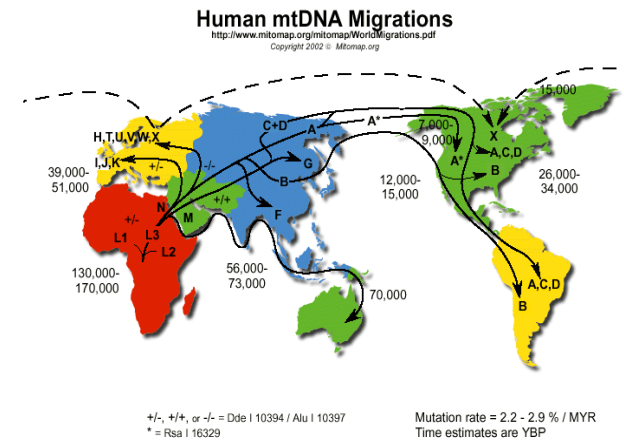
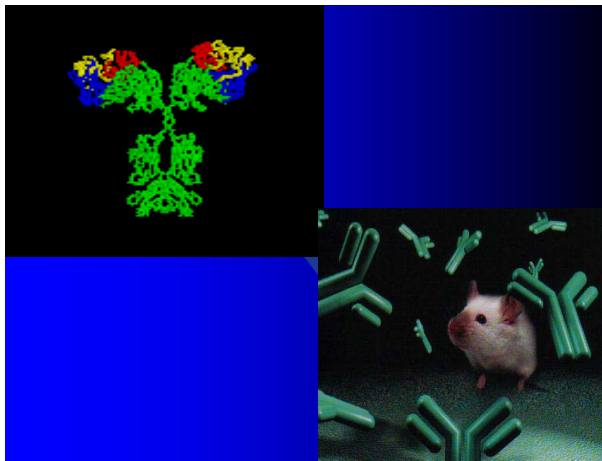


Higienización, Respuesta Inmune y Probióticos

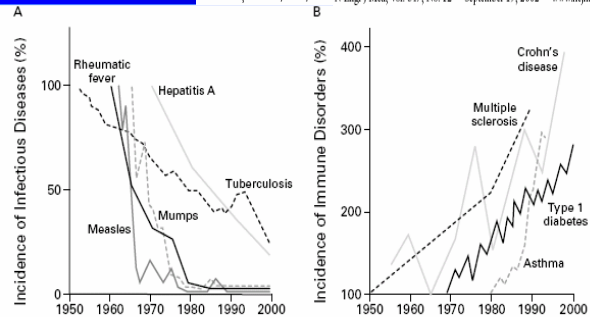
2005

Dr. Oscar Venegas R
Médico Inmunólogo
Dpto. Pediatría
Fac. de Medicina
Univ. de Concepción



Cambios epidemiológicos del siglo XX

JEAN-FRANÇOIS BACH, M.D., D.Sc. N Engl J Med, Vol. 347, No. 12 · September 19, 2002 · www.nejm.org



Infecciones

Atopia-Autoinmunidad

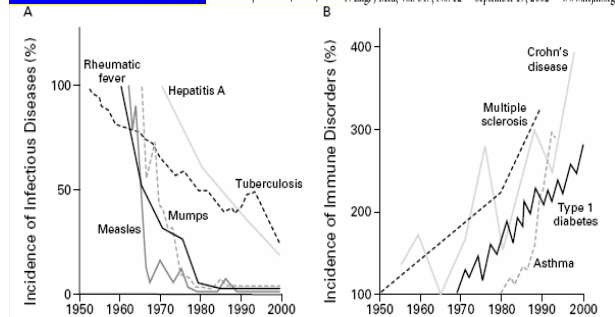
Impactos positivos relevantes en la salud humana siglo XX (esperanza de vida al nacer)

OMS 2000

- Beber agua limpia
- Tratar las diarreas agudas con Sol.Rehidr.Oral
- Aplicación de inmunizaciones (PAI)
- Acceso de las mujeres a la educación formal

Cambios epidemiológicos del siglo XX

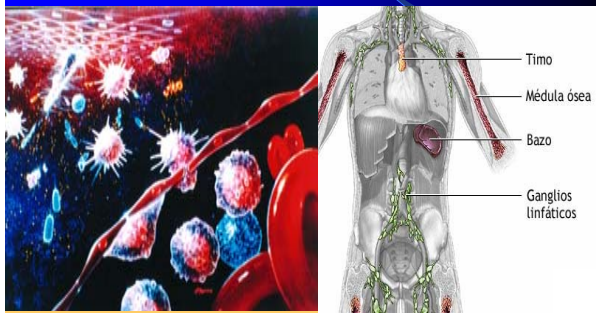
JEAN-FRANÇOIS BACH, M.D., D.Sc. N Engl J Med, Vol. 347, No. 12 · September 19, 2002 · www.nejm.org



