

# La estrecha relación entre la nutrición y el sistema inmunitario

*E. Nova, A. Montero, S. Gómez y A. Marcos*

Grupo de Inmunonutrición. Dpto. Metabolismo y Nutrición. Instituto del Frío. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid

## INTRODUCCIÓN

Es un hecho bien conocido que un pobre estado nutricional conlleva un mayor riesgo de contraer infecciones; sin embargo, el conocimiento del papel que juegan los nutrientes en los mecanismos inmunológicos de la defensa es mucho más reciente. Para que ésta se lleve a cabo con normalidad, se requiere un nivel adecuado de nutrientes en el organismo y una buena disponibilidad de los mismos, que se puede explicar por dos motivos: a) la necesidad de sintetizar nuevas moléculas durante el desarrollo de las respuestas inmunes (por ejemplo, los aminoácidos son necesarios para la síntesis de proteínas de fase aguda), y b) por su utilización en los fenómenos de división y diferenciación celular que se producen durante la expansión clonal que da lugar al ejército de células que atacan y eliminan el patógeno invasor. No obstante, hay que tener en cuenta que los nutrientes no sólo influyen sobre los mecanismos encargados de defender al organismo de patógenos infecciosos, sino que otras funciones en las que está implicado el sistema inmunitario pueden alterarse por desequilibrios en los niveles de nutrientes o causas relacionadas con la nutrición. Entre dichas funciones se incluyen: 1) el mantenimiento de la homeostasis inmunológica o retorno al equilibrio tras las respuestas disparadas por las células inmunocompetentes; 2) la comunicación bidireccional que normalmente se establece con los sistemas nervioso y endocrino a través de los neurotransmisores y hormonas, y 3) el fenómeno de la to-

lerancia hacia lo propio, gracias al cual, el sistema inmunitario no reacciona frente a las células del propio organismo. Un desequilibrio en alguna de estas funciones del sistema inmunitario puede ocasionar situaciones patológicas como las alergias, enfermedades autoinmunes, inflamaciones crónicas, etc.

## EL SISTEMA INMUNITARIO

Como se ha expresado anteriormente, el sistema inmunitario es complejo y los elementos que lo integran participan en numerosas funciones de forma integrada con otros sistemas del organismo. En la protección frente a agentes extraños (bacterias, virus, parásitos, hongos, levaduras, pólenes, proteínas alimentarias, toxinas, células cancerígenas, etc.) una primera línea de defensa la constituyen las barreras físicas y químicas, como son la piel y las mucosas (nasal, intestinal, etc.), sus secreciones (pH ácido del estómago, lisozima, y otros componentes antibacterianos del sudor y otras secreciones) y la flora autóctona protectora. Una vez que los patógenos han atravesado esta primera barrera, el sistema inmunitario pone en marcha mecanismos de defensa activa que se pueden dividir en dos categorías: respuesta inmune innata o inespecífica y respuesta inmune adaptativa o específica (también llamada inmunidad adquirida). La principal diferencia que existe entre ambas categorías es que la respuesta inmunitaria adaptativa presenta alta especificidad y memoria con respecto a un determi-

nado patógeno. En ambos casos actúan las células inmunocompetentes (leucocitos) y una serie de factores solubles (complemento, anticuerpos, citoquinas). Las células que participan en la respuesta inmunitaria se originan en la médula ósea, se encuentran mayoritariamente en órganos linfoides tales como timo, bazo, nódulos linfoides y placas de Peyer, y también se dispersan por el organismo, a través del torrente circulatorio sanguíneo y la circulación linfática, migrando de forma dirigida hacia donde son necesarias, según la respuesta pertinente en cada caso en función del tipo de patógeno y su vía de entrada. Dentro de la inmunidad innata se cuenta con las células fagocíticas, que incluyen a los granulocitos –neutrófilos, basófilos y eosinófilos– monocitos y macrófagos. Esta parte de la defensa es inespecífica, funciona a través de mecanismos estándar, sin necesidad de que haya habido una exposición previa al patógeno y, por tanto, actúa de forma rápida. Por el contrario, la respuesta adaptativa precisa de células más especializadas, los linfocitos, que actúan mediante un reconocimiento específico del microorganismo que ha invadido el organismo y la generación de clones de células que responden de forma específica frente al invasor en cuestión. Este tipo de respuesta no aparece de forma tan rápida, pero es más efectiva. Los linfocitos se clasifican en linfocitos T, linfocitos B y células *natural killer* (NK), estas últimas incluidas dentro de la inmunidad inespecífica en general, aunque cada vez se tiene más evidencia de su participación en los mecanismos adaptativos. Los linfocitos T se dividen a su vez en “colaboradores” (o *helper*; se distinguen por la presencia de la molécula CD4 en su superficie) y “citotóxicos/supresores” (caracterizados por la molécula CD8 en su superficie); ambos participan en la inmunidad mediada por células o inmunidad celular. Por su parte, los linfocitos B sintetizan las inmunoglobulinas o anticuerpos, componentes fundamentales de la inmunidad humoral. Estas inmunoglobulinas son moléculas que circulan solubles en el plasma e infiltran los tejidos. La protección global del organismo la proporcionan la interacción entre las distintas células inmunocompetentes y la gran variedad de moléculas que forman parte de la respuesta inmune (factores del complemento, enzimas, citoquinas y anticuerpos).

### Inflamación

Cuando las barreras físicas que separan lo propio de lo no propio son vulneradas, comienza una

respuesta inflamatoria, dentro de lo que se ha llamado inmunidad innata. En esta etapa, multitud de células necesarias para la respuesta han de ser atraídas desde la circulación hacia el tejido infectado. Las células endoteliales que se alinean en las vénulas postcapilares responden a señales del tejido cambiando de forma y dando lugar a la aparición de oquedades o pasos, además se vuelven “pegajosas” expresando moléculas de adhesión en su superficie luminal que interaccionan con moléculas complementarias en los leucocitos circulantes, reteniéndolos. Mediante la emisión de pseudópodos los leucocitos se dirigen, a través de los pasos formados, al interior del tejido (diapédesis) (Hannigan, 1999). Paralelamente, las células endoteliales y los macrófagos que responden a los microorganismos en el foco de infección secretan y crean un gradiente de concentración de quimioquinas que tiene por misión atraer a los leucocitos de la circulación desde el torrente sanguíneo al lugar de la infección en el espacio subendotelial (quimiotaxis). Los neutrófilos son las primeras células en migrar hacia la zona infectada, donde son activados para llevar a cabo la fagocitosis. Las células fagocitadas (ej., bacterias) son eliminadas por combinación de una combustión respiratoria que da lugar a la formación de especies reactivas de oxígeno, tóxica para las células, y la actividad de las enzimas procedentes de los lisosomas (hidrolasas ácidas). Las proteínas del complemento se activan por contacto con bacterias y así se ensamblan para formar complejos de ataque a membrana. Cuando un número de estos complejos se insertan en la pared exterior de los microorganismos se produce la lisis celular, lo cual a su vez atrae a más leucocitos y promueve la fagocitosis.

