

Flora intestinal indígena: socia necesaria de la inmunidad mucosa

Local intestinal flora: a partner of mucosal immunity

Miguel Angel Vinuesa¹

I. Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Ciencias Médicas. UNR. Servicio de Alergia. Sanatorio Británico. Rosario.

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2007;38(4):145-147

Palabras clave: flora intestinal indígena, inmunidad de mucosas, inmunología

Keywords: intestinal flora, mucosal immunity, immunology.

Introducción

La temprana colonización bacteriana del tubo digestivo es crítica para el desarrollo estructural y funcional del sistema inmune de mucosas [1].

La supervivencia del huésped requiere que las bacterias residentes saprófitas en el lumen intestinal sean toleradas sin reactividad inmunológica, mientras que los episódicos desafíos con gérmenes patógenos inicien una efectiva respuesta inmune [2]. Esta respuesta dual demanda una aguda interpretación del microambiente luminal, lo que supone una exquisita y precisa regulación [3].

La mucosa intestinal es la interfase de contacto entre el medio externo y el interno. Esta mucosa está constituida por un epitelio cilíndrico simple, corion de tejido conectivo subyacente y posee la propiedad de regular el intercambio permanente entre las diversas comunidades bacterianas de la flora indígena y nuestro organismo [4].

Si bien la diversidad individual de la flora intestinal está dada fundamentalmente por el genotipo del huésped [5], otros factores medioambientales pueden modificarla (edad, dieta, estilo de vida) [6,7]. El tubo digestivo del feto es estéril hasta el momento del nacimiento, cuando da comienzo la colonización, directamente condicionada por distintas variables tales como las condiciones sanitarias y dietarias [8,9]. Esta colonización inicial está expresada por bifidobacterias y enterobacterias que modularían la expresión génica del huésped para adaptar el microambiente luminal a su favor, evitando una potencial invasión de bacterias patógenas [10].

Composición

El estómago y el duodeno albergan un bajo número de microorganismos adheridos a su superficie mucosa o en tránsito: menos de 1000 bacterias por gramo de contenido. Las secreciones ácidas, biliares y pancreáticas eliminan la mayor parte de los microorganismos ingeridos mientras los movimientos peristálticos impiden la colonización estable de la luz. Hay un

progresivo incremento en el número de bacterias a lo largo del yeyuno e íleon, con un predominio de aerobios Gram negativos y algunos anaerobios obligados [11]. En contraste, el intestino grueso está altamente ocupado por anaerobios en una concentración de 10^{12} unidades formadoras de colonia por gramo de contenido luminal (100.000 veces mayor concentración que en el íleon). En el intestino delgado, si bien el tránsito es rápido y la densidad bacteriana baja, existe una importante interacción con el sistema inmune a través del contacto con las estructuras linfáticas del tejido linfático asociado al intestino (GALT: placas de Peyer y poblaciones linfáticas intraepiteliales y mucosas) [1].

En el colon, el tránsito es lento y los microorganismos tienen la oportunidad de proliferar con la fermentación de sustratos disponibles derivados de la dieta o de las secreciones endógenas [2].

El lumen intestinal alberga entre 300 y 500 especies diferentes de bacterias, de las cuales entre 30 y 40 comprenden el 99% del total de la población. Los géneros dominantes son *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium* y varios anaerobios. Otras bacterias presentes en bajo número incluyen *Enterococcus* y *Enterobacteriaceae*. Cada individuo posee una particular combinación de especies, distinta de otro individuo [6]. Algunas variantes de bacterias en el lumen intestinal son patógenas o potencialmente patógenas cuando la integridad de la barrera mucosa esta alterada.

Funciones de la microflora

Metabólica

- Síntesis de vitaminas como K, B₁₂, biotina, ácido fólico, pantotenato.
- Síntesis de aminoácidos a partir de urea y amoníaco.
- Fermentación de glúcidos, fuente de energía para el crecimiento bacteriano.
- Absorción de iones: magnesio, calcio y fósforo.
- Producción de ácidos grasos de cadena corta [12,13].

Trófica

- La microflora intestinal regula el crecimiento y la diferenciación de las células epiteliales. Así, la renovación epitelial a nivel de las criptas colónicas se encuentra disminuida en modelos animales libres de gérmenes en comparación con los controles colonizados [10].

