

The background features a dark blue, swirling vortex-like pattern. Scattered throughout are numerous spherical particles of varying sizes, each covered in smaller, lighter blue spheres, resembling a microscopic view of a microbiome or a virus. Two horizontal pink lines are positioned above and below the main title.

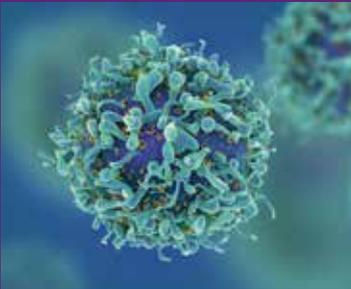
# MICROBIOTA INTESTINAL Y **DEFENSAS INMUNITARIAS**

BIOCODEX   
*Microbiota Institute*

**La microbiota intestinal, calificada frecuentemente en la literatura científica como un “nuevo órgano”, parece desempeñar un papel en la inmunidad.** Las implicaciones de esta desconocida función en la fisiología normal y patológica del cuerpo humano podrían ser considerables: desde la diabetes tipo 1 hasta las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (EII), la enfermedad injerto contra huésped, pasando por la prevención de ciertas infecciones... ¿Podría la microbiota intestinal convertirse en un “nuevo órgano inmunitario”?

# ÍNDICE

---



1

## PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNITARIO

La microbiota intestinal, primera barrera contra las agresiones  
P. 5

Papel de la microbiota intestinal en la regulación inmunitaria  
P. 6

**PALABRA DE EXPERTO**  
Pr Patrice Debré P. 14



2

## INTERACCIONES Y PATOLOGÍAS

Diabetes tipo 1  
P. 8

Enfermedad inflamatoria intestinal crónica  
P. 9

Trasplante de células madre y rechazo del injerto  
P. 10

Infecciones respiratorias  
P. 11

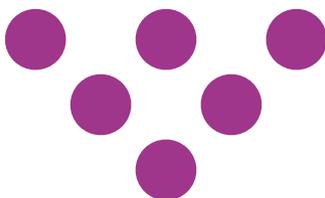


3

## ¿CUÁL PODRÍA SER EL PAPEL DE LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA?

Prevenir el riesgo de rechazo del trasplante  
P. 12

Estimulación de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa  
P. 13

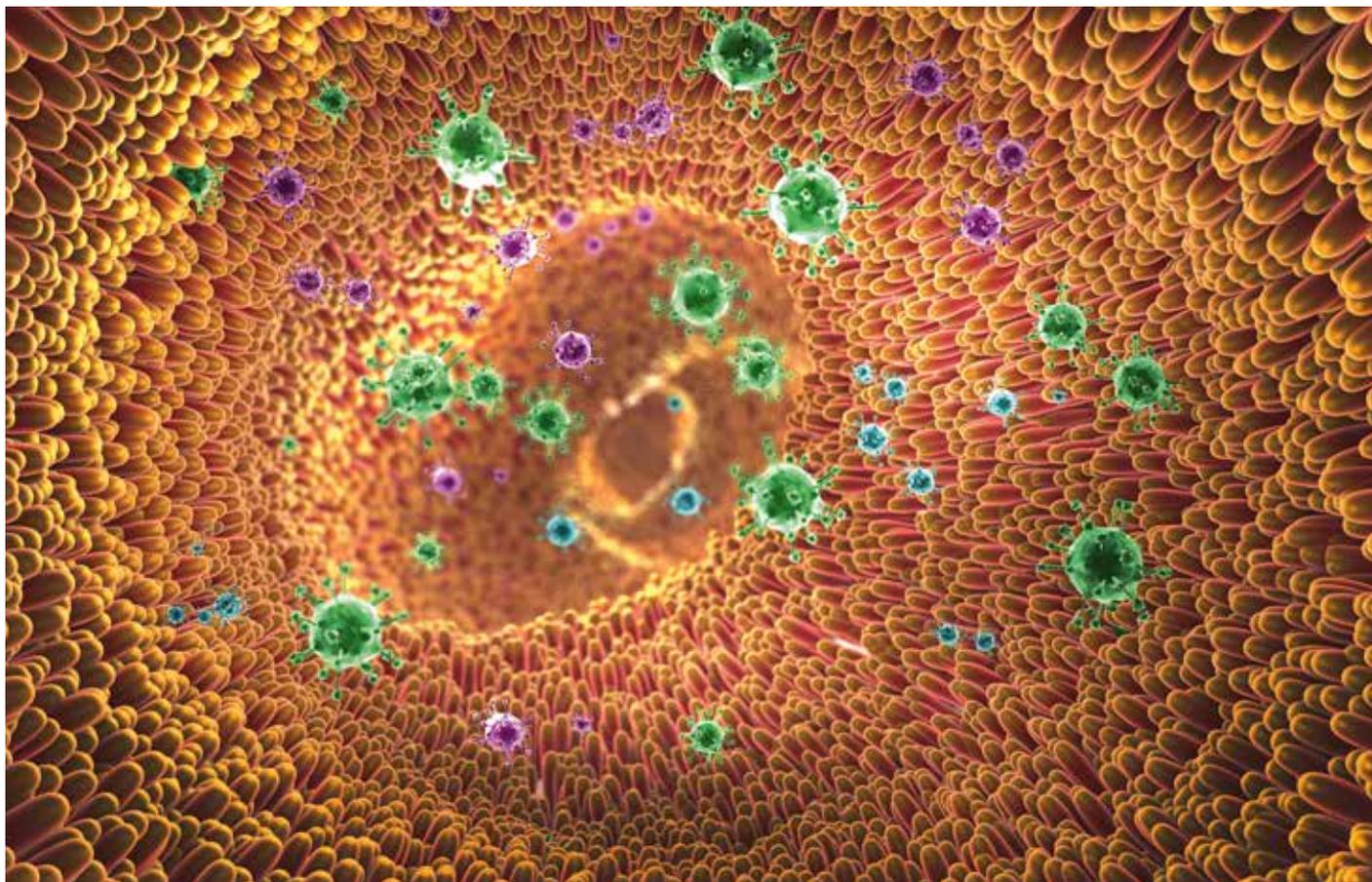


1



# PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNITARIO

Ya sabíamos que el sistema inmunitario es inmaduro en los primeros momentos de la vida y que está en constante evolución a medida que va entrando en contacto posteriormente con antígenos. Ahora se ha descubierto un adyuvante en su estructuración: la microbiota intestinal, presente desde los inicios de su formación y que se mantiene a lo largo del tiempo. Este equilibrio basado en interacciones complejas se establece de manera temprana y permite la convivencia de todos los protagonistas.



