



Sistema inmune y microbiota



Los seres humanos vivimos en simbiosis con múltiples microorganismos (bacterias, virus, hongos) presentes en la piel y las diferentes mucosas, a estos microorganismos se les conoce como microbiota, y más allá de no causarnos enfermedad, tiene un rol fundamental en el desarrollo de múltiples procesos fisiológicos. El microbioma es sumamente variable entre individuos sanos y en un mismo individuo a lo largo de su vida, así como entre los diferentes sitios anatómicos en los que se encuentra.

Al nacimiento, en el sistema inmune predomina la respuesta de tipo Th₂, sin embargo, la colonización por microbiota comensal en la mucosa intestinal favorece la especialización del epitelio intestinal, la inducción del fenotipo T regulador, la producción de IgA, entre otros. Es por eso que algunas situaciones que comprometen la colonización al nacimiento o en etapas posteriores de la vida, como el nacimiento por cesárea, el tratamiento temprano con antibióticos, o una inadecuada lactancia materna, pueden aumentar la probabilidad de desarrollar enfermedades alérgicas, asma bronquial, obesidad, enfermedades autoinmunes, entre otras.

La microbiota intestinal y los seres humanos han evolucionado aplicando mecanismos conjuntos para el beneficio mutuo. Entre estos mecanismos se encuentran la secreción de moléculas antimicrobianas por parte de las bacterias comensales y células epiteliales, la producción bacteriana de metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que originan cambios en el pH intestinal, y la competencia por los nutrientes del huésped. Los AGCC favorecen la función de barrera del epitelio por aumentar la expresión de uniones estrechas, así como la secreción de péptidos antimicrobianos, y también funcionan como inmunomoduladores. Estos productos metabólicos se favorecen con una dieta rica en fibra.

Las bacterias comensales como *Lactobacillus rhamnosus* evitan la colonización por patógenos mediante mucoproteínas de unión y polisacáridos de superficie capsular que se adhieren al moco intestinal humano compitiendo así con distintos microorganismos por la unión con las células epiteliales intestinales. En cuanto a la competencia por nutrientes, bacterias del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* expresan enzimas hidrolíticas que pueden metabolizar prebióticos ricos en carbohidratos de la dieta humana como los fructo-oligosacáridos y los β -galacto-oligosacáridos, útiles para la proliferación bacteriana, lo cual favorece que la composición de la microbiota intestinal sea en mayor medida de microorganismos comensales.

Compartimentalización de la microbiota y el sistema inmune

La composición de la microbiota es heterogénea y de concentración variable en cada sitio, sin embargo, suele haber un grupo predominante de microorganismos en cada región. La compartimentalización de la microbiota corresponde también a la compartimentalización del sistema inmune innato, sistema inmune adaptativo y las condiciones fisiológicas en el tracto gastrointestinal (Figura 1).

Efecto de la microbiota en la tolerancia

Tanto la dieta como la microbiota contienen antígenos que son reconocidos por linfocitos, por lo cual se debe generar tolerancia a ellos. En las porciones proximales como en el intestino delgado, los antígenos son principalmente de la dieta y hay una alta concentración de nutrientes, entre ellos, la vitamina A que se metaboliza en ácido retinoico. Por otro lado, los microorganismos comensales inducen la expresión de IL-1 β por macrófagos intestinales, la cual promueve la expresión de GM-CSF e IL22 por las ILC3; en conjunto, estas citocinas, con IL10 y ácido retinoico, permiten que las células dendríticas y macrófagos mantengan la inducción y expansión de linfocitos T reguladores, los cuales se encargan de mantener el estado de tolerancia a los

antígenos de la dieta y microbiota intestinal. Se sabe que la tolerancia a los antígenos de la dieta se da principalmente en el intestino proximal, mientras que la tolerancia a los antígenos de la microbiota comensal es principalmente mediada por linfocitos T reguladores del intestino distal.

