

LA RESPUESTA PRO-INFLAMATORIA EN LA INTOXICACIÓN POR PLOMO*

Nadia Cristina López Vanegas, José Víctor Calderón Salinas

Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Avenida IPN. 2508, Zacatenco, C.P. 07000, Ciudad de México, México.

*Autor de correspondencia correo E: jcalder@cinvestav.mx

RESUMEN

La inflamación es un fenómeno que inicia cuando se altera la homeostasis celular y tisular. El reconocimiento de patógenos y daño celular desencadena una respuesta que implica diversos mecanismos fisiológicos y patológicos, especialmente del sistema inmune. A pesar de que las bases moleculares de la inflamación está bien estudiada, en las enfermedades donde existen procesos pro-inflamatorios y crónicos, como en la intoxicación por plomo, es necesario estudiarlos para entender la patología y sus complicaciones. En el presente trabajo se explican los aspectos moleculares de la cascada de la inflamación, desde el reconocimiento de un agente o daño, las vías de señalización para liberación de citocinas, los efectos vasculares y celulares, hasta su resolución. Además, se describen los efectos que tiene la exposición al plomo en los elementos de la respuesta inflamatoria e inmune en poblaciones expuestas y trabajadores ocupacionalmente expuestos.

ABSTRACT

The inflammation phenomenon begins when there are disturbances of cellular and tissue homeostasis. The recognition of pathogen or damage in cells and tissues trigger a response that involves physiological and pathological mechanisms, especially of the immune system. Despite the molecular basis of inflammation is well described, in diseases with chronic and pro-inflammatory processes, such as the lead intoxication is not fully known. Therefore, it is necessary to study these processes to understand the pathology and its complications. In the present work we explain the molecular pathways of the inflammatory cascade, from the agent or damage recognition, the pathway of cytokines release, vascular and cellular effects, to the inflammation resolution. Also, we described the effects that the lead exposure has over elements of the inflammatory and immune response, it is reported in exposed populations and lead exposed workers.

Introducción

La capacidad del organismo para resolver una lesión, evitar la entrada de un agente patógeno y eliminarlo, así como responder ante el daño celular y tisular, a la aparición de una metaplasia (cambio de un tipo celular en otro debido a un estímulo anormal) y de células neoplásicas depende de la respuesta inmune, de la reacción inflamatoria y de la reparación del daño. La respuesta inmune innata

y la adquirida forman una red dinámica y compleja de moléculas, células y tejidos que interactúan a nivel local y sistémico cuando se activan vías de señalización intracelular que regulan la producción de citocinas pro-inflamatorias que desencadenan inflamación.

La inflamación es un fenómeno de respuesta desencadenada por estímulos y condiciones nocivas, es una importante primera línea de defensa del organismo que se caracteriza por una cascada es-

PALABRAS

CLAVE:

Citocinas, respuesta inmune, inflamación crónica, exposición a plomo, daño oxidativo.

KEY WORDS:

Cytokines, immune response, chronic inflammation, lead exposure, oxidative damage.

trechamente regulada por procesos inmunológicos y fisiológicos que son orquestados por moléculas de señalización y por células efectoras (1).

Dado que el plomo es un metal nocivo usado en muchas actividades industriales, la exposición humana a este elemento es frecuente y puede inducir varios efectos toxicológicos dependiendo del nivel y la duración de la exposición. Tales efectos son a nivel hematopoyético, renal, cardiovascular, nervioso y reproductivo posiblemente a través del incremento en el estrés oxidante. El plomo puede incidir en patologías como la hipertensión arterial, insuficiencia renal y daño neurológico visualizado como alteraciones en la coordinación motora (2). El daño oxidativo inducido por la exposición a plomo se puede explicar porque este metal, al reducir la actividad de varias enzimas (ácido delta aminolevulínico sintetasa, ácido delta aminolevulínico deshidratasa y ferroquelatasa) de la vía de síntesis del grupo hemo (cofactor de la hemoglobina y de citocromos), genera moléculas oxidantes y pro-oxidantes que propician condiciones de oxidación y autooxidación con producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Por otro lado, el plomo puede modificar los mecanismos de defensa antioxidante disminuyendo la respuesta a la primera línea de protección antioxidante, existe evidencia de que inhibe la enzima antioxidante superóxido dismutasa y la catalasa (3). La exposición a plomo además está asociada con efectos tóxicos en el sistema inmune, incrementando la incidencia de alergias, enfermedades infecciosas y autoinmunidad (4).

Inmunidad innata e inmunidad adaptativa

La defensa innata se encuentra presente desde el nacimiento y comprende los mecanismos que confieren protección inmediata, general e inespecífica contra la invasión por una amplia variedad de patógenos. Las barreras mecánicas y químicas de la piel y las mucosas constituyen la primera línea defensiva en esta respuesta, mientras que la segunda línea defensiva está conformada por proteínas antimicrobianas (interferones, complemento y transferrinas), los fagocitos (principalmente neutrófilos y macrófagos), células citolíticas naturales (NK, de sus siglas en inglés natural killer), la inflamación y la fiebre (5).

La inmunidad adaptativa o específica se pone en marcha ante el reconocimiento exacto y dirigido de un patógeno en particular, se desarrolla en el tiempo e incluye la activación de linfocitos específicos que puedan combatir de manera eficaz a un determinado patógeno (5). En la inmunidad adquirida se genera una respuesta amplificada y es-

pecífica del tipo humoral (se producen anticuerpos por los linfocitos B) y una mediada por células (se activan linfocitos T específicos) con la posibilidad de generar memoria inmunológica, para que en una posterior exposición al patógeno la respuesta sea más rápida y efectiva (6).

Inflamación aguda y crónica

La inflamación es una reacción biológica que ocurre cuando la homeostasis de algún tejido ha sido alterada. En el proceso del daño o destrucción de un tejido se involucra el reclutamiento de elementos de la sangre hacia dicho tejido dañado, como proteínas del plasma, suero y leucocitos. Esta migración de elementos es facilitada por alteraciones en la vasculatura local que conduce a vasodilatación, con incremento de la permeabilidad vascular y del flujo sanguíneo (1).

Distinguir entre diferentes tipos de inflamación es crítico para entender el relativo costo/beneficio para el hospedero, debido a que una baja respuesta podría resultar en una respuesta deficiente, mientras que una respuesta excesiva conducirá a un daño colateral que, si no se limita, podría causar serias patologías, por ello Ashley y colaboradores (1) proponen la clasificación de la Tabla 1.

La inflamación aguda es la respuesta temprana a la infección o a la lesión, y es rápidamente resuelta para reparar y restablecer la funcionalidad del tejido (1). Tiene una duración relativamente corta dado que dura entre minutos y varios días. Es inespecífica, puede ser inducida por una infección o una lesión y se caracteriza por una respuesta de fase aguda, que consiste en la liberación de citocinas pro-inflamatorias y la secreción de proteínas por el hígado (proteínas C reactiva y proteínas del complemento) hacia la circulación para el reclutamiento de leucocitos al sitio de lesión, para eliminar al agente agresor y limitar la magnitud del daño tisular (6).

