Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

"INFLUENCIA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA REGULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE"

Autor: Alba Arroyo del Moral
Tutora: Ana Cristina Martínez Gómez
Convocatoria: Julio 2018

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

ABREVIATURAS

AMP: Péptidos antimicrobianos

Células Treg: Células T reguladoras

GALT: Tejido linfoide asociado al intestino

IELs: Linfocitos intraepiteliales

IgA: Inmunoglobulina A

IgE: Inmunoglobulina E

IFN-γ: Interferón gamma

IL: Interleucina

KGF: Factor de crecimiento queratinocítico

LB: Linfocitos B

LT: Linfocitos T

LPS: Lipopolisacárido

NF-kB: Factor nuclear kB

PAMPs: Patrones moleculares asociados a patógenos

PRRs: Receptores de reconocimiento de patrones

PSA: Polisacárido capsular de *Bacteroides fragilis*

sIgA: IgA secretora

TGFβ: Factor de crecimiento transformante β

TLR: Receptores tipo Toll

TNFα: Factor de necrosis tumoral

TSLP: Linfopoyetina estromal tímica

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

ÍNDICE

1. RESUMEN 4
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES 4
2.1. La microbiota intestinal 5
2.1.1. Funciones de la microbiota intestinal 6
2.2. El sistema inmune intestinal 7
2.2.1. El sistema inmune intestinal en el intestino delgado 7
2.2.2. El sistema inmune intestinal en el intestino grueso 9
3. OBJETIVOS 10
4. METODOLOGÍA 10
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 10
5.1. El desarrollo de la homeostasis intestinal 10
5.2. Factores que influyen en la microbiota intestinal 11
5.3. Interacción entre el sistema inmune y la microbiota intestinal 12
5.4. Disbiosis intestinal 16
5.5. El papel de los probióticos en la homeostasis intestinal 17
6. CONCLUSIONES 18
7. BIBLIOGRAFÍA 19

El presente trabajo, ha sido para mí una oportunidad para indagar en cómo funciona el intestino y su relación con multitud de enfermedades crónicas. Muchas enfermedades neurológicas, autoinmunes, diabetes, obesidad, intolerancias alimentarias… tienen un denominador común: disbiosis intestinal.

Suponen un problema de salud mundial y muchas de ellas se han quedado con nominativo de "crónico". Mi inquietud por abordar el problema anterior, el uso excesivo de antibióticos, la importancia de la dieta y un estilo de vida más saludable, me ha motivado en este estudio, junto a la preocupación y ternura como hija de una madre con sensibilidad química múltiple con multitud de problemas intestinales.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

1. RESUMEN

La microbiota y la inmunidad de la mucosa intestinal interaccionan para mantener la homeostasis en el intestino. Fisiológicamente, el establecimiento de la microbiota comienza ya en el nacimiento y determina el desarrollo del sistema inmunológico intestinal. Cuando la microbiota intestinal se está desarrollando, la interacción de ésta con el huésped resulta en la evolución de un sistema inmune intestinal único y distinto. El desafío que enfrenta el sistema inmune de la mucosa del huésped es discriminar entre patógenos y organismos benignos mediante la estimulación protectora de la inmunidad, sin generar una respuesta inflamatoria excesiva que pudiera alterar la integridad de la mucosa intestinal. Sin embargo, la armonía en el intestino se puede quebrantar por factores como la predisposición genética, la comunicación errónea entre la inmunidad innata y adaptativa, la exposición a una microbiota específica y la pérdida de la función de barrera del intestino, considerándose, por tanto, componentes de la patogénesis de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. El uso de probióticos supone una estrategia terapéutica encaminada a recuperar la armonía perdida por esos factores.

Palabras clave: microbiota intestinal, sistema inmune, homeostasis intestinal, disbiosis intestinal.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Los humanos vivimos en asociación con un amplio número de microorganismos presentes en la piel, la boca, el sistema genitourinario femenino y el tracto gastrointestinal, conocidos y descritos como microbiota humana normal, un concepto que ha evolucionado desde flora comensal hasta microbioma. El tracto gastrointestinal constituye la segunda superficie más grande en el cuerpo humano después del tracto respiratorio, con un área aproximada de 400 m^2 de superficie, siendo el área que contiene la comunidad microbiana más numerosa, densa y diversa del cuerpo humano[(1)]. La microbiota intestinal se denomina al conjunto de microorganismos que residen en el intestino humano y contiene 100 billones de microorganismos, frente a los 30 billones de células humanas que contiene el cuerpo humano. Está formada por bacterias, hongos, levaduras y virus, correspondiendo un 98% de la microbiota intestinal a bacterias intestinales. Existe una interacción entre el huésped y las bacterias intestinales que puede ser beneficiosa, dando lugar a la microbiota intestinal normal. Esta relación se puede ver afectada por diversos factores perdiendo la homeostasis intestinal, produciendo una

disfunción del sistema inmune de la mucosa y como consecuencia enfermedades inflamatorias intestinales[2,3], enfermedades neurológicas[4,5], cardiovasculares[6], diabetes[7], obesidad[8]…

Dado que el representante principal de la microbiota intestinal son bacterias, los estudios sobre la microbiota intestinal se refieren casi siempre a la composición bacteriana. Las principales bacterias corresponden a cuatro grandes filos: *Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacterias* y *Actinobacterias*[9] representando las dos primeras el 90% del ecosistema intestinal. Se encuentran en estrecha relación con otros microbios residentes, con las células intestinales y otros componentes intestinales proporcionando una función de barrera protectora, funciones específicas y esenciales en procesos metabólicos, funciones de absorción y de síntesis de vitaminas y contribuyen al desarrollo y homeostasis del sistema inmune[10].

