

Interacciones del microbioma intestinal humano

DR. MAURICIO MONTERO GARCÍA MQC

Microbiólogo Químico Clínico 1719. Hospital Los Chiles CCSS, teléfono: 8887-3174 / 2245-5779;
mont26@hotmail.com

Recibido: 8 diciembre 2015

Aceptado: 23 marzo 2016

RESUMEN

El microbioma intestinal tiene múltiples implicaciones en la salud del hospedero, desde que nacemos estos microorganismos juegan un papel fundamental en la maduración del sistema inmune entérico y su reconocimiento entre los microorganismos patógenos y comensales. Además de ello, la microbiota influye en la digestión del hospedero otorgándoles a éstos un mayor poder digestivo y por otro lado ejercen influencia en el Sistema Nervioso Central por medio de diversas vías de comunicación.

Palabras claves: Microbioma, interacción, sistema inmune entérico, probiótico.

ABSTRACT

The intestinal microbiome has multiple health implications host, from birth these microorganisms play a fundamental role in the maturation of the enteric immune system and its recognition among pathogenic and commensal microorganisms. Moreover, the microbiota affects host digestion granting to them greater digestive power and influence across the central nervous system through various means of communication.

Key words: Microbiome, interaction, enteric immune system, probiotic.

Introducción

Inicialmente la flora intestinal humana se establece mediante una transmisión vertical de los componentes de la madre hacia el infante. En el nacimiento, el neonato es expuesto a bacterias del canal vaginal y de la microbiota fecal, al ambiente hospitalario y a las manos de los padres y los médicos que atienden el parto (Karlsson *et al*, 2011). Los niños que nacen por

cesárea son colonizados por bacterias de la epidermis materna y tienen una mayor predisposición a padecer alergias y asma (Maynard *et al*, 2012), además se incrementa el riesgo de padecer enfermedad celiaca y diabetes mellitus tipo I (Rautava *et al*, 2012).

Las bacterias iniciadoras juegan un rol muy importante en el desarrollo del sistema inmune, sin embargo la exposición a xenobióticos, infecciones bacterianas, la dieta y otros elementos contribuyen en gran manera con esta maduración (Lozupone *et al*, 2012). La microbiota neonatal es moldeada en cierta manera por la memoria inmune de la mucosa de la madre, la cual es transmitida al neonato por medio de inmunidad pasiva a través de la leche materna, la cual provee al infante una gran cantidad de IgA con especificidades que han sido moldeadas por la microbiota materna (Maynard *et al*, 2012).

Efectos beneficiosos del amamantamiento incluyen una disminución en el riesgo de padecer enterocolitis necrotizante, infecciones del tracto gastrointestinal y respiratorio, además se da un mejoramiento en el desarrollo cognitivo y una disminución en la ocurrencia de diabetes mellitus tipo II, enfermedad celiaca, obesidad, hipercolesterolemia y asma. La protección contra enfermedades infecciosas se da gracias a la IgA materna y los efectos benéficos a largo plazo pueden estar dados por una modulación de la respuesta inmune del infante y la microbiota intestinal (Rautava *et al*, 2012).

Desarrollo del sistema inmune entérico

El tracto digestivo es un componente importante del sistema inmune y posee gran cantidad de tejido linfoide asociado, que está constituido

por folículos linfoides aislados, placas de Peyer, nódulos linfáticos y poblaciones de linfocitos dispersos en el entramado epitelial. Las placas de Peyer están constituidas por gran cantidad de linfocitos IgM+, precursores de células plasmáticas productoras de IgA, que es importante como defensa ante toxinas y patógenos. Los nódulos linfáticos mesentéricos están compuestos por células dendríticas, linfocitos B y T y células plasmáticas, los cuales están distribuidos en la corteza, medula y paracorteza del nódulo. Las células M son enterocitos especializados en la captación de antígenos luminales y las células Goblet son secretoras de mucus el cual es importante como barrera de defensa (Ramiro-Puig *et al*, 2008).

