

# IMPORTANCIA FISIOPATOLÓGICA SISTÉMICA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL ASOCIADA AL SISTEMA INMUNE DE MUCOSAS

Systemic physiopathologic significance of the intestinal microbiota associated to mucosal immune system

Tomás V.Herrero<sup>1</sup>

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2014;45(2):71-78

## RESUMEN

La microbiota intestinal representa una unidad biológica dinámica que ejerce su influencia sistémica no solamente a nivel gastrointestinal sino también metabólico-endocrino, inmunológico, neurológico. Está implicada en la regulación de procesos fisiopatológicos que se pueden manifestar en disbiosis y enfermedad inflamatoria, con impacto intestinal, metabólico, alérgico, del sistema nervioso central, y en autoinmunidad. Los conocimientos de la genética microbiana, la interacción con el sistema inmune de mucosas y con el ecosistema entérico-nutricional de cada individuo permiten establecer proyecciones muy interesantes para modular preventiva y terapéuticamente diversas enfermedades.

**Palabras clave:** microbiota intestinal, microbioma intestinal humano, enfermedades inflamatorias, sistema inmune.

## ABSTRACT

The intestinal microbiota is a dynamic biological unit with systemic influences not only gastrointestinal but also at metabolic-endocrine, and at immunologic and neurological levels. The microbiota is involved in pathophysiological processes regulation that could manifest as dysbiosis and inflammatory disease with gastrointestinal impact, also metabolic and/or allergic manifestations, in central nervous system, and autoimmunity. The knowledge of microbial genetics, the interaction with the mucosal immune system, and the enteric-nutritional ecosystem of each individual, will allow to develop very interesting designs to prevent and therapeutically modulate various diseases.

**Keywords:** gut microbiota, human gut microbiome, inflammatory diseases, immune system.

## I. MICROBIOTA INTESTINAL. ALGUNAS CONSIDERACIONES

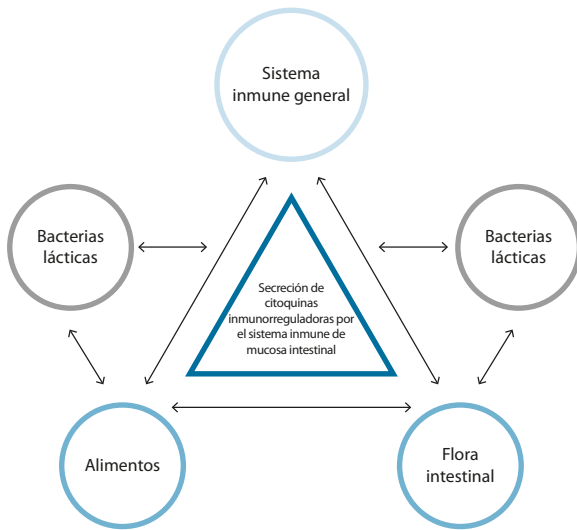
La funcionalidad intestinal no se limita a lo digestivo, la actividad metabólico-nutricional y la interacción con el sistema inmune constituyen interfases fundamentales en la valoración de su papel en la fisiología de la mayoría de los seres vivos. La relación con nuestros microbios intestinales es simbiótica y mutualista, los beneficios para el huésped son en gran parte debidos a los atributos metabólicos de las bacterias residentes que pueden derivar energía a partir de la fermentación de hidratos de carbono que de otra forma no son digeribles. En los seres humanos, esto representa 6,9% de las necesidades totales de energía, mientras que llega al 44% para rumiantes<sup>1</sup>. Funciones sim-

bióticas adicionales incluyen la exclusión competitiva de patógenos y la producción de vitaminas esenciales y aminoácidos. La co-evolución de los mamíferos con las bacterias intestinales ha tenido un fuerte impacto en el sistema inmune del huésped, esto fue necesario para desarrollar la capacidad de evitar respuestas inflamatorias excesivas a los antígenos y bacterias comensales y para conservar la capacidad para defender el cuerpo contra las infecciones de microorganismos patógenos. Las bacterias comensales interactúan entre sí y son a su vez controladas de manera dinámica a través de muchos mecanismos complejos superpuestos y entrelazados que regulan defensas innatas como la señalización a través de receptores *toll-like* (TLR) en respuesta a las señales de la microbiota<sup>2</sup>. La microflora intestinal (*microbiota*) está formada al menos por 10<sup>14</sup> bacterias simbióticas, microorganismos que en su conjunto pueden representar en peso casi 2 kg con más de 1000 especies bacterianas diferentes. El metagenoma de la flora intestinal, que es el ADN bacteriano que comprende todos los genes de las bacterias vivas que habitan en el intestino de un individuo, contiene más de 3,3 millones de genes, por eso este también llamado *microbioma* intestinal, que representa 150 veces el número de genes del ge-

1. Alergia e Inmunología. Hospital Juan A.Fernández. Cerviño 3356 (1425) Buenos Aires. Argentina.

[www.inmunomodulacion.com.ar](http://www.inmunomodulacion.com.ar)

Correspondencia: [therrero@inmunomodulacion.com.ar](mailto:therrero@inmunomodulacion.com.ar)



**Figura 1.** Modelo de interacción homeostática de bacterias lácticas (BAL) con el sistema inmune general y de mucosas, flora intestinal, y alimentos.

noma humano, permite considerar a la microbiota intestinal como generadora de un segundo y como describirnos, fundamental genoma<sup>\*3-6</sup>.

