



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**¿Tiene una función la microbiota intestinal en el
desarrollo fetal?**

Autor: Mariela Rocío Fürstenheim Milerud

Tutor: Jesús Pla Alonso

Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE

ABSTRACT	3
RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	4
I. Captación de nutrientes y metabolismo del hospedador	5
II. Función en la regulación del sistema inmune.....	5
III. Mantenimiento de la mucosa intestinal y defensa frente a patógenos	6
OBJETIVO	7
METODOLOGÍA	9
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	9
I. El feto, ¿un ambiente estéril?	9
II. Influencia de la microbiota materna sobre el feto	12
a) Material genético	13
b) Ácidos grasos de cadena corta.....	13
c) Arilhidrocarburos.....	14
d) Inmunoglobulinas como medio de transporte	15
e) Probióticos en la prevención de enfermedades	16
CONCLUSIONES.....	16
BIBLIOGRAFÍA.....	18

ABSTRACT

Intestinal microbiota-host interactions have a profound impact on health and disease. Not only do gut microbes provide essential components for the organism, but they also enable immune response adaptation to changing conditions. Furthermore, gut microbiota perturbations are linked to disease, such as obesity or asthma development. Innate immune system programming is determined by microorganism seeding in early life and directly influences health later in life. Twenty years ago, this process was believed to begin after birth, however, recent studies have found maternal microbial metabolites in embryonic tissues of healthy pregnancies. These products mainly shape the fetal development to appropriately receive the massive load of external microorganisms from birth. Although data obtained through embryonic tissue and meconium analysis shows the presence of bacteria, its function remains unknown, hence, more research on the topic is required.

Key words: maternal microbiome, fetal colonization, foetal immunity priming, placental microbiome.

RESUMEN

La microbiota juega un papel fundamental en la salud humana. No solo aporta componentes esenciales al organismo, sino que permite adaptar la respuesta inmune a condiciones cambiantes. La función de la microbiota es tan relevante que su alteración se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades como la obesidad o el asma. Asimismo, la programación del sistema inmune innato en el neonato viene determinada por el establecimiento de los microorganismos en las etapas iniciales de la vida e incide directamente sobre la salud del individuo en etapas posteriores. Hasta hace unos veinte años, se creía que este proceso se llevaba a cabo a partir del parto. Sin embargo, estudios recientes han puesto en evidencia la presencia de metabolitos microbianos maternos en tejidos embrionarios durante gestaciones de transcurso normal. Estos productos influyen sobre el desarrollo fetal preparando a este nuevo organismo para recibir la gran carga microbiana a la que va a estar expuesto tras el parto. Aunque los datos obtenidos por análisis de tejidos embrionarios y meconio reflejan la presencia de bacterias en los mismos, todavía se desconoce la función que desempeñan, por lo que queda mucho por estudiar.

Palabras claves: microbioma materno, colonización fetal, microbioma placentario, programación inmune fetal.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La microbiota, o número total de microorganismos que colonizan las diferentes partes del cuerpo humano, está compuesta en gran medida de bacterias. Estas bacterias recubren todo el cuerpo tanto en la superficie corporal (piel, pelo y uñas), como en las mucosas internas que están, de manera indirecta, en contacto con el mundo exterior. Su presencia es tan numerosa, que el último estudio estima que un adulto posee el mismo número de bacterias que de células humanas (1). Por otro lado, se ha estimado que el conjunto de genes de todos los microorganismos que viven en el organismo, conocido como microbioma, es 150 veces mayor que el número de genes que componen el genoma humano (2).

La composición de la microbiota varía entre individuos dependiendo de los factores internos (genéticos, edad, etc) y externos (dieta, uso de antibióticos, etc) que presenten. Además, varía con la edad y el estado de salud del individuo. Asimismo, la composición de las distintas comunidades microbianas viene determinada por las condiciones ambientales (pH, niveles de oxígeno, disponibilidad de nutrientes, humedad y temperatura) de cada parte del cuerpo. Por ejemplo, los microorganismos de la piel son diferentes de los que habitan en el tracto gastrointestinal (3,4).

En concreto, la microbiota intestinal es la comunidad microbiana más grande de nuestro organismo y está compuesta, entre otras cosas, por billones de bacterias de unas mil especies bacterianas. Los *filum* predominantes son: Actinobacteria, Firmicutes y Bacteroidetes. Su participación es indispensable en la utilización de nutrientes, la maduración del sistema inmune y la mejora de la barrera del tracto gastrointestinal (5).

En los últimos años, el papel de la microbiota intestinal ha sido redefinido, pues se ha descubierto que participa activamente tanto en la salud como en la enfermedad. La exposición a microorganismos desde el nacimiento y una correcta formación del microbioma durante la infancia es indispensable para que se establezca un sistema inmune activo y así evitar enfermedades futuras. Es decir, la exposición a los diferentes microorganismos educa al sistema inmune, induce la inmunidad adaptativa y estimula a los linfocitos B y T de memoria, que son imprescindibles para combatir a varios patógenos (6).

Las principales funciones que se han descrito para la microbiota intestinal en humano y ratón son las siguientes:

I. Captación de nutrientes y metabolismo del hospedador

Los microorganismos juegan un papel central en la utilización de nutrientes, ya que son capaces de procesar los polisacáridos no digeribles de la dieta, como el almidón o las fibras vegetales. Además, producen partículas nutricionales como ácidos grasos de cadena corta, vitaminas (vitamina K, vitamina B12 y ácido fólico) y determinados aminoácidos, que el ser humano es incapaz de sintetizar por sí mismo. También actúan, junto con el hígado, como detoxificante y excretor de xenobióticos y químicos dañinos presentes en el ambiente. Por ello, los microorganismos comensales complementan las funciones enzimáticas descritas en el genoma humano, permitiendo un mejor aprovechamiento de los alimentos consumidos (6).

