



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**MICROBIOTA INTESTINAL: EL IMPACTO DE LOS
HONGOS EN DIVERSAS PATOLOGÍAS.**

Autor: Lidia Blasco Corchado

Fecha: Febrero 2020

Tutor: Carmina Rodríguez Fernández

Índice:

Resumen	2
Abstrac	2
1 Introducción y antecedentes. Objetivos.	3
2 Material y métodos	4
3 Resultados y discusión	5
3.1 Composición de la microbiota intestinal	5
3.2 Interacciones entre especies	6
3.3 Biodiversidad y desarrollo de la microbiota intestinal	7
3.4 Influencia de la dieta en la microbiota	9
3.5 Métodos de detección de hongos	10
3.6 Efectos sobre el sistema inmunitario	10
3.7 Influencia de los hongos en diversas patologías	12
3.7.1 Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD)	13
3.7.2 Síndrome de intestino irritable (IBS)	14
3.7.3 Enfermedad del injerto contra el hospedador (EICH)	14
3.7.4 Enfermedades pulmonares	15
3.7.5 Enfermedad autoinmune del hígado	15
3.7.6 Sistema nervioso	16
4 Conclusiones	17
5 Perspectivas de futuro	17
6 Bibliografía	17

Resumen

En los últimos años se han realizado grandes esfuerzos para la caracterización de la comunidad bacteriana en la *microbiota*; mientras que el conocimiento de la biodiversidad de la comunidad fúngica humana, *micobiota*, está en sus inicios a pesar de su gran impacto en la salud y la enfermedad.

Históricamente, la inmunidad a los hongos se ha explorado en el contexto de infecciones fúngicas o micosis. Sin embargo, investigaciones recientes sugieren que los hongos comensales pueden influir en la inmunidad del hospedador durante la homeostasis y, además, pueden afectar al curso y la gravedad de varias enfermedades inmunomediadas (EMI) de origen inflamatorio.

Esta Trabajo de Fin de Grado tiene como objetivo proporcionar una revisión completa y actualizada sobre la micobiota intestinal, en cuanto a su adquisición en los primeros años de vida, cómo se ve afectada por la dieta, sus efectos en el sistema inmunitario y su protagonismo en diversas patologías asociadas a disbiosis.

Palabras clave: microbiota, microbioma, micobiota, micobioma, micobiota intestinal, hongos intestinales, disbiosis.

Abstrac

In the last years great efforts have been made to characterize the bacterial community in the *microbiota*; while knowledge about the biodiversity of the human fungal community, *mycobiota*, is in its beginnings, despite its great impact on health and disease.

Historically, fungal immunity has been explored in the context of fungal infections or mycosis. However, recent research suggest that commensal fungi may influence host immunity during homeostasis and, in addition, may affect the course and severity of various immunomediaded diseases (EMI) of inflammatory origin.

This Bachelor Thesis is aimed to provide a complete and updated review about the intestinal mycobiota, in terms of its acquisition in the first years of life, as it is affected by the diet, its effects on the immune system and its influence in diverse pathologies associated with dysbiosis.

Key words: microbiota, microbiome, mycobiota, mycobioma, intestinal mycobiota, intestinal fungi, dysbiosis.

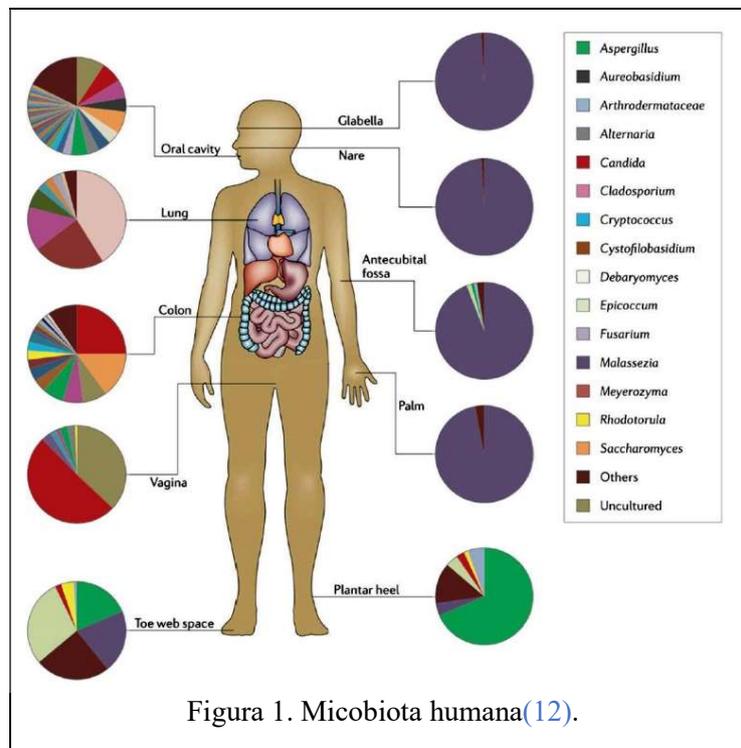
1 Introducción y antecedentes. Objetivos.

El cuerpo humano, constituye un hábitat ideal para la colonización y proliferación de diversas comunidades microbianas pertenecientes a los tres dominios: Bacteria, Archaea y Eukarya⁽¹⁾. Éstas constituyen una rica “macro-comunidad funcional” o *microbiota*, que interacciona entre sí y con el hospedador de forma compleja. Dicha microbiota parece ser fundamental en la regulación de la inmunidad del hospedador, en la homeostasis y en el desarrollo y progresión de enfermedades humanas de origen inflamatorio⁽²⁻⁵⁾.

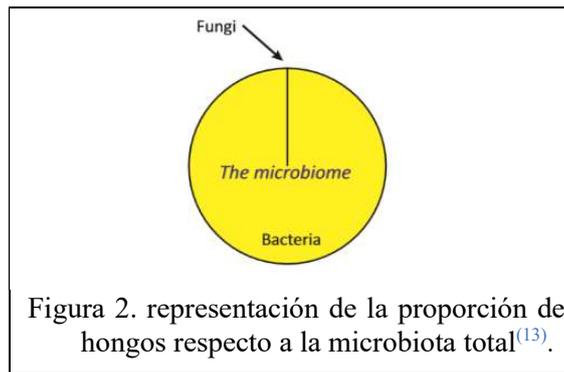
Aunque próximos fonéticamente, microbiota (microbioma) y micobiota (micobioma) son términos diferentes, por lo que es conveniente definirlos previamente.

La *microbiota* se define como el conjunto de todos los microorganismos; bacterias, arqueas, hongos, virus, fagos y protozoos, que residen en nuestro organismo y pueden ser comensales o patógenos. El *microbioma* se refiere a todo el hábitat, incluidos los microorganismos, sus genes y las condiciones ambientales⁽⁶⁾. A su vez, la *micobiota* hace referencia únicamente a los hongos que forman parte de la microbiota y el *micobioma* al conjunto de genes fúngicos en un determinado nicho⁽⁷⁾.

El tracto gastrointestinal es la región más colonizada del cuerpo, (figura 1). Se estima que residen 100 billones (10^{14}) de microorganismos, mayoritariamente en el colon, donde se encuentra alrededor del 70% de la microbiota humana, lo que supone 10^{11} - 10^{12} microorganismos/ml de contenido luminal, la mayor concentración registrada en cualquier otro hábitat⁽⁸⁾. Esto se debe a que el intestino representa un nicho perfecto para su desarrollo, ya que la capa mucosa proporciona un hábitat rico en nutrientes^(9,10). La composición se ve influida por diversos factores como la dieta, la edad, el sistema inmunitario, la medicación⁽¹¹⁾. Pero para poder habitar en este entorno, éstos deben poseer características apropiadas para tolerar múltiples condiciones como la falta de oxígeno, la temperatura fisiológica, los movimientos peristálticos, el pH variable⁽¹⁰⁾.



Del total de los microorganismos que se encuentran en el tracto gastrointestinal, menos del 1% corresponde a hongos, pero debido a su gran tamaño en comparación con las bacterias, probablemente su impacto metabólico y en la biomasa sea mucho mayor a ese porcentaje^(7,8), (figura 2).