*\*(Las tecnologías de secuenciación del ADN recombinante permiten ahora una evaluación de las comunidades bacterianas complejas utilizando técnicas de alto rendimiento tales como 454 pirosecuenciación. Para caracterizar el microbioma intestinal se utiliza el método que mide 16S de subunidad ribosomal pequeña (ARNr). El gen 16S ARNr está altamente conservado entre las bacterias, y es útil como un marcador filogenético. Por otra parte, la secuenciación metagenómica puede llevarse a cabo en el ADN de una muestra que se secuenció en su totalidad permitiendo una evaluación de la representación genómica de la comunidad bacteriana, y comprender las funciones codificadas por los genomas de los microbios intestinales en su conjunto).*

A diferencia del genoma humano, el microbioma intestinal no es heredado genéticamente ya que al ser estéril el intestino al momento del nacimiento la microbiota se considera un órgano adquirido<sup>o</sup>. Se conoce que la composición de la microbiota está influenciada, además de los rasgos étnicos y la edad, por factores microambientales como las características del parto, el tipo de dieta o la ingesta de antibióticos<sup>5-7</sup>. La base de la microflora intestinal neonatal está determinada por la exposición bacteriana temprana, y a diferencia del parto por vía vaginal, los nacimientos por cesárea tienen colonización precoz por especies de *Klebsiella*, *Clostridium* y *Enterobacterias* diferentes de *E. coli* y menor variedad de *Bacteroidetes* y *Bifidobacterias*. Esto ha sido asociado, por ejemplo, a mayor susceptibilidad para enfermedad alérgica. Cepas de *Lactobacillus* han sido encontradas en la leche materna de madres sanas y además

de efectos inmunomoduladores en la misma leche, tienen un efecto positivo en la colonización del intestino neonatal<sup>8,9</sup>. La diversidad bacteriana intestinal, a predominio de anaerobios, aumenta rápidamente en la primera infancia y este proceso dinámico conduce al desarrollo de la relativamente más estable, pero muy distinta, microbioma intestinal del adulto. La microbiota intestinal del niño adquiere la diversidad filogenética que se asemeja a la de un adulto sano prácticamente al año de vida<sup>10</sup>. La composición de la microbiota humana es bastante estable en el nivel de *phylum*. Dentro de los géneros, la variación interindividual de la composición de las especies es considerablemente alta. Esto sugiere que aunque existe una presión selectiva para el mantenimiento de ciertos grupos o géneros microbianos (*phylum*) en la microbiota humana, la redundancia funcional dentro de esos grupos permite variaciones en la composición de la microbiota entre individuos sin comprometer el mantenimiento de las funciones apropiadas<sup>6,11</sup>.

**Los enterotipos de bacterias predominantes en el intestino de adultos sanos son Firmicutes, Bacteroidetes y del género Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia. Firmicutes y Bacteroidetes representan el 90% (65 y 25%, respectivamente). Son anaerobios Gram positivos los del género Firmicute (dentro de los que se encuentran especies de Clostridiosis, Enterococos y Lactobacilos) y anaerobios Gram negativos los Bacteroidetes.**

El tipo de alimentación instaurada de forma precoz en la vida también influye en la colonización del intestino neonatal. Se demostró que en los bebés lactantes la especie predominante de bacterias a la edad de 8 semanas fue *Bifidobacterium* y en menor medida *Lactobacillus*, mientras que en los neonatos alimentados con fórmula predominaron las especies de *Bacteroides*. A pesar de que algunos datos son contradictorios, en general, las especies de *Clostridium* (sobre todo *C. difficile*), *Bacteroides*, *Enterococos* y *Enterobacterias* (especialmente *Klebsiella* y *Enterobacter*) tienden a ser más bajas en niños alimentados con leche materna en comparación con lactantes alimentados con fórmula, que son más altas, y por ende en estos últimos son más frecuentes los trastornos de disbiosis (alteración de la flora intestinal)<sup>10</sup>. La hospitalización y la prematurez estuvieron asociados a un aumento de la prevalencia de *C. difficile* similar a los nacimientos por cesárea. También, como se mencionó anteriormente, el uso intensivo de antibióticos trae aparejado cambios significativos en la flora intestinal. Varios estudios han encontrado un número reducido de anaerobios y cantidades más altas de *Enterococos*, *Enterobacterias* y *Estafilococos coagulasa* negativos en lactantes de las unidades neonatales de cuidados intensivos, donde los antibióticos son utilizados con frecuencia. El uso de antibióticos en los primeros años de

vida puede conducir a alteraciones en la microbiota intestinal y, en última instancia, al desarrollo anormal del sistema inmune. Sin embargo, se ha observado que una mayoría de especies bacterianas puede volver a los niveles pretratamiento con relativa rapidez después de un curso de antibióticos, con la excepción de unas pocas especies que no pueden recuperarse después de un período prolongado de tratamiento<sup>10,12,13</sup>.