### Inmunidad adquirida

La inmunidad adquirida requiere el reconocimiento específico de moléculas (antígenos) de los patógenos invasores, que los distinguen como un agente extraño al huésped. La infección de una célula por un patógeno intracelular es señalizada a un linfocito T mediante la expresión en superficie de fragmentos peptídicos derivados del patógeno. Estos péptidos antigénicos se presentan unidos a proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y la combinación antígeno-MHC es lo que reconoce el linfocito T a través de su receptor es-

pecífico denominado TCR. Existen dos clases de proteínas de MHC, de clase I y de clase II. La de clase I es expresada en todas las células nucleadas y plaquetas, mientras la de clase II ocurre sólo en células presentadoras de antígeno profesionales (macrófagos, células dendríticas, linfocitos B y algunos otros tipos celulares). El MHC I sirve de mecanismo de presentación para antígenos virales a linfocitos CD8+, mientras que el MHC II presenta antígenos derivados de microorganismos extracelulares y proteínas a linfocitos CD4+. Mediante este reconocimiento los linfocitos T CD4+ proliferan y activan a los linfocitos B para que sinteticen anticuerpos. Los anticuerpos constituyen la principal línea de defensa frente a microorganismos extracelulares y sus toxinas, activando los distintos tipos de anticuerpos mecanismos efectores diferentes (fagocitosis, liberación de mediadores inflamatorios, etc.). Una característica fundamental de la inmunidad adaptativa es la memoria inmunológica, que permite que se produzcan respuestas más rápidas y de mayor intensidad tras exposiciones repetidas al mismo microorganismo. Los linfocitos T y B, que reconocen específicamente un antígeno a través de su receptor de superficie, comienzan a dividirse para aumentar el número de células con capacidad de llevar a cabo la defensa. Los linfocitos B proliferan y maduran convirtiéndose en células plasmáticas secretoras de anticuerpos, y los linfocitos T proliferan y son capaces de destruir directa-

mente células infectadas por virus (linfocitos T citotóxicos, CD8+) o se encargan de controlar la actividad de otras células efectoras de la respuesta defensiva (linfocitos *Helper*, CD4+). A este respecto, tienen un papel destacado las citoquinas, especialmente interleuquinas (IL), que participan en todas las etapas de la respuesta, induciendo cambios en el crecimiento, desarrollo y actividad de las células diana tras su unión a receptores celulares. Por vía del reconocimiento MHC-antígeno-TCR se adquiere y propaga una respuesta celular que es dependiente de los linfocitos T. Estos linfocitos pueden presentar un patrón de liberación de citoquinas (IL-2, IFN- $\gamma$ ) que se asocia a la inmunidad celular (respuesta tipo Th1) y responde especialmente a infecciones víricas, o por otro lado, los linfocitos T CD4+, en respuesta a microorganismos extracelulares, pueden secretar un patrón contrario de citoquinas, que se reconoce como respuesta Th2 (IL-4, IL-5, IL-10). En este último caso, estas moléculas van a actuar sobre los linfocitos B induciendo la diferenciación en células plasmáticas y la expansión clonal de los linfocitos B específicos del antígeno para su eliminación. Las citoquinas Th1 y Th2 tienen funciones opuestas, y cada uno de estos dos tipos de citoquinas inhiben la liberación de las citoquinas contrarias, de forma que dependiendo del tipo de microorganismo invasor se va a disparar mayoritariamente un tipo de respuesta, bien mediada por células o bien mediada por anticuerpos

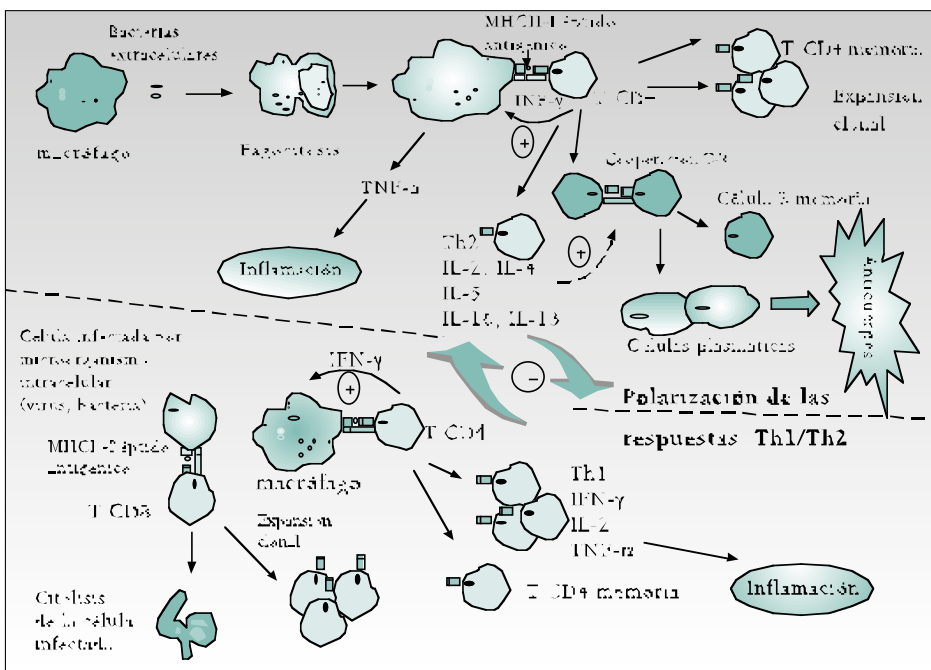


Fig. 1.—Visión esquemática de la respuesta inmunitaria adquirida. Regulación por interacciones célula-célula y mediadores solubles.

(Fig. 1). En condiciones normales, cuando la respuesta inmune ha logrado controlar el avance del agente extraño, se recupera el equilibrio entre estos dos grupos de citoquinas.