Los hongos tienen un papel muy importante en el tracto gastrointestinal e influyen directamente en la salud y enfermedad del hospedador mediante interacciones entre especies fúngicas, bacterias o el propio hospedador⁽⁷⁾. Y es por eso, que su estudio ha adquirido mayor importancia en los últimos años.

Objetivos

- Profundizar en el conocimiento de la microbiota intestinal y posibles factores que la alteran.
- Analizar la influencia de la microbiota intestinal en el hospedador y su posible implicación en diversas patologías.
- Obtener una visión general de la importancia del conocimiento de la microbiota.

2 Material y métodos

El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica; la información recogida en este TFG se ha obtenido a partir de diversas fuentes:

- PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- Med Line (<https://www.nlm.nih.gov/bsd/pmresources.html>)
- Web of Science (<https://www.fecyt.es/es/recurso/web-science>)
- Buca (<https://biblioteca.ucm.es>)
- Cisne (<https://biblioteca.ucm.es/cisne>)
- Google Académico (<https://scholar.google.es>)
- Elsevier (www.elsevier.com)
- Science Direct (www.sciencedirect.com)

Las palabras clave de búsqueda fueron: microbiota, microbioma, micobiota, micobioma, gut micobiota-mycobiome, intestinal fungus, gut dysbiosis.

La bibliografía utilizada sigue la Normativa Vancouver^(14,15).

La nomenclatura de las siglas y abreviaturas científicas (DNA, RNA) se hizo según los criterios del Vocabulario Científico y Técnico (VCTRAC), de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (RACEFN)⁽¹⁶⁾ y las recomendaciones de la International Union of Pure and Applied Chemistry IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature⁽¹⁷⁾.

3 Resultados y discusión

3.1 Composición de la microbiota intestinal

Se estima que el tracto gastrointestinal de una persona sana se encuentra colonizado por alrededor de 66 géneros de hongos pertenecientes a los Phyla *Ascomycota*, *Basidiomycota* y *Zygomycota*⁽⁸⁾ y 184 especies de los géneros: *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, (filamentosos) *Cryptococcus*, *Pneumocystis*, *Malassezia* y *Saccharomycetaceae* (*Candida* y *Sacharomyces*) (levaduras)^(10,18); siendo los géneros más importantes *Candida* y *Sacharomyces*^(7,19), (tabla 1).

Tabla 1. Hongos más detectados en estudios de la microbiota intestinal⁽¹⁰⁾.

Taxon ^a	# studies (%) ^b	# samples (%) ^c
<i>Candida</i>	32 (86%)	68 (80%)
<i>Candida albicans</i>	26 (70%)	18 (21%)
<i>Candida tropicalis</i>	17 (46%)	57 (67%)
<i>Candida parapsilosis</i>	13 (35%)	2 (2%)
<i>Candida glabrata</i>	12 (32%)	0
<i>Candida krusei</i>	10 (27%)	0
<i>Candida lusitanae</i>	6 (16%)	0
<i>Saccharomyces</i>	20 (54%)	5 (6%)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	20 (54%)	5 (6%)
<i>Penicillium</i>	14 (38%)	17 (20%)
<i>Penicillium aff. commune</i>	10 (27%)	10 (12%)
<i>Aspergillus</i>	12 (32%)	20 (24%)
<i>Aspergillus aff. versicolor</i>	5 (14%)	0
<i>Cryptococcus</i>	10 (27%)	3 (4%)
<i>Malassezia</i>	11 (30%)	21 (25%)
<i>Malassezia globosa</i>	8 (22%)	1 (1%)
<i>Malassezia restricta</i>	7 (19%)	20 (24%)
<i>Malassezia pachydermatis</i>	6 (16%)	1 (1%)
<i>Cladosporium</i>	10 (27%)	15 (18%)
<i>Cladosporium aff. herbarum</i>	10 (27%)	18 (21%)
<i>Galactomyces</i>	8 (22%)	8 (9%)
<i>Galactomyces geotrichum</i>	7 (19%)	7 (8%)
<i>Debaryomyces</i>	8 (22%)	18 (21%)
<i>Debaryomyces hansenii</i>	7 (19%)	18 (21%)
<i>Trichosporon</i>	6 (17%)	8 (9%)

^a**Bold type** and left justified refers to the genus as a whole; right justified *italics* indicates individual species.

^bBased on 37 papers giving species-level identifications, published between 1917–2016.

^cBased on 85 samples published in refs.^{22,23}

Su procedencia puede ser medioambiental como *Aspergillus* y *Clasdosporium* o por ingestión como ocurre en el caso de *S. cerevisiae*, cuyo nicho principal son algunas plantas, aunque entra a nuestro organismo, en muchas ocasiones, debido a su empleo en la fermentación para la producción de alimentos⁽¹⁰⁾.

Candida albicans es el hongo más común en el intestino, constituyendo entre el 30-60% de la microbiota^(9,10), y la razón por la que la principal manifestación de una disbiosis es la candidiasis⁽⁷⁾. Se trata de un hongo dimórfico, y según la forma en la que se encuentre, interaccionará de una manera o de otra con las células epiteliales. Así pues, si se encuentra en forma de levadura, su interacción será mínima (forma comensal), mientras que, si se encuentra en forma de hifas, es capaz de invadir el epitelio e inducir citoquinas proinflamatorias y péptidos defensivos en el hospedador (forma patógena)^(20,21). Por suerte, la capacidad de colonización se ve reducida en el último caso, lo que puede deberse a que genes específicos de esta forma en hifas inducen la defensa antifúngica⁽⁹⁾, (figura 3).



Figura 3. Células levaduriformes y pseudohifas de *C. albicans* al microscopio electrónico de barrido (SEM)^(izquierda), y tinción de Gram al microscopio óptico^(derecha)⁽²²⁾.

3.2 Interacciones entre especies

La microbiota intestinal, formada por microorganismos de diferentes reinos de los tres dominios (mencionados anteriormente), conforman una macro-comunidad funcional, cuyas interacciones determinan la abundancia poblacional de cada especie y sus funciones metabólicas⁽⁹⁾. Como es bien sabido, las bacterias y los hongos son productores de metabolitos, tantos primarios como secundarios, con actividades biológicas anti- y pro-microbianas⁽²³⁾.

Esta estrecha asociación entre los reinos se corrobora al observar cómo en determinadas circunstancias en las que la microbiota bacteriana se encuentre alterada, por ejemplo la administración prolongada de antibióticos de amplio espectro, algunos hongos como *C. albicans* o *S. cerevisiae*, pueden actuar mimetizando el efecto beneficioso de la microbiota bacteriana comensal⁽⁹⁾.

De forma general, se calcula que en el organismo humano el número de bacterias supera en tres órdenes de magnitud al de los hongos. No obstante, tras un tratamiento con antibióticos, estos valores se ven alterados por una disminución de las bacterias y un aumento de los hongos. Una vez finalizado el tratamiento, los valores iniciales tienden a restablecerse⁽¹⁸⁾, debido a que los hongos tienen la habilidad de crear nichos perfectos para el crecimiento de determinadas bacterias (comensales) y así fomentan la recuperación de éstas tras la disbiosis provocada por los antibióticos⁽⁹⁾.

Otro ejemplo interesante lo constituyen determinados metabolitos bacterianos que activan GPCRs (receptores de la proteína G acoplada) e inhiben HDACs (histonas deacetilasas) que modulan la inmunidad; y el ácido láctico y el butirato que inhiben la colonización y el crecimiento de *C. albicans*⁽⁹⁾.