Luz intestinal.

# La microbiota intestinal, primera barrera contra las agresiones

La barrera epitelial, donde se ubica la interfaz entre el sistema inmunitario y la microbiota intestinal, es un lugar clave en el que se establece la comunicación entre la inmunidad del huésped y sus bacterias.



Con sus  $10^{14}$  microorganismos, la microbiota intestinal provocaría la invasión del huésped si no fuera por la coexistencia pacífica que se ha establecido entre ambos a lo largo de la evolución de nuestra especie. La barrera intestinal constituye la primera garantía de esta convivencia: las células epiteliales del intestino secretan un moco espeso de donde las bacterias de la luz intestinal pueden obtener recursos nutritivos, pero sin poder atravesar esta barrera en condiciones fisiológicas.

## UN EQUILIBRIO MULTIFACTORIAL

Los constantes intercambios entre el huésped y la microbiota son fundamentales para el equilibrio fisiológico de la inmunidad intestinal. En las criptas de las vellosidades del intestino delgado, la fijación de bacterias a ciertos receptores (NOD<sup>1</sup>) de las células de Paneth<sup>2</sup> desencadena la producción de péptidos antimicrobianos como la lisozima. La activación bacteriana de receptores tipo Toll (TLR)

en la membrana de células epiteliales y linfoides provoca el reclutamiento de fagocitos, linfocitos y células dendríticas (participantes en la inmunidad innata) situados en la capa subepitelial. Esta cascada de activación tiene lugar a través de la vía de transducción de señales NF- $\kappa$ B, regulada a su vez por ácidos grasos de cadena corta (AGCC) producidos por ciertas cepas bacterianas y, además, por la producción de quimiocinas y citocinas<sup>3</sup>. Existe un equilibrio entre la integridad de la mucosa intestinal, la activación bacteriana de las defensas inmunitarias y la regulación de las respuestas iniciadas por la propia microbiota. La alteración de cualquiera de estos eslabones de la cadena podría desencadenar un proceso inflamatorio crónico.

## TIPO DE PARTO Y ALIMENTACIÓN INFANTIL: DOS FACTORES CAPITALES

Los lactantes nacidos por cesárea tienen una proporción más elevada de linfocitos B que aquellos nacidos por parto vaginal, lo que es signo de una inmunidad más activa desde el período neonatal<sup>4</sup>. La leche materna favorece también el desarrollo de las defensas naturales y la maduración intestinal por su composición y sus aportes: lisozima, IgA, anticuerpos situados en la superficie de la mucosa intestinal, caseína kappa (cuyos productos de degradación pueden competir con los patógenos en los receptores de células epiteliales intestinales en niños amamantados), lactoferrina, cuyo producto de degradación —lactoferricina— es un péptido antimicrobiano de acción bacteriostática y bactericida. Contiene además alrededor de  $10^9$  bacterias/litro, al igual que fructanos (prebióticos que favorecen el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos). En cuanto a las fórmulas infantiles, parecen promover la multiplicación de enterococos y enterobacterias<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2

<sup>2</sup> Células epiteliales situadas en el fondo de las criptas de las vellosidades del intestino delgado e implicadas en la defensa inmunitaria del sistema digestivo

<sup>3</sup> Gaboriau-Routhiau V et al. *Microbiote intestinale et développement du système immunitaire*. Médecine/Science. 2016

<sup>4</sup> Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. *The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view*. Cell (2012) 148(6):1258–70. doi:10.1016/j.cell.2012.01.035

Cited in Lazar V et al. *Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer*. Frontiers in Immunology. 15 August 2018

<sup>5</sup> Lazar V et al. *Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer*. Frontiers in Immunology. 15 August 2018

Al participar en la regulación de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, la microbiota intestinal se ha convertido en una de las piezas clave de los mecanismos de defensa, especialmente gracias a la presencia de bacterias específicas como las bacterias filamentosas segmentadas (BFS)<sup>3</sup>. Si bien la microbiota es capaz de actuar sobre la inmunidad, puede a su vez ser controlada por el mismo sistema inmunitario en cuanto a composición y diversidad se refiere.