Diferente a la inflamación aguda, la inflamación crónica resulta cuando la infección o daño persiste y tiene una duración más prolongada puesto que puede durar de días a años. Puede desarrollarse debido a un proceso inflamatorio agudo recurrente o progresivo, o de respuestas de baja intensidad que no evocan una respuesta aguda (6). Este tipo de inflamación está asociada a una gran variedad de enfermedades cardiovasculares, metabólicas y neurodegenerativas (Tabla 1) (1).

Agentes que provocan inflamación

Las infecciones causadas por virus, bacterias, hongos, abrasiones, irritación química, deformaciones

TABLA 1
Tipos de inflamación clasificados por intensidad y duración. Modificado de [1]

Intensidad	Duración	
	Aguda	Crónica
Bajo grado	Para-inflamación (Estrés moderado de tejidos). Metaplasia.	Enfermedades inflamatorias (artritis reumatoide, diabetes mellitus). Desórdenes autoinmunes. Enfermedades neurodegenerativas. Crecimiento tumoral. Daño tisular (fibrosis).
Alto grado	Respuesta de fase aguda. Liberación de citocinas. Migración de neutrófilos. Reclutamiento de células efectoras (neutrófilos, macrófagos). Daño tisular localizado.	Sepsis. Tormenta de citocinas. Destrucción del tejido.

o trastornos celulares, temperaturas extremas, xenobióticos (fármacos, vacunas, tóxicos) pueden desencadenar una respuesta inflamatoria (5). Dichos agentes pueden nombrarse de manera genérica como inductores (Fig. 1), puesto que inician la respuesta inflamatoria activando sensores especializados (receptores), los cuáles producen una respuesta con un conjunto de mediadores: aminas vasoactivas (histamina y serotonina), péptidos va-

soactivos (cininas, fibrinopéptidos), fragmentos del complemento, mediadores lipídicos (eicosanoides, factor activador plaquetario), citocinas, quimiocinas y enzimas proteolíticas (catepsinas, metaloproteasas de la matriz extracelular) (7).

Los microorganismos infecciosos si bien son los principales agentes que promueven la respuesta inflamatoria, una lesión física (en ausencia de infección) o una lesión química (exposición a par-

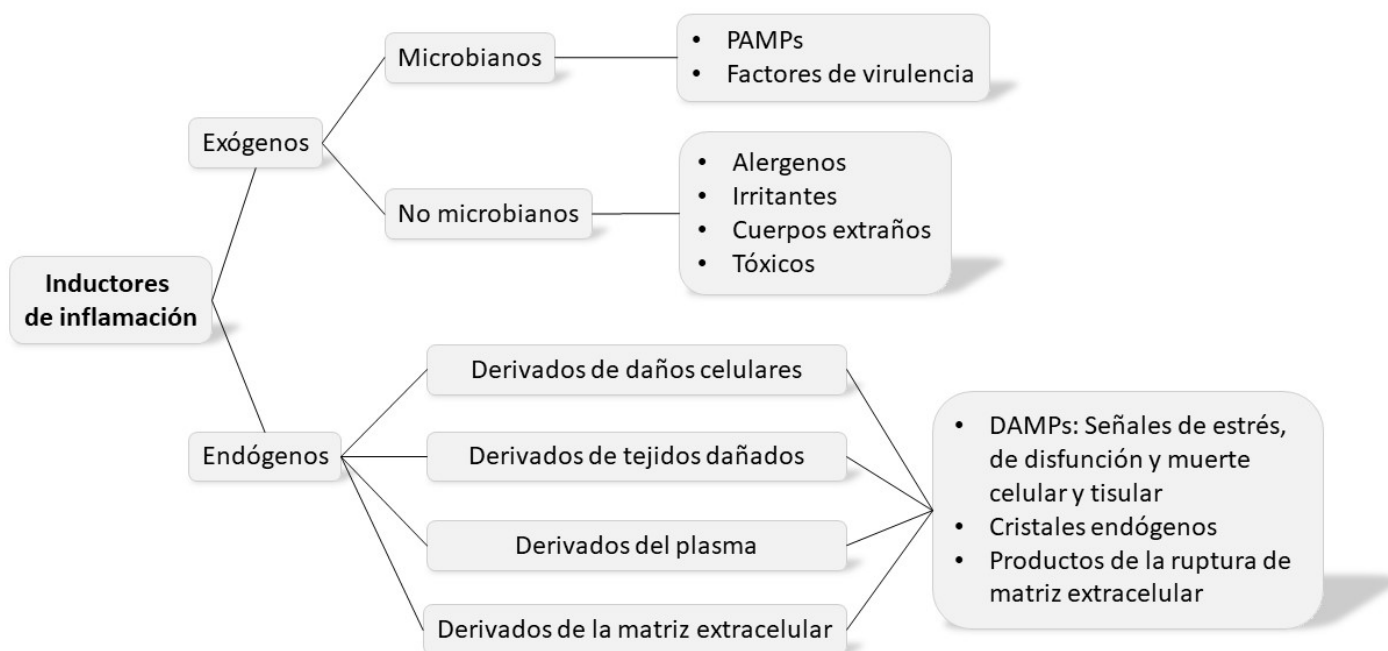


Figura 1. Inductores de la inflamación clasificados como exógenos y endógenos. Los inductores son las señales que inician la respuesta inflamatoria. PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), patrones moleculares asociados a patógenos. DAMPs (damage-associated molecular patterns), patrones moleculares asociados al daño. Modificado de referencia 7.

