclínicos en ratón sugieren que es seguro y ofrece un amplio espectro de protección contra los virus de influenza A y otros virus respiratorios, incluyendo el virus sincicial respiratorio. Este fármaco se presenta, como un antiviral seguro y de amplio espectro, así como un adyuvante de las vacunas (Nigel et. al., 2012). Otra terapia moduladora del sistema inmune es el tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de IL-6 (Mori et al 2012). En pacientes pediátricos, el tocilizumab mostró la disminución de la inflamación y la duración de los síntomas durante la infección por virus de la influenza (Kawada et al, 2013), sin embargo, en modelos animales se ha observado que el abatimiento total del receptor tiene efectos perjudiciales.

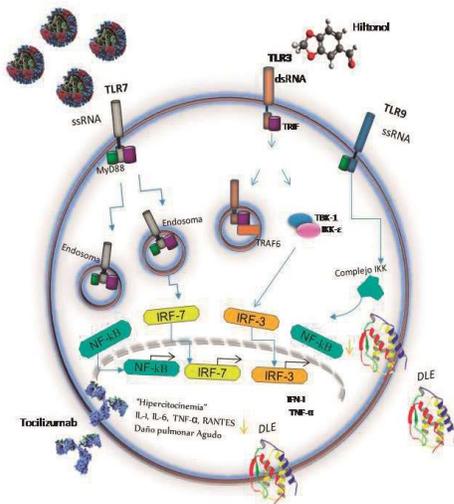
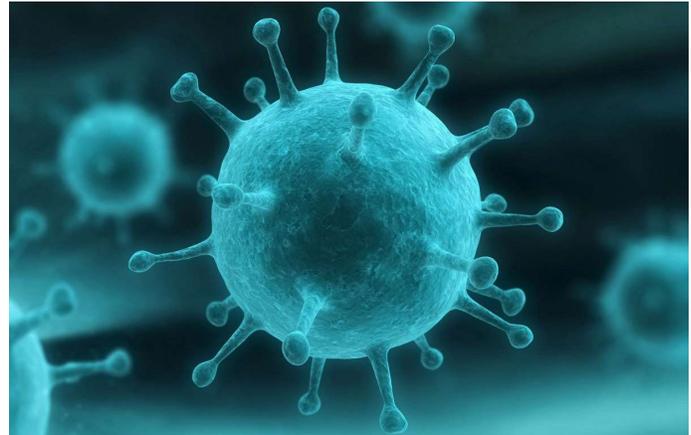


Figura 4. Terapia inmunomoduladora como coadyuvante y sus blancos terapéuticos relacionados con la modulación de la respuesta inflamatoria exacerbada ocasionada por virus de la influenza A (Modificada de Nigel et. al., 2012)

Otra opción factible de menor costo y de menores efectos secundarios es el uso de un inmunomodulador proveniente de un extracto dializable de leucocitos (DLE) que contiene moléculas bioactivas menores a 10 KDa con una actividad anti-inflamatoria importante (Acosta et. al., 2016). Diversos estudios sugieren que el inmunomodulador es efectivo en varias enfermedades causadas por virus, parásitos, hongos y micobacterias (Atanas Arnaudov & Zhivka Kostova, 2016).



Particularmente, en nuestro laboratorio estamos evaluando el efecto profiláctico del extracto en un modelo murino de influenza AH1N1 pandémica 2009, observando que este modula la activación del NF-κB e incrementa la producción de citocinas de respuesta Th1 y Th2, como son el IFN-γ y la IL-4 e IL-10, respectivamente. Sumado a ello, la terapia preventiva evita el desarrollo de un proceso fibrótico secundario, el cual generalmente se deriva de la inflamación severa inducida por el virus pandémico, disminuyendo la inflamación crónica y conservando en mayor grado la arquitectura del parénquima pulmonar (Pérez-Soto, 2013). Además, también hemos demostrado que la administración preventiva con el DLE modula la producción de citocinas pro-inflamatorias como es la IL-1 e IL-6, y disminuye el reclutamiento de linfocitos T, macrófagos y células polimorfonucleares en el pulmón (Pérez-Soto, 2016). Actualmente están siendo estudiados por nuestro grupo de investigación los mecanismos moleculares que conducen al abatimiento de la respuesta inflamatoria, hecho que nos permitirá proponer en un futuro próximo su uso como una terapia coadyuvante para las terapias antivirales o vacunales que controle y disminuya la reacción inmunológica exagerada y mal dirigida.