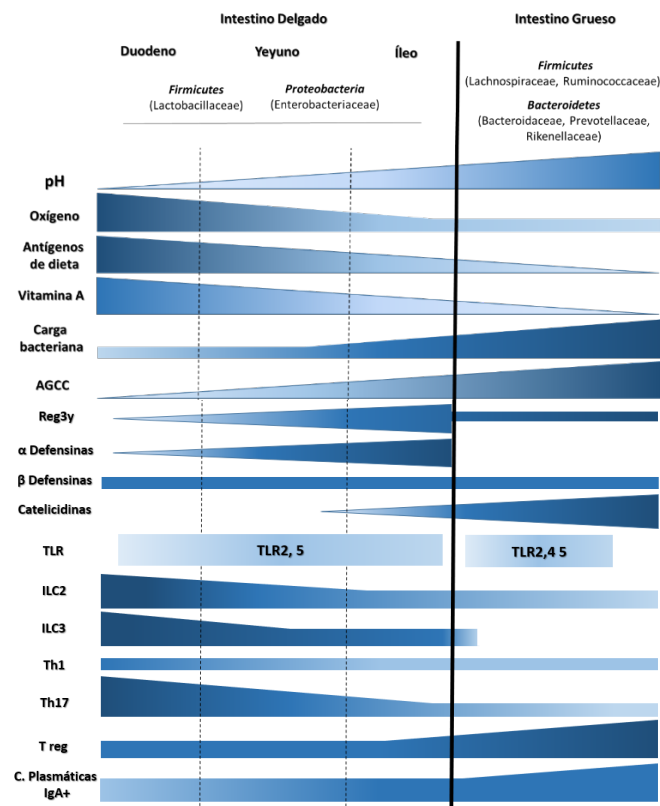


Figura 1. Compartimentalización de microbiota, condiciones fisiológicas y sistema inmunitario. Las diferentes condiciones fisiológicas del tracto digestivo están relacionadas con el tipo de microbiota presente, mientras que la producción de péptidos antimicrobianos, expresión de receptores tipo Toll, producción de citocinas por células epiteliales y linfoides innatas, así como los diferentes infiltrados de células T permiten identificar diferentes mecanismos y ambientes para las respuestas inmunológicas en la mucosa gastrointestinal.

Los PRR como moduladores de la microbiota e infiltrado linfocitario intestinal

Las células del epitelio intestinal poseen receptores de reconocimiento de patrones (PRR). En el caso de las células de Paneth (ubicadas en intestino delgado), se expresa el receptor NOD-1, que reconoce peptidoglucano, que puede inducir la producción de quimiocinas como CCL19 y CCL20 para reclutar ILC3 y Th17, así como la secreción de IL-18, la cual controla la secreción de moco por las células caliciformes; la IL-22 producida por las ILC3 estimuladas por la microbiota, permite la producción de péptidos antimicrobianos. Además, la IL-22 y la activación conjunta de los TLR en células epiteliales, inducen la enzima fucosiltransferasa-2, que fucosila las proteínas expuestas y metabolizadas por la microbiota, lo cual disminuye la expresión de genes asociados a virulencia y modula el metabolismo de los microorganismos comensales.

Experimentalmente se ha demostrado que la ausencia de TLR5 es capaz de generar síndrome metabólico y un factor importante es la disbiosis generada. En una situación clínica, la disbiosis por presencia de microorganismos patógenos como *Salmonella* favorecen la sobre expresión de estos TLR y la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1 y TNF- α , lo cual favorece la polarización a una respuesta Th1 y afecta la función de barrera del epitelio de la mucosa intestinal.

Balance de la respuesta Th17/Treg por metabolitos de la microbiota

Los productos metabólicos de las bacterias modulan la función de los leucocitos. El ATP de origen bacteriano puede ser detectado por células dendríticas de la lámina propia, y producir en consecuencia IL-6 e IL-23, que favorecen la diferenciación de células Th17; en el colon, la producción de AGCC, como el acetato, propionato, y particularmente el butirato, derivados de la fermentación por grupos anaerobios como

Clostridium, pueden inducir desacetilación de histonas en las células dendríticas, disminuyendo así su secreción de IL-12 e IL-6 y estimulando la diferenciación de linfocitos T reguladores. El polisacárido A, reconocido por TLR2 y producido por *Bacteroides fragilis*, disminuye la producción de IL-17 y favorece la producción de IL-10.