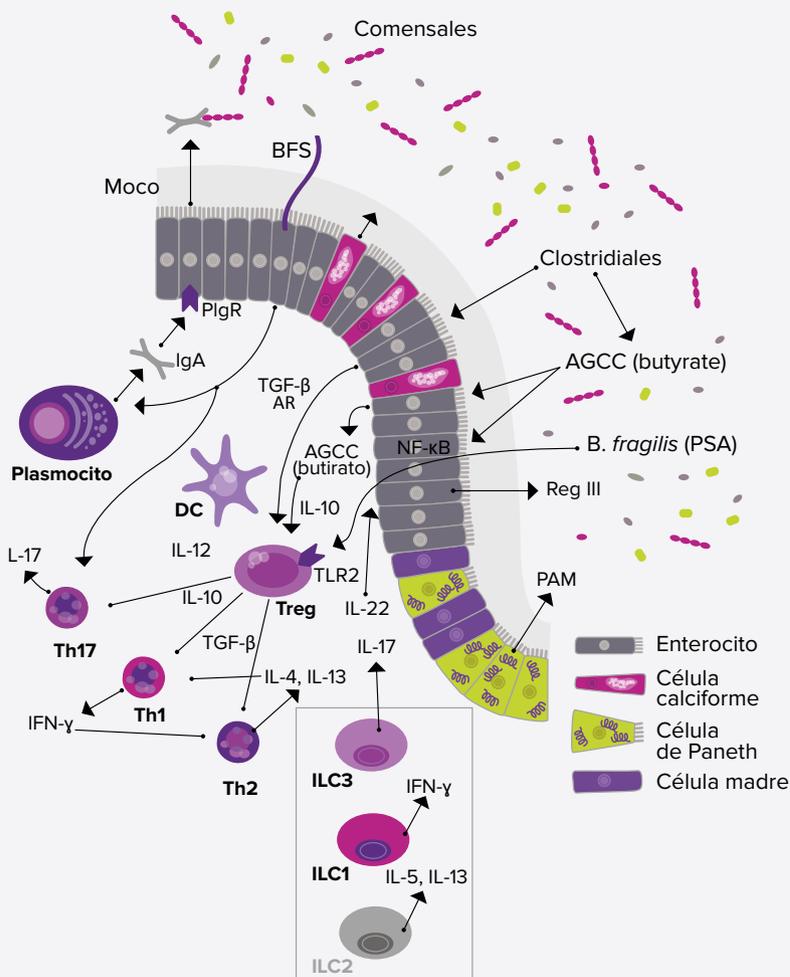
## Papel de la microbiota intestinal en la regulación inmunitaria<sup>3,5</sup>

Entre las células especializadas de la inmunidad innata, se encuentran las células linfoides innatas (ILC), una población de linfocitos que no posee receptores de antígeno específico<sup>6</sup>. Recientemente identificadas, se dividen en tres categorías según el tipo de citocinas que secretan: ILC1 similares a los linfocitos T auxiliares (T helper) Th1 y que producen interferón gamma (IFN-γ), ILC2 similares a los Th2 (IL-5,

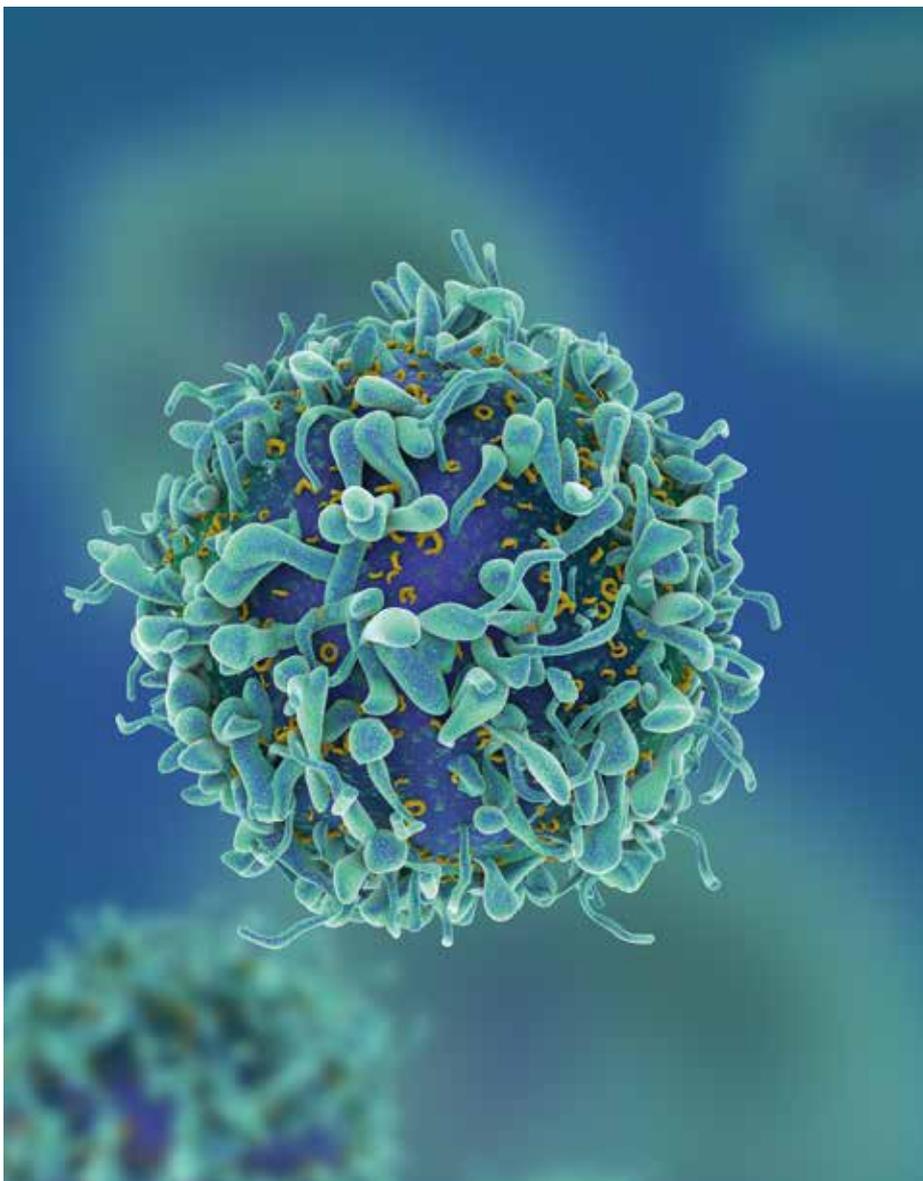
IL-6, IL-13) e ILC3 similares a los Th17 (IL-17, IL-22). Estudios sobre la microbiota y las ILC, actualmente en pleno desarrollo, muestran que la microbiota sería necesaria para el desarrollo y funciones de las ILC, en particular las del grupo 3 (ILC3), que son la principal fuente intestinal de IL-22, una citocina básica para la producción de proteínas antimicrobianas<sup>6</sup>.