Por lo tanto, podemos diferenciar entre interacciones positivas (sinérgicas, proto cooperativas y mutualistas) y negativas (antagónicas) entre las distintas especies, siendo algunas de ellas:

Positivas:

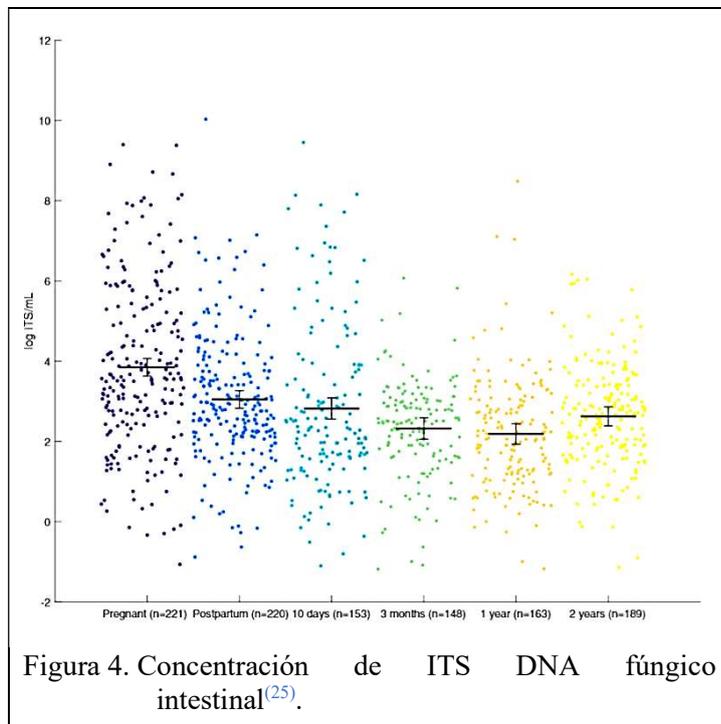
- *Escherichia coli* y otras *Enterobacteriaceae* contribuyen a la colonización intestinal de *S. cerevisiae* y *C. albicans*⁽⁹⁾.
- Infecciones por *Clostridium difficile* se acompañan de un incremento de *C. albicans*⁽⁹⁾.
- *Candida* y *Sacharomyces* tienen una asociación positiva con *Methanobrevibacter* (Archea)⁽⁷⁾.

Negativas:

- *Enterococcus faecalis* inhibe la formación de biofilmes y la formación de hifas, por lo que no permite el crecimiento de hongos⁽²⁴⁾.
- El crecimiento de *Candida* se asocia con un descenso concomitante de *Pichia* y *Bacteroides*⁽⁷⁾.
- *Candida* y *Sacharomyces* tienen una asociación antagónica con *Nitrososphaera* (Archea)⁽⁷⁾.

3.3 Biodiversidad y desarrollo de la microbiota intestinal

Existen diversas teorías sobre el desarrollo del microbioma durante los primeros meses de vida, como puede ser la transferencia vertical durante el parto, o la posible presencia de hongos en la placenta o líquido amniótico⁽²⁵⁾.



En un estudio realizado en 2017 por Schei *et al.*, en el que se describía el microbioma de 298 parejas de madres y sus bebés -de recién nacido hasta los dos años de edad-, se observó que las muestras las madres embarazadas poseían una mayor cantidad de DNA fúngico en comparación con las muestras postparto, y que la cantidad de DNA fúngico alcanzaba sus valores más elevados en los recién nacidos con 10 días y descendía a los niveles más bajos al año de edad, para luego comenzar a elevarse nuevamente hasta alcanzar a los dos años los hongos específicos de la microbiota adulta, (figura 4).

Este descenso puede deberse al cambio de alimentación, la inmunidad intestinal y a las interacciones entre otros componentes de la microbiota⁽²⁵⁾.

Se detectó que el 88,6% del microbioma, sin diferencias significativas dependiendo de la edad, pertenecía a especies de levaduras y que el 86,4% consistía en ascomicetos (división *Ascomycota*)⁽²⁵⁾.

Debaryomyces hansenii es la especie mayoritaria en los niños de entre 10 días y 3 meses lo que sugiere que puede proceder de la leche materna ya que es el único alimento a esas edades y otros hongos de la familia *Saccharomycetaceae* como *C. albicans*, también se han encontrado en la leche⁽²⁵⁾, (figura 5).

Por el contrario, *Saccharomyces cerevisiae* se encuentra en una proporción muy baja, aunque es la especie mayoritaria en los niños a partir de un año y en las madres, debido posiblemente a la introducción de otros alimentos⁽²⁵⁾, (figura 5):

Las muestras de los niños de 10 días, 1 año y 2 años fueron más ricas en *Rhodotorula mucilaginosa*, mientras que las muestras de los niños de 3 meses mostraron una mayor presencia de *Candida parapsilosis* y *Cladosporium* sp⁽²⁵⁾, (figura 5).

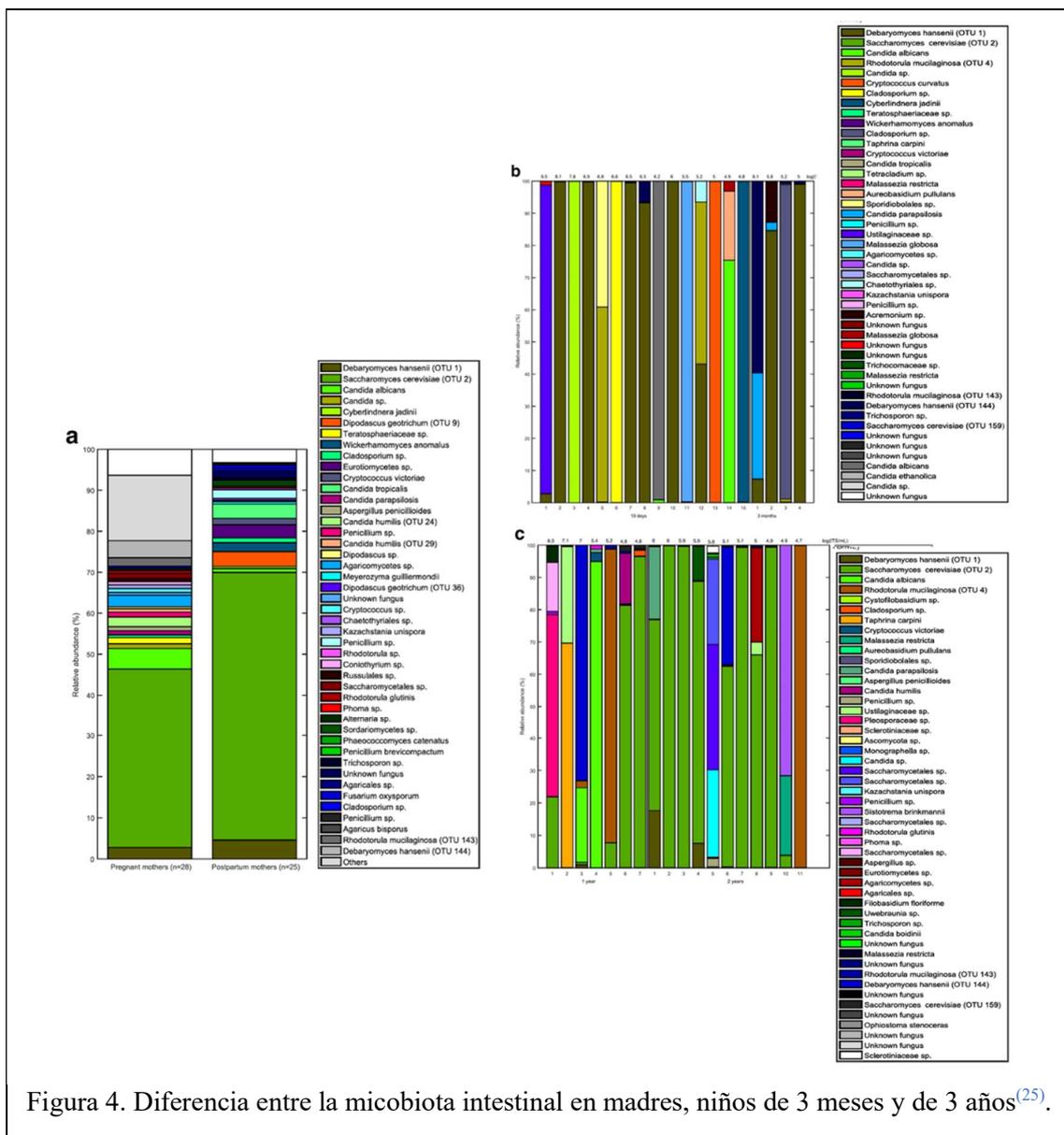


Figura 4. Diferencia entre la microbiota intestinal en madres, niños de 3 meses y de 3 años⁽²⁵⁾.