Protectora

- Genera una efectiva barrera contra la invasión de microbios exógenos o patógenos oportunistas presentes en la luz pero restringidos en su crecimiento. El equilibrio entre las especies de bacterias residentes brindan estabilidad a las poblaciones microbianas [2].

Comunicación huésped-flora indígena en la superficie mucosa

La defensa del huésped requiere una apropiada recepción del medioambiente luminal, con el objetivo de detectar y diferenciar bacterias comensales de bacterias patógenas. Esta interacción está mediada por distintas células en diversos niveles:

Las células epiteliales (enterocitos) actúan como receptores de daño potencial a nivel luminal mediante la secreción de citoquinas y quimioquinas, iniciando las respuestas innatas y adaptativas del sistema inmune mucoso [14].

Las células M presentes en el epitelio del domo de las placas de Peyer son capaces de captar antígenos particulados y bacterias para su posterior pasaje a las regiones subdómicas, donde serán reconocidos por macrófagos, células dendríticas y linfocitos B [14]. Por último las células dendríticas captan y retienen bacterias comensales vivas que serán presentadas a linfocitos T en los ganglios linfáticos mesentéricos. Las células dendríticas actúan como inmunosensores que monitorean el contenido luminal intestinal a través de sus prolongaciones que atraviesan el espacio intersticial entre enterocitos o a través de brechas superficiales entre las uniones ocluyentes [15]. Así, la captación del contenido luminal juega un rol crucial en la mediación de la respuesta innata del huésped y la respuesta inmune adaptativa. La activación de los mecanismos de defensa innatos están basado en un rápido reconocimiento de patentes moleculares microbianas mediante receptores celulares preformados (receptores Toll Like y receptores de la familia NOD) [16-19].

La estimulación de estos receptores en respuesta a bacterias invasivas produce un conjunto de factores de transcripción de genes responsables de la síntesis de proteínas proinflamatorias [20].

Las bacterias no patógenas también generan una estimulación de las células inmunocompetentes de la mucosa subyacente que involucra a citoquinas reguladoras, fundamentalmente inhibitorias como TGF β o IL-10. Algunas bacterias comensales, como los *Lactobacillus*, pueden inhibir la secreción espontánea de TNF α en tejidos inflamados y la respuesta inflamatoria inducida por *Escherichia coli* [11,21]. Señales generadas en la superficie mucosa promueven la liberación de diferentes

citoquinas asociadas a cambios en la expresión de marcadores de activación en que se expresan en el fenotipo de LT de la lámina propia [22].

Microflora intestinal y sistema inmune de mucosas

Los antígenos bacterianos son presentados a células T vírgenes por células presentadoras de antígenos (CPA) luego de su procesamiento intracelular. Existe, además, una ruta alternativa de presentación antigénica vía células epiteliales capaces de expresar CMH clase II, a distintas subpoblaciones de linfocitos T intraepiteliales y mucosos [23].

Este contacto inicial en la mucosa o en ganglios mesentéricos genera una expansión de clones de LT, hecho que caracteriza la vertiente inductora de la respuesta inmune en el GALT. Estos LT pueden diferenciarse hacia Th1, Th2 o células T reguladoras con distintas capacidades efectoras. Los mecanismos que determinan la diferenciación de los LT helper son dependientes del perfil de citoquinas del microambiente luminal-mucoso, fuertemente relacionado con las características de la flora bacteriana [24].

Los mayores conocimientos referidos a la relación entre flora indígena intestinal y sistema inmune de mucosas surgen del estudio de modelos animales (ratones) libres de gérmenes. En estos animales se observan pequeños folículos linfáticos escasamente desarrollados, menor número de plasmocitos productores de IgA, LT CD4⁺ submucosos y LT CD8⁺ intraepiteliales [23].

Los defectos observados en la inmunidad celular estarían en parte originados en la falta de la inducción microbiana de la IL-12 por células presentadoras de antígeno [25].

Conclusiones

En resumen, la microflora bacteriana es esencial para el desarrollo y la homeostasis del sistema inmune mucoso [26]. Alteraciones en la flora saprófita se relacionarían con la fisiopatología de algunas enfermedades derivadas de un desequilibrio en la interrelación sistema inmune-microflora intestinal como en las enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) [27]. Otro ejemplo que podría surgir a partir de una deficiente carga microbiana en la infancia es la hipótesis de higiene, que trata de explicar el incremento de la incidencia de las enfermedades alérgicas en las sociedades occidentalizadas. Una anormal colonización microbiana en tempranos momentos del desarrollo desviaría la respuesta inmune hacia un perfil fenotípico Th2 [3].