Las placas de Peyer y los nódulos linfáticos mesentéricos se desarrollan prenatalmente pero los folículos linfoides aislados se desarrollan postnatalmente (Cherrier & Eberl, 2012). Sin embargo, cada uno de esos tejidos linfoides requiere señales derivadas de la detección de la microbiota intestinal para completar el desarrollo, el reclutamiento de un complemento maduro de células inmunes o ambos. Prenatalmente se requieren células iniciadoras de tejido linfoide para que se de el desarrollo de tejidos linfoides secundarios, esas células a su vez reclutan células dendríticas, linfocitos T y B, preparando la respuesta inmune ante la colonización de la microbiota (Maynard *et al*, 2012).

Una vez iniciada la colonización, los receptores de reconocimiento de patrones de células epiteliales y células dendríticas reconocen patrones moleculares asociados a microorganismos estimulando un reclutamiento de linfocitos T y B, causando una maduración de los folículos linfoides, los cuales pueden secretar IgA por medio de células plasmáticas. Las células dendríticas en la cúpula sub epitelial endocitan los microbios que pueden cruzar el epitelio y las placas de Peyer a través de las células M. Estas células dendríticas que tienen los antígenos interactúan con los linfocitos e inducen la diferenciación de células T y la maduración de los linfocitos B dependientes de células T, e inducen el desarrollo de células plasmáticas productoras de IgA, las cuales descargan IgA dimérica en el lumen

intestinal (Maynard *et al*, 2012). Algunas células efectoras abandonan el lumen intestinal mientras que otras se quedan como células de memoria o promueven la diferenciación de linfocitos B (Ramiro-Puig *et al*, 2008).

El epitelio intestinal y la microbiota presentan reciprocidad, el mantenimiento de la barrera intestinal es una función primordial, y dependiendo de la disposición de los receptores de reconocimiento de patrones en las células epiteliales intestinales y en qué lado son reconocidos los patrones moleculares asociados a microorganismos, las células del epitelio inician respuestas que promueven la liberación luminal de factores protectores como mucinas y péptidos antimicrobianos, o la liberación de citoquinas y quimiocinas que promueven una homeostasia inmune o activan una respuesta inmune inflamatoria en respuesta a un daño en la barrera epitelial (Maynard *et al*, 2012).

Relación de la microbiota y la digestión

Un beneficio que obtiene el hospedero de la microbiota es un mayor poder digestivo y captación de nutrientes a partir de sustratos que no se pueden digerir o degradar. Carbohidratos no digeribles, como la fibra, son fermentados por la microbiota intestinal para producir energía. Los productos de desecho son ácidos grasos de cadena corta, principalmente acetato, propionato y butirato, que tienen efectos en la salud intestinal como la absorción de nutrientes, modulan la inflamación, son vasodilatadores, afectan la motilidad intestinal y están relacionados en la curación de heridas (Tremaroli & Bäckhed, 2012). En la supresión inflamatoria se da una regulación por medio de señales GRP43 en neutrófilos, ya que estos ácidos grasos de cadena corta pueden unirse a receptores acoplados a proteínas G como el GRP43 y GRP41, que además modulan la secreción de la hormona GLP-1, la cual mejora la liberación de insulina ejerciendo un efecto anti-diabético (Maslowski *et al*, 2009).

Variaciones en la alimentación o tipo de dieta son factores que contribuyen con la variabilidad de la microbiota intestinal. Estudios hechos en niños africanos y de Venezuela con

una alimentación rica en fibra y vegetales demuestran niveles aumentados de *Prevotella*, asociados a la ingesta de carbohidratos y azúcares simples, mientras que los niños de Estados Unidos tienen más *Bacteriodes*, asociados con una dieta rica en proteínas, aminoácidos y grasas saturadas (Lozupone *et al*, 2012).