Infecciones

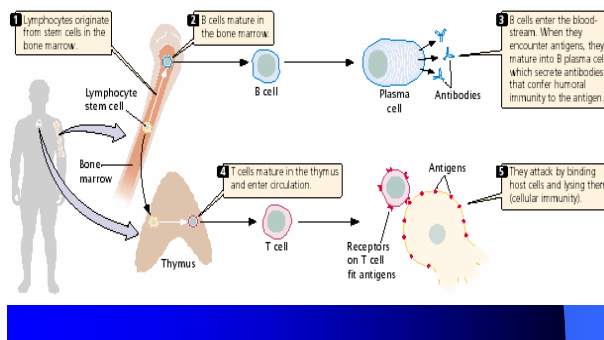
Atopia-Autoinmunidad

¿QUÉ ES EL SISTEMA INMUNE?



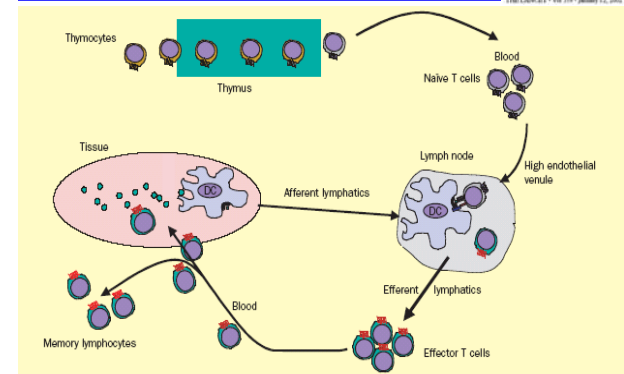
Sistema Inmune: ontogénesis y funcionalidad

Advanced Topics in Genetics: Developmental Genetics, Immunogenetics, and Cancer Genetics 2008

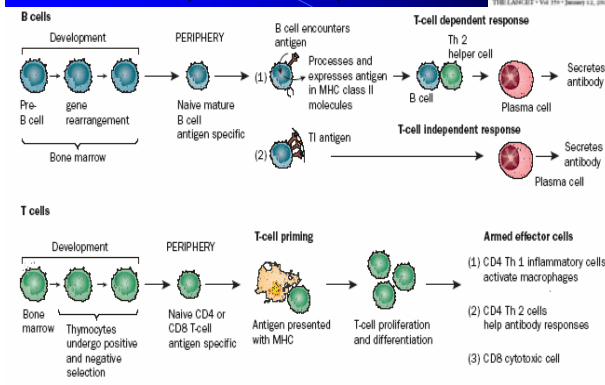


Linfocitos: maduración y diferenciación funcional (histodinámica)

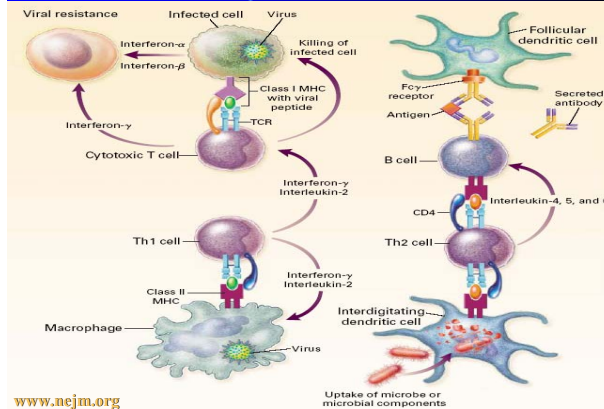
TRILLER, J. - The 1990s - January 12, 2002