2.1. La microbiota intestinal

La colonización intestinal de los mamíferos comienza en el parto con la microbiota intestinal y vaginal de la madre y continúa con la leche materna. Las poblaciones bacterianas que formarán la microbiota intestinal cambian a lo largo de la vida con el medio ambiente, la carga genética, la edad, el tipo de dieta, además del estrés, infecciones y el uso de antibióticos[1].

La composición de las comunidades microbianas varía considerablemente dependiendo de la parte del intestino en la que nos encontremos, siendo el colon con diferencia la parte con más densidad de microorganismos[8]. La parte proximal del intestino delgado (duodeno y yeyuno) no solo es menor en número, sino también en diversidad. Las secreciones pancreáticas y biliares, la continua regeneración del mucus epitelial por su papel principal en la absorción de nutrientes y minerales y el peristaltismo del intestino delgado limitan el desarrollo microbiano, siendo habitantes habituales en esta región géneros como *Streptococcus, Escherichia* y *Cándida*. A partir del íleon aumenta la carga bacteriana debido a su semejanza con el colon, donde podemos encontrar bacterias filamentosas segmentadas[11,12].

En el intestino grueso, desde el ciego hasta el recto, las condiciones ambientales son favorables al desarrollo microbiano, por lo que la colonización bacteriana es muy abundante en esta región intestinal y es la mayor de todo el tracto digestivo. Está formada por un 99,9% en anaerobios[12]. En mamíferos, los filos que más predominan son *Bacteroidetes* (Gram-) como *Bacteroides spp. y Prevotella spp., Firmicutes* (Gram+) en

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

un 10-40% como *Clostridium spp.* y *Lactobacillus spp.*, *Actinobacterias* (Gram+) como el género *Bifidobacterium* y *Proteobacterias* (Gram-) como las Enterobacterias[2]. Los hongos y las bacterias comparten nichos similares en el intestino y se influyen mutuamente. Diversos géneros de la microbiota intestinal como *Cándida*, *Saccharomyces* y *Aspergillus* aumentan en el tracto gastrointestinal inferior[12].

2.1.1. Funciones de la microbiota intestinal

La interrelación entre la microbiota intestinal y el huésped humano es simbiótica, nosotros les ofrecemos hábitat y nutrientes y a cambio recibimos funciones únicas, contribuyendo a la homeostasis intestinal inmunológica y metabólica. Muchos autores consideran el conjunto de la microbiota intestinal como un "auténtico órgano"[11].

Una microbiota intestinal normal constituye una barrera protectora contra los patógenos gracias al espacio que ocupa, a la capacidad de secreción de sustancias antimicrobianas y a la acidificación del medio al segregar ácidos orgánicos. Además, la bacterias beneficiosas mantienen a las células epiteliales sanas, regulando el proceso de renovación constante, fortaleciendo la defensa frente a microorganismos invasores[12].

El intestino no podría digerir ciertos nutrientes de los alimentos sin la ayuda de las bacterias beneficiosas. La microbiota intestinal interviene en procesos metabólicos ya que digieren proteínas, descomponen lípidos y fermentan los polisacáridos obtenidos de la fibra dietética dando lugar a monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta como acetato, propionato y butirato. El acetato es usado por los miocitos y cardiomiocitos, el propionato interviene en la gluconeogénesis hepática y el butirato proporciona un efecto antiinflamatorio y es una fuente de energía para las células epiteliales, además de ser usado por *Clostridium spp*. para muchas de sus funciones metabólicas[1,13].

Además, cepas del género *Escherichia* producen vitamina K, B_6 y B_{12}, otras bacterias beneficiosas producen ácido pantoténico, ácido fólico, tiamina (vitamina B_1), riboflavina (vitamina B_2) y favorecen la absorción de calcio y hierro en el colon. También son capaces de neutralizar nitratos, xenobióticos y otras sustancias tóxicas[12].

La microbiota intestinal, a través de su reconocimiento por parte de componentes intestinales, ejerce una función inmunomoduladora, promoviendo la producción de mediadores y generando respuestas para mantener la homeostasis intestinal inmunológica[4]. Además, la microbiota induce el desarrollo de la inmunidad innata y específica o adquirida, estimulando y coordinando la respuesta inmune del tracto

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

gastrointestinal. Esto implica la existencia de un equilibrio entre el sistema inmune, la microbiota y la mucosa intestinal, es decir, la mucosa intestinal a través de señales y receptores tiene que confinar la respuesta inflamatoria contra las bacterias comensales mientras que tienen que promover mecanismos de defensa contra los patógenos, todo esto con la ayuda del sistema inmunitario[14].

2.2. El sistema inmune intestinal

La pared del tubo digestivo puede ser dividida en cuatro capas básicas: serosa, muscular externa, submucosa y mucosa. Aunque existen rasgos comunes en la organización general del tejido, la estructura del tracto gastrointestinal varía mucho de una región a otra, lo cual refleja la función especializada de una región concreta. La protección frente a los agentes potencialmente dañinos se establece mediante diversos factores, como la saliva, el ácido gástrico, el peristaltismo, el moco, las enzimas proteolíticas, la microbiota intestinal, la capa de células epiteliales que cubre la capa mucosa y el sistema inmunológico intestinal[15].

El sistema inmune nos permite hacer frente a las infecciones y salir con éxito de estas gracias al reconocimiento de antígenos y a la producción de respuestas acorde con el tipo de antígeno[16]. El tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal (GALT) representa la mayor masa de tejido linfoide en el organismo y, por tanto, constituye un elemento de gran importancia en la capacidad inmunológica total del huésped. Las funciones reguladoras de la respuesta inmunitaria intestinal ocurren en dos tipos de compartimentos del GALT: los tejidos linfoides organizados en forma de agregados, como las placas de Peyer, o los tejidos linfoides difusos formados por células inmunitarias dispersas distribuidas en la lámina propia de la mucosa (linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, células dendríticas) o en el epitelio intestinal (linfocitos intraepiteliales, IELs)[4]. Una de las funciones más importantes del GALT es la distinción entre los microorganismos comensales y los microorganismos patógenos, e inducción de la tolerancia sistémica frente a los antígenos luminales[17].

