

# Influencia de la microbiota en la regulación del Sistema Inmune

Pedro Manuel Medina Venegas y Almudena Sánchez García

**Resumen**—La composición del microbioma intestinal está íntimamente relacionada con la correcta regulación del metabolismo del hospedador y su alteración podría ser responsable de la aparición de trastornos de tipo autoinmune. En este sentido, la administración de probióticos podría servir como mecanismo de prevención y tratamiento para enfermedades como la diabetes o la obesidad, que suponen un problema sanitario de creciente importancia en la sociedad moderna.

**Palabras Clave**— Autoinmunidad, Diabetes, Microbiota, Obesidad, Probióticos.

## 1. INTRODUCCIÓN

La relación entre el sistema inmune y la microbiota juega un importante papel en el mantenimiento de la homeostasis metabólica y determina el desarrollo de patologías como alergias, enfermedades intestinales y cardiovasculares, cáncer, diabetes y obesidad. Aunque el conocimiento de esta interacción a nivel molecular aún es incompleto, se ha logrado establecer una relación entre la alteración de la composición de la flora intestinal y una desregulación del sistema inmune a nivel de respuesta innata y adaptativa. De esta manera, el progreso en los campos de la genómica y la metagenómica ha permitido identificar y caracterizar los microorganismos menos abundantes de la microbiota, así como aquellos no cultivables, haciendo posible un estudio más exhaustivo de los cambios en el equilibrio de la microbiota, que pueden causar, por ejemplo, la inflamación del tejido adiposo, provocando alteraciones en el proceso de diferenciación de los preadipocitos, la retención anormal de líquidos y la destrucción de células  $\beta$  productoras de insulina por células del propio sistema inmune [1], [2].

## 2. INTERACCIÓN MICROBIOTA – HOSPEDADOR

El microbioma humano está compuesto por bacterias, arqueas, virus y eucariotas unicelulares que cohabitan en la piel y los tractos intestinal, respiratorio y urogenital. Aunque la composición de la microbiota es variable según los factores ambientales y la expresión génica del individuo, los filos dominantes son Bacteroidetes y Firmicutes, teniendo en cuenta que un desequilibrio en la proporción de los distintos grupos puede tener consecuencias relacionadas con la intolerancia alimentaria y la desregulación de los linfocitos T [1].

Dentro de la gran diversidad de especies que componen la flora microbiana se han identificado microorganismos como *Bacteroides fragilis*, que promueven la diferenciación de linfocitos T, la producción de interleuquina-10 y la secreción de polisacáridos que cohesionan la barrera intestinal. Otros, como *Clostridium*, favorecen la expresión de TFG- $\beta$  en el colon y la secreción de IgE lo que tiene efectos beneficiosos en la inducción de la respuesta inmune. Estos descubrimientos fundamentan el uso po-

tencial de estos microorganismos y sus productos metabólicos en la prevención y tratamiento de enfermedades inmunomediadas, como la diabetes tipo 1 y la obesidad [1], [2].

## 3. DIABETES Y OBESIDAD

La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción de las células  $\beta$  productoras de insulina debido a linfocitos T CD8<sup>+</sup> y la expresión de la interleuquina-17, ligada a otros procesos de autoinmunidad. Su incidencia ha aumentado durante los últimos años en los países desarrollados, sugiriendo una relación entre los factores ambientales, como la dieta o el microbioma, y el desarrollo de la enfermedad [2].

Esta misma relación se ha observado en el caso de la obesidad, que representa un problema de creciente importancia en los países del primer mundo y se asocia además con la predisposición genética y con trastornos de tipo psicológico. La inflamación del tejido adiposo y la acumulación anormal de grasa debida a la ingesta excesiva de calorías que caracterizan esta patología pueden favorecer el desarrollo de nuevas alteraciones metabólicas que correlacionan con una escasa diversidad bacteriana en la flora intestinal y con modificaciones en su patrón de expresión génica [1].

### 3.1. Cambios en la microbiota

El equilibrio en la composición del microbioma resulta esencial en la correcta modulación del sistema inmune y la homeostasis metabólica en el páncreas. Esto queda patente en numerosos estudios en modelos murinos que han demostrado que la alteración de la composición del microbioma intestinal puede provocar un estado de insulinitis debido a la inflamación de los islotes de Langerhans, al aumento de la expresión del factor de regulación linfocítico FOXP3 en células T en el páncreas, a su descenso en íleon y colon y al aumento de IL-7 e IFN- $\gamma$  en linfocitos T CD4<sup>+</sup> de los nódulos linfáticos pancreáticos [Fig. 1], [3].