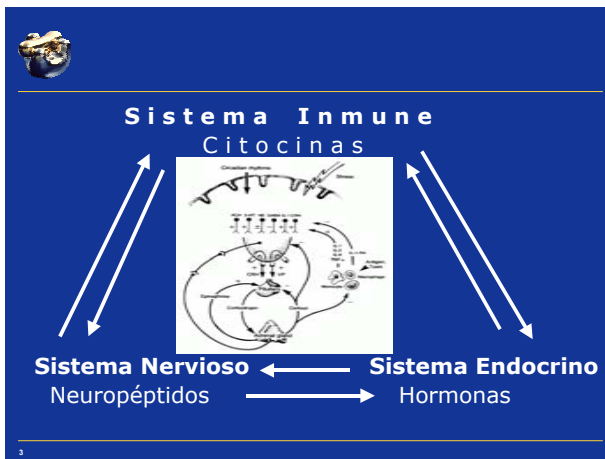
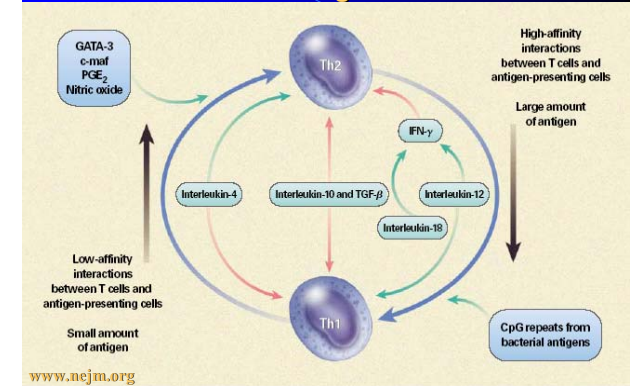
ONTOGÉNESIS LINFOIDE B / T (citodinamia)



Respuesta inmune celular – humoral específica:



Fenotipos linfoides Th1/Th2, factores reguladores



SISTEMA INMUNE

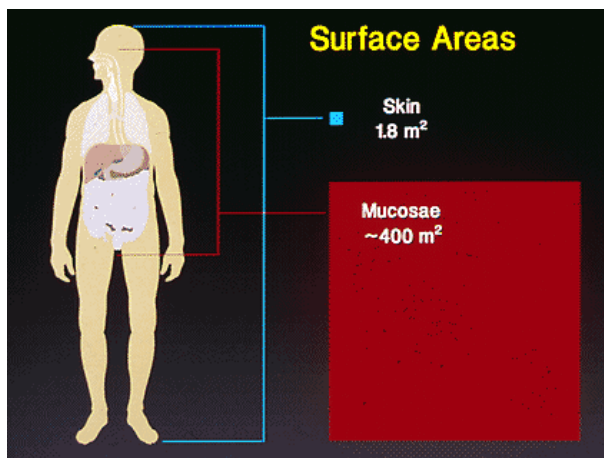
Careciendo de un órgano en la economía corporal que permita definirlo en tal sentido, pues, está compuesto básicamente de un complejo sistema celular y sustancias solubles con una amplia distribución y activa movilización. Es posible intentar definirlo en el contexto de su morfofuncionalidad, como un sistema homeostático, que brinda la capacidad de diferenciar lo propio de lo no propio, en cuanto a estructuras moleculares de cierta complejidad (secundarias y terciarias), las que son reflejo de la información genética de cada individuo en estrecha relación e influenciada por el Sistema Nervioso y Endocrino; conexión claramente establecida, por medio de la identificación de los diversos receptores, compartidos en los tres sistemas, para los mediadores solubles (citocinas, neuropéptidos y hormonas), generados en las células que les componen.

CARACTERÍSTICAS DE LA RESPUESTA INMUNE

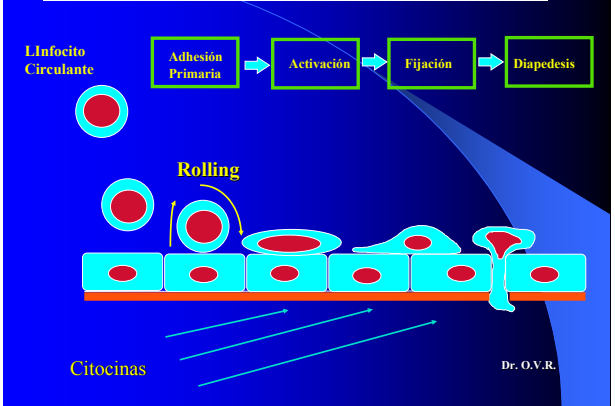
- Diversidad (Repertorio)
- Especificidad (Conformacional)
- Memoria (Respuestas mejorables)
- Redundante (Causas → Efecto)
- Pleitrópica (Causa → Efectos)
- Autoregulación (Redes de mensajeros)
- Influenciable (Modulación ambiental)