a) Inductores de la inflamación

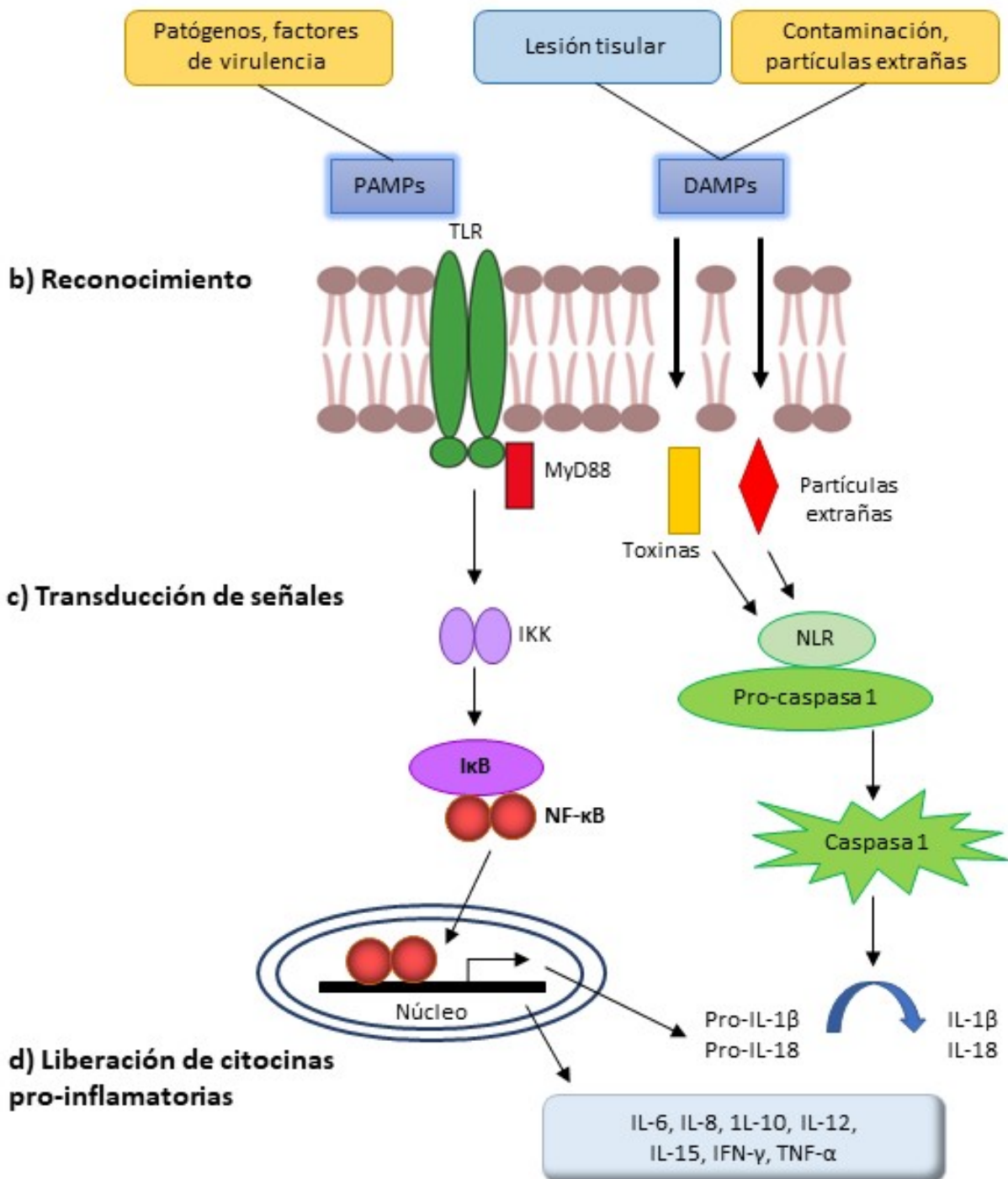
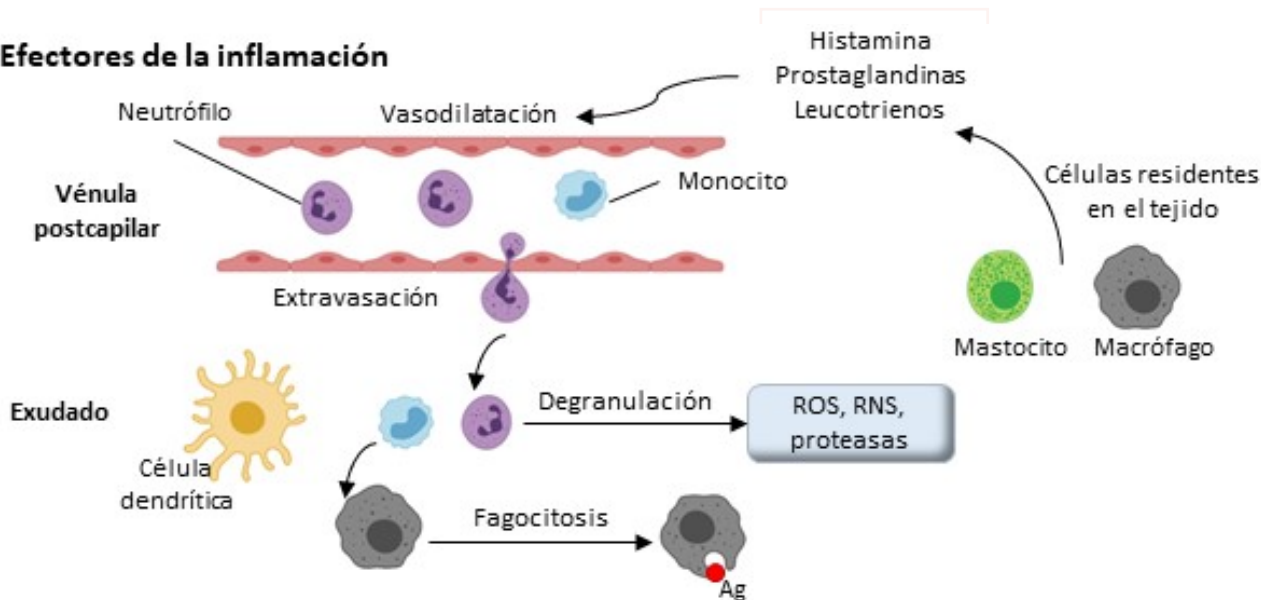
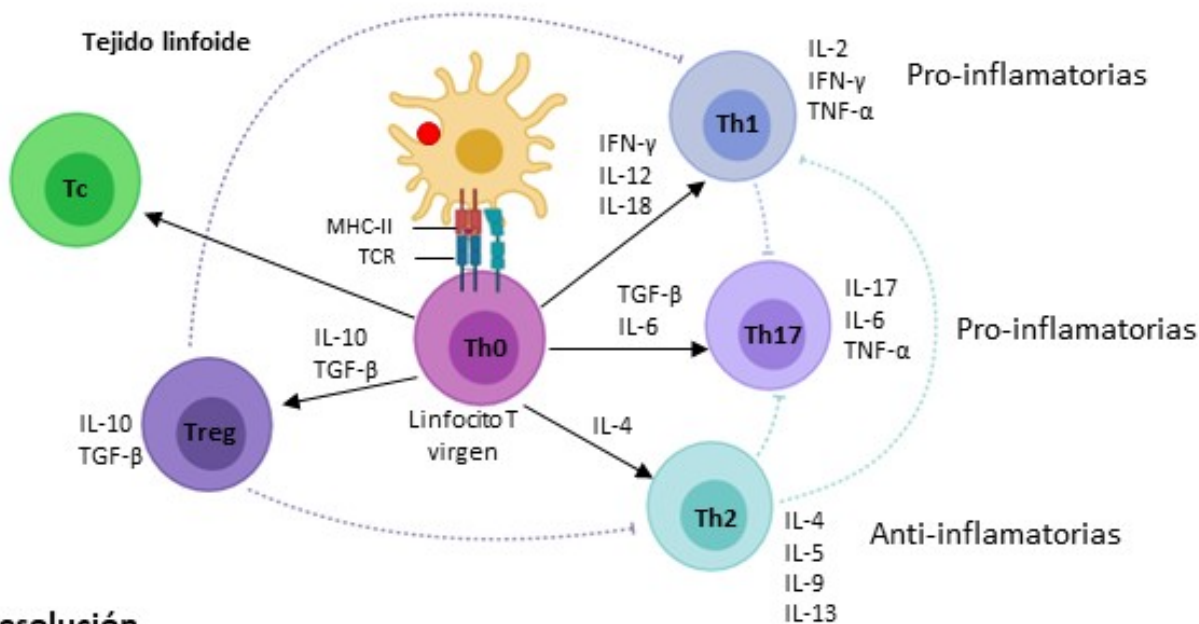


