

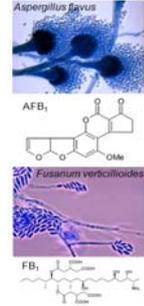
Participación del Receptor de Aril Hidrocarburos en la diferenciación de células T reguladoras (Treg) inducida por aflatoxina B₁ individual y combinada con fumonisina B₁

Mary, Verónica S.^{1,2}; Rodriguez, María G.^{1,2}; Velez, Pilar A.^{1,2}; Rubinstein, Héctor R.²; Theumer, Martín G.^{1,2}

¹Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI). ²Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Bioquímica Clínica. Laboratorio de Microbiología de los Alimentos. Haya de la Torre y Medina Allende, sin número, Ciudad Universitaria, Córdoba Capital (CP: 5000), Córdoba, Argentina. vmary@unc.edu.ar

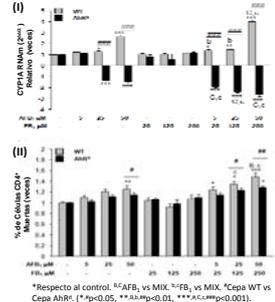


Introducción

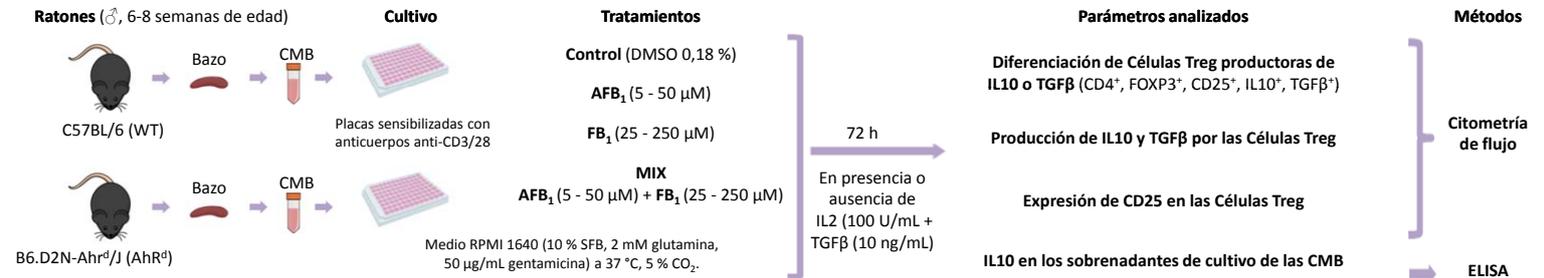


La aflatoxina B₁ (AFB₁) y la fumonisina B₁ (FB₁) son sintetizadas por algunas especies de *Aspergillus* y *Fusarium*, respectivamente. La co-contaminación natural con ambas micotoxinas en los cereales es frecuente, y se ha asociado con una alta incidencia de carcinoma hepatocelular humano. Sin embargo, poco se conoce acerca de los mecanismos y efectos inducidos por mezclas de ambas toxinas. La toxicidad de AFB₁ está estrechamente relacionada con su biotransformación a través del citocromo P450 (CYP) 1A, el cual es inducido por la activación del receptor de aril hidrocarburos (AhR). En estudios previos demostramos que AFB₁ sola y combinada con FB₁, inducen la activación de AhR en células mononucleares de bazo (CMB) de ratones (I), y esto se correlacionó con un incremento en la toxicidad de las células CD4⁺ (II). AhR modula la respuesta inmune, ya que regula la diferenciación de células T vírgenes a Th1 o células T reguladoras Treg o tipo 1 (Tr1), según el tipo de ligando y la interacción con diferentes vías de señalización. Los linfocitos T reguladores intervienen en el control de la inmunotolerancia y la inmunovigilancia tumoral, por lo que la activación de AhR inducida por AFB₁ y FB₁, individual y combinada, podría contribuir a sus efectos inmunotóxicos e inmunosupresores, favoreciendo la hepatocarcinogénesis.

Objetivo: Estudiar los efectos inmunomoduladores inducidos por AFB₁ y FB₁, individuales y combinadas, sobre la diferenciación de las células Treg, y la posible contribución de la activación del receptor AhR.