3.4 Influencia de la dieta en la microbiota

La dieta es un factor fundamental en la composición de la microbiota intestinal, en general, y de la microbiota en particular, debido a que la ingestión es la vía principal de entrada de microorganismos.

El tipo de dieta, en cuanto a vegetariana o convencional, ha mostrado que ciertos géneros como *Fusarium*, *Malassezia*, *Penicillium* y *Aspergillus* incrementan en dietas vegetarianas, (tabla 2), aunque, en otro estudio, *Penicillium* se ve incrementado en dietas convencionales⁽¹⁰⁾.

Tabla 2. Géneros más comunes en la dieta vegetariana y convencional⁽¹⁰⁾.

Genus	Vegetarian	Conventional
<i>Fusarium</i>	14 (88%)	2 (3%)
<i>Candida</i>	10 (63%)	58 (84%)
<i>Malassezia</i>	13 (81%)	8 (12%)
<i>Penicillium</i>	12 (75%)	1 (1%)
<i>Aspergillus</i>	11 (68%)	4 (6%)
<i>Geotrichum</i>	ND	32 (46%)
<i>Pichia</i>	1 (6%)	11 (16%)
<i>Cladosporium</i>	4 (25%)	11 (16%)

También se puede observar en repetidos estudios como una dieta rica en carbohidratos está relacionada con una mayor abundancia de hongos, especialmente *C. albicans*, que a su vez disminuye con el consumo de ácidos grasos saturados; lo mismo ocurre con el género *Aspergillus* con la ingesta de ácidos grasos de cadena corta^(7,19).

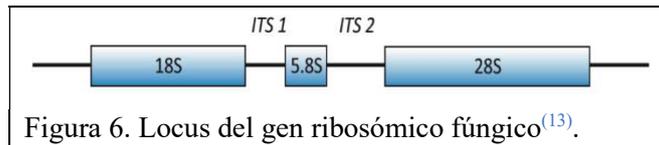
Por otro lado, no se ha visto influencia alguna en el género *Sacharomyces* con ninguna de estas dietas⁽⁷⁾. Sin embargo, otro estudio muestra un incremento de *C. albicans* y una disminución de *S. cerevisiae* en dietas con alto contenido graso⁽⁹⁾.

Además, también parece influir el consumo de determinados alimentos: como los pistachos y almendras que se asocian a un descenso en la cantidad de *Candida* y *Penicillium*⁽²⁶⁾, y determinados quesos como el Camembert o el queso azul con un incremento de *Penicillium*⁽¹⁰⁾.

En cuanto a la relación de la dieta y la modulación de las relaciones entre las diferentes comunidades, se sugieren dos posibilidades. La primera es que *Candida* es capaz de romper el almidón liberando los azúcares simples que algunas bacterias como *Prevotella* fermentan, y estos productos fermentados son utilizados por *Methanobrevibacter* generando dióxido de carbono y metano. Y la segunda sería que *Prevotella* degrada el almidón generando polisacáridos más pequeños y monosacáridos que luego fermenta, produciendo succinato y otros productos que a su vez *Candida* puede fermentar. *Ruminococcus* también puede utilizar el succinato para producir hidrogeno y acetato, y que a la vez sean utilizados por *Methanobrevibacter*⁽⁷⁾.

3.5 Métodos de detección de hongos

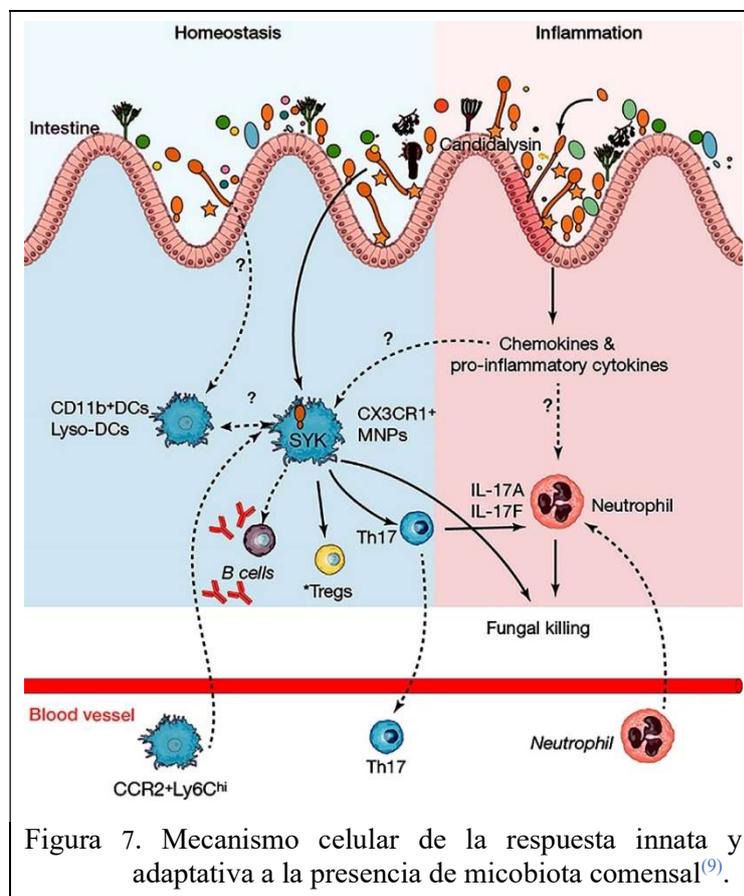
Las potentes técnicas moleculares de secuenciación masiva y la evolución de la bioinformática, así como los métodos de metagenómica independientes del cultivo, han puesto de manifiesto una diversidad microbiana sin precedentes en el intestino humano especialmente⁽²⁷⁾. Así las técnicas más utilizadas para la detección de hongos, son el 18S rDNA (proporciona información a nivel de la especie fúngica) y la secuenciación de las regiones interespaciadoras ITS (proporciona información de las relaciones filogenéticas entre especies)⁽⁸⁾, (figura 6).



3.6 Efectos sobre el sistema inmunitario

La capacidad del sistema inmunitario de diferenciar la microbiota comensal de la patógena es fundamental para que no se produzca una respuesta inmune anómala, ya que ciertos hongos que forman parte de la microbiota intestinal son capaces de modular la inmunidad del hospedador durante la homeostasia y afectar al curso de algunas enfermedades mediadas por el sistema inmunitario y de origen inflamatorio^(9,12).

Las células epiteliales del intestino suponen la primera barrera física contra la entrada de patógenos, pero a la vez se encuentra en contacto con la microbiota comensal. Estas células, producen péptidos antimicrobianos y mediadores de la inmunidad que regulan la homeostasia, la composición microbiana y la defensa del hospedador⁽⁹⁾.



Los hongos son reconocidos gracias a sus PAMPs (Patrones Moleculares Asociados a Patógeno), como el β -glucano, que interactúan con los PRRs (Receptores que Reconocen Patrones) específicos y TLRs (Receptores Tipo Toll) de las células inmunitarias⁽⁷⁾.

Los fagocitos mononucleares intestinales CX3CR1+ derivados de CCR2+Ly6Chi y otros fagocitos como Lyso-CDs (lisozimas que expresan células dendríticas) y CD11+DCs, son los encargados de detectar los antígenos comensales provenientes del lumen⁽⁹⁾. Estas “células presentadoras de antígeno” presentan estos antígenos como MHC clase II conjugados, que interactúan con los receptores de las células T en las células T naive⁽²⁸⁾, lo que provoca la diferenciación de éstas en TH1, TH2, TH17 o Treg⁽⁷⁾, (figura 7).

Durante la homeostasis, la regulación de la actividad inmunitaria es mediada por las células Treg tras la presentación del antígeno. Pero en el caso de una disbiosis o la entrada de hongos patógenos, dicha regulación falla, y las vías TH1 y TH17 desencadena una respuesta inflamatoria y células inmunitarias como citoquinas que generan daño oxidativo^(7,9), (figura 8).

Además, se produce la activación de la vía TH2, que genera la producción de anticuerpo antifúngicos (ASCA, ALCA y ACCA)⁽⁷⁾, (figura 8).