Figura 2. Elementos inmunológicos y fisiológicos que participan en la cascada de la inflamación. a) Señales que inician y promueven la respuesta inflamatoria (inductores). **b)** Reconocimiento de la infección o el daño a través de los TLRs transmembranales y los NLRs intracelulares. **c)** Los TLRs activan la vía de señalización dependiente de MyD88 que involucra la fosforilación de la proteína inhibitoria IκB por parte de IKK, NF-κB es liberado y se transloca al núcleo para iniciar la transcripción de genes. Las señales de los NLRs activan a la caspasa 1 para convertir citocinas a su forma activa. **d)** Una variedad de citocinas y quimiocinas pro-inflamatorias son producidas y liberadas para promover las funciones efectoras de la inflamación.

e) Efectores de la inflamación



f) Polarización de la inflamación



g) Resolución

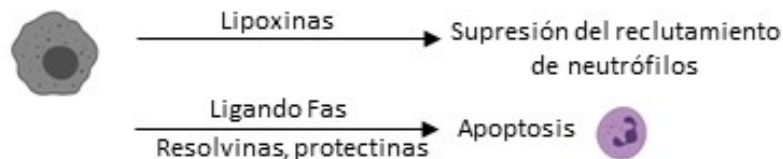


Figura 2. e) Los neutrófilos y monocitos migran al sitio de lesión por quimiotaxis, pasan entre las células endoteliales junto con proteínas del plasma y suero (exudado). Los mastocitos y macrófagos residentes en los tejidos promueven esta migración por la liberación de histamina, leucotrienos y prostaglandinas, lo cual tiene un efecto rápido sobre la vasculatura, como la vasodilatación y la incrementada permeabilidad vascular. Los neutrófilos liberan ROS, RNS y proteasas para dañar a los patógenos. Los macrófagos y las células dendríticas participan en la fagocitosis de antígenos (Ag). **f)** Los fagocitos migran al tejido linfóide para estimular a los linfocitos Th0 y diferenciarse en células efectoras (Th1, Th17 y Th2), regulatorias (Treg) y citotóxicas (Tc). Las flechas representan acción estimuladora y las punteadas acción inhibitoria. **g)** En la resolución de la inflamación ocurre cuando los neutrófilos promueven el cambio de leucotrienos producidos por los mastocitos y macrófagos a lipoxinas. El ligando Fas, las resolvinas y protectinas favorecen la apoptosis de neutrófilos. Figuras y estructura obtenida y modificada de referencia 1. La figura se construyó con ayuda del programa BioRender: <https://biorender.com/>.

tículas o contaminantes) también son potentes activadores de la inflamación; lo que sugiere que esta respuesta probablemente evolucionó como una adaptación general para hacer frente al tejido dañado o disfuncional (Fig. 2a). La explicación por la cual, tanto una infección como un trauma pueden desarrollar una respuesta inflamatoria similar, es porque la infección sigue a la herida, lo cual implica que sería ventajoso responder a un trauma como si ocurriera una infección. La idea más acertada es que tanto los patógenos y las heridas causan daño a las células y a los tejidos desencadenando respuestas similares (1).

La exposición a plomo como inductor de la inflamación

La presencia de mecanismos celulares, intracelulares y moleculares han sido propuestos para explicar el perfil toxicológico del plomo, como lo son el daño oxidativo y la eritropoiesis. A nivel molecular, la toxicidad por plomo involucra enlaces covalentes a proteínas, interacción con sitios estereoespecíficos de cationes divalentes como el calcio y el zinc, generación de metabolitos tóxicos y daño oxidativo (2, 8). El plomo entra a las células a través de canales de calcio y puede unirse a la calmodulina en el lugar del calcio alterando la función celular, de igual manera el plomo puede inhibir a la enzima ácido delta aminolevulínico deshidratasa (δ -ALAD) de tres maneras: 1) sustituyendo el zinc que tiene como cofactor, 2) interaccionando con los grupos sulhidrilo de esta enzima formando mercáptidos, y 3) oxidándola (2). La inhibición de δ -ALAD resulta en un incremento de la concentración del sustrato ALA generando condiciones de oxidación y autooxidación que propician el aumento de ROS, las cuales interaccionan con los lípidos de las membranas, este proceso se conoce como lipoperoxidación, donde uno de los productos principales es el malondialdehído, por lo que su medición se considera como marcador de daño oxidativo (9). No obstante, en trabajadores expuestos ocupacionalmente a plomo se han reportado cambios en las respuestas de subpoblaciones de células T, en las concentraciones de inmunoglobulinas y factores del complemento, y en la actividad quimiotáctica de leucocitos (10).

En la exposición a plomo las células o tejidos que producen señales de estrés, daño o disfunción por los mecanismos toxicológicos o bien por afectación a mecanismos de la respuesta inmune, podemos aludir a que tales células han sufrido daño y por consiguiente desencadenar una respuesta inflamatoria.

Etapas de la respuesta inflamatoria y mediadores que participan

La primera etapa de la cascada de la inflamación involucra el reconocimiento de la presencia de una infección o del daño (Fig. 2b), lo cual es logrado por la detección de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), que son moléculas o secuencias de moléculas de los patógenos y que son esenciales para su supervivencia. Por otro lado, las alarminas ó patrones moleculares asociados al daño (DAMPs), son moléculas endógenas liberadas o expuestas por las células del hospedero que señalan daño o necrosis y son reconocidas también por el sistema inmune innato (1).

El reconocimiento de los patógenos o del daño se lleva a cabo por receptores transmembrana tipo Toll (TLRs, Toll-like receptors) y por los receptores que contienen secuencias repetidas de aminoácidos ricos en leucina y dominios de unión a nucleótidos intracelulares (Receptores NLRs, NOD-like receptors) (7). El reconocimiento y la unión de los ligandos a los TLRs activa la vía de señalización donde se activa el factor de transcripción NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) (Fig. 2c), este factor es encontrado en todos los tipos celulares y permanece inactivo cuando está unido a su proteína inhibitoria, I κ B. Sobre la transducción de señales, NF- κ B es translocado al núcleo una vez que es liberado de I κ B, y actúa regulando la transcripción cuando se une a sus genes blanco. Los NLRs intracelulares responden a un gran número de DAMPs que alertan al sistema inmune de la lesión celular y proporcionan una vía de señalización para identificar exposición a posibles toxinas o contaminantes del ambiente (Fig. 2c) (1).

Al activarse NF- κ B se lleva a cabo la transcripción y la traducción de genes, induciendo la expresión y liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α (Fig. 2d). Las citocinas en conjunto con las quimiocinas y moléculas coestimuladoras (histamina, prostaglandinas, leucotrienos) son responsables de los cambios vasculares y además facilitan el reclutamiento de células efectoras de la sangre (monocitos y neutrófilos) hacia el sitio de lesión (1, 11).