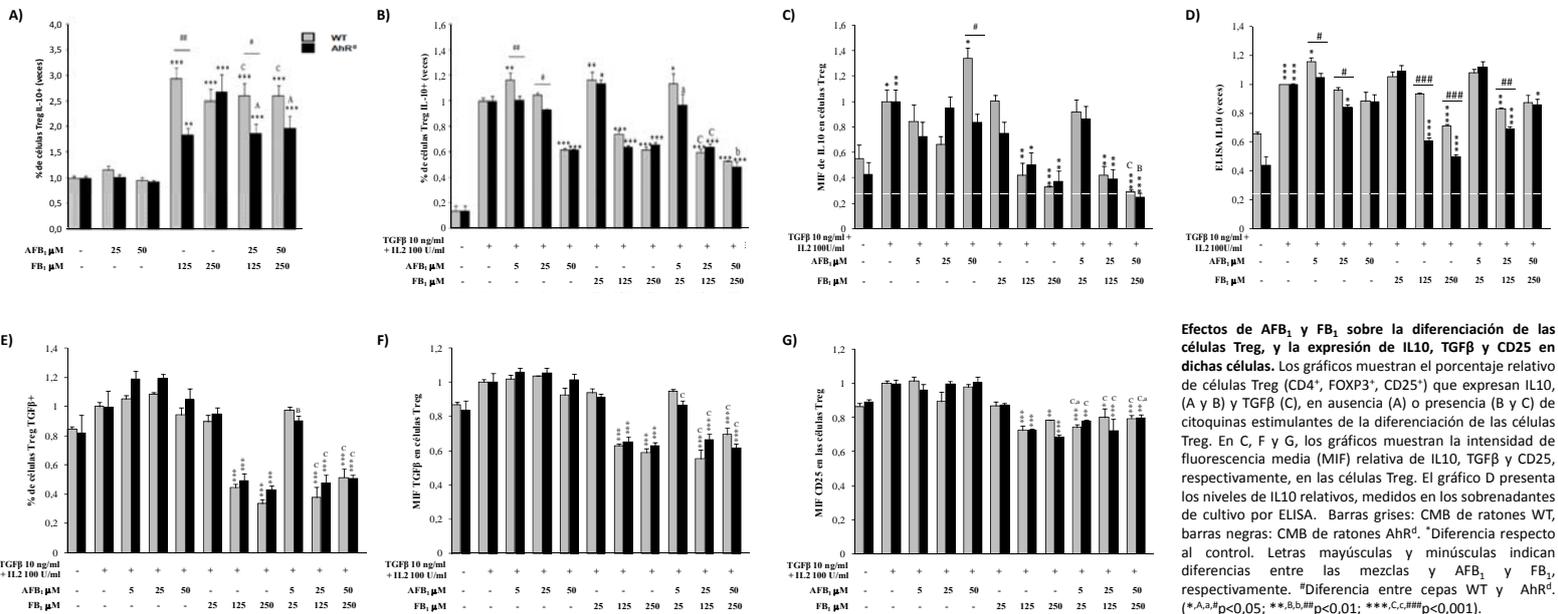


Materiales y Métodos



Las CMB se obtuvieron de ratones C57BL/6 (*wild type*, WT) y B6.D2N-Ahr^d/J (Ahr^d: *background* C57BL/6, que porta una variante AhR mutante con baja afinidad por sus ligandos). El análisis estadístico fue realizado con ANOVA y las prueba *post-hoc* de comparaciones múltiples con Bonferroni ($p < 0,05$).

Resultados



Conclusiones:

AFB₁ en baja dosis estimuló la diferenciación de las células Treg productoras de IL10 y la secreción de esta citoquina, solo en condiciones que estimulan el desarrollo de dichas células (TGFβ + IL2), y de manera dependiente a AhR. Similarmente, concentraciones bajas de FB₁, y su mezcla con AFB₁, aumentaron el porcentaje de células Treg productoras de IL10, pero de manera independiente a AhR. Mientras que ninguno de los tratamientos mencionados anteriormente modificó la diferenciación de las células Treg productoras de TGFβ. Por otra parte, las dosis intermedias y altas de FB₁, sola y sus mezclas con AFB₁, afectaron o estimularon la diferenciación de las células Treg productoras de IL10 o TGFβ, en presencia o ausencia de TGFβ + IL2, respectivamente, en las CMB de ambas cepas de ratones. De manera similar, las concentraciones intermedias y altas de FB₁ individual y sus combinaciones con AFB₁, afectaron la expresión de CD25 en las células Treg expuestas a condiciones estimulantes de su diferenciación. Por lo tanto, AhR está involucrado en la inmunosupresión causada por dosis bajas de AFB₁, pero no está implicado en los efectos tóxicos sobre las células Treg provocados por dosis altas de esta micotoxina, ni en los efectos inmunomoduladores sobre la diferenciación de dichas células, inducidos por FB₁ sola y combinada con AFB₁.