### Sistema inmunitario relacionado con el tracto gastrointestinal

En el sistema inmune del tracto gastrointestinal pueden describirse dos funciones interesantes. En efecto, cuando la ruta de entrada del antígeno es a través del epitelio de las placas de Peyer –organizaciones de tejido linfoide presentes en el intestino delgado– la tendencia general es hacia la supresión de células T o, en otras palabras, la inducción de tolerancia oral. Sin embargo, puede utilizarse la vía oral para inocular antígenos con vistas a inducir inmunización activa frente a dicho antígeno, lo que ocurre normalmente por producción de IgA secretora (IgAs) (Ferguson y Griffin, 2000). De forma natural, la inmunidad secretora de la mucosa, con la participación principal de la IgAs, es el mecanismo más conocido en la defensa contra enteropatógenos. Hay que tener en cuenta que la intensidad de la respuesta inmunitaria frente a microorganismos y parásitos intestinales debe estar estrechamente controlada; si no es así, dicha respuesta puede ocasionar daño tisular y alterar la anatomía intestinal, dando lugar, en consecuencia, a respuestas inmunes inapropiadas frente a sustancias no dañinas, que funcionarían como antígenos, como es el caso de la hipersensibilidad alimentaria. En este sentido, la malnutrición proteica tiene efectos nocivos significativos sobre la estructura e integridad del epitelio intestinal, pudiendo ocasionar una disfunción del mismo que se traduce en cambios de su permeabilidad. Como se ha expuesto, la naturaleza y cantidad de antígeno circulante que traspasa un epitelio extremadamente permeabilizado determina el patrón de inducción de inmunidad que va a desencadenar; por tanto, la situación de malnutrición puede condicionar el desarrollo de hipersensibilidad a antígenos alimentarios (Ferguson y Griffin, 2000). En este contexto, se están investigando los efectos moduladores de la actividad inmune que puede ofrecer la ingesta de probióticos, microorganismos vivos no patógenos que pueden interactuar con la mucosa intestinal y promover efectos protectores, por ejemplo limitando la intensidad y la extensión de la respuesta inmunitaria a nivel de la mucosa.

### Marcadores clínicos de la función inmunitaria

El número de **leucocitos totales** y la **fórmula leucocitaria** o determinación de los diferentes tipos de células blancas son los procedimientos más sencillos que permiten obtener una útil información de la función de la médula ósea. En general, un número elevado indica la presencia de una respuesta inmunológica por infección o por inflamación. Cuando el número es bajo, puede ser debido a un estado nutricional deficitario.

Una aproximación más fina a la estimación de los diferentes tipos celulares se puede obtener en base a las características de la superficie celular mediante el empleo de anticuerpos específicos para moléculas de membrana. Así se determinan las **subpoblaciones linfocitarias**. Para ello se emplean tanto la microscopía de fluorescencia como la citofluorometría de flujo, y son las células CD4+ y las CD8+ las subpoblaciones celulares que se miden con mayor frecuencia.

Una de las pruebas de funcionalidad de los linfocitos es la valoración de su respuesta a la estimulación con mitógenos o antígenos que se lleva a cabo *in vitro* (Tabla I). Las células responden con una síntesis *de novo* de DNA, cuya cantidad puede medirse por la incorporación de un precursor de nucleótidos marcado con radioisótopo, generalmente timidina tritiada ( $^3\text{H-dT}$ ). La cantidad de marcaje incorporado es proporcional a la **respuesta proliferativa** de la población celular. Esta prueba tiene una baja reproducibilidad en ocasiones sucesivas y también está sujeta a gran variabilidad interindividual. Una respuesta baja puede indicar inmunodeficiencia primaria o secundaria, presencia de patología,

Tabla I  
Pruebas de la función inmune

Recuento de leucocitos y fórmula leucocitaria
Análisis de subpoblaciones linfocitarias
Proliferación linfocitaria en respuesta a antígenos
Ensayos de citotoxicidad
Producción de citoquinas
Fagocitosis y capacidad oxidativa
Inmunoglobulinas
Proteínas del sistema de complemento
Test cutáneo de hipersensibilidad retardada

enfermedad inflamatoria crónica, trauma reciente, malnutrición o embarazo (Hannigan, 1999).

Otra prueba para determinar la función de linfocitos T en respuesta a un antígeno es su capacidad para **secretar citoquinas** en cultivo. Las citoquinas son proteínas de bajo peso molecular (10-25 Kda) implicadas en distintos procesos celulares como el crecimiento y la diferenciación celular, la inflamación y la inmunidad. Las citoquinas ejercen sus efectos preferentemente en lugares cercanos a los de su producción aunque algunas, como IL-1 y TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ), también pueden tener efectos sistémicos. Para ejercer sus efectos, las citoquinas se unen a receptores de la superficie de las células. Algunas citoquinas pueden tener efectos antagónicos al de otras citoquinas; el balance de estos efectos activará o inhibirá numerosas acciones de macrófagos, eosinófilos y monocitos, y por tanto, un buen conocimiento de estas interrelaciones podría ayudar al control y prevención de las respuestas inflamatorias sostenidas.

La **actividad de las células fagocíticas** puede estudiarse por métodos diversos como, por ejemplo:

- la capacidad celular para migrar a través de filtros de millipore (quimiotaxis)
- la capacidad de fagocitar bacterias marcadas
- la capacidad de producir la explosión oxidativa para la destrucción del material fagocitado
- la liberación de determinadas citoquinas
- la capacidad de producir la muerte de microorganismos diana

Los resultados anormales pueden sugerir la existencia de desórdenes primarios en las células fagocíticas, aunque también pueden ser secundarios a otras alteraciones como, por ejemplo, en la función de los linfocitos.

Los **ensayos de citotoxicidad** ponen a prueba la actividad de los linfocitos T citotóxicos y de las células NK. Los linfocitos T citotóxicos destruyen células diana, linfoblastos o células tumorales marcadas con  $^{15}\text{Cr}$  vía reconocimiento de un antígeno de superficie. Las células NK y LAK (células asesinas activadas por linfoquinas) lisan directamente células tumorales y células infectadas por virus.

#### Pruebas en suero y plasma

**Inmunoglobulinas:** los diferentes isotipos de anticuerpos se pueden cuantificar fácilmente por

inmunodifusión radial, nefelometría o electroforesis de proteínas séricas utilizando antisueros específicos.

La concentración total y la distribución de los diferentes tipos constituyen un estudio rápido del sistema inmune humoral. Sin embargo, dado que los niveles pueden ser muy variables, los resultados obtenidos no tienen valor diagnóstico excepto en el caso de la agammaglobulinemia. En tumores del linaje de las células B, las inmunoglobulinas dan lugar a patrones anormales en la electroforesis del suero.