Vasodilatación e incremento de permeabilidad vascular

Los cambios vasculares, o hemodinámicos, se manifiestan como constricción momentánea de los vasos sanguíneos de pequeño calibre presentes en el área de lesión. Esta vasoconstricción es seguida

con rapidez por la vasodilatación de las arteriolas y las vénulas que irrigan la zona. Como resultado, el área se congestiona y se favorece el aumento de la permeabilidad capilar, donde las proteínas del plasma y el suero pasan a los tejidos (exudado) con la finalidad de diluir al agente agresor y favorecer la migración de leucocitos al sitio dañado (Fig. 2e) (6).

Quimiotaxis y migración de los fagocitos

Una vez que se incrementa la permeabilidad capilar continua la etapa celular; para que la movilización de leucocitos (extravasación de monocitos y neutrófilos) sea rápida se requiere la liberación de mediadores químicos y citocinas por parte de los mastocitos y macrófagos que se encuentran en los tejidos, a este proceso se denomina quimiotaxis. Los mediadores químicos activan a las células endoteliales de los capilares aumentando la expresión de moléculas de adherencia (integrinas, adhesinas) para favorecer la migración de los leucocitos entre las células endoteliales de los vasos sanguíneos (Fig. 2e) (1, 6).

Los leucocitos emiten pseudópodos y atraviesan las paredes capilares mediante un movimiento ameboide y al salir de los capilares viajan a través del tejido guiados por el gradiente de concentración de las citocinas secretadas, los detritos bacterianos y celulares y las fracciones del complemento (C3a y C5a) (6).

Los neutrófilos son los primeros fagocitos que llegan al sitio de lesión y crean un ambiente citotóxico en el proceso llamado degranulación, en este proceso las ROS, especies reactivas de nitrógeno (RNS) y proteasas son liberadas de los gránulos por exocitosis, destruyen a los patógenos e inducen necrosis del tejido circundante para evitar una diseminación del patógeno, este mecanismo contribuye al daño en el tejido, generando mayor señalización y la migración de leucocitos (Fig. 2e) (1).

Fagocitosis

Los neutrófilos, las células dendríticas (presentadoras de antígenos) y los macrófagos internalizan por endocitosis y degradan los agentes patógenos y los detritos celulares en el proceso denominado fagocitosis, donde se pueden identificar tres pasos: 1) opsonización, 2) internalización y 3) destrucción intracelular (6). El proceso de opsonización inicia con el contacto del agente patógeno, la célula dañada o el antígeno con la membrana de la célula fagocítica, si el antígeno está unido a un anticuerpo o al sistema del complemento la adherencia aumen-

ta. Una vez reconocido el agente como extraño se produce la internalización, los pseudópodos de la célula fagocítica rodean y encierran la partícula en una vesícula fagocítica limitada por una membrana o fagosoma. En el citoplasma celular el fagosoma se une con un lisosoma que contiene moléculas antibacterianas y enzimas que pueden dirigir al microorganismo (12).

La destrucción intracelular de los patógenos se cumple a través las ROS, las RNS (óxido nítrico y peroxinitritos), ácido hipocloroso, así como de enzimas metabólicas como mieloperoxidasa, NADPH oxidasa y sintasa del óxido nítrico (12).

El efecto neto de estas interacciones desde el contacto con el agente patógeno o el daño hasta el proceso de la fagocitosis culmina en los típicos signos cardinales de la inflamación: calor, hinchazón, enrojecimiento, dolor y pérdida de la función (1).

Polarización de la inflamación

Las funciones efectoras de la inflamación están reguladas por el sistema inmune adaptativo, las células dendríticas y los macrófagos migran a los tejidos linfoides y polarizan por primera vez a los linfocitos T helper vírgenes (Th0 ó CD4⁺), es decir, los fagocitos estimulan a los TCR de los Th0 al presentar y unir el antígeno a través de los receptores MHC clase II. Posteriormente las células Th0 se diferencian en distintos fenotipos: en células Th1 (pro-inflamatorias), Th2 (anti-inflamatorias), Treg (regulatorias) y Th17 (pro-inflamatorias); sin embargo, dependiendo del tipo de patógeno y del daño, la población Th resultante pueden ser parcial hacia un determinado fenotipo. En efecto, las respuestas de Th1 y Th2 son antagonistas, representan un equilibrio entre los mecanismos pro-inflamatorios y anti-inflamatorios que podrían influir sobre la resolución de la infección o del daño. Además, las células Treg moderan la proliferación de Th1 y Th2 por la secreción de IL-10 y TGF- β probablemente para disminuir el daño al tejido (1). Las células Th0 se diferencian por otra vía en el fenotipo Tc (citotóxicas o CD8⁺), las cuales contribuyen a atacar directamente a la célula infectada, maligna o dañada (Fig. 2f) (12).

Los linfocitos Th0 una vez estimulados son esenciales no solo para la activación de otros linfocitos T sino también para activación de otros macrófagos, células NK y linfocitos B. Para que los linfocitos B produzcan anticuerpos, tienen que ser activados por contacto directo con el antígeno y además por la interacción del antígeno a través de los linfocitos Th diferenciados, esta activación antígeno específica de las células B y T se lleva

a cabo en los nodos linfoides y se conoce como selección clonal para la producción específica de anticuerpos que favorezca a la respuesta inmune (12).

Resolución de la inflamación

La última fase de la inflamación es su resolución, que es crítica para limitar el daño colateral al hospedero. Los macrófagos cuando son reclutados hacia el tejido dañado producen también prostaglandinas y leucotrienos, pero rápidamente cambian hacia la producción de lipoxinas, las cuales señalizan para bloquear el reclutamiento de neutrófilos e inhibir la quimiotaxis (1), además promueven el reclutamiento de monocitos de la circulación para remover las células dañadas e iniciar la remodelación del tejido (7). La secreción del ligando Fas, las resolvinas y las protectinas es crucial porque promueven la apoptosis de los neutrófilos y el comienzo de la reparación del tejido (1).

Patrones de inflamación: respuesta hipersensible, tolerancia y sinergia

Cuando el proceso inflamatorio no es regulado adecuadamente pueden generarse diferentes patrones de respuesta, una inflamación excesiva resultando en daño colateral excesivo, o bien, una función inmune que puede resistir o tolerar la infección resulta en una respuesta disminuida (1, 7).

Una respuesta de hipersensibilidad es cuando las células en una segunda exposición al estímulo patógeno, el sistema responde de manera intensa y exacerbada con respecto a la exposición inicial; la primera exposición de la célula al agente conduce a una red de señalización entre citocinas, células efectoras (células T y NK) y células blanco, el sistema queda sensibilizado y por tanto en una re-exposición al patógeno o incluso con otro patógeno diferente se genera una respuesta excesiva. En otras situaciones las células expuestas inicialmente al agente, induce una respuesta intensa donde las citocinas liberadas generan mecanismos de regulación negativa ya sea de manera paracrina o autocrina, debido a esta regulación en una posterior exposición ocurre una respuesta disminuida conduciendo a la supresión de la inflamación, este patrón se conoce como tolerancia (11).