**FIGURA 1:**  
**COMUNICACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EL SISTEMA INMUNITARIO<sup>6</sup>**

- BFS: bacterias filamentosas segmentadas
- AGCC: ácidos grasos de cadena corta
- PSA: polisacárido capsular A
- PAM: péptido antimicrobiano
- PlgR: receptor polimérico de Ig
- Ig: inmunoglobulina
- TGF: factor de crecimiento transformante
- AR: ácido retinoico
- IL: interleucina
- DC: célula dendrítica
- Th: linfocito T auxiliar
- IFN: interferón
- ILC: célula linfocito innata
- NF-κB: factor nuclear kappa B
- Reg III: *Regenerating islet-derived genes III*
- Treg: linfocito T regulador



<sup>6</sup> Marteau P, Dore J. *Le microbiote intestinal, un organe à part entière*, chapitre "microbiote intestinal et système immunitaire". John Libbey Eurotext. 2017



Linfocito T.

## INMUNIDAD ADAPTATIVA

La microbiota intestinal es además fundamental para la activación de la respuesta adaptativa. A nivel de los linfocitos T (LT), induce la maduración de LT vírgenes que se diferencian en Th17, productores de IL-17 que estimulan la producción de péptidos antimicrobianos por el epitelio intestinal. También posibilita la síntesis de algunos LT CD4+ reguladores (Treg) que ejercen un efecto antiinflamatorio. Por último, contribuye al desarrollo de tejidos linfoides secundarios del intestino donde

se almacenan los LT de reserva. En cuanto a los linfocitos B (LB), la microbiota intestinal asegura, mediante la acción de la IL-17, el paso de las IgA secretoras (producidas por los LB) a través de la mucosa intestinal con el objetivo de alcanzar la luz intestinal y neutralizar toxinas y bacterias nocivas. La intensa respuesta de tipo IgA junto a la respuesta proinflamatoria (Th17) y antiinflamatoria (Treg) de los LT crean un estado de inflamación fisiológico controlado por la microbiota intestinal<sup>3,5</sup>.

---

## ASPECTOS CLAVE

### BACTERIAS FILAMENTOSAS SEGMENTADAS (BFS)

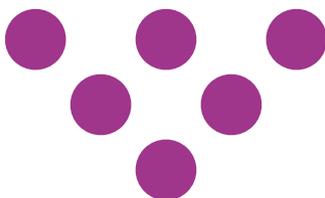
Bacterias comensales (familia *Clostridiales*) identificadas previamente en animales vertebrados y detectadas en el hombre gracias al uso de técnicas moleculares.

Necesarias para la maduración de la barrera inmune intestinal y pulmonar. Además, inducen la producción de IgA y la activación de LT proinflamatorios y reguladores.

Tienen un efecto protector en la diabetes tipo I (ratones diabéticos no obesos [NOD, *Non Obese Diabetic*], en la neumopatía por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y en algunas infecciones bacterianas (por *Citrobacter rodentium*) y parasitarias (por *Entamoeba histolytica*).

Pueden tener efectos negativos al favorecer el desarrollo de enfermedades autoinmunes en modelos de artritis y encefalopatía autoinmune

---



## 2



# INTERACCIONES Y PATOLOGÍAS

Por su situación en el centro del mecanismo inmunitario, la microbiota intestinal se ha convertido en un parámetro muy importante en el desarrollo de patologías con un fuerte componente inmunitario e inflamatorio. Es el caso, por ejemplo, de la diabetes tipo I, de las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (EIIc) y de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) en pacientes sometidos a un trasplante de células madre hematopoyéticas. Estas enfermedades tienen ciertos mecanismos en común: un aumento de la permeabilidad intestinal y una pérdida de la homeostasis, a saber, una respuesta moderada de las células inmunitarias ante la estimulación normal producida por las bacterias comensales. Tras la pérdida de este equilibrio, se desencadena un proceso inflamatorio. Quedan abiertas numerosas vías para mejorar o revisar las prácticas dietéticas y terapéuticas.

## Diabetes tipo 1<sup>5</sup>

**Si bien la destrucción de células beta-pancreáticas ya es un fenómeno autoinmune conocido, la implicación de la microbiota intestinal en este proceso constituye un descubrimiento reciente. Podría ser un nuevo punto de inflexión complementario a la insulino terapia, que representa en la actualidad el tratamiento de referencia para la diabetes tipo 1.**



Los estudios realizados en humanos no permiten todavía establecer una relación de causalidad entre la microbiota y el sistema inmunitario. Sin embargo, varios estudios demostraron que existían diferencias en la diversidad y composición de la microbiota intestinal entre un individuo sano y un paciente con diabetes tipo 1 (DM1) o con riesgo de desarrollarla. Una de las hipótesis planteadas sería el incremento de la permeabilidad intestinal, que generaría en los enfermos un aumento de la concentración sanguínea de macromoléculas derivadas de la dieta y de LPS (lipopolisacáridos, componente de la pared de las bacterias gramnegativas). Si se produce una rotura en la mucosa, estos componentes bacterianos provocarían la liberación de citocinas proinflamatorias y la destrucción de células beta-pancreáticas<sup>5</sup>.

## INFLUENCIA HORMONAL

Las hormonas y la microbiota intestinal podrían estar asociadas a enfermedades autoinmunes y afectar a la respuesta inmunitaria. La microbiota intestinal sería también responsable del efecto protector de la testosterona observado en ratones macho NOD<sup>7</sup>: de hecho, en los ratones hembra NOD la enfermedad se desarrolla más que en los machos. De esta forma, los ratones hembra NOD jóvenes que han recibido un trasplante de microbiota de un macho adulto, tienen un menor riesgo de desarrollar DM1. Las hormonas sexuales y ciertos géneros bacterianos actuarían de forma

conjunta mediante citocinas (IFN- $\gamma$  e IL-1 $\beta$ ), ejerciendo una acción reguladora de la inmunidad y limitando así la desaparición de las células beta-pancreáticas<sup>8</sup>.