INTERFASE HUESPED - AMBIENTE

- **SISTEMA INMUNE CUTANEO**
1.5 - 2 m²
- **SISTEMA INMUNE DE MUCOSAS**
400 - 500 m²



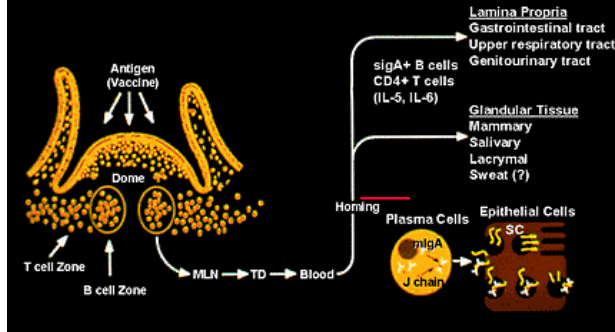
MIGRACION TISULAR DE LINFOCITOS, "HOMING"



The Common Mucosal Immune System

Inductive Sites (GALT)

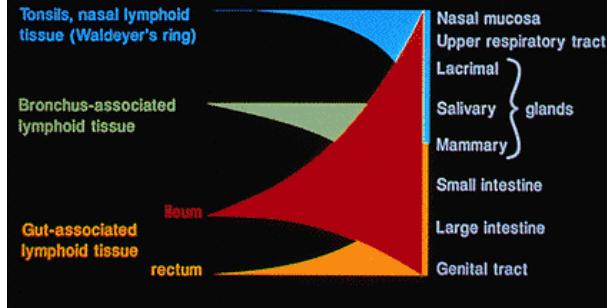
Effector Sites



Subcompartmentalization in the Common Mucosal Immune System

Inductive Sites

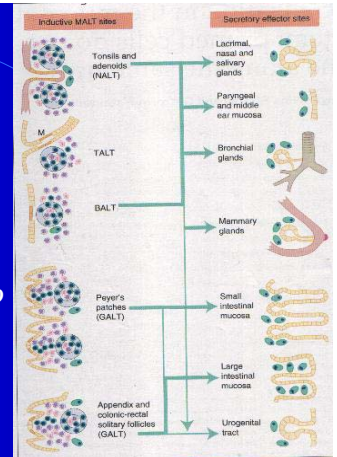
Effector Sites



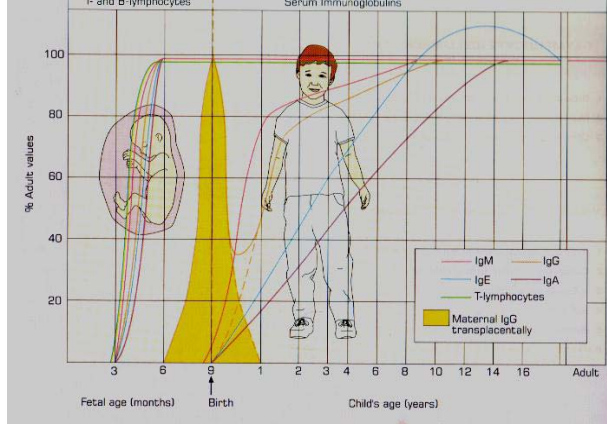
SISTEMA INMUNE DE MUCOSAS

Interfase morfofuncional huésped ambiente:
aprox. 400 m²

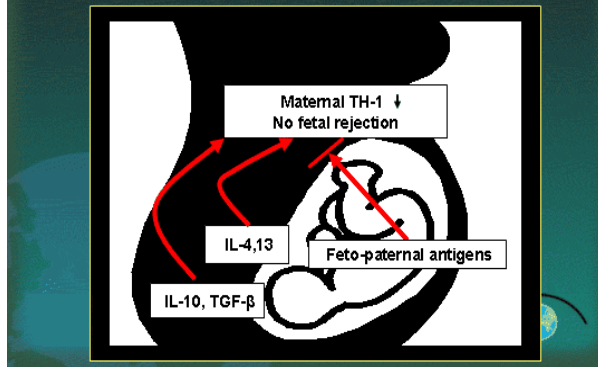
Brandtzaeg et al.
Imm. Today (20);267-277: 1999



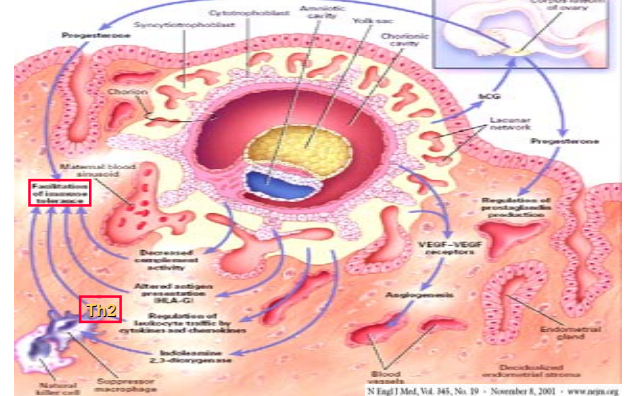
Maduración inmune:



Materno-Placento-Fetal Interactions



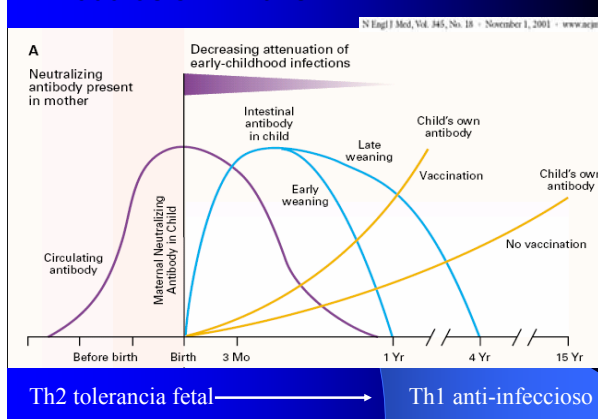
Vivíparos: fenotipo inmune Th2 modulador de tolerancia materna



Vivíparos: fenotipo inmune Th2 modulador de tolerancia materna

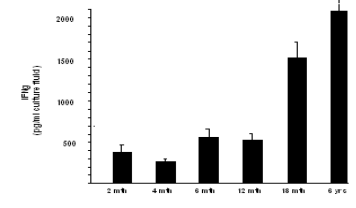


Maduración inmune:

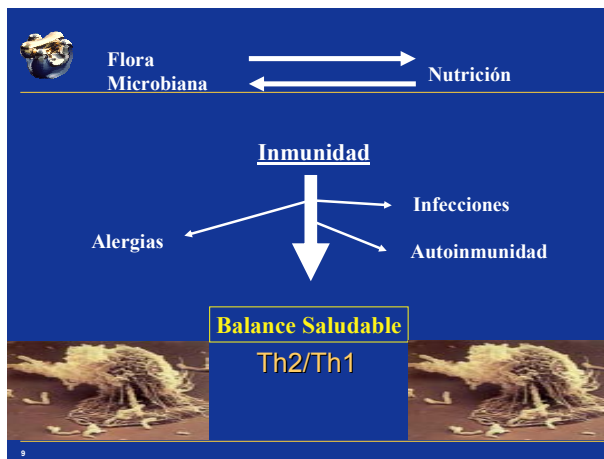


Fenotipo Th2 fetal → Th1 postnatal

Postnatal maturation of Th1 function

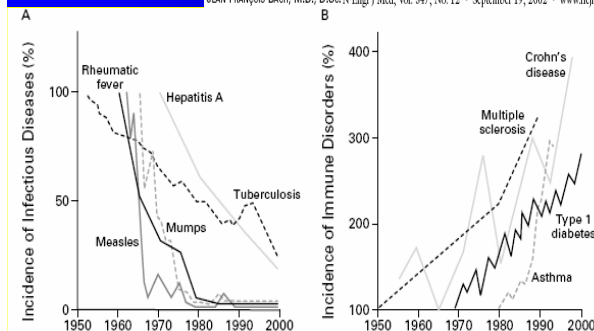


Inmunidad anti-infecciosa



Cambios epidemiológicos del siglo XX

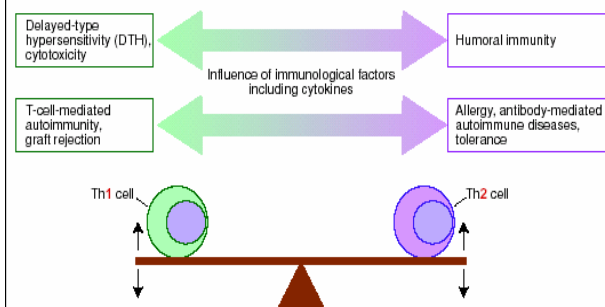
JEAN-FRANÇOIS BACH, M.D., D.Sc. N Engl J Med, Vol. 347, No. 12 · September 19, 2002 · www.nejm.org



