



5. Microbiota y sistema inmune

Ana Agustí Feliu

Marzo 2022

Contenido

Introducción.....	¡Error! Marcador no definido.
Anatomía y composición del GALT.....	3
Inmunidad innata y adaptativa: generalidades	4
Inmunidad Innata	4
Inmunidad adquirida o adaptativa	5
Interacción de la microbiota intestinal, sistema inmune y enfermedades del SNC. 7	
Inflamación de bajo grado en enfermedades neuropsiquiátricas.....	8
Inflamación crónica intestinal y enfermedades neurodegenerativas.....	10

Introducción

El sistema inmune de los mamíferos está compuesto por una compleja red de componentes innatos (sistema inmune innato) y adaptativos (sistema inmune adaptativo) que está presente en todos los tejidos y desempeña una función vital en la defensa del huésped frente a potenciales agentes dañinos. Desde un punto de vista ecológico tanto los mamíferos como los microorganismos comensales han evolucionado a la vez llegando a una relación mutualista y de homeostasis. Para que este equilibrio perdure se requiere el correcto funcionamiento del sistema inmune para evitar que los microorganismos comensales consuman en exceso los recursos del huésped y a su vez se mantenga la tolerancia a los estímulos inocuos mediante exposiciones repetidas ("entrenamiento"). Hoy sabemos que la microbiota es capaz de estimular tanto el sistema inmunitario innato como el adaptativo y modular la respuesta inmune.

Sin embargo, la alteración del microbioma por factores externos como los antibióticos o la dieta puede llegar a producir una disbiosis con una consecuente pérdida de la integridad de la barrera intestinal y una diseminación de microorganismos comensales por el torrente sanguíneo lo que podría producir una invasión patógena y una respuesta inmune.

Además de la regulación de infecciones y la diseminación de los microorganismos comensales, las interacciones entre el microbioma y el sistema inmunitario están implicadas en una serie de enfermedades gastrointestinales "no transmisibles", como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la celiaquía, así como en trastornos extraintestinales que van desde la artritis reumatoide, el síndrome metabólico, los trastornos neurodegenerativos hasta los tumores malignos.

El intestino posee mecanismos de defensa que limitan el acceso de sustancias nocivas al organismo. La barrera intestinal, como ya se ha explicado, está integrada por diversos elementos como enzimas digestivas pancreáticas, el epitelio intestinal y las bacterias que constituyen la flora intestinal. Sin embargo, la barrera más efectiva está constituida por el tejido linfoide asociado al intestino o GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue). Para poder comprender cómo se desarrolla y se regula la respuesta inmunitaria en el intestino y cómo esta puede extenderse al resto de mucosas y del organismo, es importante conocer la composición y organización del GALT. A continuación, se explicará la anatomía básica y la composición del GALT, así como las principales diferencias entre inmunidad innata

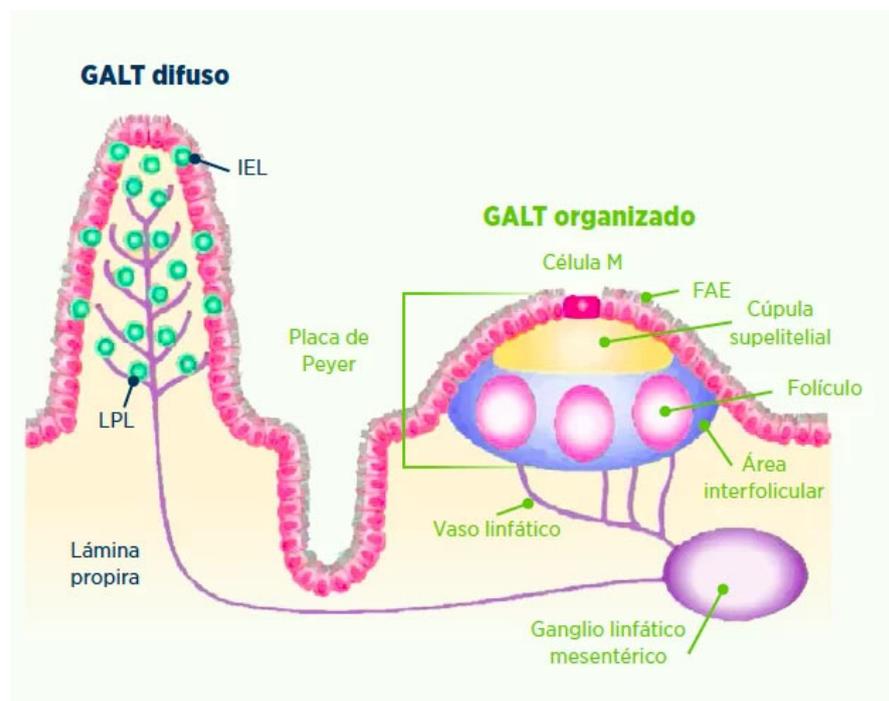
y adquirida. Todo esto nos permitirá entender mejor el papel que juega la microbiota en el sistema inmune.