Por lo tanto, la inflamación de la mucosa asociada a los hongos que es mediada por los TH17 y TH2 TH1 y la tolerancia de estos mediada por los Treg, depende de la vía intracelular activada tras el reconocimiento de los PAMPs⁽⁷⁾.

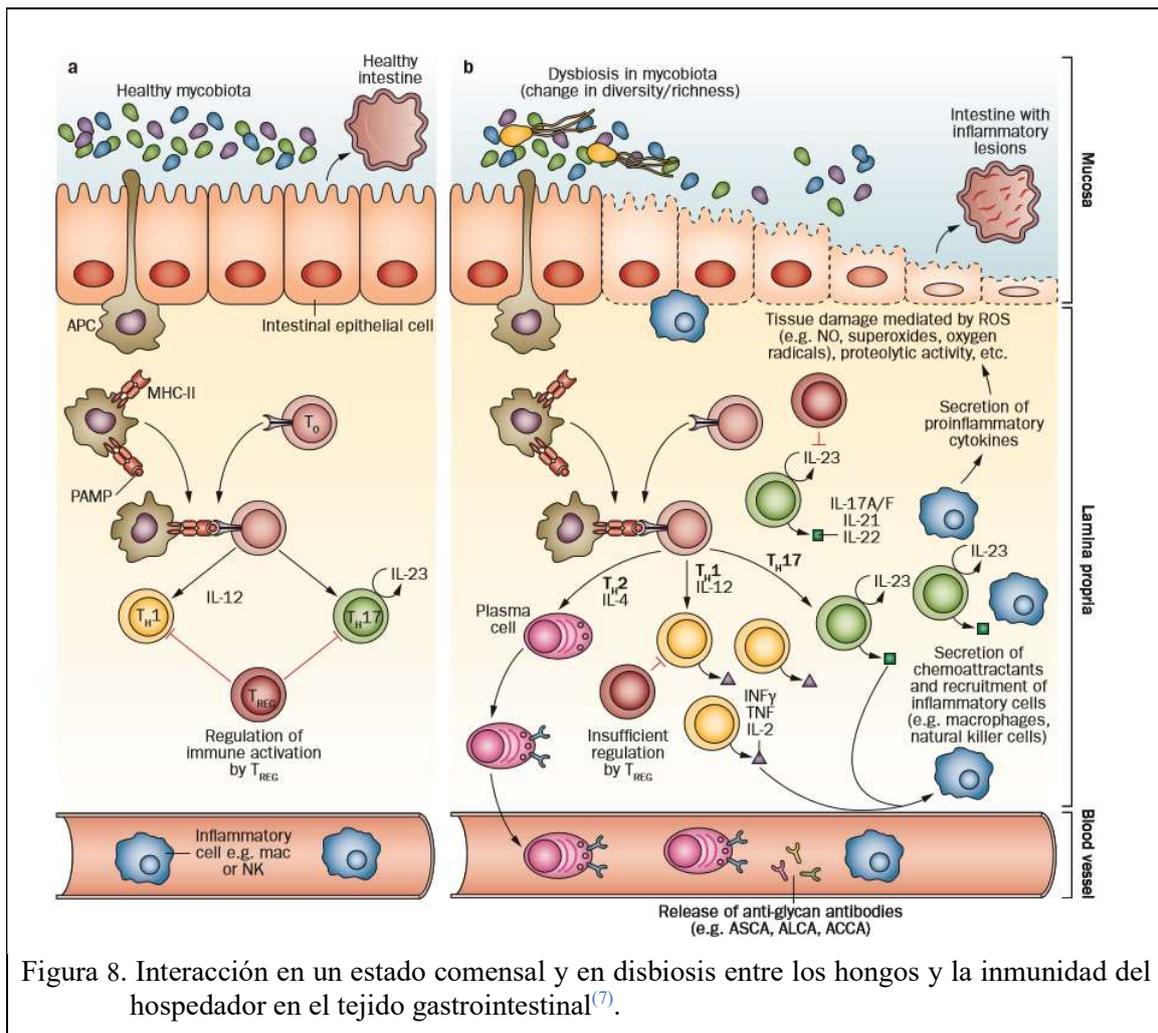
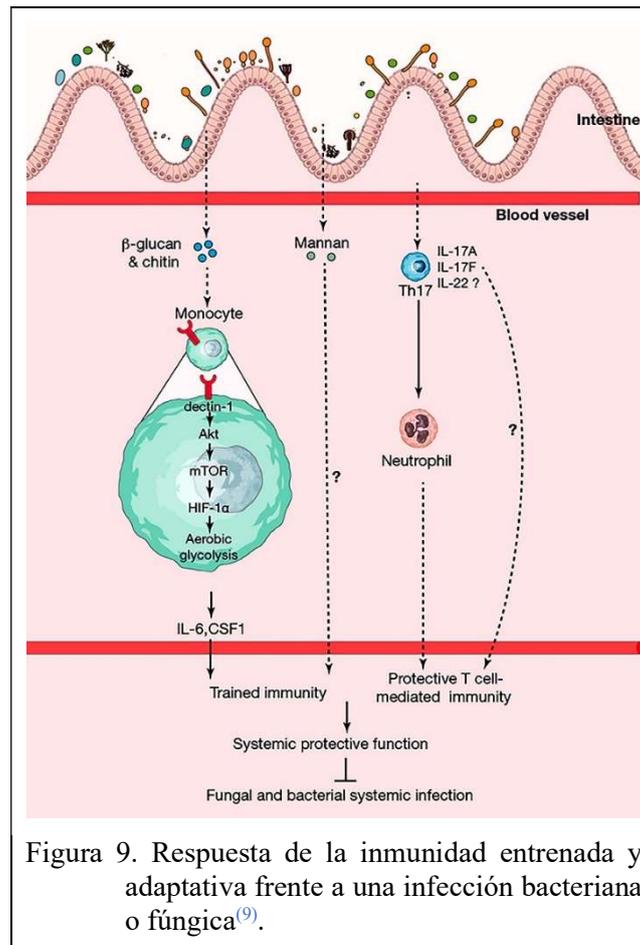


Figura 8. Interacción en un estado comensal y en disbiosis entre los hongos y la inmunidad del hospedador en el tejido gastrointestinal⁽⁷⁾.

La gran importancia de los fagocitos mononucleares CX3CR1+ se puso de manifiesto al comprobar que la susceptibilidad a infecciones sistémicas por *Candida* en pacientes T280M (mutación del sentido erróneo de CX3CR1+) era muy superior. Estos pacientes tienen en suero un bajo título de IgG anti determinados miembros de la microbiota intestinal como *C. albicans* y *C. parapsilosis*, que están asociados con la inflamación intestinal (28).

Además, los macrófagos y monocitos pueden recordar ciertos constituyentes de la estructura celular de los hongos, como β -glucano o quitina tras una primera infección y, de esta manera, pueden actuar más rápido ante una segunda infección, lo que se conoce como “inmunidad entrenada”. Se considera la glicólisis aeróbica por la vía decitina 1-AVK-mTOR-HIF-1 α -que provocará la producción de citoquinas proinflamatorias como IL6 o CSF1- la base metabólica de esta inmunidad(9), (figura 9).



No obstante, hay que recordar que la microbiota intestinal también tiene una función inmuno-portectora; ésta se pone de manifiesto sobre todo en situaciones en las que se ve alterada como el tratamiento con antifúngicos(9).

3.7 Influencia de los hongos en diversas patologías

Ciertas perturbaciones pueden alterar la homeostasia inmunitaria, provocando una respuesta irregular y una inflamación intestinal que se manifiesta en diferentes enfermedades como la IBD, hepatitis y otras(7). Además, en estas situaciones también se observa una disbiosis de la microbiota intestinal(9).

3.7.1 Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD)

Existen dos formas principales de la enfermedad inflamatoria intestinal: la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Estas enfermedades se caracterizan por severos cambios fisiológicos, como una inflamación progresiva del intestino que lleva a un daño irreversible, cambios de permeabilidad y disbiosis que alteran tanto la inmunidad del hospedador como el ambiente del nicho donde habitan los hongos^(7,9), (figura 10).