## EFFECTOS DE LA DIETA

Ciertos vínculos existentes entre la dieta y la DM1 estarían también relacionados con la microbiota<sup>8</sup>: por ejemplo, el hecho de privar a los ratones del gluten conduce, entre otras cosas, a un aumento de Treg y de *Akkermansia*, bacteria generalmente beneficiosa para el metabolismo. Por tanto, una dieta sin gluten tendría un papel mediador de las funciones de las células beta-pancreáticas al

modificar la microbiota intestinal, lo que podría influir en la incidencia de DM1. Asimismo, el aporte de micronutrientes sería también importante en el proceso: el ácido retinoico, derivado activo de la vitamina A, tendría una función protectora frente a la enfermedad. Al inhibir la diferenciación de los Th17 proinflamatorios bajo el efecto de la IL-6 y al promover la diferenciación de los Treg antiinflamatorios, éste ayudaría a disminuir la incidencia de la enfermedad. Y como ocurre en la diabetes tipo 2, se genera un estado proinflamatorio en aquellos ratones alimentados con una dieta rica en grasas<sup>9</sup>.

# Enfermedad inflamatoria intestinal crónica

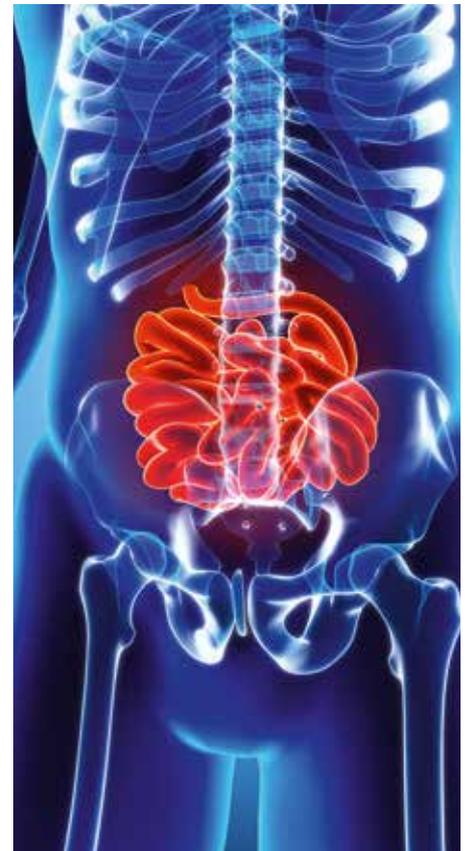
**Estudios realizados recientemente sobre las interacciones inmuno-microbióticas están ofreciendo una nueva perspectiva sobre la compleja etiología de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Se han descrito varios mecanismos al igual que se ha identificado la predisposición genética de sufrir la enfermedad gracias a modelos animales. Sin embargo, quedan muchas incógnitas por resolver, especialmente la identificación del o de los factor(es) desencadenante(s) de esta enfermedad.**

Es un hecho comprobado: la disbiosis y la EIIc van de la mano. Una mucosa intestinal más delgada o alterada favorece la penetración de bacterias patógenas en el epitelio, la movilización de células inmunitarias innatas (macrófagos y monocitos) y la producción de TNF- $\alpha$ , causando un estado de inflamación crónica. La tolerancia a las bacterias comensales podría verse comprometida manteniendo o incluso agravando la disbiosis y, por tanto, la persistencia de procesos inflamatorios. Como prueba de todo esto, modelos ani-

males axénicos con EIIc, no desarrollan la enfermedad de forma espontánea.

## VARIAS POSIBLES ALTERACIONES

Se han descrito en ratones interacciones entre la inmunidad y la microbiota intestinal: la presencia de bacterias pertenecientes a la familia *Lachnospiraceae* permitiría la infiltración epitelial de monocitos y macrófagos proinflamatorios, efecto atenuado por la administración de vancomicina. Bacterias productoras



<sup>7</sup> NOD = *Non Obese Diabetic* (sin relación con *Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2*). Modelo utilizado normalmente en la DM1, derivado de una línea de ratones creada en Japón en 1980 en la que los jóvenes desarrollan de forma espontánea síntomas que imitan los de la DM1 humana (glucosuria, pérdida de peso...)  
<http://www.animalresearch.info/fr/avances-medicales/maladies-et-recherche/le-diabete/>

<sup>8</sup> Han H et al. *Gut Microbiota and Type 1 Diabetes*. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 27

<sup>9</sup> Mezcla de aceite de maíz, grasas poliinsaturadas y monoinsaturadas, tocino, grasa saturada al 72%, suplementada con un 28% de proteínas, sin glúcidos

de peróxido de hidrógeno en el colon podrían causar un estrés oxidativo nocivo para la mucosa intestinal. En un modelo murino de colitis ulcerosa, la colonización del intestino por una microbiota humana pobre en *Firmicutes* causa la inducción de Th17 proinflamatorios. Se observaron resultados similares en la enfermedad de Crohn, con una activación de respuestas proinflamatorias en ratones colonizados por la microbiota de pacientes, lo que no ocurrió en ratones colonizados por la microbiota de congéneres o donantes sanos. Por último, en sujetos con EII, hay una menor cantidad de *Faecalibacterium prausnitzii*<sup>5</sup>. Esta especie es mayoritaria en la microbiota fecal de individuos sanos (del 5 al 20%) y produce butirato. También posee propiedades antiinflamatorias gra-

cias a una parte de su proteína MAM (*Microbial Anti-inflammatory Molecule*) y es necesaria para el funcionamiento de las células intestinales<sup>10</sup>.

### LA IMPORTANCIA DE LA GENÉTICA

Se determinaron ciertas predisposiciones genéticas implicadas en la disfunción de la respuesta innata<sup>11</sup>. Por ejemplo, ciertas mutaciones genéticas relacionadas con la autofagia o el reconocimiento de hongos por células dendríticas predisponen al desarrollo de la enfermedad de Crohn, una patología en la cual la mutación del gen que codifica la proteína NOD2 abre una nueva vía de investigación: este receptor intracelular de las células intestinales de la inmuni-

dad innata es capaz de fijar numerosos componentes bacterianos (peptidoglicano, flagelina...) y de activar la cascada inmunitaria inflamatoria. No obstante, la inactivación del gen NOD2 no es suficiente para que los roedores desarrollen de forma espontánea la enfermedad, lo que sugiere que las bacterias comensales también están implicadas. Sin embargo, los efectos inducidos por esta mutación varían según los modelos animales empleados: en un modelo de colitis inducida por químicos, la mutación de esta proteína NOD2 tiene un papel protector. Queda una pregunta recurrente: ¿es la inflamación consecuencia o causa de la disbiosis? Las investigaciones aún no han conseguido llegar a una conclusión al respecto.

