

Gu-Ben-Fang-Xiao-Tang

Diana Fernández Rodríguez*

La fisiopatología del asma que hasta el momento se ha dilucidado incluye un desequilibrio entre la respuesta tipo Th1 y Th2, lo que favorece a Th2.¹ El incremento de la respuesta tipo Th2 implica síntesis de IL-4, IL-5 e IL-13 que resulta en un incremento en la producción de IgE específica ante el alérgeno y la liberación de mediadores inflamatorios por parte de los mastocitos.² Hasta hoy esta pérdida del equilibrio entre un tipo de respuesta y otro no ha logrado explicar por completo la fisiopatología de esta enfermedad, cuya exacerbación grave requiere el ingreso de los pacientes a cuidados intensivos. Recientemente, se ha propuesto un desequilibrio entre la respuesta tipo Th17 y Treg y entre otras, una Th17 aumentada se ha asociado al asma de tipo alérgico y casos graves de asma.^{3,4}

Por otra parte, Gu-Ben-Fang-Xiao-Tang (GBFXT) es una mezcla basada en medicina tradicional empírica china con 11 plantas medicinales en distintas proporciones. Se ha usado por 30 años como tratamiento del asma en el Hospital de la Provincia Jiangsu de Medicina Tradicional China en Nanjing, China; sin embargo, los mecanismos mediante los cuales consigue respuesta terapéutica no han sido precisados aún. Apenas en mayo del año en curso se estudió el efecto antiinflamatorio de GBFXT mediado por la regulación del desequilibrio entre la respuesta tipo Th17 y Treg en un modelo murino de asma inducido por ovoalbúmina (OVA).²

Con ratones hembras de la cepa BALB/c de 6-8 semanas, con 20-22 g de peso bajo condiciones controladas de temperatura, humedad y libres de patógenos se crearon cinco grupos de 10 ratones cada uno. El modelo de asma murino consiste en sensibilizar a los ratones el día cero y siete con 10 µg de OVA y 1 mg de hidróxido de aluminio, retarlos intranasalmente con 100 µg de OVA en 0.05 mL de PBS una vez por día, del día 14 al 21 y retarlos de nuevo una vez por día con OVA-PBS al 2.5% del día 22 al 28. Para este estudio tres grupos fueron tratados adicionalmente del día 22 al 28 con 12 o 36 g/kg de GBFXT o 2.6 mg/kg de Montelukast (grupo GBFXT-1, grupo GBFXT-2 y grupo control positivo, respectivamente), un grupo no fue tratado (grupo modelo de asma) y un grupo más fue sensibilizado y tratado con PBS (grupo control negativo).

Los animales fueron sacrificados el día 30 y la reactividad de la vía aérea fue medida por AniRes 2005 con

la tráquea expuesta quirúrgicamente y conectada a un ventilador controlado por computadora. Se administró metacolina (MCH), constrictor de la vía aérea en aerosol, progresivamente por 20 segundos y se midió la resistencia de la vía aérea durante tres minutos.

Posteriormente, se procedió a lavado broncoalveolar. El lavado se centrifugó y se contó el número de células mediante hemocitómetro. 100 µL del lavado fue analizado para calcular el porcentaje de eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y macrófagos. El sobrenadante de cada lavado fue centrifugado para analizar la concentración de IL-17A e IL-10 con ELISA.

Adicionalmente, se realizó cultivo celular primario a partir del bazo de cada ratón. Los esplenocitos fueron marcados con antiCD4, antiCD3 y anti IL17A para la identificación de linfocitos Th17 y con antiCD4, antiCD25 y FoxP3 intracelular para linfocitos Treg. Finalmente, el tejido pulmonar fue incluido en parafina y se determinó el grado de infiltrado celular perivascular y peribronquial. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante t de Student.

Los resultados obtenidos por Ruan, G. y colaboradores indican disminución por parte de los dos grupos tratados oralmente con GBFXT respecto al grupo modelo de asma en la resistencia inducida por MCH, muy parecido al grupo control positivo que recibió Montelukast, lo que sugiere disminución de la hiperreactividad en la vía aérea. En cuanto al diferencial de leucocitos y la determinación de citocinas, los grupos con tratamiento mostraron disminución de leucocitos, eosinófilos y neutrófilos, reducción significativa en la expresión de IL-17A y aumento de IL-10 en el lavado broncoalveolar respecto al grupo modelo de asma, nuevamente parecido a los resultados obtenidos por el grupo control positivo que recibió Montelukast. Por su parte, la citometría de flujo de los esplenocitos de los grupos con tratamiento concordó con los resultados anteriores mostrando una proporción significativamente superior al porcentaje de células Treg que de Th17 respecto al grupo modelo de asma. Por último, el análisis de los cortes histológicos de pulmón de los grupos con tratamiento evidenció una disminución del infiltrado inflamatorio peribronquial y perivascular que en el grupo de modelo de asma se caracterizó por la presencia de eosinófilos.

Si bien los mecanismos aún no están claros, este estudio consiguió demostrar un desequilibrio entre la respuesta tipo Th17 y Treg que favorece la respuesta tipo Th17 en un modelo murino de asma, modificado o regulado por diferentes concentraciones de GBFXT. Por otra parte, estudios recientes sugieren que esta

* Facultad de Medicina, UNAM.

mezcla prescrita por primera vez por el Profesor Jiang Yuren hace 30 años, parece conseguir regular a la baja el gen de susceptibilidad del asma ORMDL3.⁵

El pilar del tratamiento del asma consiste en drogas sintéticas, junto con cambios en el estilo de vida. El GB-FXT podría ser una alternativa terapéutica para el asma en el futuro debido a los efectos adversos que causa el tratamiento convencional, a los altos costos de atención de asmáticos exacerbados graves en terapia intensiva, a la morbilidad y mortalidad elevadas no despreciables en dichos casos, así como al incremento de la evidencia científica respecto a esta mezcla de plantas medicinales chinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Umetsu DT, DeKruyff RH. Th1 and Th2 CD4+ cells in the pathogenesis of allergic diseases. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1997;215:11-20.
2. Ruan G, Tao B, Wang D, Li Y, Wu J, Yin G. Chinese herbal medicine formula Gu-Ben-Fang-Xiao-Tang attenuates airway inflammation by modulating Th17/Treg balance in an ovalbumin-induced murine asthma model. *Exp Ther Med.* 2016;12:1428-1434.
3. Shi YH, Shi GC, Wan HY, Jiang LH, Ai XY, Zhu HX, et al. Co-existence of Th1/Th2 and Th17/Treg imbalances in patients with allergic asthma. *Chin Med J (Engl).* 2011;124:1951-1956.
4. Toldi G, Molvarec A, Stenczer B, Müller V, Eszes N, Bohács A, et al. Peripheral T(h)1/T(h)2/T(h)17/regulatory T-cell balance in asthmatic pregnancy. *Int Immunol.* 2011;23:669-677.
5. Huang Z, Gao L, Zhao X, Ling H, Chen W. Effect of Gubenfangxiao decoction on respiratory syncytial virus-induced asthma and expression of asthma susceptibility gene orosomucoid 1-like protein 3 in mice. *J Tradit Chin Med.* 2016;36:101-106.

Correspondencia:

Dra. Diana Fernández Rodríguez
Alumna Facultad de Medicina UNAM
Adscrita al Servicio Neumología, INCMNSZ
Tel: 5554870900 ext 2244
E-mail: dianafernandezn@hotmail.com