El descubrimiento de ASCAs (Anticuerpos Anti *S. cerevisiae*) en el suero de los pacientes con esta enfermedad sugirió la posible relación entre *C. albicans* y la enfermedad de Crohn. De hecho, hoy en día en la colitis ulcerosa, es utilizado como biomarcador al igual que AMCA (Anticuerpos IgG Anti Carbohidratos de Manobiósido), ALCA (Anticuerpos IgG Anti Carbohidratos de Laminaribiósido) y ACCA (Anticuerpos IgA Anti Carbohidratos de Quitobiósido) que están presentes en la estructura de la pared de *Candida*, como parte del manano, glucano y quitina. En estos pacientes se observa la sobre-colonización por este hongo⁽⁷⁾.

Junto con los anticuerpos antifúngicos específicos para *C. albicans* encontrados en los pacientes con IBD, aparecen también otros anticuerpos antifúngicos que reconocen miembros de la familia *Sacharomycetaceae*, incluidos *C. parapsilosis*, *S. cerevisiae* y *P. kudriavzevii*⁽⁷⁾.

Balzola *et. Al.*, realizaron en 2011 un estudio para comprobar la transmisión de *Candida* en el que se muestra que las cepas de *C. albicans* procedentes de la cavidad oral son similares a las aisladas en otros segmentos del tracto digestivo, y por lo tanto sí se produce una transmisión fúngica. Por otra parte, los pacientes sanos, además de *C. albicans*, sólo tenían *C. tropicalis*; mientras que en los pacientes con IBD también se observó *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* y *Geotrichium candidum*⁽²⁹⁾.

Para entender mejor cómo la microbiota intestinal influye en la inflamación en la enfermedad inflamatoria intestinal, se llevó a cabo un estudio en el que a ratones deficientes de dectina 1 (receptor que media los efectos biológicos del hongo) se les indujo una colitis. Estos ratones, denominados *Clec7a*^{-/-}, padecieron los síntomas del IBD más agravados que aquellos sin la mutación⁽³⁰⁾.

Estos resultados contrastan con los hallados en otro estudio que mostró una mayor expresión de dectina 1 en el tejido del colon inflamado⁽³¹⁾. Además, se sabe que el polimorfismo c.714T > G en la dectina 1 (pérdida de función) está asociado con una mayor probabilidad a padecer IBD⁽³²⁾.

Se observó también un incremento en la proporción de hongos patógenos (*Candida* y *Trichomonas*) a la vez que un descenso en la de hongos no patógenos (*Sacharomyces*), siendo proporcional el incremento de la población patógena y la inflamación intestinal⁽³⁰⁾. Además, cabe destacar que *Sacharomyces* spp, sólo se encontró colonizando zonas no inflamadas⁽³³⁾.

Por otro lado, el trasplante de heces de ratones sanos a los *Clec7a*^{-/-} no supuso ninguna disminución en la gravedad de los síntomas, lo que implica que la severidad de la enfermedad está mediada por el hospedador y no por la disbiosis micobiana. NO obstante el tratamiento con antifúngicos a los ratones *Clec7a*^{-/-} si atenuó la severidad de la enfermedad⁽⁷⁾.

Todos estos resultados indican que los hongos no son la causa de la IBD, pero sí contribuyen al agravamiento de la respuesta inflamatoria⁽⁷⁾.

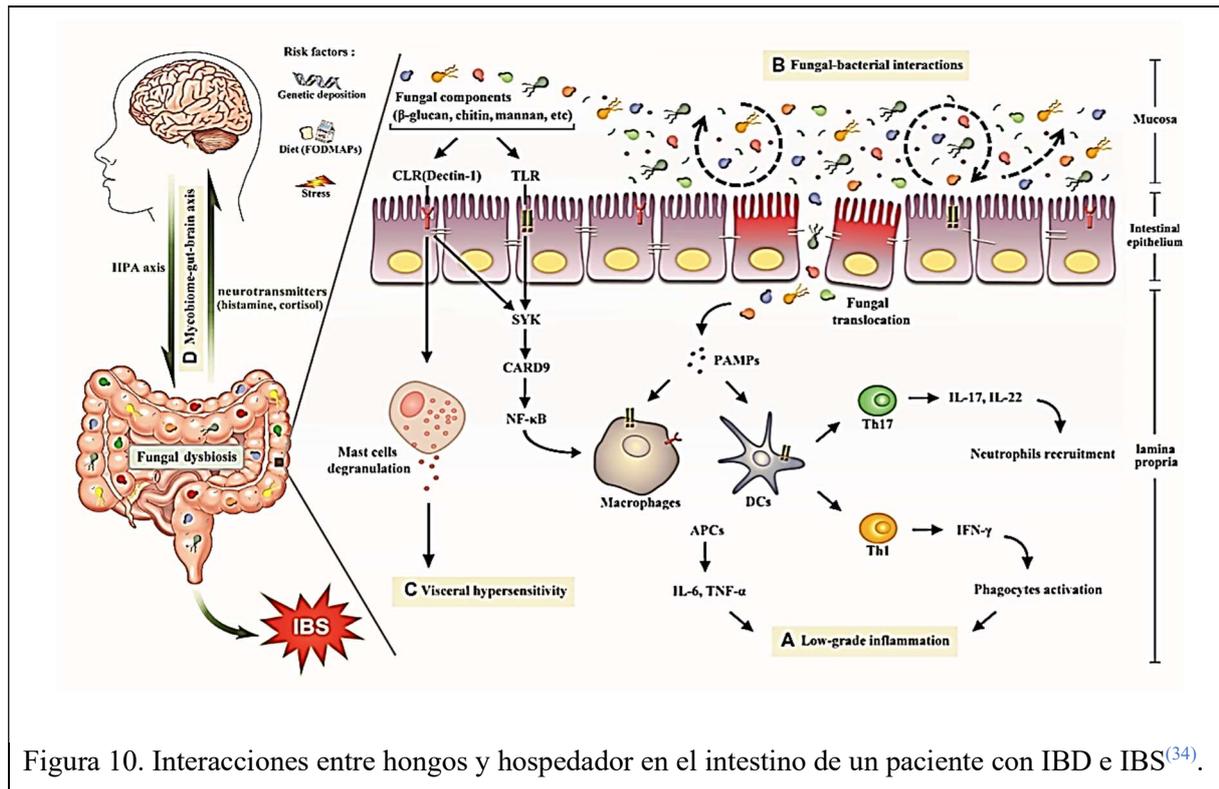


Figura 10. Interacciones entre hongos y hospedador en el intestino de un paciente con IBD e IBS⁽³⁴⁾.

3.7.2 Síndrome de intestino irritable (IBS)

El síndrome de intestino irritable se divide en cuatro subtipos que sirven como guía para las distintas estrategias terapéuticas⁽⁸⁾.

Algunos de los posibles factores que provocan el inicio y la progresión de la enfermedad son el estrés, la inflamación, una infección, uso de antibióticos, disfunción inmunitaria y la alteración de la microbiota intestinal, entre otros. Se observa que la microbiota intestinal es diferente en estos pacientes comparados con los sanos, además de una disminución en la diversidad de la misma⁽⁸⁾.

El β -glucano de la pared de los hongos puede provocar la desgranulación de los mastocitos de la mucosa -un factor fundamental en la hipersensibilidad visceral-, que está ligado con la patogénesis de la IBS^(35,36). Esto mismo sucede con las células dendríticas activadas por PRRs, que inducen una respuesta adaptativa con la producción de células T-helper⁽³⁷⁾.

Se ha observado como la presencia de *S. boulardii* (usada como probiótico) evita la activación de linfocitos T y la secreción de TNF- α e IL6 (citoquinas proinflamatorias), a la vez que estimula la producción de IL10 y el crecimiento de la mucosa intestinal, lo que dificulta la reacción inflamatoria en pacientes con IBS^(8,11).

Además, el tratamiento con antifúngicos reduce la hipersensibilidad visceral, lo que es fundamental en el tratamiento de esta enfermedad⁽⁸⁾.

3.7.3 Enfermedad del injerto contra el hospedador (EICH)

En la EICH gastrointestinal interviene la inmunidad innata del hospedador, la microbiota intestinal y las células T del donante.