II. Función en la regulación del sistema inmune

El alto contenido microbiano en el intestino largo supone un reto para el sistema inmunitario de la mucosa debido a que este sistema tiene que ser capaz de tolerar la microbiota comensal y los antígenos de la dieta, al tiempo que elimina los patógenos. La homeostasis del sistema inmune se consigue, entre otras cosas, gracias a que la microbiota induce linfocitos T reguladores (Treg) en el colon. Los Treg se encargan de suprimir diversas respuestas inmunes y la inflamación, permitiendo que se mantenga la tolerancia, por ejemplo, a los microorganismos comensales. Aunque su mecanismo de inducción no se comprende del todo, se ha visto que diversos componentes microbianos como los ácidos grasos de cadena corta o el polisacárido A (PSA) de *Bacteroides fragilis* estimulan la expansión y función de estas células inmunes (6).

Otras moléculas implicadas en la regulación del sistema inmune son las sustancias aromáticas derivadas del metabolismo microbiano del triptófano de la dieta. Estas moléculas se unen al receptor arilhidrocarburos (AhR), factor de transcripción activado por ligando, y desencadenan, entre otras cosas, la proliferación y activación de las células inmunes. También se ha encontrado que, a través de esta vía de señalización, pueden modular la actividad de los astrocitos y la inflamación en el sistema nervioso central (SNC) (7). Por ejemplo, se ha visto que estas sustancias participan en la señalización de los astrocitos a través del Interferón I para atenuar la inflamación y los síntomas de la encefalomiелitis autoinmune en ratones con esclerosis múltiple (8).

En relación al daño ocasionado en el SNC por la inflamación, se ha visto que el tratamiento con ácidos grasos de cadena corta restaura las alteraciones de la microglía

presentes en ratones gnotobióticos o que han sido tratados con antibióticos. Además, hay estudios que muestran que estas moléculas permiten reducir la encefalomiелitis autoinmune y el daño axonal a través de un aumento de la diferenciación de los linfocitos Treg. Por el contrario, algunas especies bacterianas, como las bacterias filamentosas, contribuyen en el proceso inflamatorio del SNC a través de la inducción de linfocitos Th17 que liberan la citoquina proinflamatoria IL-17 favoreciendo el desarrollo de encefalomiелitis autoinmune. Por tanto, el grado de inflamación en el SNC se ve influenciado por la modulación de la respuesta inmune por la microbiota bacteriana a través de citoquinas pro y antiinflamatorias (8). De hecho, cambios en la microbiota intestinal pueden ocasionar alteraciones en la función cerebral (9). Por ejemplo, una disbiosis en la mujer gestante puede estar relacionado con el desarrollo de autismo en el neonato (8).

III. Mantenimiento de la mucosa intestinal y defensa frente a patógenos

A pesar de que no son consideradas como células clásicas del sistema inmune, las células epiteliales del intestino son una parte integral del sistema inmune de la mucosa, pues contienen receptores de reconocimiento de patrones (PPR) que permiten el reconocimiento de bacterias, favoreciendo la homeostasis intestinal. Por tanto, proveen un mecanismo innato por el que el hospedador desarrolla y mantiene una composición de la microbiota saludable, al tiempo que evitan la entrada a patógenos. Para ello, estas células están equipadas de un amplio arsenal de efectores antimicrobianos y se comunican con las células mieloides y linfoides del ambiente local. Cabe destacar que sus funciones inmunológicas y su metabolismo dependen, en parte, de la microbiota intestinal (7).

Los ácidos grasos de cadena corta sirven de sustrato energético para las células epiteliales. Por ejemplo, los colonocitos emplean el butirato como fuente principal de energía. Estos metabolitos microbianos también permiten que se mantenga la integridad de la barrera epitelial que protege frente a infecciones pues favorecen, por ejemplo, la expresión de genes relacionados con la mucina intestinal. Estas proteínas ejercen de barrera física impidiendo el contacto de los microorganismos con las células epiteliales del tubo digestivo, así como de señuelos para las adhesinas bacterianas (7,10).

Además de su función inmunomoduladora y de mantenimiento de la barrera epitelial, la microbiota participa en la defensa frente a patógenos. Por un lado, induce la síntesis de proteínas antimicrobianas, como las defensinas o las catelicidinas, a través de sus componentes estructurales y metabolitos. Por otro, estimula la producción local de

inmunoglobulinas tipo A (IgA) mediante la activación de las células dendríticas intestinales. Las IgA recubren a la microbiota intestinal restringiendo la traslocación de los mismos desde el lumen a la circulación, lo que evita que se produzca una respuesta inmune sistémica (11). Asimismo, se ha visto que su contribución en la exclusión de patógenos y alérgenos del epitelio intestinal, el mucus y el lumen, influye en el proceso de inmunotolerancia (12).