## Trasplante de células madre y rechazo del injerto

**La profilaxis antibiótica en el trasplante de células madre hematopoyéticas merece ser reconsiderada pues podría ser la causa de una disbiosis intestinal que aumentaría los efectos nocivos de la respuesta inmunitaria en la enfermedad injerto contra huésped.**



La profilaxis antibiótica previa al trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (CMH) es una práctica común en hemato-oncología. Tiene como objetivo prevenir infecciones bacterianas que aparecen después de la quimioterapia y radioterapia, dos tipos de tratamiento que causan importantes daños en el epitelio intestinal. No obstante, esta práctica conduciría a un aumento de la morbimortalidad causada por la enfermedad injerto contra huésped (EICH), en la que los linfocitos T del donante atacan a las células epiteliales del receptor, mayoritariamente células de la piel, del hígado y del tracto gastrointestinal. Al eliminar las bacterias comensales, los antibióticos reducen en realidad la capacidad de resistencia del intestino del receptor a la colonización y además son capaces de promover la aparición de bacterias resistentes<sup>12,13</sup>.

<sup>10</sup> Marteau P, Doré J, Seksik P. Microbiote et MICI. POST'U (2018)

<sup>11</sup> Goethel A et al. *The interplay between microbes and the immune response in inflammatory bowel disease*. J Physiol. 2018 Sep

<sup>12</sup> Noor F et al. *The Gut Microbiota and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Challenges and Potentials*. J Innate Immun. 2018 Oct

<sup>13</sup> Laterza L et al. *The Gut Microbiota and Immune System Relationship in Human Graft-versus-Host Disease*. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2016 May 1

## UN EMPOBRECIMIENTO NOCIVO

La toma de antibióticos conlleva a la aparición de una disbiosis intestinal caracterizada por una disminución importante de la diversidad bacteriana, a veces acompañada de la proliferación de un único taxón bacteriano como *Enterococcus*, que puede incluso volverse predominante frente a especies bacterias de los géneros *Faecalibacterium* y *Ruminococcus* (bacterias del orden *Clostridiales*)<sup>13</sup>. Esto tiene un efecto nefasto ya que estas especies son productoras de butirato, capaz de inducir el crecimiento y la diferenciación de los Treg. No obstante, los Treg son susceptibles de disminuir la inflamación provocada por los linfocitos T del donante. En conclusión, una disminución de estas especies podría causar una inflamación. Además, la presencia de *Blautia* (*Clostridiales*) es-

taría relacionada con una disminución de la mortalidad por EICH. Junto con los inmunodepresores y los citotóxicos, los antibióticos aumentarían el riesgo de translocación bacteriana y, por tanto, la propagación de patógenos hacia los diversos órganos afectados por la EICH<sup>13</sup>.

## ¿HACIA UNA MEDICINA MICROBIÓTICA PERSONALIZADA?

Se podría contemplar el uso de herramientas de determinación del perfil microbiano en tiempo real con el objetivo de limitar los potenciales efectos nocivos de la profilaxis antibiótica. La detección de una disminución de la cantidad de *Clostridiales* o de un descenso de la diversidad de la microbiota intestinal del receptor permitiría identificar a pacientes en riesgo y adaptar

el tratamiento (antibióticos de menor espectro, probióticos o prebióticos o incluso administración de suplementos de AGCC, trasplante fecal...). Del mismo modo, este perfil microbiano también sería de utilidad durante el seguimiento de la enfermedad para evitar el riesgo de recaída mediante la identificación de *Enterobacteriaceae* en heces (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*) para prevenir bacteriemias causadas por enterobacterias, sin olvidar la microbiota intestinal de los donantes, ya que las bajas cantidades de *Bacteroides* y *Parabacteroides* suponen bajas concentraciones de AGCC. Quedan por explorar numerosas vías de investigación que permitan mejorar el pronóstico de los alotrasplantes de CMH<sup>12</sup>.

## Infecciones respiratorias

**La microbiota favorece la resistencia a las infecciones respiratorias pero el mecanismo subyacente aún no está bien definido. Un estudio reciente realizado en ratones gnotobiótico<sup>14</sup> puso de manifiesto que las microbiotas intestinal y respiratoria intervienen en la respuesta inmunitaria cuando se produce una infección viral o bacteriana en las vías aéreas superiores, causada por *Streptococcus pneumoniae* o *Klebsiella pneumoniae*.**

Los receptores NLR (receptores de tipo NOD) de las células innatas son activados por bacterias comensales de la microbiota, entre las que se encuentran *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis* en las vías aéreas superiores y *Lactobacillus reuteri*, *L. crispatus*, *Enterococcus faecalis*, así como *Clostridium orbiscindens* en el tracto digestivo. Esto supone la producción de IL-17A, probablemente debido a la activación de

linfocitos Th17 en el intestino y de linfocitos, células NK y macrófagos alveolares en las vías respiratorias superiores, lo que conduce a una resistencia a la infección pulmonar por un mecanismo específico<sup>15</sup>.

### PAPEL DEL FACTOR GM-CSF

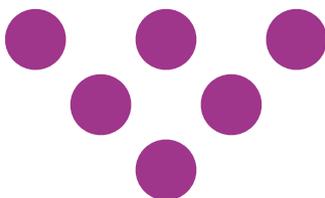
La IL-17A actúa a nivel pulmonar y activa el factor GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*),



que a su vez causa la activación de los macrófagos alveolares a través de la vía de transducción de señales ERK (*Extracellular signal-Regulated Kinase*), permitiendo de esta forma la neutralización del patógeno por la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS). Aún se desconoce la razón por la cual se utiliza esta vía específica de transducción GM-CSF-ERK<sup>15</sup>.