Infecciones

Atopia-Autoinmunidad

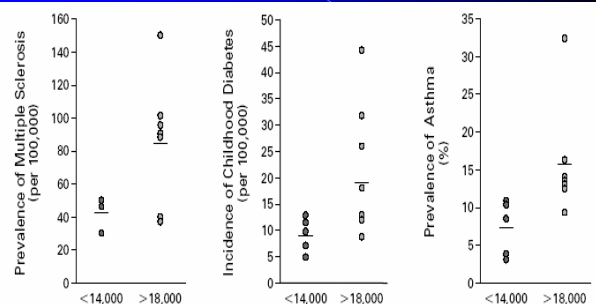
Balance Th1 / Th2



A model to illustrate the complex balance between T helper 1 (Th1) and Th2 cells

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2000 Cambridge University Press

Producto nacional bruto: atopia y autoinmunidad (12 países europeos)



Gross National Product per Capita (\$)

JEAN-FRANÇOIS BACH, M.D., D.Sc. N Engl J Med, Vol. 347, No. 12 · September 19, 2002 · www.nejm.org

AUTOINMUNIDAD

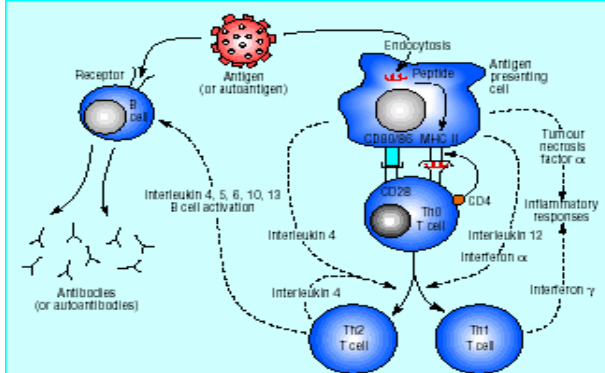
Tolerancia Tisular → Fisiológico

Fenómenos Activos

Intolerancia Tisular → Patológico

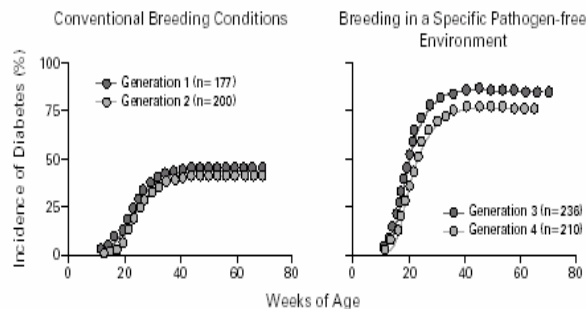
“Inmunodeficiencia de la Regulación”

Patogénesis Autoinmune



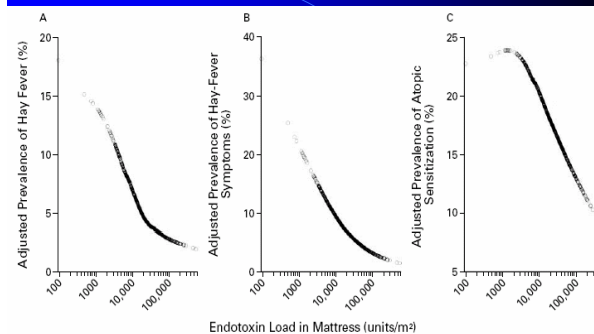
Mackay Ian BMJ 2000; vol 321: 93-96

Efecto de las infecciones en la incidencia de Diabetes, en ratones no obesos



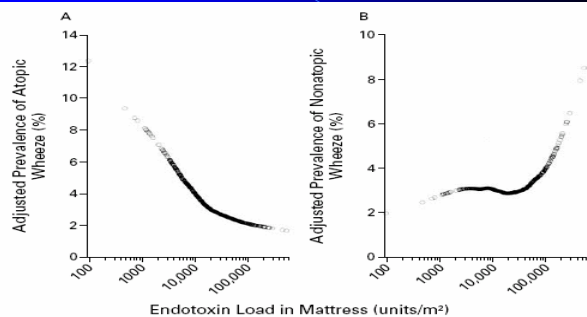
76. Like AA, Guberski DL, Butler L. Influence of environmental viral agents on frequency and tempo of diabetes mellitus in BB/WK rats. Diabetes 1991;40:259-62.