Todo lo aportado en esta revisión evidencia y apoya el hecho de que la relación entre el huésped y la microflora intestinal indígena no es simplemente de tipo comensal (coexistencia sin daño para las partes) sino de tipo simbiótica o mutualista, que marca una relación de interdependencia esencial para la supervivencia de la especie [28].

Bibliografía

1. Shanahan F The host–microbe interface within the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 915–931.
2. Rook GA, Brunet LR Microbes, immunoregulation and the gut. *Gut* 2005; 54: 317–320.
3. O'Hara AM, Shanahan F The forgotten organ *EMBO reports* 2006; 7: 688–693.
4. Hopkins MJ, Sharp R, Macfarlane GT Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles. *Gut* 2001; 48: 198–205.
5. Zoetendal EG, Akkermans ADL, Akkermans-van Vilet WM, DeVisser JAGM, DeVos WM The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb Ecol Health Dis* 2001; 13: 129–134.
6. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635–1638.
7. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11070–11075.
8. Mountzouris KC, McCartney AL, Gibson GR Intestinal microflora of human infants and current trends for its nutritional modulation. *Br J Nutr* 2002; 87: 405–420.
9. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 19–25.
10. O'Hara AM, O'Regan P, Fanning A, O'Mahony C, MacSharry J, Lyons A, Bienenstock J, O'Mahony L, Shanahan F Functional modulation of human intestinal epithelial cell responses by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus salivarius*. *Immunology* 2006; 118: 202–215.
11. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635–1638.
12. Hope ME, Hold GL, Kain R, El-Omar EM Sporadic colorectal cancer—role of the commensal microbiota. *FEMS Microbiol Lett* 2005; 244: 1–7.
13. Hopkins MJ, Sharp R, Macfarlane GT Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles. *Gut* 2001; 48: 198–205.
14. Jijon H, Backer J, Diaz H, et al. DNA from probiotic bacteria modulates murine and human epithelial and immune function. *Gastroenterology* 2004; 126: 1358–1373.
15. Macpherson AJ, Uhr T Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science* 2004; 303: 1662–1665.
16. Abreu MT, Fukata M, Arditi M TLR signaling in the gut in health and disease. *J Immunol* 2005; 174: 4453–4460.
17. Cario E Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Tolllike receptors and NOD2. *Gut* 2005; 54: 1182–1193.
18. Cario E, Podolsky DK Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of Toll-like receptor-3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun* 2000; 68: 7010–7017.
19. Otte JM, Cario E, Podolsky DK Mechanisms of cross hyporesponsiveness to Toll-like receptor bacterial ligands in intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2004; 126: 1054–1070.
20. Abreu MT, Vora P, Faure E, Thomas LS, Arnold ET, Arditi M Decreased expression of Toll-like receptor-4 and MD-2 correlates with intestinal epithelial cell protection against dysregulated proinflammatory gene expression in response to bacterial lipopolysaccharide. *J Immunol* 2001; 167: 1609–1616.
21. Ma D, Forsythe P, Bienenstock J Live *Lactobacillus reuteri* is essential for the inhibitory effect on tumor necrosis factor δ -induced interleukin-8 expression. *Infect Immun* 2004; 72: 5308–5314.
22. Rook GA, Brunet LR Microbes, immunoregulation and the gut. *Gut* 2005; 54: 317–320.
23. Umesaki Y, Okada Y, Matsumoto S, Imaoka A, Setoyama H Segmented filamentous bacteria are indigenous intestinal bacteria that activate intraepithelial lymphocytes and induce MHC class II molecules and fucosyl asialo GM1 glycolipids on the small intestinal epithelial cells in the ex-germ-free mouse. *Microbiol Immunol* 1995; 39: 555–562.
24. Kelly D, Campbell JI, King TP, Grant G, Jansson EA, Coutts AG, Petersson S, Conway S Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR and RelA. *Nat Immunol* 2004; 5: 104–112.
25. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005; 122: 107–118.
26. Bocci V The neglected organ: bacterial flora has a crucial immunostimulatory role. *Perspect Biol Med* 1992; 35: 251–260.
27. Kelly D, Conway S, Aminov R Commensal gut bacteria: mechanisms of immune modulation. *Trends Immunol* 2005; 26: 326–333.
28. Guarner F, Malagelada JR: Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512–519.