Durante este proceso se produce una alteración del sistema inmunitario del hospedador que llevará a una reducción en la secreción de péptidos antimicrobianos y provocará una mayor predisposición a una infección tanto bacteriana como fúngica⁽⁷⁾; ésto a su vez agravará aún más la EICH. Como se ha demostrado en diversos estudios, el tratamiento de una infección por *Candida* con antifúngicos, mejora la enfermedad^(7,31).

Por lo tanto, se puede decir que la micobiota tiene un gran protagonismo en la patogénesis de la enfermedad, sin olvidar todas las otras variables que influyen, como por ejemplo, las bacterias^(38,39).

3.7.4 Enfermedades pulmonares

Al igual que ocurre con las bacterias, una disbiosis de la micobiota intestinal puede provocar un incremento en la producción de metabolitos fúngicos, que pueden translocarse al pulmón y agravar una reacción alérgica de las vías respiratorias. Por ejemplo, el sobrecrecimiento de *Candida* produce la liberación de prostaglandinas que promueven la activación de macrófagos M2 en el pulmón y la inflamación de las vías respiratorias⁽⁹⁾.

Además, se ha observado la producción de células T con una reactividad cruzada para hongos que pueden ser captadas por el pulmón y así mediar la respuesta inflamatoria ante una invasión por estos microorganismos⁽⁹⁾, (figura 11).

Por otro lado, *Candida* y *Aspergillus* son los hongos más prevalentes en las vías respiratorias de pacientes con enfermedades pulmonares como fibrosis quística, asma o enfermedad pulmonar crónica obstructiva. A su vez, son los principales inductores de las células Th17 implicadas en la patogénesis de estas enfermedades⁽⁹⁾.

3.7.5 Enfermedad autoinmune del hígado

Las tres formas principales de esta enfermedad son la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria y la hepatitis autoinmune.

El hígado se encuentra en constante contacto con productos microbianos, y si los mecanismos de tolerancia fallan, se puede producir una respuesta autoinmune que daría lugar a esta enfermedad⁽⁴⁰⁾.

Aunque la etiología de la enfermedad se desconoce, se ha visto que una disbiosis microbiana (más fúngica que bacteriana) puede estar implicada en la patogénesis⁽⁴⁰⁾, ya que se ha encontrado una mayor concentración de *Candida* en las heces de pacientes enfermos que en sanos⁽⁴¹⁾.

En el hígado, los productos celulares procedentes de los hongos intestinales, como el β -glucano, son interceptados por las células de Kuffer que promueven la producción de IL1 y, por consiguiente, la inflamación del hígado⁽⁹⁾, (figura 11).

La asociación entre la hepatitis y la diversidad de la microbiota intestinal y la micobiota, se ha demostrado en diversos estudios, en los que se ha observado cómo el número de hongos y la progresión de la enfermedad están positivamente relacionados, siendo *Candida* spp. y *Sacharomyces* spp., los que más aumentan con la severidad de la enfermedad⁽⁷⁾.

Esta asociación puede deberse a una deficiencia en la respuesta inmunitaria del hospedador, por ejemplo, la mutación de la “proteína de unión a la manosa”, un PRR que se une al manano de la pared celular de los hongos y podría tener como resultado el incremento de colonización por parte de estos microorganismos⁽⁴²⁾.

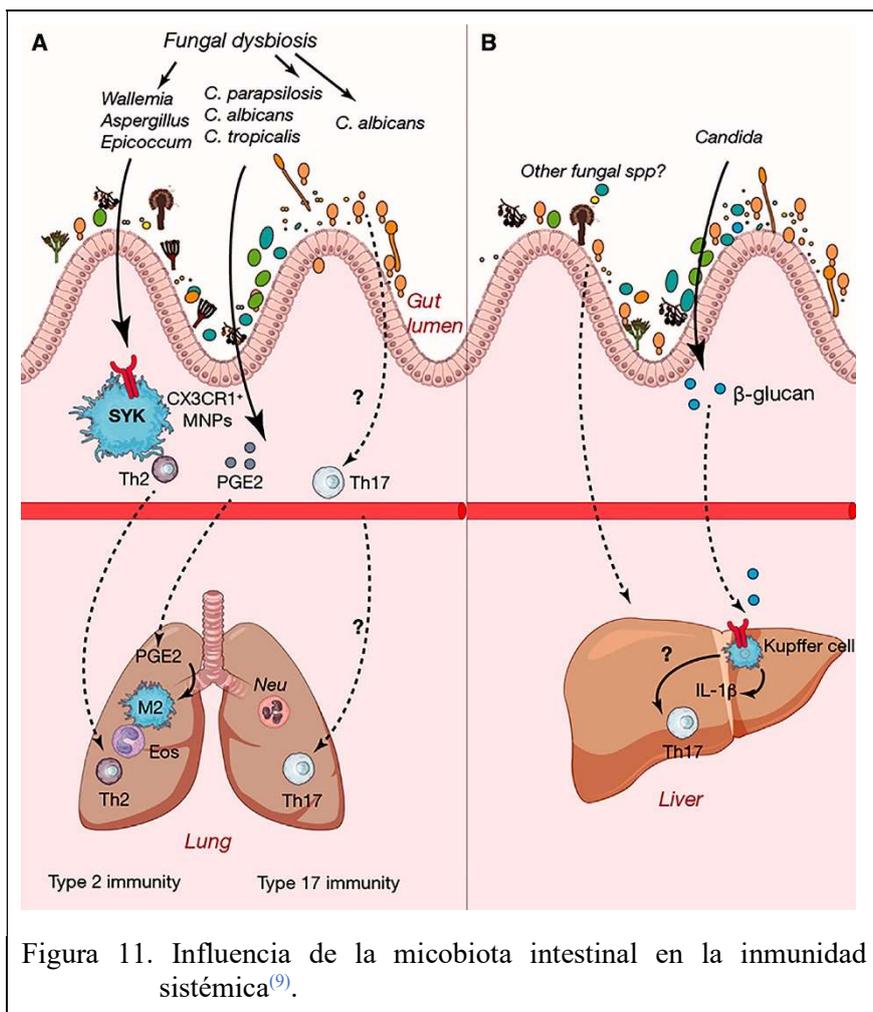


Figura 11. Influencia de la microbiota intestinal en la inmunidad sistémica⁽⁹⁾.

3.7.6 Sistema nervioso

Al igual que las bacterias, los hongos son capaces de secretar muchas moléculas con actividad biológica. Así, *S. cerevisiae* y *Penicillium chrysogenum* producen neurotransmisores como la norepinefrina, implicada en la activación del cerebro, el aumento del ejercicio físico, el comportamiento agresivo y la reducción de la sensación de miedo; y *C. albicans* que produce la histamina, implicada en la regulación del apetito, el ritmo sueño-vigilia y la capacidad cognitiva⁽¹¹⁾.

La relación entre el intestino y el sistema nervioso central ha venido siendo objeto de estudio en los últimos años. El eje cerebro-intestino parece ser muy importante en la patogénesis de diversas enfermedades: en la anorexia nerviosa, donde se ha observado una baja diversidad fúngica; en la esquizofrenia, con un alto índice de *C. albicans* y *S. cerevisiae*; y en el autismo, con más del doble de *Candida* que en un paciente sano, por citar algunos ejemplos⁽⁸⁾.

Pero la comunicación entre la microbiota entérica y el SNC es bidireccional a través de numerosos mediadores y neurotransmisores. Por lo tanto, el SNC es capaz de influir en la composición de la microbiota intestinal y viceversa, mediante el HPA (Hipotalámico-Pituitario-Adrenal) a través de mediadores⁽⁸⁾ (figura 10).

En conclusión, puesto que la microbiota parece estar implicada en diversas patologías de carácter inflamatorio y del SNC, podría ser utilizada como diana terapéutica en el tratamiento de estas enfermedades. Esto abre nuevos horizontes en la investigación biomédica⁽⁹⁾.