Exposición ambiental a endotoxina y su relación con atopia respiratoria en escolares



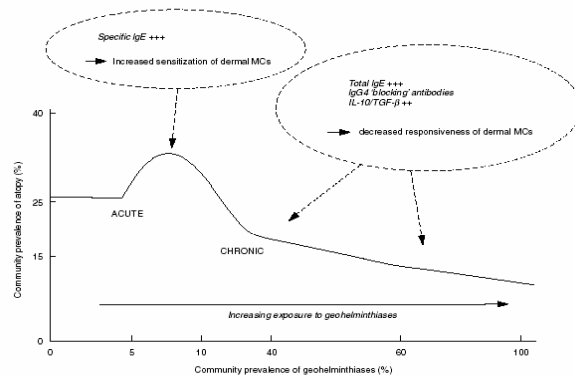
Braun, Riedler et al N Engl J Med. Vol 347 N°12 sept 19 2002

Exposición ambiental a endotoxina y su relación con atopía respiratoria en escolares



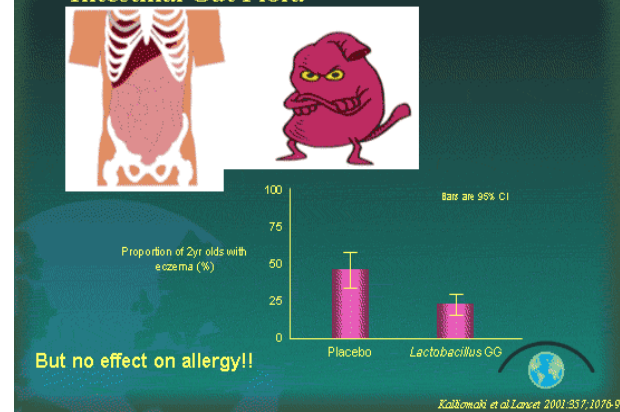
Braun, Riedler et al N Engl J Med. Vol 347. Nº12 sept 19 2002

¿Pueden las infecciones intestinales por helmintos (geo-helminths) afectar el desarrollo y expresión de asma y enfermedades alérgicas ?



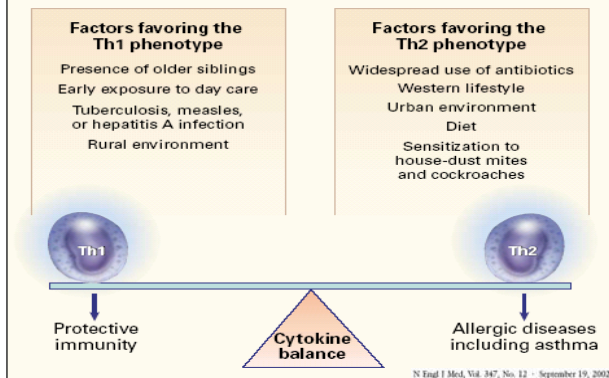
P.I. Cooper Clin Exp Immunol 2002; 128:398-404

Intestinal Gut Flora



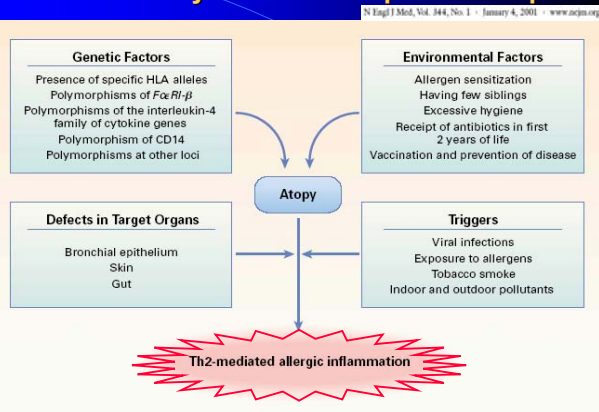
Kalliomäki et al Lancet 2001;357:1076-9

Higienización y Respuesta Inmune



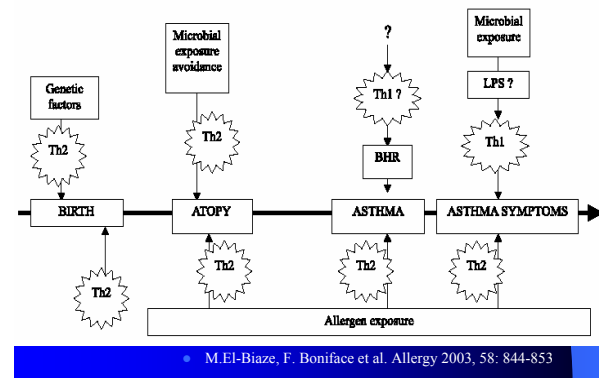
N Engl J Med, Vol. 347, No. 12 - September 19, 2002