**Proteínas del complemento:** el estudio del complemento puede hacerse mediante la capacidad total para lisar eritrocitos en presencia de anticuerpos o cuantificando los niveles de componentes específicos. Unos valores bajos pueden indicar deficiencia en la producción o un aumento en la utilización *in vivo*, por ejemplo en caso de patología autoinmune.

**Citoquinas:** su determinación en plasma es complicada debido a sus bajos niveles y baja vida media. La técnica de ELISA y recientemente la citometría de flujo con bolas de látex recubiertas de anticuerpos son las más utilizadas para este propósito, mientras que la actividad de las citoquinas puede medirse por sus efectos sobre células blanco a través de bioensayos.

#### Pruebas *in vivo*

El **test de hipersensibilidad retardada** cutánea mide la función inmune celular global a través de la capacidad de responder a una serie de antígenos introducidos subcutáneamente. El antígeno más utilizado es un derivado proteico purificado de *Mycobacterium tuberculosis*. La presencia de alguna infección, por ejemplo gripe, sarampión, paperas, escarlatina o tifus, puede ocasionar anergia o falta de respuesta.

### EFEECTO DE LOS NUTRIENTES SOBRE EL SISTEMA INMUNE

Las vitaminas, minerales y los elementos traza ejercen un papel importante como cofactores de muchas vías metabólicas y se consideran esenciales para la integridad y el perfecto funcionamiento del

sistema inmune. Algunos micronutrientes como la vitamina A (beta-caroteno), ácido fólico, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina E, hierro, zinc, cobre y selenio, ejercen efectos inmunomoduladores e influyen en la susceptibilidad del huésped a sufrir infecciones (Chandra, 1997; Grimble, 1997, Bhaskaram, 2002, Calder y Kew, 2002).

La malnutrición en humanos es, en general, un síndrome compuesto de múltiples deficiencias de nutrientes. La influencia que ejercen los micronutrientes sobre la inmunocompetencia ha cobrado importancia gracias a los experimentos realizados en animales de laboratorio a los que se ha administrado dietas carentes en un solo micronutriente, o también por aquellos casos, de muy rara frecuencia, en los que se ha podido observar en el paciente un déficit nutricional en un único elemento. Estos cambios inmunológicos mejorarían si se suplementan con aquellos elementos deficientes en la dieta; sin embargo, un exceso en la suplementación también produciría efectos adversos en el sistema inmunitario (Calder y Kew, 2002).

La función de las células del sistema inmunitario está fuertemente influenciada por el balance o equilibrio entre las sustancias antioxidante y prooxidantes, de forma que una alta proporción de agentes antioxidantes ejerce un papel fundamental en la protección de las células inmunocompetentes frente al estrés oxidativo (De la Fuente, 2002)

En relación con la vitamina A, se ha estudiado sobre todo el efecto del beta-caroteno (provitamina A) sobre el sistema inmunitario, y se ha visto su intervención en los mecanismos de defensa. Así, se ha observado que su deficiencia ocasiona una disminución del tamaño del timo y bazo, una reducción en la actividad de las células NK, una menor producción de IFN- $\gamma$  (interferón- $\gamma$ ), un descenso de la hipersensibilidad retardada cutánea, y una baja respuesta a la estimulación con mitógenos por parte de los linfocitos (Gross y Newberne, 1980). Se han llevado a cabo multitud de estudios de suplementación con beta-caroteno y como resultado de los mismos se ha observado un aumento del número de linfocitos T *helper* o cooperadores, y de la capacidad citotóxica de las células NK. Cuando la suplementación se realiza en ancianos durante un periodo prolongado de tiempo, también se observa un aumento de la actividad de las células NK. Tanto en animales de experimentación como en humanos se

ha demostrado que la suplementación con beta-carotenos estimula la inmunidad celular y la inmunidad humoral pudiendo ejercer un efecto preventivo frente a la incidencia de ciertas patologías (Chew y Park, 2004).

Es indiscutible también el hecho de que una ingesta adecuada de vitamina E es esencial para el correcto funcionamiento del sistema inmunitario. Se ha podido demostrar que la deficiencia de este nutriente está asociada con una respuesta inmune deteriorada, produciéndose alteraciones en la inmunidad humoral, inmunidad celular y la función fagocítica (Meydani y Beharka, 1998). Las ingestas recomendadas de vitamina E podrían ser suficientes para prevenir la aparición de neuropatías y miopatías. Sin embargo, esta cantidad capaz de cubrir deficiencias, podría no ser suficiente para que se produzca un óptimo desarrollo del sistema inmunitario. En este sentido, se ha indicado que al administrar suplementos de esta vitamina por encima de las recomendaciones, se produce una mejora del sistema inmunitario. Además, este efecto inmunestimulador de la vitamina E aumenta la resistencia a padecer ciertas enfermedades infecciosas, efecto protector que podría deberse al aumento producido en la generación de anticuerpos, así como en la actividad fagocítica (Meydani y Beharka, 1998; Meydani, 2000).

Debido a su función antioxidante, la vitamina E se consume durante los procesos oxidativos, por lo que se necesitaría mayor cantidad de esta vitamina en función de la implicación de los factores desencadenantes de estrés oxidativo (consumo de dietas altas en ácidos grasos poliinsaturados, presencia de ciertas patologías y envejecimiento). Se han realizado numerosos estudios de suplementación en ancianos institucionalizados a los que se administraba altas dosis de vitamina E, observándose una mejora de la inmunidad humoral y de la inmunidad celular (Meydani y col., 1998). También se ha visto el efecto beneficioso de la suplementación con esta vitamina en aquellos individuos que presentan una deficiencia grave de vitamina E como consecuencia de una malabsorción intestinal, observándose que mejoran la respuesta de las células T a un mitógeno como la Con A, la respuesta de hipersensibilidad retardada y la producción de IL-2 (Kowdley y col., 1992).

Por otra parte, la vitamina C afecta algunos parámetros del sistema inmunitario, pudiendo produ-

cir su deficiencia un aumento en la susceptibilidad a sufrir infecciones, sobre todo a nivel del tracto respiratorio superior. El riesgo de padecer este tipo de infecciones está aumentado sobre todo en individuos que practican ejercicio físico intenso, encontrándose el sistema inmune deprimido en estas condiciones, al menos de forma temporal. En este sentido, se han observado cambios inmunológicos tanto a nivel de la inmunidad innata (actividad de las células NK, función fagocítica y oxidativa de neutrófilos) como sobre la inmunidad específica (función de las células T y B) (Grimble, 1997). Dado el poder antioxidante de la vitamina C, se ha sugerido que la suplementación en este micronutriente produce una mejora en el sistema inmunitario y como consecuencia, una menor incidencia de estas infecciones (Peters, 1997).