En lo que respecta a pacientes humanos, los individuos que padecen diabetes tipo 1 presentan altas proporciones de *Clostridium*, *Bacteroides* y *Veillonella* y bajas de

Bifidobacterium y Lactobacillus, además de tener menor diversidad en la composición de la microbiota en comparación con los controles sanos. Por otra parte, se observa un incremento en la ratio entre Bacteroidetes y Firmicutes (Ruminococcaceae, Lachnospiraceae y Eubacteriaceae) en niños diabéticos, aunque también se puede encontrar este incremento en enfermos de Crohn y pacientes obesos, que suelen presentar desviaciones adicionales en la proporción normal de Proteobacteria [Fig. 1], [2].

En cualquier caso, el perfil de la microbiota comienza a establecerse en la infancia, adquiriendo progresivamente una mayor complejidad hasta que el individuo alcanza la edad adulta. La importancia de este proceso de desarrollo y su relación con la incidencia posterior de las enfermedades inmunomediadas previamente descritas queda de manifiesto gracias a estudios de modulación del microbioma mediante antibióticos en fases tempranas del desarrollo [3]. Estas investigaciones, junto con otras que tratan de determinar las alteraciones de la microbiota debido infecciones víricas o el efecto de los productos del metabolismo microbiano sobre la fisiología del hospedador, permitirán obtener un conocimiento cada vez más profundo sobre las bases moleculares que gobiernan las interacciones entre la flora microbiana y el sistema inmune [Fig. 1], [2].

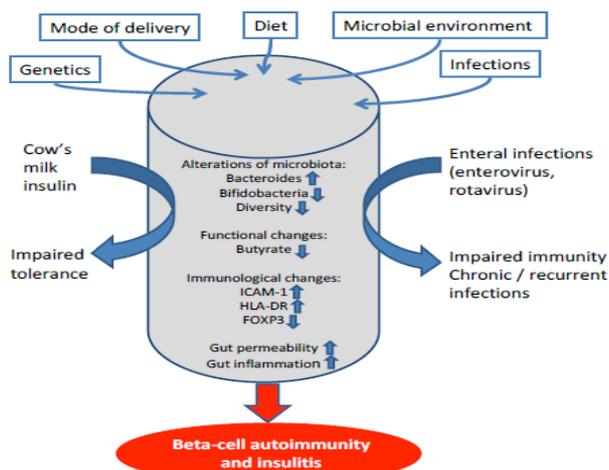


Fig. 1. Interacción entre microbiota, hospedador, medioambiente, y mecanismos de la enfermedad en el desarrollo de autoinmunidad en células  $\beta$  y diabetes de tipo 1. Tanto la genética como los factores ambientales, incluyendo la dieta, afectan a la composición del microbioma. La diabetes tipo 1 correlaciona con la abundancia de Bacteroides y la disminución de productoras de butirato, lo que aumenta la permeabilidad e inflamación intestinal y disminuye la tolerancia a alimentos como la leche, además de afectar a la protección inmune frente a las infecciones enterovíricas [2].

### 3.2. Mecanismos moleculares

Una de las respuestas inmunes más relevantes por su relación con el padecimiento de enfermedades tan diversas como Alzheimer, cáncer, diabetes u obesidad es la respuesta inflamatoria. En el caso concreto de la obesidad, la inflamación del tejido adiposo y la creciente infiltración celular local están relacionadas con el papel de monocitos y macrófagos, ya que la proporción de monocitos diferen-

ciados a macrófagos M1 (productores de factores proinflamatorios) frente a los M2 (con efecto antiinflamatorio) es mucho mayor de lo normal. Adicionalmente, se observa una mayor producción de quimioquinas responsables del reclutamiento de macrófagos M1, la proliferación creciente de los adipocitos y la sobreexpresión de IL-6 y TNF- $\alpha$ , con acción proinflamatoria. Por otra parte, existe una migración masiva de neutrófilos y linfocitos T CD4 (mayoritariamente Th17 y Th1), cuya interacción con los macrófagos M1 a nivel de MHC de clase II resulta esencial para el desarrollo del proceso inflamatorio y la resistencia a insulina [1].