La microbiota induce células B productoras de IgA

Las células epiteliales y dendríticas, al reconocer antígenos de la microbiota intestinal, producen factores como APRIL y BAFF para favorecer que los linfocitos B del intestino realicen cambio de isotipo hacia IgA secretora, lo cual ocurre desde etapas tempranas de la infancia, y esto contribuye de manera importante a la homeostasis intestinal al limitar el número de bacterias comensales que se adhieren a las células del epitelio intestinal y al neutralizar toxinas de microorganismos patógenos.

Por lo anterior, es muy importante considerar factores modificables y no modificables de la microbiota y las implicaciones en el manejo de cualquier paciente, incluido el paciente sano. Como se mencionó, es importante concientizar al paciente sobre la importancia del parto natural respecto a la cesárea, la adecuada lactancia materna y la correcta ablactación, la trascendencia de la vacunación, el uso racionado de los antibióticos y otros fármacos que modifican la respuesta inmune en las diferentes etapas de la vida, la necesidad de una dieta con aporte en fibra, así como opciones terapéuticas con base en la modificación de la microbiota.

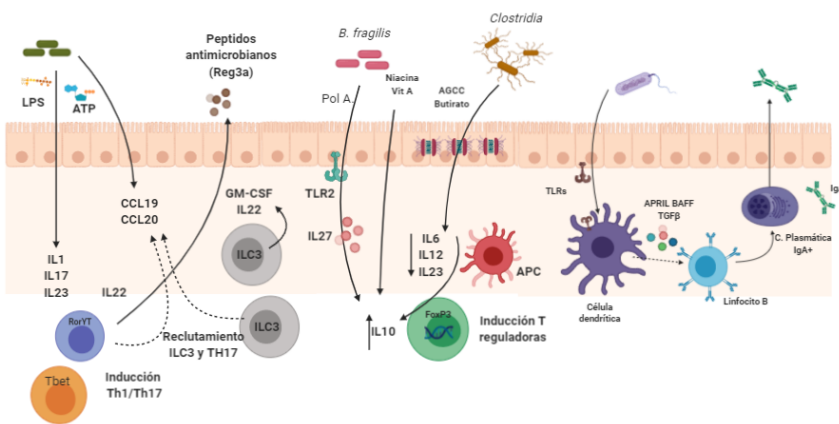


Figura 2. Respuesta inmune intestinal y su relación con la microbiota

Referencias

1. Abbas KA, Lichtman HA, Pillai S. Inmunología celular y molecular, 8ª edición, España, Editorial Elsevier; 2015.
2. Kollmann TR *et al.* Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. *Immunity*, 2017. 46(3): 350-63.
3. Arrieta MC, Finlay BB. The commensal microbiota drives immune homeostasis. *Front Immunol.* 2012. 3: 33.
4. Satitsuksanoa P *et al.* Regulatory Immune Mechanisms in Tolerance to Food Allergy. *Front Immunol.* 2018. Dec 12;9:2939.
5. Kamada N *et al.* Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2013. 13(5): 321-35.
6. Mowat AM, Agache WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol.* 2014. 14(10): 667-85.
7. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol.* 2016. 14(1): 20-32.
8. Clarke G *et al.* Gut Reactions: Breaking Down Xenobiotic-Microbiome Interactions. *Pharmacol Rev.* 2019 Apr;71(2):198-224.
9. Luu M, Steinhoff U, Visekruna A. Functional heterogeneity of gut-resident regulatory T cells. *Clin Transl Immunology*, 2017 Sept; 6(9): e156.

Última revisión: Febrero de 2020