Se ha observado que las deficiencias en otras vitaminas también producen alteraciones en la capacidad de defensa del sistema inmunitario. Así, se ha demostrado en animales de experimentación que los déficit de vitamina B6, tiamina y riboflavina están asociados con una reducción del tamaño del timo. Cuando existe carencia de vitamina B6 y B12 se produce una disminución de la respuesta proliferativa de linfocitos frente a un mitógeno (Grimble, 1997). También la función inmune celular, representada por el test cutáneo de hipersensibilidad retardada, está deteriorada, así como la función inmune humoral y la capacidad fagocítica. Todos estos efectos se han observado también con la administración de dietas deficitarias en vitaminas A y E (Grimble, 1997).

Se han encontrado resultados similares cuando existen deficiencias de minerales y elementos traza. El hierro, el zinc, el cobre y el selenio son necesarios para un funcionamiento adecuado del sistema inmunitario y son fundamentales para una correcta protección frente a las infecciones. Un aporte inadecuado de estos nutrientes está asociado con una supresión de la inmunidad celular y de la inmunidad adquirida; si se produce esta situación estaría aumentado el riesgo de morbilidad y mortalidad por infecciones virales, microbianas y parasitarias. Sin embargo, al suplementar con el nutriente deficitario se restaura la inmunocompetencia (Bonham y col., 2002; Failla, 2003).

La deficiencia de un único nutriente más extendida en el mundo es la del hierro, a la que se asocia un aumento en la morbilidad a causa de enferme-

dades infecciosas. Los primeros trabajos tanto en experimentación animal como en humanos fueron llevados a cabo hace más de dos décadas por varios autores. El hierro es un elemento fundamental para el correcto desarrollo del sistema inmunitario. Se ha observado que la suplementación con hierro en poblaciones que muestran déficit en este elemento disminuye la frecuencia de los episodios infecciosos. La deficiencia de hierro origina un fallo en los mecanismos de defensa del individuo, como una menor capacidad de fagocitosis, una baja respuesta a la estimulación de los linfocitos, un descenso en el número de células NK asociado a una menor producción de IFN- $\gamma$  y una hipersensibilidad retardada cutánea deprimida. Sin embargo, tanto el número de linfocitos B como la síntesis de anticuerpos no parecen estar afectados en estas condiciones deficitarias (Bryan y Stone, 1993).

El zinc es también un buen ejemplo para ilustrar el concepto de cómo el déficit de un único nutriente puede afectar al sistema inmunitario. En este sentido, la literatura sobre el déficit de este micronutriente es muy vasta (Prasad, 1998; Dardenne, 2002), hecho que no es de extrañar dada su participación en la actividad de más de 100 metaloenzimas, como se indica en una extensa revisión (Scrimshaw y San Giovanni, 1997). En la actualidad es bien conocido que el zinc es un elemento traza esencial, que influye en el crecimiento y afecta al desarrollo y la integridad del sistema inmune. El zinc afecta a múltiples aspectos del sistema inmunitario, desde la barrera de la piel hasta la regulación génica en los linfocitos, influye en la función de las células que median la inmunidad no específica (neutrófilos y células NK), pero también en la modulación de la inmunidad específica actuando sobre la activación de los linfocitos T, la producción de citoquinas, y la maduración de los linfocitos B (Dardenne, 2002). Así, la deficiencia de zinc se asocia con atrofia linfoide, una respuesta de hipersensibilidad retardada cutánea reducida, una disminución de la respuesta proliferativa de linfocitos frente a mitógenos y una menor actividad de la hormona tiroidea (Prasad, 1998). Todas estas características se han podido observar en animales de laboratorio. Además de un menor número de células esplénicas formadoras de anticuerpos y una actividad deteriorada de las células NK, la capacidad de digestión de las bacterias por los fagocitos está reducida, así como la fagocitosis

(Chandra, 1997). Por otra parte, evidencias experimentales muestran una disminución del cociente CD4+/CD8+ en situaciones de deficiencia de zinc, este hecho es importante porque provoca un desequilibrio que afecta negativamente a la regulación del sistema inmunitario (Solomons, 1998). Las deficiencias de zinc causan un desequilibrio entre la función Th1 y Th2, produciéndose una disminución por parte de las Th1 en la producción de IL-2, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , mientras que la producción de IL-4, IL-6 y IL-10 por parte de las células Th2 no se encuentra alterada (Prasad, 1998). Este desequilibrio podría ser el responsable de la desregulación del sistema inmunitario que produce una disminución de la resistencia frente a infecciones (Prasad, 2000).

El cobre es un micronutriente esencial para el desarrollo, crecimiento y mantenimiento del sistema inmunitario, siendo necesario para la diferenciación, maduración y activación de los distintos tipos de células inmunocompetentes, así como para la secreción de citoquinas, con propiedades autocrinas, paracrinas y endocrinas, ejerciendo así una correcta defensa del huésped. Además, juega un papel en la síntesis de la hemoglobina y mioglobina, y actúa como antioxidante, ya que es un cofactor esencial de una gran variedad de enzimas, incluyendo citocromo C oxidasa y Cu, Zn-superóxido dismutasa (Prohaska, 1990).

Se ha demostrado en animales de experimentación la importancia del cobre para el buen desarrollo y funcionamiento del sistema inmunitario. Recientemente se ha observado en ratas adultas y en individuos sanos que la actividad *in vitro* de las células T se encuentra comprometida cuando existe un déficit de cobre, sugiriendo que una adecuada ingesta de este micronutriente aumentaría la resistencia a sufrir enfermedades infecciosas (Bonham y col., 2002). También se ha puesto de manifiesto que una ingesta inadecuada de cobre tiene consecuencias adversas en la inmunidad innata y adquirida. En este sentido, las células T parecen estar más afectadas que las células B, la capacidad oxidativa y la actividad microbicida de neutrófilos y macrófagos, así como la actividad citolítica de las células NK se encuentran deterioradas; la hipersensibilidad retardada, la producción de anticuerpos y la respuesta *in vitro* a mitógenos se encuentran también dañadas en estas condiciones (Prohaska y Failla, 1993).