Factores influyentes en la expresión atópica



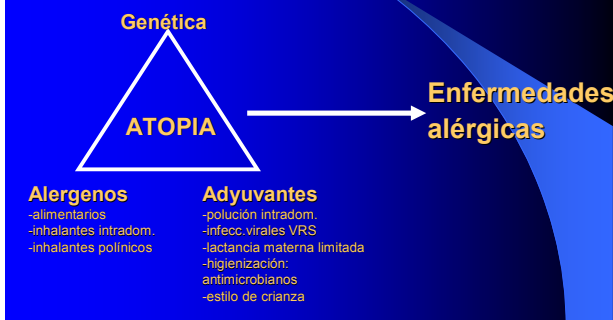
N Engl J Med, Vol. 344, No. 1 - January 4, 2001 - www.nejm.org

Higienización – Atopia y Asma



M. El-Blaze, F. Boniface et al. Allergy 2003; 58: 844-853

¿Por qué no hay más alergias?



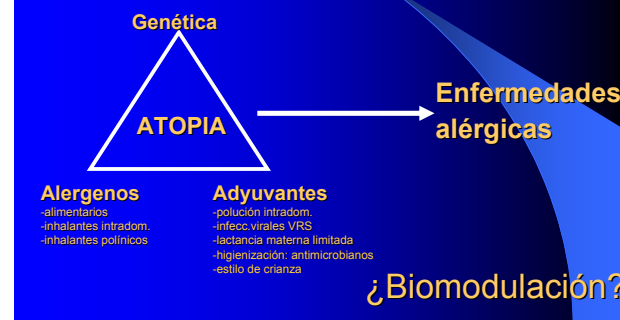
Year	Finding (ref.)
1989	Family size and atopy inversely related (45)
1994	Exposure to Mycobacterium may provide protection against atopy (144)
1995	The overall microbial stimulation especially by the gut flora important to the normal maturation of the immune system (47)
1996	Exposure to measles (55), hepatitis A (60) and <i>M. tuberculosis</i> (61) may confer protection against atopic disease
1997	Commensal bacteria may have a role in the development of atopy (102)
1999	Growing up on a farm may confer protection against atopy (114)
	Exposure to pets (cats and dogs) in early life may confer protection against atopy (123)
2000	Exposure to LPS in home dust may confer protection against atopy (93)
	Exposure to helminths may confer protection against the expression of atopic disease (134)
2001	Helminths and regulatory T cells may be involved in the protection against atopic disease (54, 128)
2002	Regulatory T cells can prevent airway inflammation (140, 145)
	Toll-like receptors may be involved in the protection against atopic disease (146)

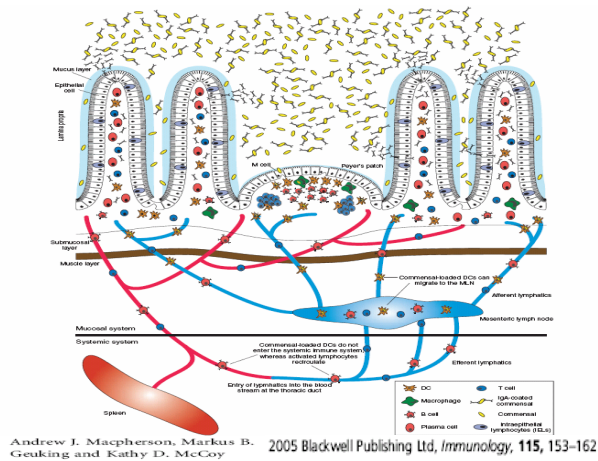
Primeros planteamientos:
Infecciones infantiles comunes
Paradigma Th1/Th2

Hipótesis de la Higiene actual:
Infecciones oro-fecales, helmintos
exposición a LPS y mascotas,
infancia rural, composición flora
microbiota, ecología microbiana
Linf. T reguladores, Toll-like recept.

Milestones in the evolution of the hygiene hypothesis from 1989 to 2003.

¿Por qué no hay más alergias?





Natural Immunomodulation

- Avoidance of allergen
- Avoidance of Th-2 biasing agents
- Exposure to high dose allergen
- Exposure to allergen with innate immune system stimuli
- Use of probiotics

World Allergy Organization



AAAI ALLERGY AND ASTHMA CONNECTION — from the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology

Hipótesis de la Higiene

According to one study, children who grow up on farms, where they were exposed to more dirt and animals, were 40% less likely to have developed asthma by their teenage years.

The presence of older siblings at home and the attendance of daycare centers during the first 6 months of life may protect against the development of asthma.

Asthma Magazine www.aaaai.org
2002 - 2004