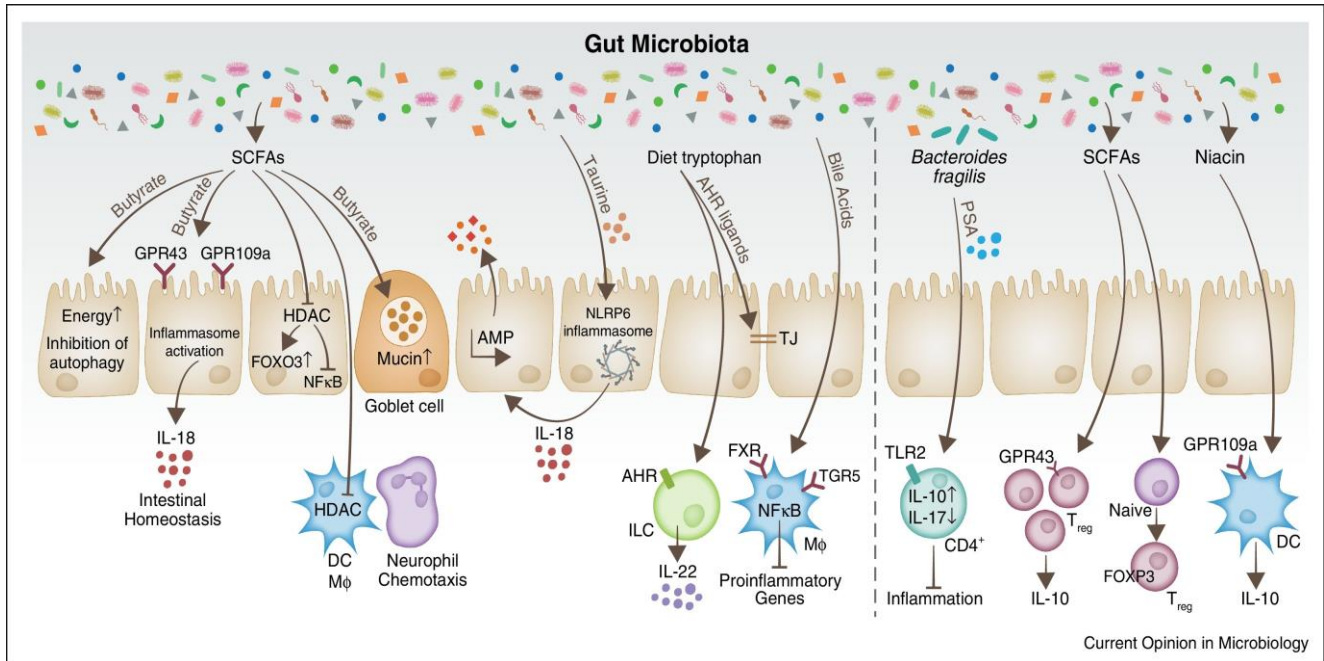


Fig 1. Mecanismos por los que metabolitos de la microbiota intestinal interactúan con las células del sistema inmune y del epitelio gastrointestinal. **Current Opinion in Microbiology** 2017, **35**:8–15

OBJETIVO

La microbiota y sus productos derivados participan activamente en el mantenimiento de la salud del hospedador. De hecho, una escasez en la diversidad bacteriana intestinal se asocia con enfermedades como la obesidad y la enfermedad inflamatoria intestinal, que a su vez pueden tener un fuerte impacto sobre el sistema nervioso central (SNC). En otras palabras, la salud del hospedador requiere tanto de la información contenida en el genoma humano como de los metabolitos bacterianos provistos por la microbiota (6).

Aunque se empieza a entender el impacto en la fisiología y la salud humana de los trastornos en la microbiota (disbiosis), incluso en edades tempranas, el inicio de la colonización y el subsiguiente desarrollo de la microbiota intestinal, así como estos periodos afectan o no en la salud futura, han sido poco estudiados (13).

Tradicionalmente, se consideraba que el desarrollo del microbioma humano comenzaba en el nacimiento al entrar en contacto el neonato con la microbiota de la madre, para continuar evolucionando y cambiando a lo largo de toda la vida (14). Es decir, los niños que nacían por parto natural adquirirían el microbioma materno vaginal y fecal, donde predominan *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* spp, mientras que los que nacían por cesárea adquirirían el microbioma de la piel, donde predomina *Staphylococcus*. Este hecho es importante, ya que se considera que los primeros microorganismos a los que están expuestos los recién nacidos juegan un papel fundamental en la maduración de las comunidades microbianas, especialmente en el intestino (15).

Posteriormente, esta diversidad microbiana aumenta con la edad hasta que, a los 3 años, alcanza una cierta estabilidad y forma el “núcleo” de habitantes que generalmente persiste en el intestino a lo largo de toda la vida. La proporción en la que se encuentran ciertos grupos bacterianos que componen el microbioma intestinal y la velocidad a la que la comunidad se estabiliza se han asociado con la salud del individuo en etapas posteriores (15). Por ejemplo, la exposición concomitante a altos niveles de alérgenos y bacterias, como Firmicutes y Bacteroidetes, en el polvo de casas de ciudad durante el primer año de vida protege frente al desarrollo posterior de sibilancias recurrentes (16). Asimismo, los niños con hermanos muestran una mayor proporción de *Bifidobacterium* que los hijos únicos (15).

Sin embargo, estudios recientes indican que la exposición a microorganismos durante el embarazo es aún más importante que la exposición postnatal a la hora de prevenir el desarrollo de alergias. Por ejemplo, desde hace tiempo se sabe que este efecto protector en niños es mucho más pronunciado si la gestante vive en una granja. Es decir, si ha estado expuesta a establos de animales durante el embarazo. Por el contrario, este efecto no se produce si la exposición solo ha tenido lugar en el niño. Por otro lado, también se ha visto que existe una relación entre el uso de antibióticos durante el embarazo y el desarrollo de asma en el recién nacido (16).

En resumen, actualmente se sabe que tanto el tipo parto como la duración de la gestación, el uso de antibióticos, la nutrición y el componente genético influyen en el desarrollo del microbioma humano del neonato. Por lo que también están involucrados en el desarrollo de la inmunidad innata, la programación metabólica, el desarrollo neuronal y el riesgo de padecer enfermedades futuras (15). Sin embargo, no son los únicos factores condicionantes, ya que se deben tener en cuenta los resultados obtenidos en los últimos años de las poblaciones microbianas en tejidos embrionarios y del efecto de los productos

microbianos sobre el feto. Por ello, ambos puntos de vista se comentarán clasificándolos en dos apartados según sea a través de la colonización directa del feto o de su influencia través de la madre.