2.2.1. El sistema inmune intestinal en el intestino delgado

El epitelio de la capa mucosa del intestino delgado (duodeno, yeyuno e íleon), que reviste las vellosidades y criptas de Lieberkühn, está formado por una capa de células derivadas de células pluripotenciales situadas cerca de la base de las criptas intestinales. Estas dan lugar a las diferentes células epiteliales: los enterocitos, las células caliciformes, las

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

células de Paneth, las células M y las células enteroendocrinas. Las células epiteliales interactúan con las poblaciones de leucocitos y juntos cooperan con el GALT en el mantenimiento de la homeostasis inmune intestinal[18]. (Figura 1).

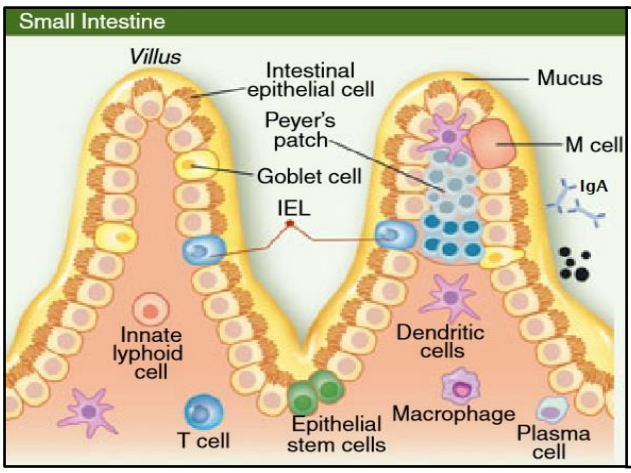

Figura 1[17]**.** Estructura del GALT en el intestino delgado. En la luz intestinal: IgA y péptidos antimicrobianos. En el epitelio de la capa mucosa: cél. madre pluripotenciales (*epithelial stem cells),* cél. epiteliales intestinales (*intestinal epitelial cell),* cél. caliciformes (*goblet cell),* moco (*mucus*), cél. M (*M cell),* linfocitos intraepiteliales (*IELs).* En la lamina propia de la capa mucosa: placas de Peyer (*Peyer's patch),* células dendríticas (*dendritic cells),* macrófagos (*macrophage),* cél. *T (T cell).*

Los enterocitos suponen una barrera física al evitar que los microorganismos penetren en los tejidos internos gracias a sus uniones estrechas e inician y dirigen la respuesta inflamatoria. Las células caliciformes son glándulas unicelulares mucosecretoras que están presentes a lo largo del intestino, especialmente en el yeyuno terminal y el íleon. El moco que segregan actúa como lubrificante y protector de la mucosa evitando la adhesión de las bacterias entéricas al epitelio[13]. Las células de Paneth mantienen la inmunidad innata de la mucosa mediante la secreción de péptidos antimicrobianos (AMP) como α-defensinas y tienen la capacidad de fagocitar ciertas bacterias y protozoos desempeñando un papel importante en la regulación de la microbiota intestinal normal del intestino delgado[17]. Las células M están especializadas en la captación de antígenos luminales y en su superficie luminal presentan pliegues en lugar de las microvellosidades características del resto de células epiteliales. Se sitúan sobre las placas de Peyer y otros nódulos linfáticos y estimulan la respuesta inmunitaria en el GALT. Su función es captar y transportar eficientemente diversos microorganismos y macromoléculas de la luz intestinal a los linfocitos T (LT) y a otras células presentadoras de antígenos de la lámina propia donde se activan y conducen a la secreción de anticuerpos por células plasmáticas diferenciadas[14]. La mayoría de las células plasmáticas en la lámina propia del intestino secretan inmunoglobulina (IgA) dimérica y otras inmunoglobulina E (IgE). Esta IgA dimérica llega al epitelio y se libera hacia la luz intestinal en forma de IgA secretora (sIgA) donde se une a antígenos, toxinas y microorganismos ofreciéndo una vigilancia

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

continua[4]. La IgE se une a la membrana plasmática de los mastocitos de la lámina propia, lo que sensibiliza a antígenos específicos provenientes de la luz intestinal pudiendo crear respuestas atópicas ante todo tipo de antígenos[17].

Las células dendríticas se encuentran distribuidas a lo largo de la mucosa intestinal, ya sea en el GALT organizado o en el difuso. También captan antígenos presentes en la luz intestinal por transmisión de las dendritas a través de las uniones estrechas entre las células epiteliales, al tiempo que mantienen la integridad de la barrera intestinal[19].

2.2.2. El sistema inmune intestinal en el intestino grueso

Aunque contiene los mismos componentes básicos que el intestino delgado, posee algunas diferencias. La capa mucosa del intestino grueso (ciego, colon y recto) es más lisa que la del intestino delgado. Contiene los mismos tipos de células que el intestino delgado con mayor cantidad de células caliciformes y carece de placas de Peyer[15]. En la lámina propia del intestino grueso predominan las células B secretoras de IgA y el GALT está más desarrollado, es probable que sea debido a la gran cantidad y variedad de microorganismos que contiene[4].(Figura 2).