Anatomía y composición del GALT

Anatómicamente el GALT se divide en dos compartimentos:

1) GALT organizado: inductor de la respuesta inmunitaria intestinal. Está constituido por folículos linfoides aislados, folículos linfoides asociados o placas de Peyer y ganglios linfáticos mesentéricos.

2) GALT difuso: efector de la respuesta inmunitaria. Está integrado por poblaciones de linfocitos dispersas en el entramado epitelial (intraepithelial lymphocytes, IEL) o en la lámina propia intestinal (lamina propria lymphocytes, LPL).



El tejido linfoide está separado del lumen intestinal por una monocapa de células (follicle-associated epithelium, FAE) formada por células epiteliales, células M, IEL

y algunas células de Goblet secretoras de mucus. Las células M son enterocitos especializados en la captación de antígenos lumbinales, carecen de recubrimiento de glicocálix y en su superficie luminal presentan pliegues en lugar de los microvilli característicos del resto de enterocitos. Por debajo del FAE existe una región difusa denominada cúpula subepitelial, integrada por células dendríticas y algunos macrófagos. Las áreas interfoliculares están compuestas por linfocitos T, mayoritariamente de tipo colaborador o helper (Th), células dendríticas maduras y macrófagos. Inmersos en la placa de Peyer se encuentran multitud de folículos integrados por linfocitos B IgM+, precursores de células plasmáticas productoras de IgA y en los centros germinales de estos folículos se generan linfocitos B IgA+ memoria. A diferencia del resto de órganos linfoides, las placas de Peyer sólo presentan vasos linfáticos eferentes.

Los ganglios linfáticos mesentéricos se localizan en el mesenterio del intestino y se dividen, estructuralmente, en tres regiones con distinta composición celular: corteza, paracorteza y médula

Inmunidad innata y adaptativa: generalidades

Inmunidad Innata

Se caracteriza por no ser específica y ser de amplio espectro. Esta inmunidad no se modifica o “mejora” tras sucesivas exposiciones a un patógeno. No tiene memoria.

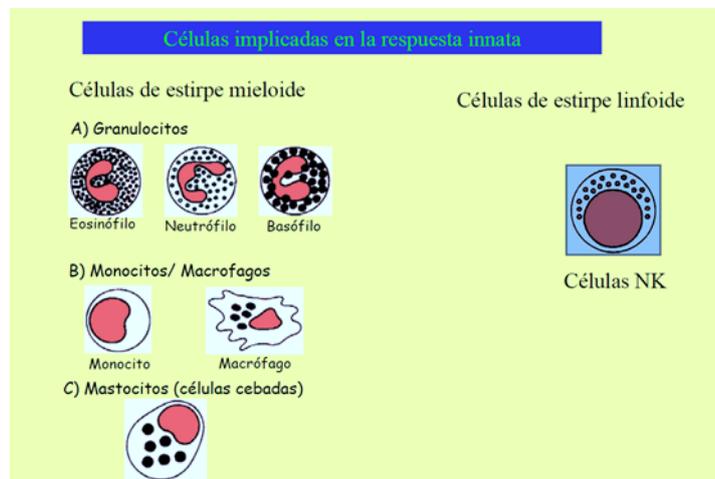
Está constituida por diferentes barreras:

1. Barreras físicas: piel, mucosas, epitelio ciliado, moco, etc.
2. Barreras químicas: pH de los fluidos, lípidos, poliaminas, etc.
3. Bioquímicas: Lisozimas, enzimas, proteínas de fase aguda, interferones.
4. Microambientales: flora intestinal, vaginal, etc.
5. Células: fagocitos (polimorfonucleares, macrófagos)

Las células implicadas en este tipo de inmunidad parten de un **progenitor mieloide** que se genera en la médula ósea que dará lugar a:

- Granulocitos o leucocitos polimorfonucleares: neutrófilo, eosinófilo, basófilo (sangre).
- Mastocitos (tejidos).
- Células dendríticas (tejido).
- Monocitos en sangre que darán lugar a los macrófagos presentes en tejidos.