Las bacterias en el íleon desconjuntan los ácidos biliares, los cuales son metabolizados en ácidos biliares secundarios en el intestino por bacterias intestinales (Tremaroli & Bäckhed, 2012). Los ácidos biliares se unen a receptores celulares, como el FXR y el TGR5, los cuales regulan la expresión de genes y modulan en cierta manera el metabolismo y homeostasis de la glucosa, ácidos biliares, lípidos, y metabolismo energético (Prawitt *et al*, 2011). Los ácidos biliares secundarios se unen a TGR5, el cual induce la secreción de GLP-1 en el enterocito, mejorando la función del hígado y el páncreas y la tolerancia de la glucosa (Tremaroli & Bäckhed, 2012).

El sistema nervioso autónomo y el sistema nervioso entérico tienen vías de comunicación entre ellos y el tracto gastrointestinal provee el soporte para que se comuniquen entre sí. Se da una convergencia de una red compleja de vías aferentes y eferentes que inervan el músculo liso y la pared intestinal (Mayer, 2011).

Hay una comunicación bidireccional entre la influencia de la microbiota en las funciones del sistema nervioso central (SNC) y la influencia del SNC sobre la composición de la microbiota a través de sus efectos en el tracto gastrointestinal. El SNC se comunica con el intestino a través del nervio vago el cual inerva los músculos entéricos y el epitelio intestinal, también ejerce un efecto por medio del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y a través de la liberación de citoquinas de células inmunológicas. La microbiota intestinal ejerce su efecto a través de la producción y liberación de algunos neurotransmisores como la serotonina, además pueden alterar los niveles de circulación de citoquinas y la producción del triptófano el cual es un aminoácido esencial para la generación de serotonina (Cryan & Dinan, 2012).

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal regula la secreción de cortisol, el cual afecta las células inmunes a nivel sistémico e intestinal, además

altera la permeabilidad intestinal y cambia la composición de la microbiota intestinal. La biota intestinal y los agentes probióticos pueden alterar los niveles de circulación de citoquinas. Esto lo logran por diferentes vías, una de ellas es competencia por sustratos alimenticios, generación de otros sustratos utilizados por otros miembros de la biota intestinal, competencia por sitios de unión, producción de bacteriocinas y además pueden estimular la respuesta inmune intestinal (Toole & Cooney, 2008).

Agentes psicológicos estresantes en seres humanos y ratones de laboratorio causan aumentos en los niveles de citoquinas como IL-6 y TNF α . Esta respuesta se vincula a que el estrés generado en el sistema nervioso simpático impacta significativamente la secreción y motilidad intestinal, lo cual a su vez modifica la estabilidad de la comunidad bacteriana, induce la translocación bacteriana y porque los productos de la microbiota modulan el sistema inmune (Bailey *et al*, 2011).

En un estudio realizado por Bailey y colaboradores en 2011, se utilizaron ratones expuestos a diferentes tipos de estrés. En este estudio se demostró una reducción en la microbiota indígena y un aumento en la cantidad de citoquinas circulantes como la IL-6. Además se presentó un aumento en la cantidad de *Clostridium spp.* y una reducción en *Bacteriodes spp.*

El triptófano es un aminoácido esencial y es un precursor de muchos agentes biológicos activos como la serotonina, la cual es un neurotransmisor. Hay evidencia reciente que apunta, a que un desorden en la kynurenina, una vía metabólica del triptófano está relacionada con algunos trastornos a nivel intestinal y cerebral (Cryan & Dinan, 2012).

Un estudio realizado en ratones tratados con *Bifidobacterium infantis*, una bacteria probiótica, presentaron un aumento en las concentraciones de ácido kynurenico y triptófano, y una atenuación de INF γ , TNF α y IL-6. La atenuación de la respuesta inmune proinflamatoria y la elevación de precursores serotoninérgicos proveen evidencia que indican que los probióticos pueden poseer propiedades antidepresivas (Desbonnet *et al*, 2008).