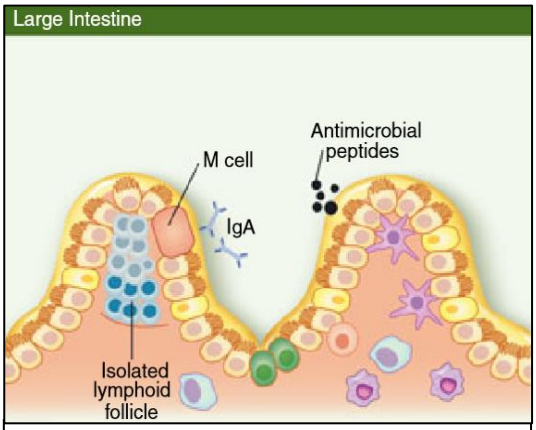

Figura 2[17]. Estructura del GALT en el intestino grueso. En la luz intestinal: IgA y péptidos antimicrobianos *(antimicrobial peptides)*. En el epitelio: cél. M. En la lámina propia: folículos linfoides aislados *(isolated lymphoid follicle.*

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

3. OBJETIVOS

Está claramente definido que las bacterias de la microbiota intestinal, en su correcta homeostasis, favorecen el estado de salud humano. Sin embargo, aún con la extensa información disponible no está del todo claro el impacto de la interacción de la microbiota intestinal con el sistema inmune y con el propio epitelio en la regulación de la respuesta inmune. Por tanto, los objetivos de la siguiente revisión son:

- Realizar un análisis más profundo de los estudios realizados sobre el papel que tiene la microbiota intestinal en la regulación del sistema inmune.
- Establecer una relación entre la alteración de la composición de la microbiota intestinal y un desequilibrio del sistema inmunitario en la aparición de la enfermedad.
- Por último, exponer brevemente como el consumo de probióticos podría ayudar a mantener la homeostasis intestinal, previniendo las alteraciones y evaluar un nuevo enfoque terapéutico basado en la modificación favorable de la microbiota.

4. METODOLOGÍA

La metodología utilizada para la elaboración del trabajo ha sido a través de una revisión bibliográfica de artículos y publicaciones científicas fiables debidamente documentadas obtenidas de diversas fuentes:

- Fuentes digitales: NCBI-Pubmed, ISI Web, Scielo, Google Scholar, Elsevier, Frontiers in Immunology, Cochrane, Nature Inmunology.
- Fuentes textuales: revista “Aula de la Farmacia” y diferentes libros de texto.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. El desarrollo de la homeostasis intestinal

En la mayoría de nuestros órganos y tejidos hay microorganismos que han co-evolucionado con el ser humano, sobre todo en el intestino. Esta evolución se ha dado gracias a una tolerancia entre la microbiota y el sistema inmune del huésped[(8)]. Todo comienza a desarrollarse durante el periodo de gestación, donde el sistema inmune inmaduro del feto comienza a interaccionar y a tolerar las bacterias de la madre a través de la placenta, útero y el cordón umbilical. En el momento del parto, el recién nacido adquiere a través del canal del parto los primeros microrganismos que formarán parte de

la microbiota intestinal como *Proteobacterias*, bifidobacterias y *Lactobacillus* spp. En el caso de un nacimiento por cesárea, dominan las bacterias de la piel como estreptococos y estafilococos pudiendo afectar a la maduración del sistema inmune[1].

La lactancia materna constituye un periodo clave en la educación del sistema inmune. La leche materna aporta al feto anticuerpos específicos, microbiota diversa como estreptococos y estafilococos, bacterias intestinales anaerobias e hidratos de carbono complejos que favorecen el crecimiento de las bifidobacterias. Actualmente, algunas leches de fórmula incluyen bifidobacterias y nutrientes específicos para estas bacterias que tratan de simular la leche materna, pero es difícil que puedan equipararse a ella[1].

La edad infantil es el periodo donde la composición de la microbiota intestinal experimenta más cambios. Con el comienzo de la alimentación sólida, la microbiota intestinal y el sistema inmune favorecen al filo *Bacteroidetes*, bacterias que degradan determinados polisacáridos de la fibra dietética ya que no poseemos enzimas con capacidad para su hidrólisis. Después se adhieren al mucus del intestino evitando la implantación de patógenos y favorecen el asentamiento del filo *Firmicutes* que también colabora en la degradación de carbohidratos. De esta manera, se va desarrollando la microbiota característica de cada individuo. A partir de los 3 años de edad podemos considerar a la microbiota intestinal adulta, donde el sistema inmune ha aprendido a tolerar a las bacterias comensales y a iniciar la respuesta inmune inflamatoria ante la presencia de bacterias patógenas. La microbiota adulta, mucho más diversa y compleja, está preparada para hacer frente a todos los cambios que experimentará el adulto durante su vida y respetar la interrelación simbiótica que se establece entre ambos. Sin embargo, en la edad avanzada, la microbiota pierde diversidad y capacidad de adaptación aumentado el número de enterobacterias y microorganismos oportunistas[1,8].

5.2. Factores que influyen en la microbiota intestinal

La microbiota intestinal normal forma parte de un estado de buena salud y su composición no tiene por qué ser igual en todas las personas, creando una variedad interindividual, siendo única la microbiota intestinal de cada individuo. Los factores genéticos propios son determinantes en la colonización inicial, pero diversos factores como la dieta, enfermedades infecciosas, el alcoholismo, el tabaco, la exposición a sustancias tóxicas y el uso de antibióticos entre otros, establecerán variaciones intraindividuales en la composición de la microbiota intestinal y por tanto, en las funciones que nos ofrecen a lo

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

largo de la vida[1,11]. La microbiota intestinal tiene la destreza de adaptarse a estos y a otros factores, cambiando su composición de manera reversible para resolver determinadas situaciones puntuales como el estrés. Pero si la microbiota intestinal está continuamente expuesta a un factor como a una dieta rica en azúcares y carbohidratos o al alcoholismo, provoca variaciones en su composición pudiendo ser irreversibles y en ocasiones, favorece el desarrollo de enfermedades[1,20].