Por tanto, el objetivo del trabajo es profundizar sobre la posible presencia de bacterias en tejido embrionario y las posibles funciones que pueden ejercer sobre el feto. Además, se discutirá el posible papel de la microbiota intestinal de la embarazada sobre el embrión.

METODOLOGÍA

La información recogida en el presente trabajo se ha obtenido a partir de una búsqueda exhaustiva en portales de búsqueda de documentos científicos como Pubmed y el buscador interno de Nature. Para ello, se han empleado las siguientes palabras clave: *maternal microbiome and fetus*, *maternal microbiome during pregnancy*, *meconium bacteria and pregnancy*, *amniotic fluid microbiome*, *microbiome and pregnancy*. Con el objetivo de incluir únicamente los conocimientos más recientes, la búsqueda se restringió a artículos publicados en los últimos 15 años. A continuación, se escogieron los artículos centrados en el papel de la microbiota durante la gestación en la especie humana o en el modelo ratón. Una vez recopilada la información, se han destacado las partes más relevantes de cada trabajo y se han resumido siguiendo el índice presentado anteriormente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

I. El feto, ¿un ambiente estéril?

La teoría de que el feto se desarrolla en un ambiente estéril fue postulada por primera vez por Theodor Escherich en 1885 y defendía que el meconio carecía de bacterias viables. Asimismo, estudios posteriores reflejaron que mientras los meconios precoces no albergaban bacterias, las deposiciones más tardías daban resultados positivos en pruebas de cultivo, evidenciando la importancia entre el tiempo post-nacimiento y la recogida de la muestra (14). La presencia de bacterias era considerada como una fuerte amenaza para el feto. Por ejemplo, la presencia de *Mycoplasma hominis* en líquido amniótico se relacionó con los abortos espontáneos y las infecciones e inflamaciones fetoplacentarias desencadenadas por especies como *Ureaplasma urealyticum* y *Ureaplasma parvum* con el desarrollo de partos prematuros (17). Por tanto, se concluyó que en condiciones normales no había bacterias en las estructuras intrauterinas, lo que llevó a centrar las investigaciones en situaciones especiales como

complicaciones durante el embarazo, infección del neonato o abortos espontáneos. Aún así, en la mayoría de estos casos no se encontraron bacterias vivas en la placenta (14).

La mayoría de los estudios que apoyaban el paradigma de que el ambiente intrauterino era estéril emplearon técnicas tradicionales de microscopía y cultivo dependientes, que han demostrado ser deficientes a la hora de evaluar el microbioma (4,18). No obstante, los últimos avances en técnicas moleculares han permitido obtener resultados que refutan esta teoría. Además, junto al uso de técnicas cultivo-dependientes, numerosos estudios han encontrado la presencia de bacterias o partes de las mismas en placenta (17,19), líquido amniótico (20), cordón umbilical (21) y meconio (20,22–24).

El origen de dichas bacterias se ha atribuido a la colonización del feto en la madre. De hecho, en un primer momento se pensaba que, al igual que en muchos de los partos prematuros y abortos, las bacterias presentes en condiciones normales solo provenían de la vagina. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que las especies presentes se asemejan también a las del tracto gastrointestinal de la gestante (25). Aunque el mecanismo exacto de transferencia de microorganismos es aún desconocido, se piensa que puede estar relacionado con el aumento de la permeabilidad de la mucosa materna, lo que permite un mayor paso de microorganismos desde el lumen a la sangre para después llegar a la placenta. Esta teoría propone que el transporte lo llevan a cabo las células dendríticas, las cuales son capaces de penetrar activamente en el epitelio intestinal para recoger a los microorganismos que van a ser llevados hasta el sistema linfático desde donde se diseminan al resto del organismo (26).

Esta hipótesis viene sostenida por una serie de estudios. En primer lugar se encontró que los ratones gestantes eran un 60% más propensos a alojar bacterias en los nódulos linfoides mesentéricos que los ratones no embarazados (26). Por otra parte, otro estudio aportó datos que confirmaban la transmisión al feto de los microorganismos ingeridos por la madre. Para ello, se inoculó *Enterococcus faecium* marcados genéticamente a ratones gestantes. Posteriormente, el análisis del líquido amniótico y el meconio, mediante PCR y técnicas de cultivo, reflejó que las muestras provenientes de los ratones inoculados presentaban bacterias viables de este microorganismo, mientras que los controles carecían de ellas (21,24). Cabe destacar que se describe claramente como se mantuvieron las condiciones de esterilidad durante la extracción de las muestras y el uso apropiado de controles. Además, la muestra del meconio se recogió hasta un máximo de dos horas post-parto y antes de que se hubiese alimentado a las crías (26).

La transmisión microbiota intestinal materna-feto también viene sostenida por otro estudio en el que se obtuvo que el meconio de los neonatos nacidos de madres diabéticas estaba enriquecido con bacterias frecuentes en la microbiota intestinal de pacientes diabético (26). Asimismo, la comparación del análisis del meconio y del líquido amniótico, de 15 parejas de madre e hijo, mostró que existía un alto grado de similitud en la composición microbiana de ambas muestras; lo que sugiere que la ingestión del líquido amniótico podría ser el origen de las bacterias del meconio (20). Por ello, se considera que los microorganismos encontrados en el meconio representan a las comunidades intestinales del feto antes del nacimiento (26).