<sup>14</sup> Dícese de aquellos modelos con una microbiota simplificada o incluso portadores de una sola bacteria (animales monoasociados) o portadores de bacterias con ciertas funciones anuladas

<sup>15</sup> Brown RL et al. *The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling*. Nat Commun. 2017 Nov 15



### 3

## ¿CUÁL PODRÍA SER EL PAPEL DE LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA?

Nuevos hallazgos sobre la interacción microbiota-inmunidad permiten contemplar ahora otras soluciones terapéuticas basadas en la dieta y en la modulación de las poblaciones bacterianas comensales intestinales. Los primeros ensayos ya se han llevado a cabo con resultados alentadores.

### Prevenir el riesgo de rechazo del trasplante

**Aunque limitada en pacientes inmunodeprimidos o con un mayor riesgo de infección, el uso de prebióticos o probióticos y el trasplante de microbiota fecal (TMF) pueden tener beneficios notables en pacientes que hayan recibido un trasplante de CMH. Al combinarse con nuevas técnicas de análisis, identificación y seguimiento de la microbiota intestinal, podría revolucionar la prevención de las infecciones y del rechazo del trasplante.**



En un estudio realizado en 30 niños y adolescentes, el empleo de probióticos y en especial una especie de *Lactobacillus* durante la profilaxis antibiótica y post trasplante de CMH, evitó la aparición de EICH en un 70% de los casos, sin aparición de bacteremia por *Lactobacillus*<sup>13</sup>.

Se han demostrado recientemente la inocuidad y la acción beneficiosa del TMF frente a la infección por *C. difficile* en pequeñas cohortes de pacientes receptores de un trasplante de CMH<sup>13</sup>: el trasplante fecal permitió que la infección remitiera en 3 de los 4 casos en uno de los ensayos realizados y, en otro

estudio, se observó una disminución de los síntomas causados por la enfermedad injerto contra huésped (EICH) tras varios trasplantes.

Un trasplante fecal autólogo post-antibioterapia permite restaurar la microbiota intestinal original a los 100 días del trasplante de CMH<sup>16</sup>. Algunos científicos proponen la realización de un TMF antes del trasplante de CMH en pacientes portadores de cepas resistentes de *C. difficile*.

#### DIETA Y PREBIÓTICOS

Se ha demostrado que los ácidos grasos de cadena corta (especialmente el butirato) ejercen efectos positivos contra la EICH. Son una fuente de energía, agentes anti-apoptóticos de los enterocitos, y producen, además, una acción antiinflamatoria promoviendo la síntesis de Treg. Se observaron efectos beneficiosos en la mucosa intestinal con otros elementos metabolizados por la microbiota digestiva: derivados del indol resultantes de la fermentación de

*Brassicaceae* (col, brócoli...), triptófano (productos lácteos, plátano<sup>17</sup>...) y ácidos biliares. La asociación de fibra, glutamina y oligosacáridos permitió reducir la morbimortalidad en 44 pacientes trasplantados. Se está llevando a cabo en la actualidad un ensayo sobre los efectos beneficiosos del almidón resistente, un prebiótico que favorece la producción de butirato<sup>12</sup>.

## OTRAS INNOVACIONES EN DESARROLLO

El arsenal terapéutico podría enriquecerse con otras innovaciones como la antibioterapia dirigida a limitar la destrucción de la barrera digestiva y la aparición de bacterias multirresistentes (se están probando antibióticos guiados por anticuerpos específicos de un patógeno o bacterias sintéticas

competidoras de patógenos). Nuevas tecnologías permiten recrear *in vitro* las interacciones que tienen lugar *in vivo* en la microbiota gastrointestinal. Las herramientas de determinación del perfil bacteriano abren el camino a una medicina personalizada, adaptada a la microbiota de cada paciente con el objetivo de elegir el mejor protocolo terapéutico<sup>12</sup>.

## Estimulación de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa

**Algunos estudios ponen de manifiesto el interés de una modulación dirigida de la microbiota intestinal para prevenir infecciones respiratorias. De hecho, ciertas cepas podrían modular las funciones inmunitarias y mejorar la calidad de vida. La toma de algunos probióticos y prebióticos podría contribuir también al desarrollo de una mayor resistencia frente a este tipo de infecciones y a una disminución de la morbilidad asociada.**

En 2011, 198 estudiantes de un campus universitario de Massachusetts participaron en un estudio aleatorizado doble ciego que consistió en evaluar la acción de probióticos frente a placebo durante 3 semanas para prevenir la morbilidad asociada a infecciones de las vías aéreas superiores<sup>18</sup>. Estas infecciones prevalecen en personas jóvenes potencialmente estresadas, con falta de sueño y que viven confinadas en dormitorios comunes. Los voluntarios que recibieron una dosis diaria de cepa de *Lactobacillus* y de *Bifidobacterium* estuvieron enfermos en promedio 2 días menos (de un total de 6 días para la media de infecciones que aparecieron en la cohorte) y la severidad de sus síntomas se redujo en un 34%. Los probióticos les proporcionaron

una mejor calidad de vida y una mayor resistencia a los patógenos respiratorios ambientales.

### SIMBIÓTICOS A PRUEBA

En el año 2008, un equipo de investigación italiano se centró en estudiar la contribución de los simbióticos (combinación de prebióticos y probióticos) en la salud intestinal (distensión abdominal y tránsito intestinal especialmente) y en la resistencia a las infecciones respiratorias<sup>19</sup>. Durante 90 días, más de 230 participantes fueron repartidos en diferentes grupos, combinando probióticos (3 a 5 cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*), prebióticos como fructooligosacáridos (FOS) y/o lactoferrina y/o galactooligosacáridos (GOS). Se demostraron



beneficios en la función intestinal y en la resistencia a infecciones respiratorias (disminución de la cantidad, duración y severidad) en pacientes que habían recibido simbióticos. La lactoferrina no pareció ser beneficiosa en comparación con los FOS y GOS. Sin embargo, la combinación de las 5 cepas de probióticos con FOS y GOS parece mejorar los síntomas. Los FOS actuarían en sinergia con las bacterias facilitando la colonización de la mucosa intestinal para que estas puedan ejercer sus efectos inmunomoduladores. Según los investigadores, se trata de una posible alternativa en la prevención a largo plazo de este tipo de patologías para las cuales los tratamientos actuales no están exentos de efectos adversos.