Las células natural killer (NK) proceden de un progenitor linfoide.

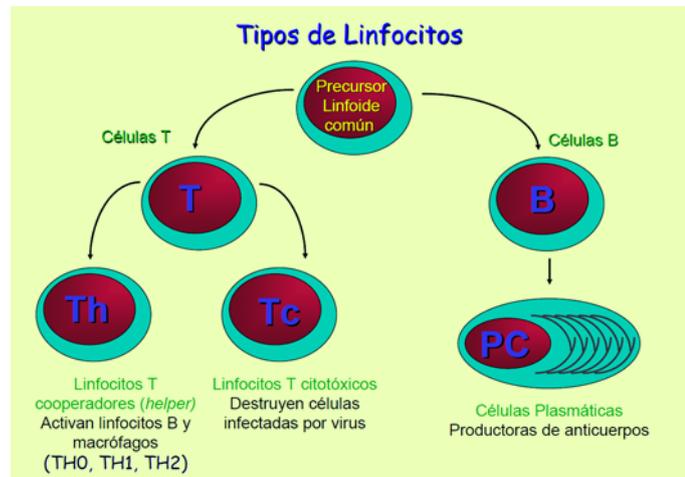


Inmunidad Adquirida o adaptativa

Es la respuesta inmunitaria frente a una infección. Se caracteriza por ser una inmunidad muy específica y con memoria, es decir, que es capaz de generar anticuerpos específicos frente a un microorganismo con el que ya ha estado en contacto.

El sistema inmunitario adquirido consta de:

- Moléculas con papel protector o defensivo: anticuerpos producidos por células plasmáticas, derivadas de Linfocitos B.
- Células con capacidad reguladora: linfocitos T cooperadores (T-helper).
- Células con capacidad efectora: linfocitos T citotóxicos y células que adquieren su especificidad a través de anticuerpos (NK, macrófagos).

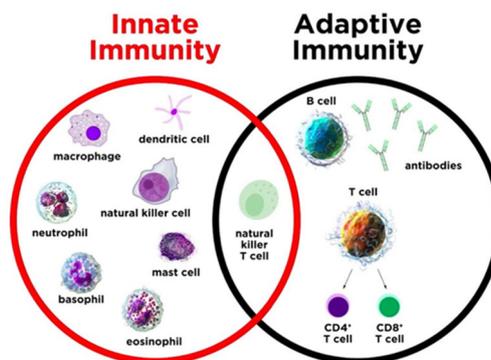


Tipos de linfocitos:

Encontramos diferentes tipos de linfocitos que provienen de un precursor común linfoide que da lugar a **Linfocitos T** que a su vez se dividen en **Linfocitos T cooperadores o helper** (TH0, TH1, TH2) que activan Linfocitos B y macrófagos. Los **Linfocitos T citotóxicos** destruyen células infectadas por virus. La acción de todos estos linfocitos está dirigida exclusivamente frente a un antígeno de superficie, es lo que conocemos por respuesta celular.

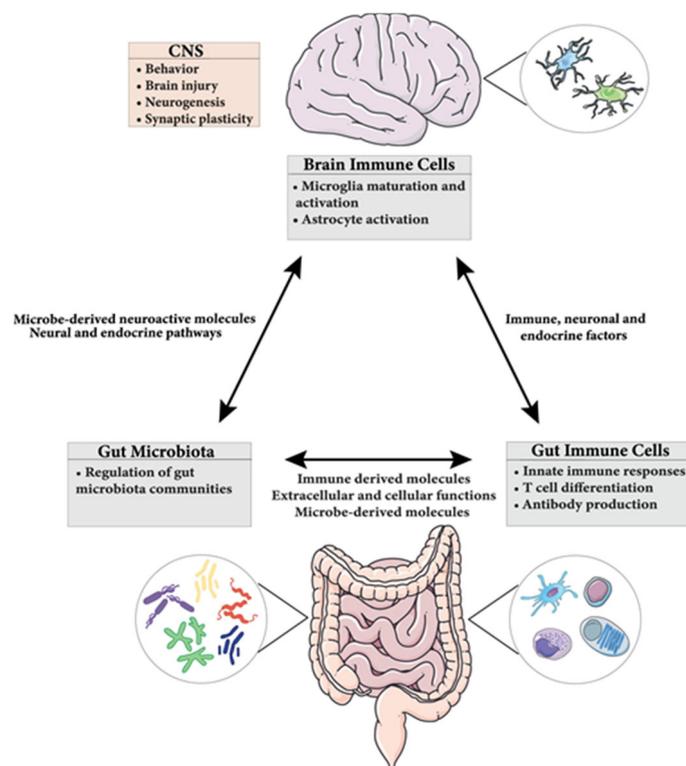
Los **Linfocitos T reguladores** (también llamados Tregs) son linfocitos T que regulan o suprimen a otras células del sistema inmunitario. Las células Treg controlan las respuestas inmunitarias de partículas extrañas o propias (los antígenos) y ayudan a prevenir enfermedades autoinmunes. Se considera que tienen un papel antiinflamatorio.