Los hábitos dietéticos de cada individuo establecen un perfil microbiológico característico en cada persona, así por ejemplo individuos africanos tienen mayor proporción de *Bacteroidetes* debido al mayor consumo de fibra y menor proporción de *Firmicutes* respecto a individuos europeos. El consumo excesivo de alimentos azucarados y carbohidratos procesados favorecen el desarrollo de hongos, sobre todo de *Cándida spp*. Además, el cambio en la composición de la microbiota puede verse influenciado por el entorno y el estilo de vida, que debido a los hábitos de mayor higienización como el uso abusivo de antibióticos en países desarrollados está acentuando la pérdida de diversidad microbiana intestinal o disbiosis[8]. Los antibióticos actúan eliminando no solo a las bacterias patógenas sino también afectan a las bacterias comensales del intestino, lo cual debilita el sistema inmunitario, haciéndonos más vulnerables a infecciones[1,19].

5.3. Interacción entre el sistema inmune y la microbiota intestinal

La defensa intestinal frente a patógenos está formada por un sistema complejo que se inicia con la microbiota intestinal, que compite por espacio y nutrientes con los microrganismos patogénicos. Continúa con la capa de mucus que constituye una barrera física que contiene productos antimicrobianos e IgA secretora. A esto le sigue una monocapa de células epiteliales, con uniones estrechas, que proporciona no sólo una barrera física sino que actúa como un sensor del entorno luminal detectando la presencia de patógenos a través de receptores, sintetizando o respondiendo a citoquinas y sintetizando AMP. Finalmente, debajo de la capa epitelial o entre las células epiteliales, se encuentran células implicadas en la respuesta inmunitaria, preparadas para iniciar una respuesta frente a los patógenos que penetren a través de la mucosa[18]. El sistema inmune nos ofrece dos tipos de protección: la inmunidad innata y la inmunidad adquirida o específica. La inmunidad innata es la primera línea de defensa, produce una respuesta rápida no específica mientras que la inmunidad adaptativa o específica genera una respuesta más lenta pero específica contra un antígeno, proporcionando memoria

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

inmunológica con una defensa duradera[16]. La inmunidad innata está ampliamente representada en el tracto gastrointestinal por las células epiteliales, células dendríticas, macrófagos y células *natural killer* que dirigen la respuesta inflamatoria a través de mediadores y citoquinas[18]. Existe una estrecha relación entre la inmunidad innata y la adaptativa, pudiendo la innata activar a la adaptativa. Las células presentadoras de antígenos, como macrófagos y células dendríticas, presentan los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) a los LT creando una comunicación entre la inmunidad innata y la adaptativa lo que nos asegura una respuesta inmunitaria protectora duradera[16,21].

Dentro de la propia capa de moco se puede diferenciar una capa inferior más delgada en contacto con el epitelio intestinal y una capa externa más gruesa en contacto con la microbiota intestinal (Figura 3). Adherida al epitelio se encuentra la capa de moco más densa, llamada también glicocálix, que facilita la absorción de nutrientes, mantiene la hidratación epitelial y protege el revestimiento epitelial. La capa mucosa más externa previene la adhesión y la invasión del epitelio por parte de los microorganismos[15]. En la capa de moco encontramos mucinas secretadas por las células caliciformes, AMP como RegIIIβ que impide la invasión de la microbiota y sIgA. Las mucinas son glicoproteínas que permiten la adhesión de las bacterias sin penetrar en el intestino. Los AMP tienen actividad contra un gran espectro de microorganismos como Gram+, Gram-, hongos, protozoos e incluso virus con envoltura. La capa de moco en el colon tiene un papel fundamental como fuente de AMP, ya que el intestino grueso presenta menos densidad de células de Paneth, células secretoras de estos péptidos antimicrobianos[7].

Debajo de la capa inferior de moco, encontramos las células epiteliales como segunda barrera de defensa. Gracias a su interacción continua con los microorganismos del intestino, cooperan con el GALT proporcionando tolerancia inmune de la microbiota intestinal normal o protección inmune contra los patógenos[18]. Las células epiteliales son participantes activos en la inmunidad innata a través de la expresión de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) como los tipo Toll (TLR)[21] poniendo en marcha diversos mecanismos. Estos receptores reconocen PAMPs y también se expresan en otras células de este sistema como en células dendríticas y macrófagos. Los PAMP son estructuras microbianas altamente conservadas y compartidas por diferentes tipos de especies, por ello es una respuesta inespecífica. Entre los PAMP encontramos componentes comunes de membrana bacteriana como el lipopolisacárido (LPS) y otros

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

componentes de hongos, levaduras, virus y protozoos. En este sentido, el LPS de bacterias Gram- cuando es reconocido por TLR4 impulsa la translocación nuclear de NF-kB (factor nuclear kB)[19] y la liberación de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas, como TSLP (linfopoyetina estromal tímica)[22] que activa la respuesta Th2 inflamatoria con la producción de citoquinas inflamatorias como TNF-α (factor de necrosis tumoral alfa), IL-6 (interleucina-6), IL4 o IL-12[20,23]. Las células epiteliales están constantemente expuestas al LPS tanto de bacterias comensales como de patógenas. Sin embargo, ante bacterias de la microbiota intestinal normal, expresan menos receptores para mantener una situación de "ausencia de respuesta"[4]. Además, hay estudios que sugieren que microorganismos como *Lactobacillus spp*, *Bacteroides spp.* y *E.coli*, pertenecientes a la microbiota intestinal normal inhiben la vía NF-kB evitando así la inflamación intestinal[11,18].

