Inmunotoxicidad asociada al consumo de alimentos contaminados con aflatoxina B1 y fumonisina B1: Participación del receptor de aril hidrocarburos

Mary VS (1, 2), Velez PA (1, 2), Álvarez Ugalde C (2), Rubinstein HR (2), Theumer MG (1, 2)

(1) Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI). Haya de la Torre y Medina Allende, sin número, Ciudad Universitaria, Córdoba Capital, Córdoba, Argentina.

(2) Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Bioquímica Clínica. Haya de la Torre y Medina Allende, sin número, Ciudad Universitaria, Córdoba Capital, Córdoba, Argentina.

vmary@unc.edu.ar

Entre las micotoxinas más importantes como contaminantes de cereales y piensos, se encuentran aflatoxina B1 (AFB1) y fumonisina B1 (FB1), y la co-exposición natural a ambas es frecuente en el mundo. La toxicidad de AFB1 está relacionada a su metabolización por el citocromo P4501A, que es inducido por la activación del receptor de arilhidrocarburos (Ahr), el cual es capaz de modular el sistema inmune, regulando la diferenciación de las células T a células pro-inflamatorias Th17, las cuales son esenciales para mantener la integridad de la mucosa gastrointestinal, y combatir infecciones intestinales. En estudios previos demostramos que AFB1sola y combinada con FB1, inducen la activación de Ahr en células mononucleares de bazo (CMB) de ratones y ratas. El objetivo del presente trabajo fue investigar sus efectos inmunotóxicos sobre la diferenciación de las célulasTh17, y la posible participación del receptor Ahr. Se utilizaron CMB de ratones machos de las cepas C57BL/6 (*wild type, WT*) y B6.D2N-Ahrd/J (*background* C57BL/6, homocigota para el alelo Ahrd, el cual expresa un Ahr con baja afinidad por sus ligandos). Las CMB fueron cultivadas en placas sensibilizadas con anticuerpos anti-CD3/CD28 en medio RPMI (SFB 15%), incubadas en presencia o ausencia de TGFβ 2,5 ng/mL + IL6 30 ng/mL, estimulantes de la diferenciación de células Th17, y expuestas a AFB1 (0, 5, 25 y 50 μM), FB1 (0, 25, 125 y 250 μM) y mezclas de ambas toxinas, durante 72h. Se determinaron el porcentaje de células Th17 (CD4+/RORγt+/IL17+) y la expresión de RORγt e IL17 (citometría de flujo), y el nivel de IL17 en los sobrenadantes de cultivo de las CMB por ELISA. La AFB1 (5 μM) indujo la expresión de IL17 y del factor de transcripción RORγt en las células Th17 de la cepa WT, mientras que AFB1 50 μM disminuyó el porcentaje de células Th17 y la secreción de IL17, de manera dependiente a Ahr. Por otro lado, FB1(125 y 250 μM) redujo la diferenciación de las células Th17 y su expresión de IL17 y RORγt, así como también, la secreción de IL17, en los cultivos provenientes de ambas cepas de ratones. Asimismo, las mezclas de concentraciones altas e intermedias de AFB1-FB1 produjeron efectos similares a FB1 individual, pero las alteraciones en el porcentaje de células Th17 y la producción de IL17, inducidas por las mezclas, ocurrieron principalmente en los cultivos provenientes de la cepa WT. En conclusión, el consumo de alimentos contaminados con estas micotoxinas puede afectar el sistema inmune, mediante un efecto inmunotóxico sobre la respuesta inmune Th17, capaz de incrementar la susceptibilidad a las infecciones intestinales, ya que, si bien concentraciones bajas de AFB1 pueden incrementar la funcionalidad de las células pro-inflamatorias Th17, niveles altos de AFB1, en forma individual o combinada con FB1, alteran la diferenciación y funcionalidad de dichas células, en ambos casos por mecanismos dependientes de Ahr, mientras que este receptor, no participa en los mecanismos inmunotóxicos inducidos por FB1 individual.

Este trabajo fue financiado por MinCyT-Córdoba (PE 2019,GRFT 2019, y PID2018), ANPCyT-FONCyT (PICT 2019-04329, PICT-2021-CAT-I-00192, y PICT-2020-SERIEA-03880), SeCyT-UNC (Proyectos Consolidar 2018-2022), y CONICET (PIP 2021-202311220200102478CO).

Palabras Clave: Micotoxinas, Mezclas, Inmunotoxicología, Células Th17.