La inducción de la transcripción de los genes que codifican los efectores responsables de esta respuesta inmunitaria se debe en buena parte al reconocimiento de patrones moleculares no conservados en eucariotas por parte de los receptores *toll-like* (TLR), que activan la respuesta innata al promover la síntesis de NF- $\kappa$ B y MAPKs. De este modo se establece una relación fundamental entre el reconocimiento de estructuras exógenas y el desarrollo de enfermedades como la obesidad o la diabetes [1], [2].

Los receptores TLR no sólo se encuentran en células del sistema inmune, sino que también aparecen en otros tipos celulares, como los adipocitos. En concreto, la activación de TLR2 por ácidos grasos saturados o peptidoglicanos bacterianos correlaciona con bajos niveles de factores proinflamatorios, lo que previene el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Por el contrario, la activación de TLR5 y TLR4 está relacionada con la inhibición de la señalización por insulina y la expresión de factores con potencial efecto tóxico y proinflamatorio a nivel de tejido, como el LPS bacteriano o distintas interleuquinas endógenas, respectivamente. De esta manera, el bloqueo con anticuerpos de los receptores TLR4 podría tener un efecto preventivo sobre el desarrollo de obesidad, inflamación y resistencia a la insulina, debido en gran parte a la polarización de los monocitos hacia macrófagos M2 [Fig. 2], [1], [3]. Sin embargo, la inactivación de estos receptores no basta por sí sola para inducir los cambios en la composición del microbioma que correlacionan con el efecto preventivo frente al desarrollo de fenómenos de autoinmunidad, ya que otros factores que participan en la cascada de señalización molecular proinflamatoria, como el factor 88 de diferenciación mieloide (MyD88), son elementos clave en la regulación de este proceso. En cualquier caso, las alteraciones en la microbiota intestinal (baja ratio de Firmicutes sobre Bacteroidetes y altos niveles de *Lactobacillus* y *Porphyromonadaceae*) son las responsables últimas de la mejora en la condición de pacientes diabéticos y obesos, a través de la activación de mecanismos tolerogénicos [2], [3].

### 3.3. Dieta

La composición de la microbiota intestinal está influida en gran medida por la dieta, de forma que un exceso de nutrientes como los ácidos grasos poliinsaturados o la escasez de oligosacáridos pueden alterar el metabolismo microbiano. Por ejemplo, las dietas ricas en grasas favorecen una menor proporción de bacterias Gram<sup>-</sup> productoras

ras de butirato, que presenta propiedades antiinflamatorias, en individuos diabéticos, lo que supone un incremento de la permeabilidad intestinal por la producción creciente de ROS a consecuencia de la oxidación de los ácidos grasos [Fig. 1], [4].

En cualquier caso, la barrera intestinal permite la correcta

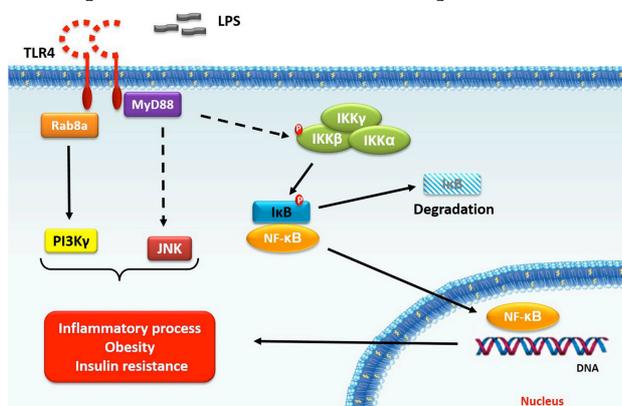


Fig. 2. Mecanismo de señalización dependiente de TLR4 en diabetes tipo 1 y obesidad. La activación de TLR4 por elementos exógenos, como el lipopolisacárido bacteriano, induce una cascada de señalización que implica a los reguladores MyD88, IKK $\beta$  y NF- $\kappa$ B. Este último es responsable, junto con PI3K $\gamma$  y JNK, de la activación de genes implicados en la respuesta inflamatoria, la resistencia a insulina y el desarrollo de obesidad [1].

interacción entre los antígenos de la flora bacteriana y el hospedador y se compone de una espesa capa mucosa, células secretoras de IgA y péptidos antimicrobianos y una barrera epitelial fuertemente unida. Su alteración y debilitamiento pueden provocar la traslocación de los hacia el torrente sanguíneo de los microorganismos de la flora intestinal o de sus elementos antigénicos, como el lipopolisacárido bacteriano, la flagelina o el ADN microbiano, promoviendo finalmente la inflamación de los tejidos por activación de receptores como TLR4 o CLR [4].