Además, las células epiteliales a través de la liberación del factor de crecimiento transformante β (TGFβ) promueven el desarrollo de IgA y suprimen la producción de IgE, clave en el desarrollo de la tolerancia oral a antígenos de la dieta. También son capaces de estimular a las células T reguladoras (Treg), las cuales desempeñan un papel fundamental en inmunotolerancia a través de la formación de IL-10 de carácter antiinflamatorio[7]. Este hecho se produce en respuesta a antígenos que se reconocen como no patógenos, por ejemplo, el butirato liberado por *Clostridium spp*. en el intestino grueso, detectado por las células epiteliales junto con ácidos biliares secundarios. De hecho, el butirato conduce a un estado antiinflamatorio disminuyendo la expresión de citoquinas proinflamatorias como la IL-12, promueve que las células intestinales liberen TGFβ y secreten IgA con la consiguiente acumulación de células Treg. Por esta razón, las células Treg predominan en la lámina propia del colon[24].

Los IELs, situados entre las células epiteliales participan en la inmunidad innata con señales inmunológicas protectoras como el factor de crecimiento queratinocítico (KGF) e inflamatorias como el interferón gamma (IFN-γ) protegiendo del daño tisular[23]. Determinadas células linfoides innatas responden a las citoquinas proinflamatorias regulando la liberación de IL-22 que ayuda a proteger la barrera epitelial favoreciendo la producción de AMP contra las células Gram+ y IL-17, involucrada en el reclutamiento de neutrófilos[25].

En la lámina propia, que se encuentra entre las células epiteliales y la capa muscular de la mucosa, podemos encontrar linfocitos B (LB), LT, macrófagos, células dendríticas…

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Los LT y los LB inducen una respuesta específica y de memoria. La inmunidad adaptativa está protagonizada sobre todo por la sIgA que es producida por los LB[26]. Las células dendríticas y macrófagos de la lámina propia y las presentes en las células M, a través de los PRRs presentan los antígenos a los LT en los folículos de la placa de Peyer, donde estimulan la maduración de las células B, éstas entran en los vasos linfáticos y sanguíneos. Después de unos 14 días, ingresan en la lámina propia, se diferencian en células plasmáticas productoras de IgA y liberan dímeros de IgA. La inmunoglobulina dimerizada es capturada por un receptor de IgA en las células epiteliales, pasa al interior y es secretada al lumen intestinal como sIgA[4]. La sIgA se une específicamente al patógeno, controlando la colonización de microorganismos y a sus toxinas, impidiendo el paso a través de la superficie. Supone la mayor contribución a la protección del intestino, regulando la composición y diversidad microbiana. La microbiota intestinal normal favorece la producción de sIgA, además de ralentizar su degradación permitiendo beneficiarnos más tiempo de su acción protectora. Por ejemplo, el muramil dipéptido, una sustancia de la pared celular del género *Bifidobacterium* activa la síntesis de los LB para la producción de la sIgA[27]. (Figura 3).

Las células dendríticas permiten el paso de antígenos de la luz intestinal hacia el tejido linfoide al extender sus dendritas a través de las células epiteliales mediante PRRs[27]. El polisacárido capsular de *Bacteroides fragilis* (PSA) con propiedades anttinflamatorias es procesado por las células dendríticas a través de TLR2 e induce la producción de células Treg. Estas células en combinación con el TGF-β liberado por las células epiteliales regulan la tolerancia inmune a través de la secreción de IL-10 y supresión de la producción de IL-17. El género *Lactobacillus* también tiene un marcado papel antiinflamatorio a través de la secreción de ácido láctico[18].

Una microbiota completa produce señales a las células dendríticas que favorecen la producción de IL-10 ayudando al mantenimiento de una inflamación fisiológica controlada[10].

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

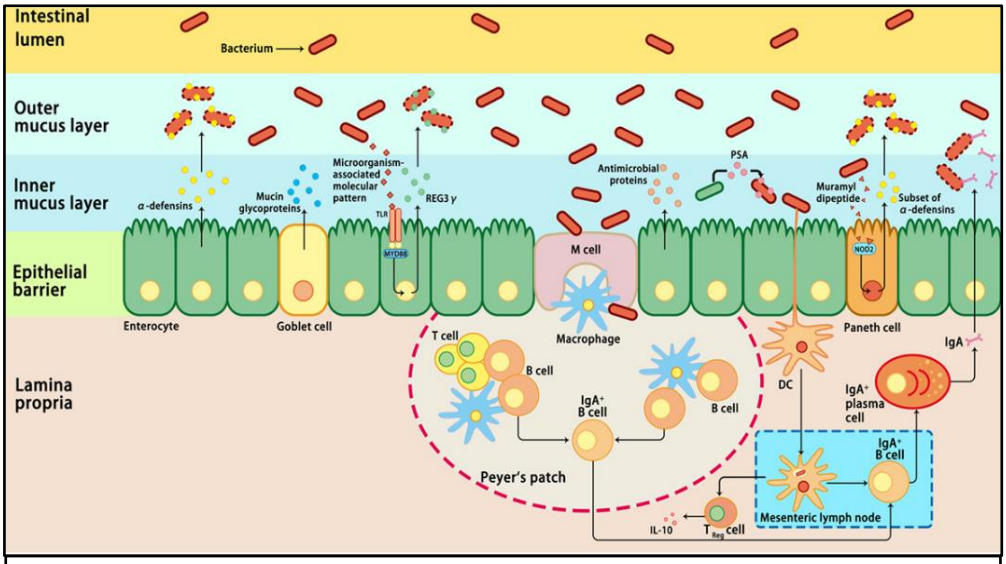

Figura 3[27]. Respuesta del sistema inmune a la microbiota intestinal. Las céls. caliciformes secretan la capa de moco, las céls. plasmáticas secretan IgA y las céls. de Paneth secretan AMP. Los macrófagos junto con las células dendríticas presentan los antígenos como el PSA a los LT en las placas de Peyer y estimulan la maduración de las cél. B para la producción de IgA.

