

RESUMEN

Las infecciones del tracto respiratorio representan una causa muy importante de mortalidad y morbilidad a nivel mundial, afectando gran parte de la población mundial. La prevención de este tipo de infecciones está limitada ya que no se dispone de vacunas para la gran mayoría de los agentes virales y bacterianos responsables. Por tanto, el desarrollo de inmunoterapias más efectivas para el tratamiento de infecciones respiratorias es una meta muy importante y para la cual se está investigando intensamente.

Desde hace ya muchos años, se utilizan extractos bacterianos administrados por vía oral, como terapia para el tratamiento de RTIs recurrentes, principalmente en niños y pacientes susceptibles. Si bien se han realizado y publicado una serie de ensayos clínicos que muestran su efectividad, no existen estudios minuciosos y exhaustivos que demuestren los mecanismos inmunes utilizados por estas preparaciones. En ese sentido, en este trabajo se abordó el estudio sistemático de la actividad inmunoestimuladora de un preparado bacteriano de este tipo, producido a nivel nacional. En particular, se utilizó como objeto de estudio un preparado que es formulado como coloide, para aplicación intranasal. Se consideró que el uso de esta vía tenía el interés adicional, de permitir el avance en el conocimiento de esta vía que se postula como quizás la más adecuada ruta de inmunización para el desarrollo de nuevas inmunoterapias para el tratamiento de las RTIs.

Los estudios realizados en el contexto de esta tesis permiten concluir que el extracto bacteriano no sólo es capaz de actuar de modo similar a lo observado con otras preparaciones bacterianas, medido en términos de capacidad para activar macrófagos murinos *in vitro*, sino que además es capaz de inducir inmunidad específica humoral, luego de sólo tres dosis intranasales. Más importante aún, demostramos que su administración intranasal induce una respuesta inflamatoria aguda en pulmón, caracterizada por un aumento en la producción de varias quemoquinas inflamatorias (CCL3, CCL4, CXCL1, CXCL2, CXCL9, CXCL10) y citoquinas pro-inflamatorias (TNF- α e IL-1) y por un fuerte influjo de células dendríticas y neutrófilos hacia el pulmón. También se concluye que estas DCs reclutadas, se activan en un contexto propicio para el futuro desarrollo de respuestas de tipo Th1.

Se considera que los resultados obtenidos y la discusión que se realiza de los mismos, contribuirán a poder realizar un abordaje más racional para entender y explicar la actividad clínica postulada y en algunos casos observada para estos preparados. Por último la puesta a punto de métodos y técnicas para el análisis de respuestas inmunes en vías respiratorias se considera relevante para futuros estudios a realizarse.