4 Conclusiones

- El microbioma parece ser fundamental en la salud y la enfermedad.
- Los hongos forman parte de nuestra microbiota desde prácticamente el nacimiento y ésta va cambiando su composición a lo largo de la vida.
- La dieta es un factor muy importante en la composición de la microbiota y microbiota intestinal.
- El tratamiento prolongado con antifúngicos, al igual que otros factores, provoca una disbiosis en la microbiota, influyendo en la patogénesis de diferentes enfermedades de origen inflamatorio.
- Se han realizado muy pocos estudios para determinar la acción de los hongos en cuanto a la inmunidad del hospedador y la mediación de la respuesta inflamatoria que provoca determinadas enfermedades, así como su relación con el mecanismo de éstas.

5 Perspectivas de futuro

- Las interacciones hongo-hongo que influye en la inmunidad del hospedador, ¿son un mecanismo directo o indirecto?
- ¿Es capaz la microbiota de modular el sistema inmunitario del hospedador de manera específica en determinadas patologías?
- ¿Cuál es el efecto real de las terapias antifúngicas en las enfermedades gastrointestinales?

Estas y otras cuestiones deberán ser contestadas en el futuro.

6 Bibliografía

1. Woese CR, Kandler O, Wheelis ML. Towards a natural system of organisms: Proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990;87(12):4576–9.
2. Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasco-Baque V, Amar J. Gut microbiota and diabetes: From pathogenesis to therapeutic perspective. Acta Diabetol. 2011;48(4):257–73.
3. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011;473(7346):174–80.
4. 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.
5. Yu LC-H. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. World J Gastrointest Pathophysiol. 2012;3(1):27.
6. Palacio SD, Teresa R, Cercenado E, Mansilla C. Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus del.
7. Mukherjee PK, Sendid B, Hoarau G, Colombel JF, Poulain D, Ghannoum MA. Mycobiota in

gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(2):77–87.

8. Gu Y, Zhou G, Qin X, Huang S, Wang B, Cao H. The potential role of gut mycobiome in irritable bowel syndrome. *Front Microbiol*. 2019;10(AUG).
9. Li X V., Leonardi I, Iliev ID. Gut Mycobiota in Immunity and Inflammatory Disease. *Immunity*. 2019;50(6):1365–79.
10. Hallen-Adams HE, Suhr MJ. Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. *Virulence*. 2017;8(3):352–8.
11. El microbioma y su influencia en nuestro eje cerebro-intestinal - Bonusan [Internet]. [cited 2019 Nov 2]. Available from: <http://www.bonusan.es/?objectID=5355&page=>
12. Underhill DM, Iliev ID. The mycobiota: Interactions between commensal fungi and the host immune system. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(6):405–16.
13. Huffnagle GB, Noverr MC. The emerging world of the fungal microbiome. *Trends Microbiol*. 2013;21(7):334–41.
14. Patrias K, Wendling D. Citing Medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers. [Internet]. 2nd ed. National Library of Medicine (US); 2007. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>
15. ICMJE. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. *J Pharmacol Pharmacother*. 2010;1(1):42–58.
16. Real Academia de Ciencias Exactas F y N. Vocabulario científico y técnico. 3. ed. Espasa Calpe; 1996.
17. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature. Abbreviations and symbols for the description of the conformation of polypeptide chains. Tentative rules (1969). *Biochemistry*. 1970;9(18):3471–9.
18. Dollive S, Chen YY, Grunberg S, Bittinger K, Hoffmann C, Vandivier L, et al. Fungi of the murine gut: episodic variation and proliferation during antibiotic treatment. *PLoS One*. 2013;8(8).
19. Hoffmann C, Dollive S, Grunberg S, Chen J, Li H, Wu GD, et al. Archaea and Fungi of the Human Gut Microbiome: Correlations with Diet and Bacterial Residents. *PLoS One*. 2013;8(6).
20. Verma AH, Richardson JP, Zhou C, Coleman BM, Moyes DL, Ho J, et al. Oral epithelial cells orchestrate innate type 17 responses to *Candida albicans* through the virulence factor candidalysin. *Sci Immunol*. 2017;2(17):1–13.
21. Moyes DL, Wilson D, Richardson JP, Mogavero S, Tang SX, Wernecke J, et al. Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection. *Nature*. 2016;532(7597):64–8.
22. Imágenes, fotos de stock y vectores sobre *Candida Albicans* | Shutterstock [Internet]. [cited 2020 Jan 22]. Available from: <https://www.shutterstock.com/es/search/candida+albicans>
23. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(6):341–52.
24. Cruz MR, Graham CE, Gagliano BC, Lorenz MC, Garsin DA. *Enterococcus faecalis* inhibits hyphal morphogenesis and virulence of *Candida albicans*. *Infect Immun*. 2013;81(1):189–200.
25. Schei K, Avershina E, Øien T, Rudi K, Follestad T, Salamati S, et al. Early gut mycobiota and mother-offspring transfer. *Microbiome*. 2017;5(1):107.
26. Ukhanova M, Wang X, Baer DJ, Novotny JA, Fredborg M, Mai V. Effects of almond and pistachio consumption on gut microbiota composition in a randomised cross-over human feeding study. *Br J Nutr*. 2014;111(12):2146–52.

27. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, Chinwalla AT, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–14.
28. Lionakis MS, Swamydas M, Fischer BG, Plantinga TS, Johnson MD, Jaeger M, et al. CX3CR1-dependent renal macrophage survival promotes. *J Clin Invest*. 2013;123(12):5035–51.
29. Balzola F, Bernstein C, Ho GT, Lees C. The role of *Candida* in inflammatory bowel disease. Estimation of transmission of *C. albicans* fungi in gastrointestinal tract based on genetic affinity between strains: Commentary. *Inflamm Bowel Dis Monit*. 2011;11(3):125.
30. Iliiev ID, Funari VA, Taylor KD, Nguyen Q, Reyes CN, Strom SP, et al. Interactions between commensal fungi and the C-type lectin receptor dectin-1 influence colitis. *Science* (80-). 2012;336(6086):1314–7.
31. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Gary Schoch H, Flowers MED, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-Related death in allogeneic marrow transplant recipients: Long-Term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood*. 2000;96(6):2055–61.
32. de Vries HS, Plantinga TS, van Krieken JH, Stienstra R, van Bodegraven AA, Festen EAM, et al. Genetic association analysis of the functional c.714T>G polymorphism and mucosal expression of dectin-1 in inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2009;4(11):1–6.
33. ¿Micobiota y micobioma? | El Probiótico [Internet]. [cited 2019 Nov 2]. Available from: <https://www.elprobiotico.com/micobiota-y-micobioma/>
34. El-jurdi N, Ghannoum MA. PatentsList. *Microbiol Spectr*. 2017;5(3):FUNK-0045.
35. Releasing C, Signaling F, Colon IN, Implications P. and Ileum : Regulation By Stress and. 2012;60(Suppl 7):33–46.
36. van den Wijngaard RM, Klooker TK, de Jonge WJ, Boeckxstaens GE. Peripheral relays in stress-induced activation of visceral afferents in the gut. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2010;153(1–2):99–105.
37. Li J, Chen D, Yu B, He J, Zheng P, Mao X, et al. Fungi in Gastrointestinal Tracts of Human and Mice: from Community to Functions. *Microb Ecol*. 2018;75(4):821–9.
38. Tawara I, Liu C, Tamaki H, Toubai T, Sun Y, Evers R, et al. Influence of Donor Microbiota on the Severity of Experimental Graft-versus-Host-Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(1):164–8.
39. Holler E, Butzhammer P, Schmid K, Hundsrucker C, Koestler J, Peter K, et al. Metagenomic Analysis of the Stool Microbiome in Patients Receiving Allogeneic Stem Cell Transplantation: Loss of Diversity Is Associated with Use of Systemic Antibiotics and More Pronounced in Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(5):640–5.
40. Cai W, Ran Y, Li Y, Wang B, Zhou L. Intestinal microbiome and permeability in patients with autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(6):669–73.
41. Krohn S, Zeller K, Bohm S, Chatzinotas A, Harms H, Hartmann J, et al. Molecular quantification and differentiation of *Candida* species in biological specimens of patients with liver cirrhosis. *PLoS One*. 2018;13(6):1–15.
42. Thomas HC, Foster GR, Sumiya M, Mc Intosh D, Jack DL, Turner MW, et al. Mutation of gene for mannose-binding protein associated with chronic hepatitis B viral infection. *Lancet*. 1996;348(9039):1417–9.