La acción conjunta de citocinas, mediadores o inductores de inflamación puede generar una respuesta sinérgica, es decir, pueden actuar juntos para potenciar el efecto. Ejemplos de ello, son los casos del IFN- γ y el TNF- α que producen mayor expresión de moléculas MHC clase I (12), otro caso es cuando la concentración y el efecto del TNF- α

aumentan exponencialmente con la presencia de IL-1 y el lipopolisacárido (LPS) (11).

Las formas o patrones de inflamación mencionados son procesos donde las citocinas inician, organizan y coordinan diferentes cambios funcionales dependiendo del estímulo y de su regulación, por tanto, generan fases fenotípicamente diferentes en el proceso inflamatorio.

La respuesta pro-inflamatoria y el estado pro-inflamatorio

La inflamación normalmente comienza en un área localizada, no obstante, dependiendo de la severidad de la infección o del daño, ésta puede propagarse a la periferia e incluso sistémicamente. La respuesta sistémica es desencadenada por citocinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- α), las cuales son liberadas a la circulación para provocar la fiebre y otros síntomas asociados, así como la secreción de proteínas de fase aguda. La inflamación en esta respuesta de fase aguda sistémica requiere más energía tanto para iniciarse como para mantenerse que la inflamación local (1).

El estado pro-inflamatorio puede definirse como una respuesta al daño que aumenta las citocinas pro-inflamatorias, que se vuelve un proceso constante que no ha sido resuelto y por tanto se presenta enfermedad.

Enfermedades con procesos pro-inflamatorios: artritis reumatoide y diabetes mellitus

En ausencia de infección, la inflamación incrementada es claramente mal adaptada y puede conducir a patologías inapropiadas, como enfermedades inflamatorias y de autoinmunidad. En estas enfermedades con procesos pro-inflamatorios se considera la magnitud de la respuesta inflamatoria puesto que una baja respuesta podría resultar en una respuesta inmune poco reactiva o deficiente, mientras que una respuesta excesiva conduciría a un daño colateral que causa serias patologías (1).

El propósito de la respuesta inflamatoria es eliminar la fuente de daño y restaurar la funcionalidad del tejido, si sucede lo contrario, el hospedero se enfrenta a una resolución de la respuesta incompleta o inadecuada, si esta condición anormal es transitoria, entonces la respuesta de fase aguda permite regresar a la homeostasis, por el contrario, si la condición anormal es sostenida el estado inflamatorio cambia al sistema y desencadena patologías con presencia de una inflamación crónica (7).

La artritis reumatoide es una enfermedad caracterizada por factores de autoinmunidad, inflamación

crónica sistémica y daño a las articulaciones (incluyendo la membrana sinovial, cartílago y hueso). En cuanto a la autoinmunidad, se manifiesta como la producción de anticuerpos específicos para IgG (conocido como factor reumatoide) o para antipeptidos citrulinados. La inflamación crónica es apoyada por la inducción de la autoinmunidad y el desequilibrio entre citocinas pro- y anti-inflamatorias medidas en el suero y en el líquido sinovial de pacientes con artritis (13). La inflamación sinovial desencadena la producción de citocinas pro-inflamatorias, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 por diferentes tipos celulares, macrófagos activados, fibroblastos sinoviales, linfocitos B y T, células NK, osteoblastos y osteoclastos, originando señalización paracrina y autocrina que conlleva a una mayor expresión de estas citocinas pro-inflamatorias, mayor reclutamiento y acumulación de células inmunes en el espacio sinovial, amplificando y perpetuando el proceso inflamatorio (14).

Así mismo, en pacientes con diabetes, enfermedad del tipo metabólica e inflamatoria, se han encontrado altas concentraciones de IL-6, TNF- α e IL-1 β . Los estudios sugieren que las citocinas pro-inflamatorias pueden inducir resistencia a la insulina, debido a que en el mecanismo de resistencia está involucrado la vía NF- κ B; en las células beta pueden estar presentes desordenes moleculares debido a la activación de NF- κ B o bien daños por la sintasa de óxido nítrico (iNOS), la cual es estimulada por citocinas pro-inflamatorias (15).

El modelo para explicar cómo el daño oxidativo se relaciona con los daños vasculares, renales y neurológicos en la diabetes mellitus es el siguiente; la hiperglicemia puede conducir a un incremento en las vías de auto-oxidación, el sorbitol, productos de glicación avanzada y la cadena respiratoria, todas ellas llevan a la producción del radical superóxido ($O_2^{\cdot -}$) que estimula la actividad de PKC y las vías de señalización de estrés. Estas señales de estrés inducen la mayor síntesis de NO^{\cdot} y aumento de citocinas, además las propias señales de estrés junto con la actividad de PKC contribuyen a incrementar la actividad de NADPH y NADH oxidasas. Estas últimas producen un incremento adicional de $O_2^{\cdot -}$ con la consecuente formación del $ONOO^{\cdot}$ (radical peroxinitrito) el cual ocasiona daño oxidativo a lípidos, proteínas y DNA, la suma de estos procesos resulta en la generación del daño vascular, nefropatías, neuropatías y retinopatías (16).

Si la disfunción del tejido no está causada por infecciones o lesiones se puede definir el termino para-inflamación, la cual puede permanecer por un tiempo largo; la para-inflamación se ha derivado del prefijo *para-* que hace referencia a "al margen de", y fisiopatológicamente se trataría de una respuesta

adaptativa del tejido ante una condición de estrés o disfunción caracterizada como intermedia entre el estado basal y el estado inflamatorio propiamente dicho; las enfermedades humanas asociadas con esta condición pueden ser obesidad, diabetes mellitus tipo 2, artritis reumatoide, aterosclerosis, asma y enfermedades neurodegenerativas, que pueden estar asociadas con factores como el estilo de vida tales como la dieta, la actividad física, el estrés emocional, la exposición a contaminantes ambientales y la edad (7).

¿Es la intoxicación por plomo una enfermedad pro-inflamatoria?

Los resultados de varios estudios indican que el plomo tiene un efecto negativo sobre el sistema inmune y que puede promover una respuesta pro-inflamatoria. Es posible que el plomo tenga efectos sobre mecanismos moleculares y bioquímicos involucrados en la respuesta pro-inflamatoria, por ejemplo, sobre citocinas, en la actividad y expresión de enzimas que participan en el proceso inflamatorio, células del sistema inmune o en la secreción de anticuerpos (17).

En la intoxicación por plomo el desequilibrio entre la producción de ROS y la respuesta antioxidante conduce al daño de estructuras celulares, especialmente a los fosfolípidos de membrana, este daño oxidativo puede desencadenar un proceso inflamatorio en el que pueden desarrollarse regulaciones y adaptaciones en vías de señalización intracelulares, que pueden dar pie a una inflamación crónica (18).