La microbiota intestinal es conocida por modular la biodisponibilidad y la eficacia de compuestos endógenos, nutrientes o medicamentos, con grandes variaciones interindividuales. La fracción menos conservada de nuestra microbiota, es decir aquellas poblaciones bacterianas que presentan más variaciones, puede explicar una estratificación de la población humana en si son convertidores o no convertidores para numerosos compuestos. Como ejemplo, la reducción de colesterol a coprostanol, que interviene en la regulación del metabolismo, es sólo activa en una parte de la población humana y se asocia directamente con los niveles de *Bacteroides dorei*<sup>14</sup>. Otro trabajo señala la diferencia de metabolización de un fármaco como la digoxina según el nivel de actinobacterias en la microbiota intestinal humana. Esto último subraya la importancia de considerar la actividad de nuestra microbiota simbiótica en la evaluación farmacológica de la respuesta de los pacientes a ciertos medicamentos. Incluso se puede prever que la composición de la microbiota permitirá en el futuro predecir la respuesta a los fármacos y formar parte de los recursos para la gestión clínica<sup>15</sup>.

## II. MICROBIOTA Y HOMEOSTASIS DEL SISTEMA INMUNE\*

Además del papel de la microbiota en la digestión de alimentos y absorción de nutrientes, se ha destacado ampliamente la función clave de protección contra la colonización de patógenos, la degradación de mucina y la promoción de la diferenciación de células epiteliales intestinales y el tejido linfoide asociado a mucosa intestinal. Ratones libres de gérmenes tienen bazo con pocos centros germinales, zonas de LT y LB pobremente formadas e hipoplasia de placas de Peyer, y pocos CD4+ y plasmocitos productores de IgA en centros germinales de linfáticos mesentéricos<sup>16</sup>. Por otro lado la composición y actividad metabólica de la microbiota tiene profundos efectos en la inducción de tolerancia inmune y la inmunorregulación necesaria para evitar mecanismos de inflamación e hipersensibilidad patogénicos<sup>16,17</sup>.

La inmunomodulación por la microbiota ha sido ampliamente estudiada.

Diferentes cepas de la microbiota, junto también con probióticos a nivel intestinal, han demostrado que intervienen en la inmunidad frente a microorganismos patógenos.

Esto se realiza a través de la modulación de la expresión de receptores de inmunidad innata en células inmunes: TLR (TLR 2, 4, 5 y 9) y receptores *Nod-like* (NOD 1 y 2), a través de variaciones en la activación de células dendríticas (CD, en especial CD103+), en la síntesis de citoquinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  y otras citoquinas como IL-12, IL-22 (que inicia la respuesta inmune innata contra los patógenos bacterianos, especialmente en las células epiteliales) y también por el incremento de la actividad fagocítica de leucocitos de sangre periférica y el aumento de la actividad de células *natural killer* (NK). Estas respuestas predominantemente son de **inmunidad innata** y relacionadas con la activación de poblaciones de linfocitos Th1 y T-helper 17 (Th17)<sup>16-18</sup>. Sin embargo, la microbiota simbiótica también ejerce un balance adecuado para el control de las respuestas inmunes exageradas en la mucosa intestinal ya que contribuye al desarrollo de células T colaboradoras (T helper) asociadas con la **inducción de tolerancia** por la producción de interleuquinas 10 (IL-10) y TGF- $\beta$ <sup>4,17,18</sup>. Cepas de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y especies de *Clostridium* pueden promover el desarrollo de Treg (LT reguladores) y CD4 CD25 Foxp3+. También cepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* han demostrado inhibir la activación de NF- $\kappa$ B y la secreción de quimioquinas proinflamatorias<sup>18-20</sup>. La inducción de células Treg puede ser una característica crítica de una microbiota saludable<sup>9</sup> (el concepto de microbiota saludable en un sujeto está relacionado con la presencia de bacterias simbióticas que responden a un microbioma estructural y funcional con determinadas características poblacionales y beneficioso para la salud), por ejemplo para la protección contra el desarrollo de la reactividad inmunológica aberrante frente a posibles alérgenos<sup>17-20</sup>.

Algunos modelos experimentales, por ejemplo con *Bacteroidetes* (*Bacteroides fragilis*), muestran a nivel intestinal la activación fisiológica de la inmunidad celular, de la organogénesis linfoide y de la inmunidad de mucosas<sup>21</sup>. Los proteoglicanos y lipopolisacáridos de bacterias Gram negativas comensales de la microbiota también estimulan lo descrito anteriormente y especialmente la IgA secretoria de mucosas, esta última es clave no solo en el reconocimiento bacteriano sino también en los mecanismos de tolerancia y regulación de la inflamación<sup>4,5,19-21</sup>. Por otro lado, cepas de *Lactobacillus* y *E. coli* han demostrado inducir CD tolerogénicas, y *Bacteroidetes thetaiotaomicron* (en la microbiota normal) inhibe el factor de transcripción proinflamatorio NF- $\kappa$ B<sup>12,18-20,22-24</sup>.