Por otra parte, los probióticos son microorganismos que, consumidos en la dosis adecuada, tienen efectos favorables para la salud del hospedador debido a la secreción de compuestos antimicrobianos con los que compiten con otros microorganismos y logran mantener un equilibrio microbiano más saludable. Los más habituales son los del género *Bifidobacteria* y *Lactobacillus* y entre los efectos beneficiosos que provocan se encuentran el fortalecimiento de las uniones entre las células del epitelio intestinal y las fibras del citoesqueleto, la supresión de procesos inflamatorios y de la eliminación autoinmune de células  $\beta$  productoras de insulina o la producción de interleuquina-10, cuyo efecto antiinflamatorio se potencia con una dieta rica en caseína. Consecuentemente, la administración de probióticos como *Lactobacillus johnsonii* como suplementos en la dieta de pacientes diabéticos y obesos ha resultado en la reducción de la acumulación de grasa, de la producción de citoquinas proinflamatorias y de la peroxidación lipídica y en el aumento de la sensibilidad a insulina gracias a la síntesis de análogos del glucagón. Estos procesos tienen en común el incremento de la expresión del inhibidor de la lipoproteína lipasa ANGTL4, la disminución de la producción de NF- $\kappa$ B y la inducción de la expresión de IL-17 en bazo y nódulos linfáticos mesentéricos, lo que

sugiere una relación entre el desarrollo de enfermedades autoinmunes y la regulación de los linfocitos Th17 por el microbioma [2], [4].

Finalmente, además de tener en cuenta la acción directa de *L. johnsonii* en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal, existen mecanismos indirectos relacionados con el efecto preventivo de estas enfermedades, mediado por cascadas de señalización dependientes de IL-17 que promueven una respuesta antimicrobiana combinada con mecanismos de reparación de la mucosa [2].

#### 4. CONCLUSIONES

Tomando en cuenta la influencia de la flora microbiana en el mantenimiento de la homeostasis metabólica y la regulación del sistema inmune, se puede establecer una relación entre la alteración de la composición normal de la microbiota intestinal y el aumento anómalo de la permeabilidad del tracto intestinal, la inflamación local del intestino, los fenómenos de intolerancia alimentaria, la inflamación del tejido adiposo y la resistencia a la insulina, que acaban siendo causa de patologías de tipo autoinmune. En este sentido, la administración de probióticos puede resultar eficaz en la prevención y tratamiento de estos síntomas, aunque se requiere un mejor entendimiento de los mecanismos moleculares implicados con vistas a ensayos clínicos completos en humanos. Esto supone un reto hoy en día y en el futuro, las investigaciones se enfocarán en análisis metabólicos y metagenómicos que permitirán monitorizar de forma paralela la filogenética del microbioma, la composición funcional de la flora intestinal y el estado inmunológico del hospedador, clarificando los marcadores y bases moleculares de la obesidad y diabetes. Esto hará posible adoptar un nuevo enfoque en el desarrollo de terapias paliativas frente a este tipo de enfermedades aprovechando los efectos beneficiosos de la modulación de la microbiota intestinal sobre el metabolismo.

#### REFERENCIAS

- [1] L.H. Cavalcante-Silva et al., "Obesity-Driven Gut Microbiota Inflammatory Pathways to Metabolic Syndrome," *Frontiers in Physiology*, vol. 6, Nov 2015, doi: 10.3389/fphys.2015.00341.
- [2] O. Vaarala, "Gut Microbiota and Type-1 Diabetes," *The Review of Diabetic Studies*, vol. 9, no. 4, Dec/Jan 2013, doi: 10.1900/RDS.2012.9.251.
- [3] L. Wen et al., "Innate Immunity and Intestinal Microbiota in the Development of Type-1 Diabetes," *Nature*, vol. 455, no. 7216, pp. 1109-13, Oct 2008, doi: 10.1038/nature07336.
- [4] A.C. Gomes et al., "Gut Microbiota, Probiotics and Diabetes," *Nutrition Journal*, vol. 13, no. 60, 2014.

**Pedro Manuel Medina Venegas** y **Almudena Sánchez García** son alumnos de 4º curso del Grado de Biotecnología de la Universidad Pablo de Olavide durante el curso 2015-16.