Ese mismo precursor linfoide es capaz de producir **Linfocitos B** presentes en plasma que a su vez producen anticuerpos. Los linfocitos B producen inmunoglobulinas en lo que conocemos por respuesta humoral.



Interacción de la microbiota intestinal, sistema inmune y enfermedades del SNC

La microbiota intestinal es capaz de activar el sistema inmune periférico. Algunas enfermedades del SNC como el **Trastorno del Espectro Autista (TEA)** o la **Esclerosis Múltiple (EM)** podrían tener un origen en esta activación. Cada día se sabe más acerca del efecto inmunomodulador de la microbiota intestinal en trastornos neuropsiquiátricos y neuroinflamatorios. De hecho, estudios que se realizaron con ratones libres de gérmenes mostraron que el desarrollo y la función del SNC así como el estado de ánimo y el comportamiento de los animales se ven tremendamente afectados respecto a los ratones control. Esto demuestra que la microbiota intestinal es necesaria para un correcto funcionamiento del cerebro a lo largo de la vida.



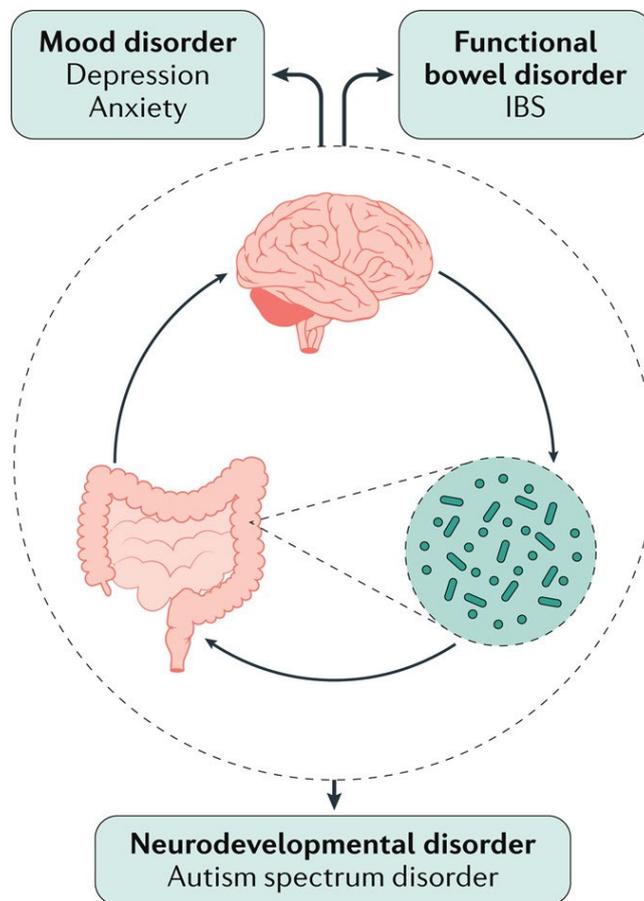
En un modelo animal de EM se observó que la colonización con *Bacteroides fragilis* y *Prevotella histicola* suprimía completamente la enfermedad al promover la función de los linfocitos T reguladores. En estudios en humanos, la respuesta intestinal de los linfocitos T helper 17 correlaciona positivamente con la presencia de EM mientras que correlaciona negativamente con la presencia de *Prevotella* lo que sugiere que *Prevotella* tiene un papel importante como modulador de la neuroinflamación en la EM. Estos estudios indican que la respuesta de los linfocitos T mientras existe inflamación del SNC, como es el caso de la EM, podría ser modulada por la microbiota intestinal.