Diferencias de diversidad, composición y función en la comunidad de la microbiota intestinal han sido bien correlacionadas con diversas patologías como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, síndrome de colon irritable, enfermedad asociada a *Clostridium difficile*, diarrea aguda, diabetes, artritis reumatoide, entre otras (Lozupone *et al*, 2012).

Conclusiones

Con las iniciativas a nivel mundial y las herramientas que cada vez son más sofisticadas para analizar el microbioma, se puede obtener una mayor comprensión global del impacto de la terapéutica y otros agentes manipuladores del microbioma y su efecto a largo plazo sobre la salud del huésped estarán mejor definidas. En paralelo, el desarrollo de diagnósticos basados en estos hallazgos y el uso de estos nuevos enfoques de perfiles mejorarán en gran medida el diagnóstico y comprensión de las patologías relacionadas con el microbioma.

Es esencial muestrear una amplia población de personas sanas en el tiempo, tanto en términos de edad, geografía y tradiciones culturales, para describir las características del microbioma intestinal que son únicos en diferentes lugares y estilos de vida.

Referencias

- BAILEY, M., DOWD, S., GALLEY, J., HUFNAGLE, A., ALLEN, R. Y LYTE, M. 2011. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunodulation. *Brain Behavior and Immunity*. 25: 297-407.
- CHERRIEL, M. Y EBERL, G. 2012. The development of LT α cells. *Current Opinion in Immunology*. 24: 178-183.
- CRYAN, J. Y DINAN, T. 2012. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior. *Nature Neuroscience*. 13: 701-712.
- DESBONNET, L., GARRETT, L., BIENENSTOCK, J. Y DINAN, T. 2008. The probiotic *Bifidobacterium infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *Journal of Psychiatric Research*. 43: 164-174.
- KARLSOSON, C., MOLIN, G., CILIO, C. Y AHRNE, S. 2011. The pioneer gut microbiota in human neonates vaginally born at term—a pilot study. *Pediatric Research*. 70: 282-286.
- LOZUPONE, C., STOMBAUGH, J., GORDON, J., JANSSON, J. Y KNIGHT, R. 2012. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 489: 220-230.
- MASLOWSKI, K., VIEIRA, A., NG, A., KRANICH, J., SIERRA, F., YU, D., SCHILTER, S., ROLPH, M., MACKAY, F., ARTIS, D., XAVIER, R., TEIXEIRA, M. Y MACKAY, C. 2009. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*. 461: 1282-1286.
- MAYER, E. 2011. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nature Review Neuroscience*. 12: 453-466.
- MAYNARD, C., ELSON, C., HATTON, R., Y WEAVER, C. 2012. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 489: 231-240.
- PRAWITT, J., ABDELKARIM, M., STROEVE, J., POPESCU, I., DUEZ, H., VELAGAPUDI, V., DUMONT, J., BOUCHAERT, E., DIJK, T., LUCAS, A., DORCHIES, E., DAOUDI, M., LESTAVEL, S., GONZALEZ, F., ORESIC, M., CARIOU, B., KIUPERS, F., CARON, S. Y STAELS, B. 2011. Farnesoid X receptor deficiency improves glucose homeostasis in mouse models of obesity. *Diabetes*. 60: 1861-1871.
- PUIG, R., CANO, J., CASTELLOTE, C., FRANCH, C. Y CASTELL, M. 2008. El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 100: 29-34.
- RAUTAVA, S., LUOTO, R., SALMINEN, S. Y ISOLAURI, E. 2012. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nature Gastroenterology and Hepatology*. 10: 565-576.
- TOOL, P. Y COOEY, J. 2008. Probiotic bacteria influence the composition and function of the intestinal microbiota. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Disease*. Doi:10.1155/2008/175285.
- TREMAROLI, V. & BÄCKHED, F. 2012. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 489: 242-249.