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta P, N Pérez, E Pérez, B Correa, C Pérez, C Gómez, V Sánchez and DG Pérez 2016. Anti-inflammatory effect of dialysable leucocyte extract in a rat model of osteoarthritis: histopathological and molecular characterization, *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 45 (6).
- Atanas, A., Zhivka, K. 2015. Dialysable leukocyte extracts in immunotherapy. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 29 (6).
- Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova CA, Carrillo-Córdova LD, Carrillo-Córdova JR. 2010. Choque séptico y disfunción orgánica múltiple secundaria a infección por virus de influenza humana AH1N1. *MedIntMex*. 26(5):501-507.
- CDC. 2009. Images of Influenza Virus [online] <http://www.cdc.gov/flu/images.html> [Fecha de revisión 15 noviembre 2016].
- Chowell, G., Echevarría-Zuno, S., Viboud, C., Simonsen, L., Tamerius, J., Miller, M.A., Borja-Aburto, V.H. 2011. Characterizing the Epidemiology of the 2009 Influenza A/H1N1 Pandemic in Mexico. *PLoS Med* 8(5).
- Coates, B.M., Staricha, K.L., Wiese, K.M., Ridge, K.M. 2015. Influenza A Virus Infection, Innate Immunity, and Childhood. *JAMA Pediatr*, 169(10): 956–963.
- Collado, V., Porras, R., Cutuli, M., Gómez-Lucía, E. 2008. The innate immune system I: its mechanisms. *RCCV*. 2(1):1-16.
- Fan, K., Jia, Y., Wang, S., Li, H., Wu, D., Wang, G., Chen, J.L. 2012. Role of Itk signalling in the interaction between influenza A virus and T-cells. *J Gen Virol*. 93 (Pt 5):987-97.
- Fukuyama, S., Kawaoka, Y. 2011. The pathogenesis of influenza virus infections: the contributions of virus and host factors. *Current opinion in immunology*, 23:481-486.
- INEGI. 2016. Estadísticas de Mortalidad. Fecha de actualización: jueves 26 de mayo de 2016 [online] <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/sisept/sitemap.xml>. [Fecha de revisión 15 noviembre 2016].
- Kawada, J., Kitagawa Y., Iwata N., Ito Y. 2013 Clinical characteristics of influenza virus infection in juvenile idiopathic arthritis patients treated with tocilizumab. *Modern Rheumatology*. 23:972-976.
- Kreijtz, J., Kitagawa, Y., Iwata, N., Ito, Y. 2011. Immune responses to influenza virus infection. *Virus research* 162, 19-30.
- Mori, S., Yukitaka, U., Naoyuki, H., Motohiro, O., Toshihiko, H., Kazunori, O. 2012. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 71(12):2006-10.
- Nigel, H., Pryde, D., Bright, H. 2012. Antiviral applications of Toll-like receptor agonists. *J Antimicrob Chemother*. 67(4):789-801.
- Pérez Soto Elvia. 2013. "Evaluación del efecto profiláctico y terapéutico del Extracto Dializable de Leucocitos en el modelo murino de influenza A". Tesis de maestría. IPN, ENMyH.
- Pérez Soto Elvia, Ocampo López Juan, Gómez García María del Consuelo, Pérez De La Mora Carlos A., Cortés Pérez Cecilia Pérez Ishiwara D. Guillermo. (2016). XXXVIII Congreso Nacional de Histología y III Congreso Iberoamericano de Histología. Temática Histopatología Experimental. Modalidad Oral. Tulancingo, Hgo, México.
- Teijaro, J. 2015. The Role of Cytokine Responses During Influenza Virus Pathogenesis and Potential Therapeutic Options. Edited by Oldstone, M. and Compans R. Springer International Publishing Switzerland. Switzerland. pp. 5-22.
- Sarawar, S. R., Doherty, P. C. 1994. Concurrent production of interleukin-2, interleukin-10, and gamma interferon in the regional lymph nodes of mice with influenza pneumonia. *Journal of virology*. 68, 3112–3119.
- SSA. DGEPI. Anuarios de morbilidad 2000-2013. [online] www.epidemiologia.salud.gov.mx/anuario/html/anuarios.html [Fecha de revisión 15 noviembre 2016]
- Sun, J., Madan, R., Karp, C., Braciale, T. 2009. Effector T cells control lung inflammation during acute influenza virus infection by producing IL-10. *Nat Med*. 15(3):277-84.