Siendo componentes de crucial importancia en la dieta, los lípidos pueden influir también en la modulación del sistema inmunitario. La composición de ácidos grasos de las membranas de las células inmunocompetentes se modifica de acuerdo con la composición de ácidos grasos de la dieta. Así una composición de membrana de mayor o menor grado de insaturación afectará la fluidez, la permeabilidad y la actuación de proteínas receptoras. La organización de los lípidos de membrana en microdominios es importante para que se produzcan las cascadas de señalización que transmiten los mensajes al interior celular cuando un ligando se une a su receptor en la superficie de la membrana celular. La composición lipídica de la membrana puede influir en la organización de esos dominios y, por tanto, en la transmisión de ese tipo de señales (Yaqoob, 2003). Sin embargo, debido a las dificultades metodológicas en el estudio de la influencia de la grasa de la dieta en la respuesta inmune, es extremadamente difícil concluir sobre el papel de los distintos tipos de ácidos grasos en estas respuestas, y hacen falta muchos más estudios. En general, se considera que las grasas saturadas provocan una respuesta inmunitaria de mayor entidad que los ácidos grasos poliinsaturados, y dentro de éstos, los omega-3 serían inmunosupresores y tendrían efectos antiinflamatorios. Por ello, se considera que su empleo puede ser beneficioso en procesos inflamatorios y enfermedades autoinmunes (Calder, 2001). De forma breve, los ácidos grasos omega-3 dan lugar a la formación de prostaglandinas y leucotrienos de la serie 3 y 5 que se consideran mediadores de inflamación mucho menos activos que los de las series 2 y 4. Se ha demostrado en diversos estudios en animales y humanos que la suplementación dietética con ácidos grasos omega-3 provoca una disminución de la proliferación linfocitaria, la producción de citoquinas y la quimiotaxis de neutrófilos. Además, el grado de insaturación de los ácidos grasos de la dieta afecta a diversos factores involucrados en el riesgo aterogénico como son la composición de las lipoproteínas y su susceptibilidad a la oxidación, la expresión de moléculas de adhesión y la trombogénesis. Finalmente, el equilibrio omega-6/omega-3 en la dieta es muy importante, pues un déficit de ácido linoleico (ácido graso esencial de la serie omega-6) se asocia con un aumento de la incidencia de infecciones.



## CAMBIOS EN EL SISTEMA INMUNE DEBIDOS A LA MALNUTRICIÓN PROTEICO-ENERGÉTICA

A pesar de ser la alimentación uno de los pilares en los que se apoya la salud del individuo desde hace mucho tiempo, sin embargo no ha sido hasta la actualidad cuando se ha comenzado a estudiar cómo la ingesta dietética puede influir sobre el sistema de defensa del organismo y así influir sobre la incidencia y prevalencia de algunas enfermedades agudas y crónicas como el cáncer, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca o colitis ulcerosa. Son diversos los estudios que han destacado el impacto negativo de una situación de malnutrición sobre la morbilidad y mortalidad. La malnutrición influye negativamente en la función de los diversos sistemas del organismo, tales como el digestivo, el inmunitario o el nervioso, dando lugar a la aparición de patologías entre las que se pueden citar las anemias y los trastornos de la función cognitiva. Por otro lado, la aparición de enfermedades degenerativas, propias del envejecimiento, pueden ser a su vez causa de un estado nutricional deteriorado. Aunque no se debe olvidar, como ya se verá más adelante, que la complicación más común e inmediata de la malnutrición es la infección (Chandra, 1997).

Existe un círculo vicioso del que forman parte tanto la infección como la desnutrición. Sin embargo, a través de distintos estudios epidemiológicos se ha visto que algunas infecciones como pulmonía, diarrea bacteriana y vírica, sarampión y tuberculosis están más influidas negativamente por el estado nutricional del individuo que en el caso de otras infecciones, como es la encefalitis vírica o el tétanos.

La malnutrición tiene como consecuencia la disminución no sólo de la masa grasa sino también del compartimento muscular, con la consiguiente disminución de la fuerza física, cuyo efecto más inmediato es la reducción de la actividad física y el incremento del riesgo de complicaciones infecciosas, las cuales se agravan con situaciones de anorexia, apatía y pérdida de peso.

Además, no se debe olvidar que la malnutrición puede aparecer en todas las etapas de la vida. En las zonas con altas tasas de malnutrición se observa cómo los niños presentan un retraso en el crecimiento, aumentando el riesgo de morbilidad. La repercusión social más inmediata en estos casos es el

ingreso tardío en el colegio y, en consecuencia, no se alcanza un aprendizaje adecuado, siendo menos productivos estos individuos a largo plazo. Por otra parte, en la edad adulta se observa un aumento en la incidencia de enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición como la diabetes, enfermedades cardiovasculares e hipertensión. Los descendientes de estas personas malnutridas también tienen aumentada la probabilidad de presentar dichas características.

Actualmente está ampliamente aceptado que la malnutrición está asociada a alteraciones en el sistema inmunitario tanto de sus órganos centrales como de la respuesta inmune, especialmente de la inmunidad celular, pero también de la fagocitosis, producción de citoquinas, secreción y afinidad de anticuerpos y capacidad del sistema del complemento (Chandra, 2004).

### *Alteraciones morfológicas de los órganos inmunocompetentes*

La glándula tímica es el órgano linfoide central del sistema inmunitario, donde los timocitos sufren los procesos de maduración, tras los cuales se produce su migración a los órganos linfoides periféricos. Este proceso de diferenciación comprende una expresión secuencial de diversos marcadores de membrana y reordenaciones de los genes receptores de células T (TCR). Cuando se produce una malnutrición proteico-energética esta glándula disminuye de volumen, produciéndose un descenso en la maduración de los timocitos.

También se observan cambios histológicos en los nódulos linfáticos y en el bazo que presentan una peor definición de los centros germinales, con un menor número de células linfáticas y plasmáticas. El número de células de los tejidos linfoides de la mucosa de tracto gastrointestinal y respiratorio aparece también disminuido (Savino, 2004)

### *Alteraciones genotípicas y funcionales de los timocitos*

Como ya se dijo en el apartado anterior, la malnutrición produce una atrofia tímica, con una disminución en el compartimento linfoide. La principal característica fenotípica de los timocitos que

acompaña a una deficiencia en proteínas, minerales y vitaminas es la pérdida de células inmaduras CD4+CD8+. Concretamente se ha observado en diversos estudios en laboratorios que una deficiencia en Mg o Zn en ratas provoca, además de lo expuesto anteriormente, una apoptosis masiva de estas células en el órgano. De hecho, en necropsias de animales malnutridos se observa la severa atrofia del timo de la que estamos hablando y por medio de una ecografía, también se observa una atrofia del órgano *in vivo* en niños malnutridos.