5.4. Disbiosis intestinal

Según Hipócrates: "Todas las enfermedades comienzan en el aparato digestivo". Gracias a la ciencia, se ha ido ampliando el conocimiento sobre las consecuencias que tiene la ruptura del equilibrio entre el sistema inmune, la microbiota intestinal y la mucosa intestinal[8]. Diversos estudios han revelado que los ratones libres de gérmenes son más susceptibles a la infección. Estos animales desarrollan en ausencia de microbiota intestinal una pared intestinal atrófica, un sistema inmune intestinal inmaduro con niveles más bajos de péptidos antimicrobianos y menos IELs, además las placas de Peyer son menos activas y producen menos IgA[27].

La microbiota intestinal normal es muy susceptible a cambios en el entorno, pudiendo afectar a su composición. Una pérdida de bacterias comensales del intestino o disbiosis, se relaciona con la pérdida de la homeostasis intestinal debido a la ruptura de los mecanismos explicados en el presente trabajo comprometiendo al sistema inmune y dando lugar a disfunciones fisiológicas.

En la enfermedad inflamatoria intestinal, como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, se encuentran grupos bacterianos poco habituales y hay una baja diversidad microbiana, una sobreexpresión de TLR4, defecto en la actividad de las células Treg provocando una respuesta anormal ante las bacterias de la microbiota intestinal y como consecuencia la destrucción de la mucosa intestinal[3,28]. La pérdida de diversidad

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

microbiana intestinal también se ha relacionado con ansiedad, depresión, enfermedades neurológicas como el Alzheimer y autismo, debido a una disfunción en el eje cerebro-intestino por el papel de la microbiota en permitir la comunicación bidireccional que se establece entre ambos[5]. En la esclerosis múltiple, hay evidencias de como la disbiosis intestinal puede contribuir o iniciar el desarrollo de esta enfermedad lo que abre un prometedor campo de investigación para posibles dianas terapéuticas[9]. Del mismo modo que en la diabetes y en la obesidad, enfermedades con una clara respuesta inflamatoria, el consumo excesivo de grasas saturadas está relacionado con una menor proporción del filo *Firmicutes*, prescindiendo, por tanto, de su efecto antiinflamatorio al ser productoras de butirato[28]. La disbiosis intestinal desarrolla intolerancias alimentarias, al perder su papel en la digestión de nutrientes y por prescindir de enzimas digestivas debido al daño en la mucosa intestinal[20]. Un reciente estudio ha identificado que la microbiota intestinal juega un papel en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales crónicas por una disfunción en la barrera mucosa que permite el paso de toxinas al torrente sanguíneo comprometiendo la función renal e indirectamente la cardiovascular[6].

A pesar de la complejidad de la microbiota intestinal, es fundamental mantener el equilibrio entre las diferentes poblaciones bacterianas que habitan en el intestino, para permitir la buena comunicación con el sistema inmune y la mucosa tal, que cualquier disfunción podría determinar el desarrollo de diferentes patologías. Por esta razón, cada vez se realizan más estudios que pretenden establecer el vínculo de la microbiota intestinal con la enfermedad[17,29].

5.5. El papel de los probióticos en la homeostasis intestinal

La capacidad de la microbiota intestinal de modular el sistema inmunológico es motivo de investigación y ha fomentado la investigación sobre microorganismos con posibles efectos inmunológicos beneficiosos.

Los probióticos son microorganismos vivos en forma de suplementos nutricionales o de alimentos fermentados, que ingeridos en cantidad adecuada, pueden proporcionar efectos beneficiosos en el huésped, más allá de sus propiedades puramente nutricionales. Los mecanismos de acción de los probióticos son muy amplios. Éstos pueden actuar a nivel del lumen intestinal mejorando las capacidades metabólicas, a nivel de la mucosa y del epitelio intestinal contribuyendo a la función de barrera en el intestino o a otros niveles como genitourinario, cardiovascular y nervioso[30].

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Existen diversas cepas probióticas que se comercializan como los lactobacilos, bifidobacterias, *Saccharomyces boulardii*, *E.coli*, *Streptococcus faecalis* y *Bacillus subtilis*. Los clásicos lactobacilos, gracias a la producción de ácido láctico impide el crecimiento de cepas patógenas y tiene un efecto antiinflamatorio, también producen sustancias activas como el peróxido de hidrógeno, un poderoso agente antibacteriano. Las bifidobacterias actúan como una fuente de nutrientes para el organismo al activar la síntesis de aminoácidos, vitamina K y facilitan la absorción del calcio, hierro y vitamina D. Las cepas fisiológicas de *E.coli* digieren la lactosa, producen vitaminas y colicinas, sustancias similares a los antibióticos. A destacar, la cepa de Nissle *Escherichia coli* que mantiene la colitis ulcerosa controlada o *Saccharomyces boulardii* que es eficaz en el tratamiento de la diarrea en niños y adultos[11,27].

Aunque se requiere un mejor entendimiento de los mecanismos moleculares implicados, la mezcla de diferentes cepas probióticas beneficiosas administradas en las concentraciones adecuadas podría resultar eficaz en el reestablecimiento del equilibrio sistema inmune, microbiota intestinal, mucosa intestinal que en muchas patologías se ve afectado[30].