También se destacan los mecanismos inmunorregulatorios asociados con el metabolismo bacteriano. La actividad metabólica de la microbiota es fundamental para la homeostasis del organismo; esto incluye la fermentación de carbohidratos no digeribles de la dieta con la formación de ácidos grasos de cadena corta, la biotransformación de ácidos

biliares no conjugados, la síntesis de ciertas vitaminas y la degradación de oxalatos de la dieta. Los carbohidratos y oligosacáridos de la microbiota pueden generar estructuras que actúan sobre el sistema inmune. Ciertas fibras dietéticas que promueven el crecimiento de bifidobacterias y cepas de lactobacilos han sido identificadas y son llamadas prebióticos. Por lo general, los prebióticos son hidratos de carbono de cadena corta con un cierto grado de polimerización como, por ejemplo, polidextrosa, inulina, fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos, y oligosacáridos de soja. El procesamiento metabólico bacteriano de estos oligosacáridos conduce a la generación de nuevas estructuras de polisacáridos, además de la secreción de ácidos grasos de cadena corta<sup>3-5,11-13,23</sup>. Las lectinas son carbohidratos del metabolismo bacteriano unidos a proteínas con diferentes receptores en linfocitos y CD, por ejemplo en estas últimas las lectinas tipo-C, sin estímulo TLR, promueven CD tolerogénicas<sup>4,5,16</sup>. Las galectinas, proteínas que constituyen una familia de lectinas con afinidad por azúcares β-galactosídicos, se unen a estructuras glicosiladas celulares y de la matriz extracelular y regulan la adhesión celular, quimiotaxis, y apoptosis<sup>4,12,17</sup>. Metabólicamente la microbiota intestinal interviene también en forma importante en la homeostasis inmune con la producción de ácidos grasos de cadena corta (particularmente el butirato tiene actividad inmunomoduladora por inhibición de citoquinas macrofágicas proinflamatorias en lámina propia), también los ácidos grasos de cadena larga, omega-3 y linoleico (CLA) que disminuyen la producción de eicosanoides (PGE2, leucotrieno B4) y aumentan la IL-10 con control de la inflamación<sup>17-20,22,23</sup>. La suplementación dietaria con CLA produce un aumento de la IgA y una disminución de los niveles séricos de IgE<sup>12,18,23,24</sup>. La inducción de la síntesis de péptidos antimicrobianos (defensinas) contribuye también al control de la respuesta inmune inflamatoria, así como a través de la activación de la fosfatasa alcalina intestinal por la degradación de la concentración en exceso de lipopolisacáridos bacterianos<sup>4,12,25,26</sup>.

Varios miembros de la microbiota, como por ejemplo bacterias lácticas (BAL) *Lactobacillus*, contribuyen al mantenimiento de la barrera del epitelio intestinal controlando la integridad a través del mantenimiento de las uniones célula-célula y la promoción de la reparación tisular después de una lesión epitelial. Esto último sumado al incremento en la producción de mucina, la competición inhibitoria con el metabolismo y la translocación de bacterias patógenas, la acción a nivel de las funciones inmunológicas de barrera intestinal (IgA secretoria), y los mecanismos de inmunidad innata y secundariamente adquirida del sistema inmune de mucosas, son claves en la homeostasis madurativa y antiinfecciosa a punto de partida intestinal. *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* Gram(-) anaerobios facultativos y obligados, respectivamente, demostraron preve-

nir la infección por *Listeria* en cultivo de células epiteliales a través de la elaboración de compuestos secretados y la modulación de la respuesta de las células inmunes del epitelio ante *Listeria*<sup>3,17,24</sup>. *B. thetaiotaomicron*, bacteria simbiótica de la microflora, también es clave en la regulación de la peristalsis intestinal y la glicosilación de células epiteliales, lo que redundará en la maduración estructural y funcional del tracto gastrointestinal<sup>12-4,22,27</sup>.

*\* (Definimos a la microbiota como generadora de homeostasis teniendo en cuenta que esta por definición es la característica de un sistema abierto o cerrado en un organismo vivo, mediante la cual se regula el ambiente interno para mantener una condición estable y constante. La homeostasis es posible gracias a los múltiples ajustes dinámicos del equilibrio y los mecanismos de autorregulación. Véase Figura 1).*

### III. MICROBIOTA Y ALERGIA

La hipótesis de la microflora,<sup>9</sup> inicialmente planteada por Noverr y Huffnagle, sugiere que las perturbaciones en la microbiota gastrointestinal como resultado de la exposición microbiana reducida debido a cambios en la dieta y al resultado del uso de antibióticos puede generar una microbiota subdesarrollada. Esta microbiota inmadura<sup>9</sup> retrasa la maduración adecuada del sistema inmune, interrumpiendo la secuencia normal de eventos que promueven el desarrollo de los mecanismos inmunológicos de tolerancia, lo que lleva al aumento de la incidencia de hipersensibilidad alérgica<sup>23</sup>. Los estudios de composición de flora parecen demostrar que el diagnóstico de enfermedad atópica después de los 18 meses de vida aparece más frecuentemente en niños que al mes de vida tuvieron baja diversidad bacteriana intestinal en comparación con aquellos infantes que tuvieron mayor diversidad en su flora<sup>7,8</sup>. Los niños con IgE asociada a eccema tenían una menor diversidad de la microbiota total en el primer mes de vida y una menor diversidad de *Bacteroidetes* en el 1er mes y los *phylum Proteobacteria* a los 12 meses de edad. A los 12 meses, cuando la microbiota se había estabilizado, *Proteobacterias* Gram negativas fueron más abundantes en los niños sin manifestación alérgica<sup>7,9,28</sup>. El estudio de cohorte prospectivo *KOALA*<sup>29</sup> en 1000 infantes brindó evidencia epidemiológica del impacto de patógenos entéricos (*E. coli*, *C. difficile*), en la producción de flora intestinal disbiótica y en la predisposición a enfermedad atópica y/o alergias respiratorias. También, la restauración del equilibrio simbiótico de la microflora y la incorporación perinatal durante 6 meses de prebióticos más probióticos generó un aumento de la IgA intestinal asociado a una disminución del riesgo de alergia mediada por IgE, incluida la alergia alimentaria, hasta los 2 años<sup>4,5,9</sup>. Numerosos estudios examinan la eficacia de los probióticos para la prevención o tratamiento de enfermedades alérgicas. Una re-