<sup>16</sup> Taur Y et al. Reconstitution of the gut microbiota of antibiotic-treated patients by autologous fecal microbiota transplant. *Sci. Transl. Med.* 10, eaap9489 (2018)

<sup>17</sup> [https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmiersNutriments/Fiche.aspx?doc=tryptophane\\_nu](https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmiersNutriments/Fiche.aspx?doc=tryptophane_nu)

<sup>18</sup> Smith TJ et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* LGG® and *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12® on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections. *Br J Nutr.* 2013 Jun

<sup>19</sup> Pregliasco F et al. A new chance of preventing winter diseases by the administration of synbiotic formulations. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Sep

PR PATRICE DEBRÉ



El profesor Patrice Debré es Profesor Emérito de Inmunología en la Universidad de la Sorbona y miembro de la Academia Nacional de Medicina. Para este ex Jefe del servicio de Inmunología del Hospital Pitié-Salpêtrière (AP-HP, Paris) y ex Director de unidades de investigación del CNRS y del Inserm, el estudio de la microbiota intestinal es imprescindible para una mejor comprensión de numerosas patologías humanas no transmisibles, particularmente las que tienen un componente inmunitario.

## SISTEMA INMUNITARIO: ES IMPRESCINDIBLE TENER EN CUENTA LA MICROBIOTA INTESTINAL

**¿E**n qué punto se encuentra la investigación sobre la relación entre la inmunidad y la microbiota intestinal?

El conocimiento de la microbiota, descubierta por Pasteur pero olvidada durante mucho tiempo, ha mejorado en los últimos veinte años. Los adelantos técnicos (cultivo de bacterias y metagenómica) han permitido identificar mejor las bacterias del tubo digestivo, hasta el momento poco accesibles. No obstante, es necesario perfeccionar nuestros conocimientos sobre su interacción con los mecanismos de defensa del organismo, sobre los mecanismos de intervención de la microbiota (intestinal y otras) en el desarrollo del sistema inmunitario, que a su vez repercute en la heterogeneidad de los patógenos. La noción de “shaping” (o modulación de las bacterias intestinales por la producción de IgA en el tubo digestivo) es un fenómeno importante. Esta vía de investigación todavía poco explorada será imprescindible en los próximos años. Las interacciones entre la microbiota intestinal y la inmunidad constituyen un verdadero cambio de paradigma y los resultados de su observación no han sido valorados en su justa medida hasta el momento.

---

**“Las interacciones entre la microbiota intestinal y la inmunidad constituyen un verdadero cambio de paradigma”**

---

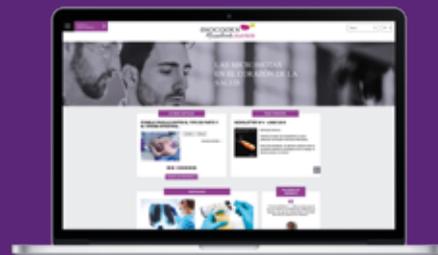
**¿Conocemos todas las patologías asociadas a esta relación?**

Estas patologías son diversas. Sin seguir un orden jerárquico y en relación con el sistema inmunitario, conviene mencionar enfermedades autoinmunes y alérgicas, caracterizadas por una pérdida de la tolerancia inmunológica. El cáncer se caracteriza por fenómenos inflamatorios y por

una ruptura del equilibrio fisiológico entre poblaciones bacterianas (disbiosis). De manera menos evidente, refiriéndonos al sistema inmunitario, hay que mencionar la obesidad y las enfermedades metabólicas en las se identificaron procesos inflamatorios relacionados con bacterias que se encuentran en el tejido adiposo. Las enfermedades neuropsiquiátricas podrían también tener un papel en todo esto: la producción intestinal de serotonina transportada hasta el cerebro a través del nervio vago merece ser investigada, aunque no es del todo evidente que esté relacionada con anomalías de la inmunidad. El autismo también merece ser considerado ya que varios estudios han sugerido una relación con la microbiota intestinal. Para confirmar esta hipótesis, hay que esperar a que se identifiquen de forma convincente los mecanismos subyacentes.

#### **Modulación de la microbiota intestinal: ¿para cuando una práctica clínica regular?**

Podríamos contemplar la posibilidad de corregir la disbiosis o mejorar la flora intestinal con la ayuda de probióticos de segunda generación, es decir, más específicos de cada tipo de disbiosis en comparación con los de primera generación. Los trasplantes de microbiota fecal siguen siendo delicados debido a una falta de estandarización de los protocolos y de la recolección de muestras, así como de sus condiciones de almacenamiento hasta su utilización. La modulación de la microbiota intestinal se considera más bien como adyuvante. Por ejemplo, aunque se hayan establecido relaciones entre algunas poblaciones bacterianas y determinados tipos de cáncer, no es posible prescindir de los tratamientos antineoplásicos. Será necesario llevar a cabo estudios estandarizados para determinar qué poblaciones deben proliferar o cuáles deben ser destruidas; posteriormente será necesario comprobar la eficacia de las modificaciones inducidas y garantizar una colonización permanente. Antes de poder sacar conclusiones definitivas, conviene esperar nuevos adelantos en la investigación.



Encuétranos  
en nuestro sitio

[bmi-pro.com](http://bmi-pro.com)





**BIOCODEX**   
*Microbiota Institute*

[biocodexmicrobiotainstitute.com/pro](http://biocodexmicrobiotainstitute.com/pro)