6. CONCLUSIONES

En conclusión, el desafío que enfrenta el sistema inmune de la mucosa intestinal del huésped es discriminar entre patógenos y organismos benignos mediante la estimulación protectora de la inmunidad. Por lo tanto, debe existir un equilibrio armónico entre la microbiota intestinal, la mucosa intestinal y el sistema inmune, para mantener la homeostasis y un estado de salud beneficioso en el huésped. Obviamente, los factores genéticos y medioambientales son importantes en el establecimiento de la microbiota intestinal; sin embargo, las contribuciones relativas de estos factores, y el mecanismo por el cual actúan, son áreas de investigación activa. Además, se ha logrado establecer una relación entre la alteración de la composición de la microbiota intestinal y una desregulación del sistema inmune a nivel de respuesta innata y adaptativa. En este sentido, la administración de probióticos puede resultar eficaz en el restablecimiento de esta función defensiva siendo una vía prometedora para la recuperación de la homeostasis intestinal y la salud general. Sería interesante poder ofrecer la posibilidad de intentar revertir las enfermedades autoinmunes, neruológicas, alérgicas y metabólicas por medio de la manipulación de los componentes de la microbiota.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Carmen Peláez, Tereza Requena. La microbiota intestinal. Madrid. Consejo Superior de Investigaciones Científicas; Los libros de la Catarata; 2017. 110 p.

2. Daniel N. Frank, Allison L. St. Amand, Robert A. Feldman, Edgar C. Boedeker,Noam Harpaz, Norman R. Pace. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. 2007 Aug 21; 104(34): 13780–13785

3. Zhang M, Sun K, Wu Y, Yang Y, Tso P, Wu Z. Interactions between Intestinal Microbiota and Host Immune Response in Inflammatory Bowel Disease. Front Immunol. 2017;8:942

4. Borruel N. Interacciones bacterianas con el sistema inmunológico intestinal: inmunomodulación. Gastroenterol Hepatol. 2003;26(Supl 1):13-22.

5. Yoo BB, Mazmanian SK. The Enteric Network: Interactions between the Immune and Nervous Systems of the Gut. Immunity. 2017 Jun 20;46(6):910-926.

6. Kitai T, Tang WHW, Kitai T, Tang WHW. The Role and Impact of Gut Microbiota in Cardiovascular Disease. Rev Esp Cardiol. 2017 Oct;70(10):799-800.

7. Roopa Hebbandi Nanjundappa, Francesca Ronchi, Jinguo Wang, Derek M. McKay, Kathy D., Pere Santamaria. A Gut Microbial Mimic that Hijacks Diabetogenic Autoreactivity to Suppress Colitis. Cell 171. 2017 Oct 9;655-67.

8. M.E. Icaza-Chávez. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Rev Gastroenterol México. 2013;78(4):240-8.

9. Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la esclerosis múltiple. Neurología. 1 de abril de 2017;32(3):175-84.

10. J Magarian Blander, Randy S Longman, Iliyan D Iliev, Gregory F Sonnenberg, David Artis. Regulation of Inflammation by microbiota interactions with the host. Nat Rev Immunol. 2017; 18(8), 851-860.

11. Cesar Nombela. Microbiota y microbioma: ¿El último órgano del cuerpo humano? Revista profesional de formación continuada Aula de la Farmacia. abril de 2018;14(125):20-25.

12. Mario Gómez Duque, Fanny Acero. Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. Repert Med Cir. 2011;20(2):74-82.

13. Yen T-H, Wright NA. The gastrointestinal tract stem cell niche. Stem Cell Rev. 2006;2(3):203-12.

14. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. Nature. 2012 Sep 13;489(7415):231-41.

15. Michael H.Ross, Wojciech Pawlina. Histología. Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular. 5º 3ªreimp. Médica panamericana; 2009.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

16. Hill DA, Artis D. Intestinal Bacteria and the Regulation of Immune Cell Homeostasis. Annu Rev Immunol. 2010;28(1):623-67.

17. McDermott AJ, Huffnagle GB. The microbiome and regulation of mucosal immunity. Immunology. 2014 May;142(1):24-31.

18. Weng M, Walker WA. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. J Dev Orig Health Dis. 2013 Jun;4(3):203-14.

19. Hapfelmeier S, Müller AJ, Stecher B, Kaiser P, Barthel M, Endt K, et al. Microbe sampling by mucosal dendritic cells is a discrete, MyD88-independent step in DeltainvG S. Typhimurium colitis. J Exp Med. 2008 Feb 18; 205(2):437-50.

20. Dra. Natasha Campbell-McBride. GAPS, el síndrome psico-intestinal. 2017.ª ed. Gran Bretaña: Diente de León; 2004. 447 p.

21. Abreu MT. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. Nat Rev Immunol. 2010;10(2):131-44.

22. Zeuthen LH, Fink LN, Frokiaer H. Epithelial cells prime the immune response to an array of gut-derived commensals towards a tolerogenic phenotype through distinct actions of thymic stromal lymphopoietin and transforming growth factor-beta. Immunology. 2008 Feb;123(2):197-208.

23. Cheroutre H, Lambolez F, Mucida D. The light and dark sides of intestinal intraepithelial lymphocytes. Nat Rev Immunol. 2011 Jun 17;11(7):445-56.

24. Lopetuso LR, Scaldaferri F, Petito V, Gasbarrini A. Commensal Clostridia: leading players in the maintenance of gut homeostasis. Gut Pathog. 2013 Aug 13;5(1):23.

25. Spits H, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, et al. Innate lymphoid cells--a proposal for uniform nomenclature. Nat Rev Immunol. 2013 Feb;13(2):145-9.

26. Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. Mil Med Res. 2017;4:14.

27. Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. 2004 Mar;12(3):129-34.

28. Guarner F. Microbiota intestinal y enfermedades inflamatorias del intestino. Gastroenterol Hepatol. 2011;34(3): 147-154.

29. Surana NK, Kasper DL. Moving beyond microbiome-wide associations to causal microbe identification. Nature. 2017 Dec 14;552(7684):244-247.

30. José María Esteban Fernández. Probióticos: ¿Terapias con el microbioma humano? Revista profesional de formación continuada Aula de la Farmacia. Abril de 2018;14(25);44-56.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.