visión de 13 ensayos controlados con placebo y aleatorizados concluyó que podrían tener utilidad en particular cuando se administran temprano en la vida<sup>4,5,13,28,30</sup>. En este sentido, los infantes con alto riesgo de atopia que recibieron *Lactobacillus rhamnosus GG* desarrollaron dermatitis atópica con una frecuencia significativamente menor durante los primeros 2 años de la vida; sin embargo, el tratamiento prenatal en sí no pudo evitar eccema atópico durante el primer año de vida<sup>9,13</sup>. Estudios recientes, que utilizaron una combinación de tres cepas de bacterias probióticas, han demostrado que la suplementación prenatal y posnatal temprana era eficaz en la prevención del desarrollo de eccema atópico durante el primer año de vida en los recién nacidos con alto riesgo de alergia<sup>30</sup>. Además, en algunos estudios se determinó que la ingesta de probióticos administrados 6 meses antes del nacimiento a las madres (n=124) y los primeros 6 meses después del nacimiento en los infantes, resulta en un incremento significativo de células NK y un aumento del interferón gamma, sin aumento estadísticamente significativo de LB y LT. También, en una disminución de citoquinas proinflamatorias TNF-alfa en leche materna y menos disturbios gastrointestinales en niños alimentados por madres que consumieron probióticos<sup>16,24,25,30-32</sup>.

A nivel experimental también hay estudios que demuestran que la administración de probióticos como *Lactobacillus reuteri* induce LTreg y atenúa la respuesta de asma alérgica en el ratón<sup>33</sup>. La importancia de una microbiota equilibrada para el desarrollo de tolerancia inmune, no se limita a lo alimentario; dado que la ingestión de antígenos puede inducir tolerancia a ese antígeno (tolerancia oral), la mucosa intestinal puede actuar como un sensor para el desarrollo de la tolerancia a la inhalación de antígenos ambientales. Además, la inducción de células LT reguladoras implica que pueden migrar a otros tejidos en todo el cuerpo, como el tracto respiratorio<sup>34,35</sup>.

#### IV. MICROBIOTA E INFLAMACIÓN

Hallazgos recientes demuestran que las bacterias intestinales también están implicadas crucialmente en la aparición de trastornos digestivos e inflamatorios. Varios estudios inducidos experimentalmente en animales revelan que los cambios microbianos que producen disbiosis parecen conducir a un aumento de extracción de las calorías de la dieta y a un aumento de almacenamiento de energía y resistencia a la insulina. La alteración de la composición microbiana equilibrada y su simbiosis finamente regulada también puede estar asociada con otras enfermedades gastrointestinales como el síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, que son enfermedades inflamatorias del intestino (EII). Las enfermedades inflamatorias del intestino representan ejemplos típicos de

patologías digestivas modificables por la dieta, estilo de vida y factores endógenos, incluyendo la microbiota intestinal. Por ejemplo, el consumo elevado de mono y disacáridos y grasas totales aumenta constantemente el riesgo de desarrollo de EII. La vitamina D y el aporte de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (PUFA n-3) atenúan la inflamación en estas situaciones. La vitamina D actuaría a través de sus receptores mientras que los PUFA y el CLA regularían la producción de eicosanoides y la activación de los receptores activados por proliferador de peroxisomas (PPAR)<sup>12,25,27,36</sup>.

En la enfermedad inflamatoria intestinal existe una ruptura de la tolerancia inmune en la mucosa intestinal, con alteración de la flora intestinal simbiótica y un aparente predominio de patobiontes (flora bacteriana residente con potencial patogénico).

Los pacientes con EII responden favorablemente al tratamiento antibiótico y tienen más altos títulos de anticuerpos contra las bacterias de la microbiota que las personas no afectadas. Además, las lesiones inflamatorias son más pronunciadas en las áreas del intestino que contienen el mayor número de bacterias. En el sobrecrecimiento bacteriano intestinal se ha demostrado un aumento en la expresión de péptidos antimicrobianos, mayores niveles de anticuerpos específicos de componentes bacterianos de la microbiota y una exagerada respuesta inmune de la mucosa contra proteínas citoplásmicas bacterianas<sup>36,37</sup>. Se encontraron resultados similares en la enfermedad celíaca, una enfermedad multifactorial en la que el factor genético junto con los factores ambientales (gluten) participa en la patología, mejorando la disbiosis intestinal y la inflamación después de la dieta sin gluten<sup>37,38</sup>. La úlcera gástrica debida a *Helicobacter pylori* parece estar relacionada con un mayor nivel de autoanticuerpos contra proteínas gástricas epiteliales<sup>4,11,12</sup>.