No obstante, estas alteraciones podrían ser reversibles, proporcionando una dieta adecuada, como se ha demostrado a través de un estudio longitudinal realizado en niños malnutridos de Bolivia, tras ser sometidos a una intervención nutricional. El estudio consistió en medir el tamaño del timo semanalmente por medio de un escáner ultrasónico mediastinal. Al compararlos con los controles, el grupo de malnutridos presentaba una involución severa del timo y una proporción más alta de linfocitos T inmaduros en circulación. El estudio longitudinal de dos meses de duración mostró que los valores antropométricos normales se recuperaron después de un mes de rehabilitación dietética, mientras que la recuperación del área del timo requirió dos meses. De este trabajo se puede deducir que la evaluación del timo puede utilizarse como una herramienta interesante para el diagnóstico/pronóstico de la recuperación inmune en pacientes tratados de malnutrición (Chevalier y col, 1996).

#### *Alteraciones hormonales que afectan al control de la depleción de timocitos*

Está demostrado que el timo está influido por un control neuroendocrino, que a su vez puede estar alterado en distintos estados patológicos. De hecho, se ha observado en diversos trabajos realizados en ratones que los niveles de glucocorticoides circulantes se encuentran elevados en aquellos que tienen deficiencia proteica y esto se asocia con la depleción de timocitos (Savino y Dardenne, 2000).

#### *Alteraciones de la función endocrina del timo*

Se han observado niveles anormalmente bajos de timulina circulante en ratones con malnutrición

proteica (Chandra, 1997). Este mismo hecho ha sido confirmado posteriormente por otros autores al observarlo nuevamente tanto en ratas como en humanos con malnutrición proteica.

No se puede restringir la alteración hormonal a la hormona tímica; de hecho, se ha visto que otra hormona como es la timopoyetina también está disminuida en estas situaciones (McDade y col, 2001).

### **ALTERACIONES EN LA RESPUESTA INMUNE EN DISTINTAS ETAPAS DE LA VIDA**

Como ya se ha descrito anteriormente, son diversos los estudios que confirman las alteraciones producidas a nivel de la respuesta inmune en los individuos malnutridos. En este capítulo se van a presentar las alteraciones inmunológicas más comunes, teniendo en cuenta la edad del individuo, y también se hará referencia a algunas condiciones físicas y patológicas caracterizadas por estados de malnutrición.

#### *Alteraciones en la respuesta inmune en edades tempranas*

Los niños con bajo peso gestacional, además de presentar atrofia en el timo, como ya se ha comentado anteriormente, también muestran un deterioro a largo plazo de la inmunidad celular. Por otra parte, se ha visto a través de distintos estudios que los niños que nacen con un peso inferior al normal presentan una reducción del número de linfocitos T y de su respuesta a mitógenos. El test cutáneo de hipersensibilidad retardada también se encuentra deteriorado en estos casos.

La mayor diferencia entre los niños de bajo peso gestacional y los niños nacidos con bajo peso es la recuperación inmunológica, recuperándose estos últimos más tempranamente que los primeros. De hecho, los niños de bajo peso gestacional continúan mostrando un deterioro de la respuesta inmune celular durante varios meses o incluso durante años. Este resultado es especialmente relevante en los niños cuya relación peso-altura está por debajo del 80% de la normalidad. Un efecto de este sistema de defensa desfavorecido se observa en la alta incidencia de algunas enfermedades infecciosas del tracto respiratorio en estos niños. Por otra parte, se obser-

va una función fagocítica deteriorada en los niños nacidos con bajo peso.

Además, los niños que han nacido antes de tiempo presentan una hipoinmunoglobulinemia, ya que la IgG que deberían haber adquirido de la madre durante todo el periodo gestacional no ha completado su ciclo; sin embargo, se observa una recuperación de los niveles de la proteína entre los tres y cinco meses de vida.

En condiciones normales, los cuatro subtipos de IgG se pueden detectar en suero fetal a las 16 semanas de gestación, en su mayor parte, IgG1. En los niños de bajo peso gestacional que nacen con bajo peso, los niveles de IgG1 en sangre se encuentran por debajo de la media de otros grupos (Chandra, 2004).

#### *Alteraciones en la respuesta inmune en edad media y avanzada*

Está demostrado que con la edad, en muchos casos el sistema inmune pierde capacidad para

proporcionar la defensa adecuada contra microorganismos, células malignas y otros agentes “extraños”. De hecho, se ha demostrado que el proceso de envejecimiento está asociado con un aumento de radicales libres y en consecuencia con una reducción de la respuesta inmune (De la Fuente, 2002). Los cambios que tienen lugar en el sistema inmunitario vienen dados por una disminución de la respuesta a los tests cutáneos de hipersensibilidad retardada, de la producción de IL-2, de la respuesta de linfocitos a mitógenos y antígenos y de la tasa de conversión sérica y de la titulación de anticuerpos después de la vacunación. También se reduce la capacidad de las células inmunocompetentes para la proliferación clonal y la generación de células B y T. Además se observa un descenso agudo en la actividad de la timulina y una reducción de IgA en suero, encontrándose incluso disminuida la respuesta primaria de los anticuerpos.

En el envejecimiento la linfopenia y la anergia se dan con mucha frecuencia. El número de linfocitos T circulantes está ligeramente disminuido, aunque

Tabla II

#### **Alteraciones inmunológicas en distintas situaciones fisiológicas y patológicas asociadas a estados de malnutrición**

<b>Situaciones patológicas y fisiológicas</b>	<b>Algunos efectos sobre la inmunidad</b>	<b>Consejo nutricional</b>
Obesidad	Inmunosupresión, ↑ frecuencia de las infecciones, respuesta a los anticuerpos disminuida	Pérdida de peso racional y estabilización de peso
Desórdenes alimentarios	Leucopenia, linfocitosis relativa, □ respuesta al test de hipersensibilidad retardada, patrón alterado de la secreción de citoquinas	Rehabilitación nutricional Educación nutricional y corrección de los hábitos dietéticos
Bajo peso asociado a práctica deportiva	Leucopenia, linfopenia, □ respuesta al test de hipersensibilidad retardada, patrón alterado de la secreción de citoquinas	Rehabilitación nutricional Educación nutricional y corrección de los hábitos dietéticos
Alergias alimentarias	Respuesta inmunológica elevada de los mecanismos del asma, eczema atópico y otras manifestaciones alérgicas	Evitar estrictamente la comidas alérgicas. Prevención con alimentación al pecho, fórmulas hidrolizadas y retraso en la introducción de alimentos alérgicos
Desórdenes gastrointestinales	Manifestaciones secundarias a la deficiencia de nutrientes. Fallo en los mecanismos de defensas (protección alterada mediada por IgA) Daño de la respuesta homeostática por respuesta inflamatoria epitelial	Administración de probióticos con los cultivos adecuados de bacterias

el número de células CD8+ puede encontrarse en valores normales, disminuidos o aumentados.