En general, todos los estudios realizados sobre el meconio coinciden con que los *filum* más abundantes son Firmicutes, Proteobacteria y Bacteroidetes, todos presentes en el tracto gastrointestinal de la madre. Además, señalan que estos microorganismos se encuentran en bajas proporciones. Sin embargo, otras investigaciones sobre la placenta sugieren que la microbiota de la misma proviene principalmente de la cavidad oral. Según estos estudios las especies más abundantes de bacterias comensales presentes en la placenta son: *Escherichia coli*, *Prevotella tanneriae*, varias especies de *Bacteroides*, varias especies de *Fusobacterium* y *Neisseria lactamica* (27).

Por último, un estudio del meconio de 212 neonatos, llevado a cabo por Tapiainen et al. (2018), mostró que el uso de antibióticos durante el embarazo disminuía la posibilidad de detectar ADN en las muestras. Por el contrario, una mayor biodiversidad en el entorno de la madre durante la gestación aumentaba la biodiversidad del microbioma de la muestra. Todo ello sugiere que el meconio puede ser un indicador del microbioma fetal y de la exposición bacteriana intrauterina (22).

Un aspecto muy relevante es si la microbiota tiene un efecto **directo** sobre el feto, es decir, como consecuencia de la posible colonización en esta etapa. Las bacterias no tienen un efecto detrimental *per se* sobre el transcurso del embarazo, sino que su impacto depende de la respuesta inmune que desencadenen, que puede ser más dañina que beneficiosa. En muchos casos, el parto prematuro y el desarrollo de enfermedades posteriores se han asociado a una respuesta inflamatoria fetal desencadenada por la presencia de bacterias en líquido amniótico, placenta y meconio. Esta respuesta se caracteriza porque los microorganismos estimulan la liberación de citoquinas pro-inflamatorias como IL-1 e IL-6 y disminuyen la de IL-10 (3, 25).

Además, el efecto dañino se produce por sobrecrecimiento de determinadas cepas, mientras que una comunidad diversa de escasa cantidad de bacterias no tiene porque interferir con el embarazo (3). Por ejemplo, un aumento de *Enterobacter* o de *Enterococcus* inicia la respuesta inflamatoria ligada al parto prematuro (28). La composición de la microbiota también varía según el neonato haya nacido antes o después de las 33 semanas de gestación. Generalmente, los nacidos antes de esta fecha muestran una mayor cantidad de *Firmicutes* y *Tenericutes*, mientras que los nacidos después tienen una mayor proporción de *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Bacteroides*. Sin embargo, estas hipótesis todavía tienen que ser estudiadas en mayor profundidad, ya que hasta el momento no se han realizado estudios funcionales de la microbiota en los tejidos embrionarios (29).

Cabe resaltar que los resultados de los estudios mencionados anteriormente, salvo los realizados por Jiménez *et al.* (24) y Tapiainen *et al.* (22), son muy controvertidos puesto que o bien carecen de controles apropiados o bien no especifican claramente las medidas que se han llevado a cabo para evitar las contaminaciones de las muestras. Por ejemplo, el estudio de Collado *et al.* (20) no especifica como extrae la muestra del meconio de manera aséptica desde el pañal del recién nacido (26). Por otro lado, Aagaard *et al.* (19) emplea como grupo control la microbiota oral de mujeres no embarazadas en lugar de utilizar muestras de la propia gestante, por lo que intenta relacionar grupos no comparables, puesto que la microbiota de la gestante cambia a lo largo del embarazo. Además, muchos de los resultados muestran una escasa biomasa de microorganismos detectados por lo que, sin los controles adecuados, es bastante pausable que estos datos reflejen contaminaciones durante el proceso de obtención de la muestra (14, 27). Por último, la mayoría de los resultados obtenidos han sido conseguidos por metanálisis de material genético, de manera que todavía queda por dilucidar si las bacterias detectadas son viables o, por el contrario, representan fragmentos latentes bacterianos tras la actuación del sistema inmune (29).

II. Influencia de la microbiota materna sobre el feto

Durante el embarazo, la gestante experimenta unos cambios constantes metabólicos, endocrinos e inmunológicos que se parecen a los del síndrome metabólico. Estos cambios desencadenan un aumento de peso, un aumento de la glucosa en sangre, un desarrollo de resistencia a la insulina y alteraciones en las hormonas metabólicas. Asimismo, vienen acompañadas con variaciones en la microbiota. Mientras que durante el primer trimestre la composición de la microbiota intestinal se asemeja a la de una mujer no embarazada, en el

tercer trimestre disminuye la proporción de bacterias como *Faecalibacterium* (productora de butirato) y aumenta la de *Bacteroidetes* (estimulante de la liberación de citoquinas proinflamatorias) (4).

Un estudio observó que el trasplante de heces de embarazadas en ambos periodos gestacionales a ratones gnotobióticos desencadenó un efecto fisiológico. Los ratones que habían recibido las heces correspondientes al último periodo de la gestación experimentaron los mismos cambios descritos previamente para las embarazadas. De estos resultados se deduce que los componentes microbianos participan activamente en la regulación de la inmunidad del hospedador y del metabolismo, por ejemplo, permitiendo que la madre aporte los nutrientes suficientes al feto en crecimiento (4).

Asimismo, la microbiota intestinal materna juega un papel importante en el desarrollo fetal a través de diversos **intermediarios bacterianos**. Entre ellos, se han descrito como posibles el material genético, los ácidos grasos de cadena corta, los arilhidrocarburos y las inmunoglobulinas, que desarrollamos a continuación. Por último, se ha estudiado el empleo de probióticos durante la gestación como método de prevención de enfermedades alérgicas en el neonato.

a) Material genético

El material genético bacteriano encontrado en tejidos embrionarios podría ser suficiente para desencadenar la inmunomodulación fetal. Los motivos CpG del ADN bacteriano ejercen efectos inmunomoduladores a través del receptor tipo Toll (TLR) 9, un tipo de PPR. Este receptor se expresa en varios leucocitos y tiene un papel establecido en la estimulación del sistema inmune innato ya que desencadena, en último término, un aumento en la expresión de citoquinas proinflamatorias. Por tanto, es probable que la exposición persistente y temprana del feto al material genético bacteriano materno sirva como un mecanismo de programación del sistema inmune fetal (30).

b) Ácidos grasos de cadena corta

Los ácidos grasos de cadena corta son capaces de atravesar la placenta, afectando a la expresión epigenética y al desarrollo del sistema inmune fetal antes del parto (26). Estas sustancias están implicadas en la regulación de la inflamación mediante la diferenciación de los linfocitos Treg. El mecanismo implica cambios epigenéticos inducidos por butirato, como la acetilación de la histona H3 en el promotor y regiones no codificantes del locus *Foxp3* (7).