Efectos de la intoxicación por plomo sobre elementos del proceso pro-inflamatorio

En la toxicidad por plomo el sistema inmune es afectado, puesto que los cambios en las concentraciones de moléculas pro-inflamatorias, el daño a las células inmunitarias, la modificación de respuestas celulares, son algunos de los efectos que tiene este metal en modelos celulares y animales (19, 20, 21). Diferentes estudios muestran la relación de moléculas y células de la respuesta inmune y pro-inflamatoria en poblaciones expuestas y en trabajadores ocupacionalmente expuestos a plomo.

Citocinas

Las citocinas son moduladores del proceso inflamatorio, participan en una respuesta aguda como en una respuesta crónica en una compleja red de interacciones. La exposición a plomo puede generar

cambios notablemente mayores en las concentraciones de citocinas pro-inflamatorias (tormenta de citocinas), en trabajadores de cerámica, de fundidoras y de reciclado de baterías que tienen altas concentraciones de plomo en sangre, se han encontrado mayores concentraciones de TNF- α , factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) e IL-10 respecto a un grupo no expuesto (22, 23). De igual manera, mayores concentraciones de IL-8 y menores concentraciones de leptina (adipocina) se encontraron en un grupo de niños con elevadas concentraciones de plomo en sangre, quienes vivían cerca de una refinería de plomo (24). En contraste, investigadores han reportado concentraciones significativamente menores de IL-1 β y de IFN γ en trabajadores de una fábrica de reciclaje de baterías (25).

La diferencia de resultados en los estudios de citocinas en la exposición a plomo es una evidencia de disfunciones en las que se involucra la interacción y comunicación entre células, la estimulación del movimiento de células hacia el sitio de daño (17), y los procesos regulatorios y autoregulatorios (adaptaciones) que propician y que sin duda están presentes en la intoxicación por plomo.

Enzimas involucradas en la respuesta pro-inflamatoria

La ciclooxigenasa (COX) y la lipoxigenasa (LOX) son enzimas que participan en el metabolismo del ácido araquidónico (AA), el cual proviene de los fosfolípidos de membrana por la acción de la fosfolipasa A₂ (PLA₂). Los mediadores lipídicos producidos a partir del AA y que participan en la respuesta inflamatoria son: 1) prostanoídes-prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano por parte de la COX-1 y -2, y 2) leucotrienos, hidroxieicosanotetraenoides y lipoxinas por parte de la 5/12/15 LOX (26). Estudios *in vitro* indican que la exposición a plomo en células de músculo liso vascular induce mayor expresión de los genes *cPLA₂* y *COX-2* con la consecuente secreción de prostaglandina E₂ (PGE₂) (27). No obstante, en trabajadores con altas concentraciones de plomo se ha encontrado mayor actividad de PLA₂ en eritrocitos relacionada al daño oxidativo causado por el plomo (28).

En mujeres con exposición a plomo moderada del tipo ambiental, se determinaron metabolitos del AA en plasma: F₂-8 α isoprostano por acción de la COX, ácido 9-hidroxi-10,12-octadecadienoico (9-HODE) y ácido 13-hidroxi-9,11-octadecadienoico (13-HODE), por acción de la 15-LOX, no encontrando cambios respecto al grupo no expuesto (17).

Proteínas de fase aguda

La proteína C reactiva (PCR) principalmente producida en el hígado y por células grasas en respuesta a citocinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6), reconoce microorganismos y células dañadas para su eliminación. Concentraciones elevadas de esta proteína se han encontrado en trabajadores expuestos a componentes con plomo, encontrando una correlación positiva entre la concentración de plomo en sangre y la concentración de PCR (29). Además, en el personal de una planta de reciclaje de baterías han encontrado niveles bajos de las proteínas C3 y C4 del sistema del complemento, en comparación a un grupo no expuesto (30).

Células del sistema inmune

El plomo puede influenciar la producción y la actividad de células como granulocitos y monocitos, las actividades funcionales de estas células son reguladas por citocinas y NO[•], teniendo una función central en la respuesta inmune innata y adaptativa, la hipótesis sugiere que el plomo puede influenciar la respuesta inmune celular y humoral (4). La actividad quimiotáctica y la migración aleatoria de neutrófilos fue analizada en trabajadores de una recicladora de baterías, encontrando estos parámetros disminuidos respecto a un grupo no expuesto, lo que sugiere que la exposición al metal altera la reactividad de estas células que son componentes de la primera línea de defensa inmunitaria (30).

Estudios en cultivos de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) en la exposición a plomo sugieren alteraciones en linfocitos T. Investigadores encontraron en trabajadores expuestos respecto a no expuestos, una menor proliferación de linfocitos T y mayor liberación de IFN- γ ante una estimulación con fitohemaglutinina (31). En concordancia a estos resultados se ha reportado un menor conteo de linfocitos T CD4⁺ o linfocitos Th cooperadores en trabajadores con altas concentraciones de plomo en sangre (30). Además, en trabajadores de una fábrica de reciclaje de baterías se ha encontrado que los leucocitos en general presentan mayor apoptosis, un reflejo de daño celular debido posiblemente a los efectos directos e indirectos de la intoxicación, tal como el daño oxidativo o por el proceso inflamatorio crónico y que precisamente puede contribuir a una disfunción del sistema inmune (32).

Anticuerpos

La exposición a plomo es capaz de reducir las concentraciones de inmunoglobulinas en suero, lo cual

dependerá de la dosis y duración de exposición. Sin embargo, la idea más aceptada de la distribución de las clases y subclases de anticuerpos (producidos por los linfocitos B activados o plasmocitos) en una exposición al plomo, está asociada a la alteración en la diferenciación de los linfocitos Th y la respuesta antígeno específica en la interacción con los linfocitos B para la activación de éstas (10).

El efecto que tiene el plomo sobre esta respuesta inmune humoral se estudio en un grupo de niños expuestos a plomo y se observó que las niñas tuvieron concentraciones de IgG e IgM significativamente más bajas. En contraste, el impacto de la exposición a plomo ambiental en niños, quienes presentaron altas concentraciones de plomo correlacionó con altos niveles de anticuerpos IgA, IgG a IgM (17). Sin embargo, en trabajadores ocupacionalmente expuestos a plomo también han encontrado niveles bajos de IgG e IgM en comparación a un grupo no expuesto (30).

Conclusión

Los elementos celulares y moleculares tanto inmunológicos y fisiológicos presentes en el proceso de la respuesta inflamatoria son mecanismos fundamentales del organismo para la defensa ante

agentes patógenos, daño o disfunción celular y tisular. El estudio de la respuesta aguda o crónica y su intensidad nos lleva a entender los fenómenos y patologías respecto al proceso pro-inflamatorio, desde el reconocimiento hasta la resolución y el porqué de la no resolución. Las enfermedades que son desencadenadas por desequilibrios en la respuesta inflamatoria o bien por patrones que alteran la función arroja una perspectiva de la complejidad del sistema y de las regulaciones por parte de las moléculas y células involucradas. La intoxicación por plomo aquí estudiada es una enfermedad crónica de la cual se conocen las manifestaciones clínicas y el daño molecular, sin embargo, al integrar los efectos que ocasiona el plomo sobre los elementos de la respuesta pro-inflamatoria y del sistema inmune, permitirá comprender los procesos de regulación o adaptaciones que se desarrollan ante el insulto de daño directo o indirecto ocasionado por la exposición al plomo. El tipo y grado de exposición al metal, el mayor o menor daño oxidativo, el estado antioxidante del individuo, la resistencia al daño y las medidas de seguridad por el personal ocupacionalmente expuesto son consideraciones que influyen al analizar los procesos de la respuesta inflamatoria en el fenómeno de la intoxicación por plomo en humanos.