En relación con enfermedades autoinmunes, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) activo la resistencia a la colonización (RC) patogénica de la microflora intestinal es menor que en individuos sanos. Una menor RC da como resultado mayor translocación de especies de bacterias extrañas. Y algunas de estas bacterias pueden servir como antígeno para la producción de anticuerpos antibacterianos de reacción cruzada con el ADN. Entre los pacientes con espondilitis anquilosante se ha demostrado una sobreexpresión de genes de TLR4 y TLR5 en células sanguíneas periféricas, proporcionando apoyo adicional a la importancia de los subtipos TLR como respuesta a bacterias Gram negativas en la patogenia de esta enfermedad. Hay estudios que demuestran una aparente relación entre los síntomas somáticos de la fibromialgia y la disbiosis, con una correlación entre el test de hidrógeno exhalado positivo para disbiosis y los síntomas generales. En la artritis autoinmune las etiologías propuestas como

causantes de la inflamación son: la predisposición genética, el estilo de vida y la alimentación, y la alergia a los alimentos y microorganismos. Se ha informado de la presencia de una permeabilidad transepitelial intestinal anormal en estos pacientes, que permite un paso directo de los alimentos sin digerir y partículas y componentes de bacterias en el torrente sanguíneo, dando lugar a una reacción inmune alrededor de las articulaciones. Esta alteración de la permeabilidad puede ser debida a la interacción directa existente entre bacterias adherentes intestinales y las uniones estrechas de las células epiteliales intestinales, como se ha reportado en otras patologías<sup>17-20,38</sup>.

## V. MICROBIOTA Y METABOLISMO

Los conocimientos en inmunidad de mucosas sobre interrelación entre inflamación, disbiosis y trastornos metabólico/nutricionales también están abriendo un campo de investigación importante para el uso de prebióticos/probióticos. Ya que se ha comprobado que el predominio de bacterias patobiontes Gram-negativas con LPS que activan mecanismos inflamatorios persistentes (vía TLR) altera el epitelio intestinal y conduce a alteraciones en el metabolismo que predisponen, por ejemplo, a obesidad y alteraciones lipídicas. En estudios recientes se pudo demostrar que la microbiota gastrointestinal está directamente implicada en la regulación de la homeostasis energética en modelos murinos y humanos. El análisis de más de 5.000 secuencias de rRNA 16S reveló que los ratones genéticamente obesos (ob/ob), que se caracterizan por una mutación en el gen de la leptina, tenían un 50% de reducción en la abundancia de *Bacteroidetes* y un aumento correspondiente en la proporción de *Firmicutes*, en comparación con ratones delgados<sup>39,40</sup>.

El microbioma asociado a la obesidad alberga un aumento sustancial en los genes que codifican enzimas implicadas en la degradación de polisacáridos de los alimentos, lo que aumenta la capacidad de la microbiota de obesos para la extracción de energía de la dieta. Estos enterotipos parecen estar más relacionados con diversos gradientes y cambios microbianos que con comunidades bacterianas limitadas, y en gran medida se explica por la exposición a un determinado tipo de dieta a largo plazo. Por ejemplo, especies de *Bacteroides* son frecuentes con dietas ricas en grasas y proteína animal, mientras que las especies de *Prevotella* fueron asociadas con las dietas con niveles elevados de carbohidratos a largo plazo<sup>41</sup>. La evidencia reciente en los seres humanos, así como en modelos animales, ha vinculado la microbiota intestinal con el desarrollo de hígado graso no alcohólico a través del eje intestino-hígado. Se comprobó que con el sobrecrecimiento bacteriano y el aumento de la permeabilidad intestinal observada en los pacientes con hígado graso no alcohólico y en modelos animales, los productos bacterianos derivados del intestino tales como la endotoxina (lipopolisacárido) y el ADN bacte-

riano llegan al hígado a través de la vena porta y luego activan TLR, principalmente TLR4 y TLR9, con la consiguiente producción y secreción de citocinas y quimiocinas, lo que lleva al desarrollo y a la progresión de hígado graso no alcohólico<sup>41,42</sup>. No solamente la inflamación y el hígado graso, sino también la disbiosis inducida por *Prevotella* se ha visto asociada con defectos de la inmunidad innata intestinal (déficit del inflamasoma NLRP6) como causante de cáncer colorrectal y diabetes tipo II<sup>43</sup>. Con los prebióticos y probióticos se ha intentado modificar la microbiota como estrategia preventiva o terapéutica en estas condiciones patológicas. Sus efectos beneficiosos solo se han demostrado en modelos animales y hay estudios limitados en humanos. Los prebióticos mejoran la acción de bifidobacterias en ratones expuestos a una dieta rica en grasas, reduciendo los niveles de endotoxemia proporcionalmente al aumento observado en las bifidobacterias. La tolerancia a la glucosa y la secreción de insulina mediada por glucosa también mejoraron significativamente con el aumento del número de bifidobacterias intestinales<sup>39,41,44</sup>.

Nuevas pruebas sugieren que unos pocos géneros bacterianos (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium* y *Akkermansia*) están inversamente asociados con la obesidad, la inflamación metabólica y trastornos metabólicos relacionados, tanto en estudios humanos como en roedores<sup>40,44</sup>. Se estratificó la población como  $\square$ recuento de gen bajo<sup>o</sup> (RGB) y  $\square$ alto conteo de gen<sup>o</sup> (RGA) de acuerdo con el número de genes albergados en su microbiota intestinal y por lo tanto con las diferentes comunidades microbianas. También encontraron que la riqueza genética microbiana puede ser, en parte, modificada por la intervención dietética. Los individuos con un RGB (23% de la población) se caracterizaron por un más marcado aumento de peso con el tiempo, adiposidad, resistencia a la insulina e inflamación, cuando se compara con los individuos RGA, que presentaron mayor variedad de géneros. Al menos los 4 géneros bacterianos mencionados anteriormente han sido asociados con una mejor función intestinal de barrera, la reducción de peso corporal o la mejora de la glucosa y el metabolismo de los lípidos. Por el contrario, otros géneros específicos conocidos por estar asociados con el fenotipo inflamatorio o alteración de la función barrera del intestino se asociaron con RGB. El concepto de estratificación de pacientes según los perfiles RGB vs. RGA puede ayudar a explicar diferencias y susceptibilidad a desarrollar enfermedades metabólicas que se observan entre algunos pacientes, y que pueden tener parte de su origen en las alteraciones de la microbiota<sup>45,46</sup>.