El factor de transcripción Foxp3 favorece la producción de IL-10 y TGF- β en presencia de alérgenos, lo que suprime la actividad de las células dendríticas y otras células T y la respuesta alérgica consecuente (29).

Por ello no es de extrañar que estudios en modelos murinos hayan demostrado que existe una asociación entre un aumento de la exposición del feto a ácidos de cadena corta durante la gestación y una subsiguiente disminución del desarrollo de asma en el neonato. Es decir, la exposición a ácidos grasos de cadena corta reduce la gravedad de la inflamación alérgica en la vía respiratoria en el neonato (30).

c) Arilhidrocarburos

Para poder investigar en mayor profundidad el impacto de la microbiota materna sobre el feto, el grupo de Gomez de Agüero et al. (2016) realizó un estudio con un modelo de colonización gestacional. Emplearon una cepa modificada genéticamente de *Escherichia coli* HA107 incapaz de persistir en el intestino para poder controlar la duración de la colonización en el ratón gnotobiótico gestante. De este modo, al comparar ambos grupos observaron diferencias importantes en el sistema inmune innato. Las crías del modelo que había sido colonizado poseían un mayor número de células linfoides innatas de clase 3 (ILC3s)¹ y de células mononucleares que expresan CD11c² y F4/80³. La expresión de unos 2000 genes, implicados tanto en la respuesta inmune como en el establecimiento del dúo microbio-hospedador, también se vio alterada. Algunos de ellos codifican péptidos antimicrobianos y anticuerpos de la mucosa (31). Es más, la inoculación de las crías con una cepa benigna de *E.coli* mostró que las crías nacidas de los controles permitían la traslocación de bacterias a nódulos linfáticos mesentéricos, lo que sugiere que la microbiota materna sirve para preparar al neonato frente a la enorme biomasa de microorganismos que van a colonizar su intestino y otras superficies corporales tras el parto (32).

Por otro parte, observaron que se produce un transporte de compuestos aromáticos microbianos al feto a través de la placenta. Estos compuestos actúan por medio de su receptor específico AhR que actúa como factor de transcripción favoreciendo el desarrollo y la homeostasis de las células inmunes como ILC3s, LTreg y LTh17. Además, vieron que la

¹ Los ILC3s participan en el mantenimiento de la homeostasis intestinal a través de la muerte que provocan sobre linfocitos T activados por TCR específicos de la microbiota. Es decir, promueven la tolerancia intestinal. Además, su actividad está en parte regulada por los AhR que expresan.

² CD11c es una proteína transmembrana de tipo I que se expresa en múltiples células del sistema inmune, especialmente en monocitos y macrófagos.

³ F4/80 es una glicoproteína que está implicada en el desarrollo de la tolerancia periférica a través de la inducción de LTreg.

inoculación de indol 3-carbinol en murinos gestantes gnotobióticos era suficiente para dar lugar al fenotipo inmune presente en los modelos de colonización gestacional. Es decir, los efectos de la microbiota materna sobre la educación del sistema inmune intestinal podrían estar guiados por ligandos bacterianos de AhR. Cabe destacar que en este estudio no identificaron bacterias en el feto ni en la placenta, lo que sugiere que los efectos de la microbiota intestinal se producen únicamente a través de los productos microbianos (32).

d) Inmunoglobulinas como medio de transporte

Las inmunoglobulinas de la madre podrían estar implicadas en la programación inmune fetal a través del transporte de metabolitos microbianos. Es decir, los inmunocomplejos formados por las IgG/ IgA de la madre y el antígeno de los microorganismos podrían ser una forma más eficaz de retener los metabolitos derivados de la microbiota materna y de transportarlos hasta el feto, ya que son capaces de cruzar la placenta. Esta teoría concuerda con la presencia de metabolitos bacterianos en la fracción sérica que contiene a los anticuerpos (32) y con que durante el embarazo, especialmente en el último trimestre, se produzca un aumento de los niveles de anticuerpos a nivel plasmático en las gestantes (31).