REFERENCIAS

1. Ashley NT, Weil ZM, Nelson RJ, (2012). Inflammation: Mechanisms, Costs, and Natural Variation. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 43(1): 385–406.
2. Flora G, Gupta D, Tiwari A, (2012). Toxicity of lead: A review with recent updates. *Interdisciplinary Toxicology*, 5(2), 47–58.
3. Calderón Salinas JV, Maldonado Vega M, (2008). Contaminación e Intoxicación por Plomo. Trillas. México.
4. Fenga C, Gangemi S, Di Salvatore V, Falzone L, Libra M, (2017). Immunological effects of occupational exposure to lead (Review). *Molecular Medicine Reports*, 15(5):3355–3360.
5. Tortora G, Derrickson B, (2006). Principios de Anatomía y Fisiología. Medica Panamericana, 11ª edición. México.
6. Porth C, (2006). Fisiopatología, Salud-enfermedad: un enfoque conceptual. Médica Panamericana, 7ª edición. México.
7. Medzhitov R, (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428–435.
8. Aguilar-Dorado I, Hernández G, Quintanar-Escorza M, Maldonado-Vega M, Rosas-Flores M, Calderón-Salinas J, (2014). Eryptosis in lead-exposed workers. *Toxicology and Applied Pharmacology* 281: 195–202.
9. Singh N, Kumar A, Kumar GV, Sharma B, (2018). Biochemical and molecular bases of lead induced toxicity in mammalian systems and possible mitigations. *Chemical Research in Toxicology* 15;31(10):1009-1021.
10. Dietert RR, Piepenbrink MS, (2006). Lead and immune function. *Critical Reviews in Toxicology*, 36(4), 359–385.
11. Wallach D, (2016). The cybernetics of TNF: Old views and newer ones. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 50, 105–114.
12. Bhagavan NV, Ha CE (2011) Immunology Chapter 33. En: *Essentials of Medical Biochemistry With Clinical Cases*. Academic Press Elsevier, 449-472.

13. McInnes IB, Schett G, (2007). Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Immunology*, 7(6), 429–442.
14. Moelants EAV, Mortier A, Van Damme J, Proost P, (2013). Regulation of TNF- α with a focus on rheumatoid arthritis. *Immunology and Cell Biology*, 91(6), 393–401.
15. Tian R, Hou G, Li D, Yuan TF, (2014). A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health. *Scientific World Journal*, 2014.
16. Calderón-Salinas JV, Muñoz-Reyes EG, Quintanar-Escorza MA, (2013). Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *REB*, 32(2), 53–66.
17. Metryka E, Chibowska K, Gutowska I, Falkowska A, Kupnicka P, Barczak K, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I, (2018). Lead (Pb) exposure enhances expression of factors associated with inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6).
18. Machoń-Grecka A, Dobrakowski M, Boroń M, Lisowska G, Kasperczyk A, Kasperczyk S, (2017). The influence of occupational chronic lead exposure on the levels of selected pro-inflammatory cytokines and angiogenic factors. *Human Experimental Toxicology*. 36 (5), 467–473.
19. Villanueva MBG, Koizumi S, Jonai H, (2000). Cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells after exposure to heavy metals. *Journal of Health Science*, 46(5), 358–362.
20. Flohe SB, Brüggeman J, Herder C, Goebel C, Kolb H, (2002). Enhanced proinflammatory response to endotoxin after priming of macrophages with lead ions. *Journal of Leukocyte Biology*. 71(3), 417–424.
21. Cheng YJ, Yang BC, Liu MY, (2006). Lead increases lipopolysaccharide-induced liver injury through tumor necrosis factor- α overexpression by monocytes/macrophages: role of protein kinase C and P42/44 mitogen-activated protein kinase. *Environmental Health Perspectives*. 114 (4), 507–513.
22. Di Lorenzo L, Vacca A, Corfiati M, Lovreglio P, Soleo L, (2007). Evaluation of tumor necrosis factor-alpha and granulocyte colony-stimulating factor serum levels in lead-exposed smoker workers. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 20 (2): 239–247.
23. Valentino M, Rapisarda V, Santarelli L, Bracci M, Scorcelletti M, Di Lorenzo L, Cassano F, Soleo L, (2007). Effect of lead on the levels of some immunoregulatory cytokines in occupationally exposed workers. *Human & Experimental Toxicology*, 26(7), 551–556.
24. Yang Y, Zhang X, Fu Y, Yang H, (2014). Leptin and IL-8: Two novel cytokines screened out in childhood lead exposure. *Toxicology Letters*, 227(3), 172–178.
25. Yücesoy B, Turhan A, Üre M, Imir T, Karakaya A, (1997). Effects of occupational lead and cadmium exposure on some immunoregulatory cytokine levels in man. *Toxicology*, 123(1–2): 143–147.
26. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Denis Alexander H, Ross OA, (2018). Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines. *Frontiers in Immunology*, 9(586): 1–28.
27. Chang WC, Chang CC, Wang YS, Wang YS, Weng WT, Yoshioka T, Juo SHH, (2011). Involvement of the epidermal growth factor receptor in Pb²⁺-induced activation of cPLA2/COX-2 genes and PGE₂ production in vascular smooth muscle cells. *Toxicology*, 279(1–3), 45–53.
28. Hernández G, Villanueva-Ibarra CA, Maldonado-Vega M, López-Vanegas NC, Ruiz-Cascante CE, Calderón-Salinas JV, (2019). Participation of phospholipase-A2 and sphingomyelinase in the molecular pathways to eryptosis induced by oxidative stress in lead-exposed workers. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 371(2019), 12–19.
29. Khan D, Qayyum S, Saleem S, Khan F, (2008). Lead-induced oxidative stress adversely affects health of the occupational workers. *Toxicology and Industrial Health*, 24(9), 611–618.
30. Başaran N, Ündeger Ü, (2000). Effects of lead on immune parameters in occupationally exposed workers. *American Journal of Industrial Medicine* 38: 349–354.
31. Mishra KP, Singh VK, Rani R, Yadav VS, Chandran V, Srivastava SP, Seth PK, (2003). Effect of lead exposure on the immune response of some occupationally exposed individuals. *Toxicology*, 188(2–3), 251–259.
32. López-Vanegas NC, Hernández G, Maldonado-Vega M, Calderón-Salinas JV. (2020). Leukocyte apoptosis, TNF- α concentration and oxidative damage in lead-exposed workers. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 391(2020), 114901.