## VI. MICROBIOTA Y SISTEMA NERVIOSO

Como se ha descrito hasta aquí, la colonización bacteriana del intestino tiene un papel importante en el desarrollo posnatal y la conformación y maduración de los sistemas inmunológico y endocrino-metabólico.

Numerosos sensores innatos regulan las complejas condiciones homeostáticas que se encuentran en superficies densamente colonizadas por microorganismos como la mucosa intestinal. Estos procesos además representan factores clave que sustentan la señalización en el sistema nervioso central (SNC). La regulación de la microbiota en el eje-intestino-cerebro es esencial para el mantenimiento de la homeostasis, incluyendo la del SNC y periférico. Algunos estudios han demostrado que la microbiota intestinal podría activar neuronas sensoriales vagales y regiones del cerebro asociadas a la regulación autonómica; la vía aferente vagal es una importante vía de información de transporte neuronal del contenido luminal gastrointestinal al cerebro que influye en la motilidad gastrointestinal y el comportamiento alimentario<sup>45</sup>. Por otro lado, existe ahora evidencia para sostener la opinión de que los microorganismos simbióticos en el intestino juegan un papel en la programación de la capacidad de respuesta temprana y tardía del sistema de adaptación durante el estrés; por ejemplo, el probiótico *L. rhamnosus* puede regular la expresión del neurotransmisor GABA, ácido gamma-aminobutírico, en estructuras cerebrales<sup>47</sup>. La investigación se ha centrado en cómo la microbiota comunica con el sistema nervioso central y por lo tanto influye en la función del cerebro. Las rutas de esta comunicación no están aclaradas totalmente pero incluyen vías neuronales, humorales, inmunológicas y metabólicas. Este punto de vista está respaldado por estudios en animales libres de gérmenes y en animales expuestos a infecciones bacterianas patógenas, agentes probióticos, o agentes antibióticos, que desempeñan un papel en la microbiota intestinal para la regulación del estado de ánimo, la cognición, el dolor y la obesidad. El concepto de un eje cerebro-microbiota intestinal está emergiendo, lo que sugiere que la modulación de la microflora intestinal puede ser una estrategia importante para el desarrollo potencial de nuevas terapias para trastornos complejos del SNC relacionados por ejemplo con el es-

trés y posiblemente con algunas enfermedades neurodegenerativas<sup>47,48</sup>. Finalmente, alguna evidencia apoya la investigación de alteraciones de la microbiota en el autismo, donde se encuentran cantidades elevadas de varios subtipos de *Clostridium*, y en algunos casos el tratamiento de las disbiosis parece mejorar los síntomas<sup>49</sup>.

## VII. CONSIDERACIONES FINALES

Son múltiples los factores que inciden en el proceso por el cual una microflora equilibrada está modificada y alterada. Los pacientes con enfermedad alérgica, autoinmune y/o autoinflamatoria pueden mostrar signos de disbiosis en su microbiota intestinal. Los factores inmuno-genéticos y de estilo de vida dan forma a la composición de la microbiota, que en una fundamental interacción a su vez condiciona al sistema inmune de los individuos que están predispuestos por ejemplo a determinada enfermedad inflamatoria. La reciente identificación de bacterias simbióticas con propiedades antiinflamatorias potentes, y su ausencia correlativa durante la enfermedad, sugiere que ciertos aspectos de la salud humana pueden depender del estado de la microbiota. Se puede considerar que la interrupción del intercambio de señales (*crosstalk*) entre las células del huésped y los microorganismos comensales, en el contexto de la pérdida de la tolerancia inmunológica, podría ser uno de los factores que conducen al desarrollo de un estado inflamatorio no controlado y generador de enfermedad<sup>21,50</sup>. El microbioma humano, milenario en su coevolución, condujo a una total interdependencia dinámica entre la microbiota y el huésped humano. El avance en la comprensión de la intrincada red que existe en este complejo ecosistema es un paso necesario, con el fin de dar mayor información y proyección sobre la inmunomodulación de enfermedades alérgicas/autoinmunes y/o autoinflamatorias.

## BIBLIOGRAFÍA

- McNeil NI. The contribution of the large intestine to energy-supplies in man. *Am J Clin Nutr* 1984 39(2):338-342.
- Wells JM, Rossi O, Meijerink M, van Baarlen P. Epithelial crosstalk at the microbiota-mucosal interface. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;15:108 Suppl 1:4607-4614.
- Robles Alonso V, Guarner F. Linking the gut microbiota to human health. *British Journal of Nutrition* 2013;109:S21-S26.
- Sekirov I, Russell S, Antunes C, Finlay B. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol Rev* 2010;90:859-904.
- Young VB. The intestinal microbiota in health and disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28(1):63-69.
- Van Baarlen P, Kleerebezem M, Wells J. Omics approaches to study host-microbiota interactions. *Current Opinion in Microbiology* 2013;16:270-277.
- El Aidy S, Hooiveld G, Tremaroli V. The gut microbiota and mucosal homeostasis colonized at birth or at adulthood, does it matter? *Gut Microbes* 2013;4(2):118-124.
- Penders J, et al. Factors Influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118(2):511-521.
- Abrahamsson T. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:434-440.
- Schwartz S. A meta genomic study of diet-dependent interaction between gut microbiota and host in infants reveals differences in immune response. *Genome Biology* 2012;13:32-40.
- Luke K, et al. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(5):1204-1207.

12. Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation. *Nutrients* 2011;3: 637-682.
13. Gigante G, et al. Role of gut microbiota in food tolerance and Allergies *DigDis* 2011;29:540±549
14. Gérard P, Lepercq P, Leclerc M, Gavini F, Raibaud P, Juste C. *Bacteroides* sp. strain D8 the first cholesterol-reducing bacterium isolated from human feces. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73(18):5742-9.
15. Haiser J, et al. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut *Bacterium Eggertbella lenta*. *Science* 2013;131:295-298.
16. Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2004;4: 478-485.
17. Iebba V, Nicoletti M, Schippa S. Gut microbiota and the immune system: an intimate partnership in health and disease. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25(4):823-833. Review.
18. Kosiewicz M, Zirnheldand A, Alard P. Gut microbiota, immunity, and disease: a complex relationship. *Frontiers in Microbiology* 2012;180:2;1-11.
19. Chung H, Pamp SJ, Hill JA, Surana NK, et al. Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota. *Cell* 2012;149:1578-1593.
20. Purchiaroni F, et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(3):323-333.
21. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005;122:107-118.
22. Rosentiel P. Stories of love and hate: innate immunity and host± microbe crosstalk in the intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29:125-132.
23. Frei R, Lauener R. Microbiota and dietary interactions ± an update to the hygiene hypothesis? *Allergy* 2012;67:451-461.
24. Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, Holt PR, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* 2013;62(5):787-796.
25. Ly NP, Litonjua A, Gold D, Celed J. Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: Interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(5):1087-1094.
26. Jalanka-Tuovinen J, Willem M, de Vos, et al. Intestinal microbiota in healthy adults: temporal analysis reveals individual and common core and relation to intestinal symptoms. *PLoS* 2011;6(7):23-35.
27. Le Chatelier E, et al. Meta HIT consortium. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500(7464):541-546.
28. Kim JS, Sampson HA. Food allergy: a glimpse into the inner workings of gut immunology. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28(2):99-103.
29. Penders J, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007;56(5):661-667.
30. Folster-Holst R. Probiotics in the treatment and prevention of atopic dermatitis. *Ann Nutr Metab* 2010;57:16-19.
31. Miraglia del Giudice, et al. Food allergy and probiotics in childhood gut microbes. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:S22-S25.
32. Prescott SL, Dunstan JA, Hale J, et al. Clinical effects of probiotics are associated with increased interferon gamma responses in very young children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1557-1564.
33. Karimi K, Inman MD, Bienenstock J, Forsythe P. *Lactobacillus reuteri*-induced regulatory T cells protect against an allergic airway response in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:186-193.
34. Caramalho I, Lopes-Carvalho T, Ostler D, et al. Regulatory T cells selectively express toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide. *J ExpMed* 2003;197:403-411.
35. Noverr MC, Falkowski NR, McDonald RA, et al. Development of allergic airway disease in mice following antibiotic therapy and fungal microbiota increase: role of host genetics, antigen, and interleukin-13. *Infect Immun* 2005;73:30-38.
36. Dupaul-Chicoine J, Dagenais M, Saleh M. Crosstalk between the intestinal microbiota and the innate immune system in intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(10):2227-2237.
37. Albenberg LG, Lewis JD, Wu GD. Food and the gut microbiota in inflammatory bowel diseases: a critical connection. *Curr Opin Gastroenterol* 2012 Jul;28(4):314-320.
38. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011;106:563-573.
39. Da Silva ST, dos Santos CA, Bressan J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. *Nutr Hosp* 2013;28(4):1039-1048.
40. Cotillard A. et al. MicroObes consortium. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 2013; 29:500(7464):585-588.
41. Clarke SF, Murphy EF, Nilaweera K, Ross PR, Shanahan F, O'Toole PW, Cotter PD. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights. *Gut Microbes* 2012;3(3):186-202.
42. Henao-Mejia J et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012;482:179-185.
43. Hu B, et al. Microbiota-induced activation of epithelial IL-6 signaling links inflammasome-driven inflammation with transmissible cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:9862-9867.
44. Devaraj S, Hemarajata P, Versalovic J. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes. *Clinical Chemistry* 2013;59(4):617-628.
45. Tehrani AB, Nezami BG, Gewirtz A, Srinivasan S. Obesity and its associated disease: a role for microbiota? *Neurogastroenterol Motil* 2012;24(4):305-311.
46. Burcelin R, et al. Metagenome and metabolism: the tissue microbiota hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(S3):61-70.
47. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol* 2011;2:94.
48. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Ther Adv Gastroenterol* 2013;6(1)39-51.
49. Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe* 2010;16:444-453.
50. Backhed F, Ley Re, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JJ. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307(5717):1915-1920.