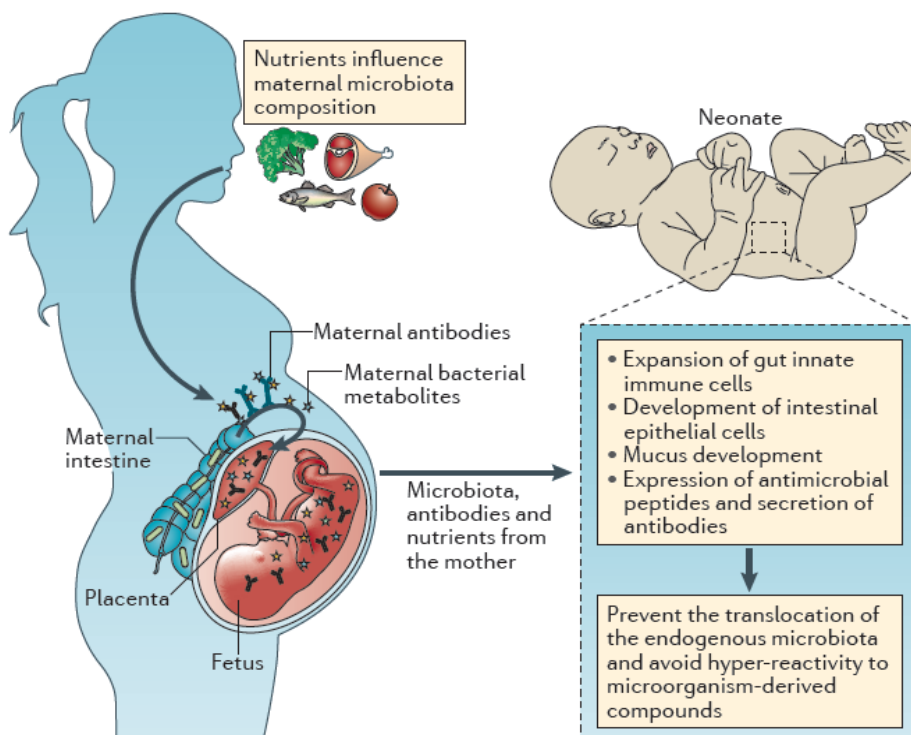


Fig 2. Esquema de los efectos de la dieta y microbiota materna sobre el desarrollo del sistema inmune del neonato. **Nature Reviews Immunology** 2017, 7: 508–517.

e) Probióticos en la prevención de enfermedades

Actualmente se piensa que el uso de probióticos con *Lactobacilli* y/o *Bifidobacterium lactis* durante la gestación ayuda al desarrollo del bebé. Al parecer, estos microorganismos intervienen en la expresión de genes relacionados con el sistema inmune fetal al final del embarazo. Por ejemplo, la suplementación de la gestante con probióticos modula significativamente la expresión de genes relacionados con los TLR, tanto en la placenta como en el intestino fetal y el meconio (5,6). Además, un estudio llevado a cabo por Blumer et al. (2007) mostró que la suplementación ratones gestantes con *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) disminuía la producción de citoquinas, suprimía la respuesta inflamatoria de las vías aéreas y peribronquios, y reducía el número de células caliciformes secretadoras de mucus en el neonato; pero mantenía la función de los pulmones inalterada. Se sospecha que estos efectos están, en parte, mediados por la placenta a través de una ligera respuesta proinflamatoria, la cual ha sido relacionada con la disminución de episodios alérgicos como el asma (33). En relación con el efecto antiinflamatorio de LGG, sus proteínas derivadas LGG p75 y p40 poseen la misma actividad antiinflamatoria a nivel del intestino, por lo que podrían tener un papel en el mantenimiento de la homeostasis microbiana en la interfaz madre-feto. Por otro lado, la suplementación con probióticos durante el embarazo disminuye el riesgo del niño de padecer eczema. Por tanto, la fisiología inmune del feto y de la placenta podrían estar moduladas por intervenciones en la dieta, incluyendo el empleo de determinados probióticos. No obstante, es necesario seguir investigando el papel que juegan los microorganismos sobre el desarrollo del sistema inmune fetal, así como los mecanismos y las especies implicadas (34).

CONCLUSIONES

La presencia o ausencia de microbiota en tejido embrionario por transmisión materno-fetal sigue siendo un tema controvertido, ya que no existen datos ni estudios suficientes que aseguren la colonización directa del feto por microorganismos viables en condiciones normales. Por otra parte, los datos obtenidos hasta el momento sugieren que la microbiota intestinal de la madre afecta a la salud del feto. No obstante, si esta interacción se realiza únicamente por productos metabólicos o, por el contrario, a través de la colonización del feto por bacterias queda todavía por dilucidar, aunque no son mutuamente excluyentes.

Los últimos estudios muestran que, efectivamente, la presencia de ADN en los tejidos embrionarios influye en la programación de la respuesta del sistema inmune en el feto a través

de los receptores TLR. Asimismo, se ha mostrado que existe una participación relevante de la microbiota intestinal en el desarrollo del embrión a través de diversos metabolitos, como los ácidos grasos de cadena corta y los compuestos aromáticos. Estos compuestos desencadenan cambios en la expresión de genes relacionados con la respuesta inmune y la interacción microbiota-hospedador, con el objetivo de preparar al feto para el contacto con la carga masiva de microorganismos del exterior y promover mecanismos de inmunotolerancia evitando así el desarrollo de enfermedades alérgicas en el hospedador. Por otra parte, el transporte de estos metabolitos a la placenta se potencia a través de su unión a las inmunoglobulinas maternas.