La capacidad migratoria (quimiotáctica) de los leucocitos polimorfonucleares está reducida en las personas mayores. Asimismo, existe una reducción parcial en la magnitud de la combustión respiratoria asociada con la fagocitosis, además de un deterioro en la lisis de candida (Chandra, 2004). Por otra parte, aquellas funciones que están más relacionadas con el estrés, como la adherencia, producción de radicales libres y citoquinas, se incrementa con la edad (Víctor y De La Fuente, 2002).

Como resumen, se podría decir que el resultado clínico del daño sobre el sistema inmunitario tiene como consecuencia un aumento de la incidencia de infecciones comunes que afectan al tracto respiratorio superior e inferior y al tracto urinario y genital en estos individuos.

### *Alteraciones inmunológicas en distintas patologías y situaciones fisiológicas especiales que se desarrollan con un mal estado nutricional*

Por otra parte, además de la edad existen otras situaciones fisiológicas como el estrés producido por un deporte excesivo y algunas situaciones patológicas como las alergias alimentarias, obesidad, trastornos del comportamientos alimentario y trastornos gastrointestinales, entre otras, que producen alteraciones en el sistema inmunitario como consecuencia del deteriorado estado nutricional que acompaña al individuo en estas circunstancias. Un resumen de estas características lo hemos visto en la tabla II.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bhaskaram P. Micronutrient malnutrition, infection, and immunity: an overview. *Nutr Rev* 2002; 60:S40-S45
- Bonham M, O'Connor JM, Hannigan BM, Strain JJ. The immune system as a physiological indicator of marginal copper status? *Br J Nutr*. 2002; 87:393-403.
- Bryan CF, Stone MJ. The immunoregulatory properties of iron. En: Cunningham-Rundles S, ed. *Nutrient modulation of the immune response*. New York: Marcel Dekker, 1993:105-126.
- Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods? *Br J Nutr* 2002; 88:S165-S177.
- Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids*. 2001; 36:1007-1024.
- Chandra RK. Nutrición y sistema inmune desde la infancia hasta la edad avanzada. En: Marcos A, ed. *Actualización en Nutrición, Inmunidad e Infección*. Panamericana, Madrid, 2004; 1-9.
- Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:S460-S463.
- Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte G, Parent G, Jambon B. Immuno-nutritional recovery of children with severe desnutrition. *Sante* 1996; 6:201-208.
- Chew BP, Park JS. Carotenoid action on the immune response. *Nutr*. 2004 Jan; 134(1):S257-S261.
- Dardenne M. Zinc and immune function. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56:S20-S23.
- De la Fuente M. Effects of antioxidants on immune system ageing. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56:S5-S8.
- Failla ML. Trace elements and host defense: recent advances and continuing challenges. *J Nutr* 2003; 133:S1443-S1447.
- Ferguson A, Griffin GE. Nutrition and the immune system. En: Garrow JS, James WPT, Ralph A, ed. *Human Nutrition and Dietetics*. 10th ed. London: Churchill Livingstone; 2000; 747-764.
- Gimble RF. Effect of antioxidative vitamins on immune function with clinical applications. *Int J Vit Nutr Res* 1997; 67:312-320.
- Gross RL, Newberne PM. Role of nutrition in immunologic function. *Physiol Rev* 1980; 60:188-302.
- Hannigan BM. Immunity. Physiological aspects. En: Sadler MJ, Strain JJ, Caballero B, ed. *Encyclopedia of Human Nutrition*. Vol 2. San Diego, CA: Academic Press; 1999; 1074-1081.
- Kowdley KV, Meydani SN, Cornwall SC, et al. Reversal of depressed T-lymphocyte function with repletion of vitamin E deficiency. *Gastroenterology* 1992; 102:1-4.
- Marcos A, Nova E, Montero A. Changes in the immune system are conditioned by nutrition. *Eur J Clin Nutr*, 2003; 57(1):S66-S69.
- McDade TW, Beck MA, Kuzawa CW, Adais LS. Prenatal undernutrition and postnatal growth are associated with adolescent thymic function. *J Nutr* 2001; 131:1225-1231.
- Meydani M. Effect of functional food ingredients: vitamin E modulation of cardiovascular diseases and immune status in the elderly. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71:S1665-S1668.
- Meydani SN, Beharka AA. Recent developments in vitamin E and immune response. *Nutr Rev* 1998; 56:S49-S58.
- Peters EM. Vitamin C, neutrophil functions, and upper respiratory tract infection risk in distance runners: the missing link. *Exerc Immunol Rev* 1997; 3:32-52.
- Prasad AS. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis*. 2000; 182:S62-S68.
- Prasad AS. Zinc and immunity. *Mol Cell Biochem*. 1998; 188:63-69.
- Prohaska JR, Failla ML. Cooper and immunity. En: Klurfeld DM (ed) *Nutrition and Immunology, Human Nutrition: A Comprehensive Treatise*, vol 8. New York: Plenum Press, 1993:309-328.
- Prohaska JR. Biochemical changes in copper deficiency. *J Nutr Biochem* 1990; 1:452-461.
- Savino W. La glándula del timo: tejido Diana en situaciones de malnutrición. En: Marcos A, ed. *Actualización en Nutrición, Inmunidad e Infección*. Panamericana, Madrid, 2004; 9-17.
- Savino W, Dardenne M. Neuroendocrine control of thymus physiology. *Endocrine Rev* 2000; 21:412-443.

Scrimshaw NS, SanGiovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:S464-S477.

Solomons NW. Mild human zinc deficiency produces an imbalance between cell-mediated and humoral immunity. *Nutr Rev* 1998; 56:27-28.

Victor VM, De la Fuente M. N-acetylcysteine improves in vitro the function of macrophages from mice with endotoxin induced oxidative stress. *Free Rad Res* 2002; 36:33-45.

Yaqoob P. Fatty acids as gatekeepers of immune cell regulation. *Trends in Immunology* 2003; 24:639-645.