Finalmente, cabe resaltar el uso que pueden llegar a tener los probióticos en el embarazo como forma de evitar el desarrollo de enfermedades alérgicas, como asma o eczema, en el neonato. Sin embargo, se requieren más estudios para conocer en profundidad su alcance y correcta manipulación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biol.* 19 de agosto de 2016;14(8):e1002533.
2. Edwards SM, Cunningham SA, Dunlop AL, Corwin EJ. The Maternal Gut Microbiome During Pregnancy: *MCN Am J Matern Nurs.* agosto de 2017;1.
3. Wassenaar T.M., Panigrahi P. Is a foetus developing in a sterile environment? *Lett Appl Microbiol.* 13 de noviembre de 2014;59(6):572-9.
4. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Front Microbiol* [Internet]. 14 de julio de 2016 [citado 16 de abril de 2018];7. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fmicb.2016.01031/abstract>
5. Collado MC, Cernada M, Bäuerl C, Vento M, Pérez-Martínez G. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes.* 14 de julio de 2012;3(4):352-65.
6. Thomas S, Izard J, Walsh E, Batich K, Chongsathidkiet P, Clarke G, et al. The Host Microbiome Regulates and Maintains Human Health: A Primer and Perspective for Non-Microbiologists. *Cancer Res.* 15 de abril de 2017;77(8):1783-812.
7. Levy M, Blacher E, Elinav E. Microbiome, metabolites and host immunity. *Curr Opin Microbiol.* febrero de 2017;35:8-15.
8. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci.* febrero de 2017;20(2):145-55.
9. Miller WB. The Eukaryotic Microbiome: Origins and Implications for Fetal and Neonatal Life. *Front Pediatr* [Internet]. 9 de septiembre de 2016 [citado 20 de abril de 2018];4. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fped.2016.00096/abstract>
10. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, Baker DL, Baker A. *Immunología celular y molecular* [Internet]. Amsterdam: Elsevier; 2012 [citado 18 de abril de 2018]. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=973233>
11. Jandhyala SM. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015;21(29):8787.
12. Francino M. Early Development of the Gut Microbiota and Immune Health. *Pathogens.* 24 de septiembre de 2014;3(3):769-90.
13. Walker RW, Clemente JC, Peter I, Loos RJF. The prenatal gut microbiome: are we colonized with bacteria *in utero*?: Colonization of the gut microbiome *in utero*. *Pediatr Obes.* agosto de 2017;12:3-17.
14. Perez-Muñoz ME, Arrieta M-C, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the

pioneer infant microbiome. Microbiome [Internet]. diciembre de 2017 [citado 1 de abril de 2018];5(1). Disponible en:
<http://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-017-0268-4>

15. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. Microb Ecol Health Dis [Internet]. 2 de febrero de 2015 [citado 2 de abril de 2018];26(0). Disponible en:
<http://www.microbecolhealthdis.net/index.php/mehd/article/view/26050>
16. Abrahamsson TR, Wu RY, Jenmalm MC. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. Pediatr Res. enero de 2015;77(1-2):214-9.
17. Cao B, Stout MJ, Lee I, Mysorekar IU. Placental Microbiome and Its Role in Preterm Birth. NeoReviews. 1 de diciembre de 2014;15(12):e537-45.
18. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? Front Immunol [Internet]. 2 de marzo de 2018 [citado 22 de abril de 2018];9. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.00208/full>
19. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. Sci Transl Med. 21 de mayo de 2014;6(237):237ra65-237ra65.
20. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. Sci Rep [Internet]. septiembre de 2016 [citado 1 de abril de 2018];6(1). Disponible en:
<http://www.nature.com/articles/srep23129>
21. Jiménez E, Fernández L, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Nuño-Palop C, et al. Isolation of Commensal Bacteria from Umbilical Cord Blood of Healthy Neonates Born by Cesarean Section. Curr Microbiol. octubre de 2005;51(4):270-4.
22. Tapiainen T, Paalanne N, Tejesvi MV, Riikola M P, Korpela K, Pokka T, et al. Maternal influence on the fetal microbiome in a population-based study of the first-pass meconium. Pediatr Res. 14 de marzo de 2018;
23. Wilczyńska P, Skarżyńska E, Lisowska-Myjak B. Meconium microbiome as a new source of information about long-term health and disease: questions and answers. J Matern Fetal Neonatal Med. 2 de octubre de 2017;1-151.
24. Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? Res Microbiol. abril de 2008;159(3):187-93.
25. Neu J. Developmental aspects of maternal-fetal, and infant gut microbiota and implications for long-term health. Matern Health Neonatol Perinatol [Internet]. diciembre de 2015 [citado 22 de abril de 2018];1(1). Disponible en:
<http://mhnjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40748-015-0007-4>
26. Stinson LF, Payne MS, Keelan JA. Planting the seed: Origins, composition, and postnatal health significance of the fetal gastrointestinal microbiota. Crit Rev Microbiol. 4 de mayo de 2017;43(3):352-69.

27. Zhou L, Xiao X. The role of gut microbiota in the effects of maternal obesity during pregnancy on offspring metabolism. *Biosci Rep.* 27 de abril de 2018;38(2):BSR20171234.
28. Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC, et al. Meconium Microbiome Analysis Identifies Bacteria Correlated with Premature Birth. Weitekamp J-H, editor. *PLoS ONE.* 10 de marzo de 2014;9(3):e90784.
29. Nash MJ, Frank DN, Friedman JE. Early Microbes Modify Immune System Development and Metabolic Homeostasis—The “Restaurant” Hypothesis Revisited. *Front Endocrinol [Internet].* 13 de diciembre de 2017 [citado 22 de abril de 2018];8. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2017.00349/full>
30. Gray LEK, O’Hely M, Ranganathan S, Sly PD, Vuillermin P. The Maternal Diet, Gut Bacteria, and Bacterial Metabolites during Pregnancy Influence Offspring Asthma. *Front Immunol [Internet].* 31 de marzo de 2017 [citado 25 de abril de 2018];8. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00365/full>
31. Macpherson AJ, de Agüero MG, Ganal-Vonarburg SC. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nat Rev Immunol.* 12 de junio de 2017;17(8):508-17.
32. Ganal-Vonarburg SC, Fuhrer T, Gomez de Agüero M. Maternal microbiota and antibodies as advocates of neonatal health. *Gut Microbes.* 3 de septiembre de 2017;8(5):479-85.
33. Blümer N, Sel S, Virna S, Patrascan CC, Zimmermann S, Herz U, et al. Perinatal maternal application of *Lactobacillus rhamnosus* GG suppresses allergic airway inflammation in mouse offspring. *Clin Exp Allergy.* marzo de 2007;37(3):348-57.
34. Kaplan JL, Shi HN, Walker WA. The Role of Microbes in Developmental Immunologic Programming. *Pediatr Res.* junio de 2011;69(6):465-72.