En un modelo animal del TEA se identificó la liberación de IL-17A en sangre en las madres gestantes como responsable del desarrollo de alteraciones en la zona disgranular de la corteza somatosensorial primaria (S1DZ) en el cerebro de la descendencia. Estudios posteriores identificaron a los Linfocitos T helper 17 intestinales como la fuente de IL-17A. El tratamiento de las madres con un anticuerpo neutralizante anti-IL-17A limitó el desarrollo de las alteraciones corticales y las anomalías en el comportamiento de las crías. Estos hallazgos sugieren un papel causal de la microbiota intestinal en la regulación de un subconjunto de síntomas del TEA.

Inflamación de bajo grado en enfermedades neuropsiquiátricas

Niveles elevados de citoquinas proinflamatorias en sangre como IL-1 β , IL-6 y TNF- α se asocian a trastornos neuropsiquiátricos. Sin embargo, las células de las que provienen estas citoquinas y las vías por las que se inducen no se conocen bien. Tampoco si esta respuesta es una causa o una consecuencia de los síntomas neuropsiquiátricos. La inflamación sistémica de bajo grado se observa en modelos de ansiedad y depresión y se asocia con el deterioro de la función de la barrera intestinal. Una de las consecuencias de la pérdida de la integridad de la barrera gastrointestinal es la translocación de microorganismos intestinales al torrente circulatorio, lo que conduce a una alteración de la homeostasis inmunitaria intestinal y la activación inmunitaria sistémica. El inflamasoma, una clase de receptores citosólicos de la inmunidad innata podría estar implicado en la

regulación de las interacciones microbiota-sistema inmune. La activación de la vía del inflamasoma da lugar a la liberación de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18 mediada por la caspasa 1 u 11. Clásicamente conocidos por responder a patógenos bacterianos intracelulares como *Shigella*, *Salmonella* y *Legionella*, estudios recientes sugieren que los inflamasomas desempeñan un papel importante en la coordinación de las interacciones entre la microbiota intestinal sana y el sistema inmunitario del huésped. La pérdida de los inflamasomas NLRP3 y NLRP6 se asocia con la alteración de la composición de la microbiota a menudo vinculada con la inflamación sistémica observada en los trastornos neuropsiquiátricos.



Inflamación crónica intestinal y enfermedades neurodegenerativas

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta al tracto gastrointestinal de los mamíferos. El origen es multifactorial con contribuciones tanto genéticas como ambientales. El papel causal de la microbiota en la EII ha sido muy estudiado. En la EII, los microbios intestinales son potentes impulsores de la inflamación intestinal patológica, en parte debido a la ruptura de los mecanismos físicos e inmunitarios que mantienen la separación entre los microbios intestinales y el sistema inmunitario del huésped.

Se ha relacionado la EII con diversos trastornos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos. Por ejemplo, los pacientes con EII tienen un 22% más de probabilidad de desarrollar la enfermedad de Parkinson (EP) que los controles sanos. Estos datos sugieren que inflamación crónica en el intestino, que se ve significativamente afectada por la microbiota intestinal, modula la susceptibilidad a la neurodegeneración. A pesar de estas observaciones las vías por las que la inflamación intestinal crónica afecta a la neurofisiopatología no se conocen bien. La disregulación inmunitaria en las enfermedades neurodegenerativas tiene puntos en común con la EII, incluyendo una elevada respuesta por parte de las células T helper 1 (Th1), Th17 y una respuesta reducida por parte de las Treg.

Además, la EII se asocia con la pérdida de la función de barrera intestinal, la translocación microbiana y la activación inmunitaria sistémica. De hecho, los pacientes con EP muestran una mayor permeabilidad intestinal, lo que altera las interacciones homeostáticas entre la microbiota intestinal y el sistema inmunitario del huésped.

Se han propuesto distintas hipótesis para explicar el vínculo funcional entre la inflamación intestinal crónica y la neurodegeneración:

1. Desequilibrio de los microbios intestinal pro y anti-inflamatorios.
2. Inflamación sistémica debido a la pérdida de la barrera intestinal y la translocación microbiana.

3. Influencia de los amiloides microbianos en la amiloidosis del huésped .

Se necesitan más estudios para determinar el papel funcional de la microbiota intestinal y las alteraciones inmunitarias tanto en la EP como en la enfermedad de Alzheimer.

Bibliografía:

1. Obata Y, Pachnis V. The Effect of Microbiota and the Immune System on the Development and Organization of the Enteric Nervous System. *Gastroenterology*. 2016 Nov;151(5):836-844. doi: 10.1053/j.gastro.2016.07.044. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27521479; PMCID: PMC5102499.
2. Fung TC. The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication. *Neurobiol Dis*. 2020 Mar; 136:104714. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104714. Epub 2019 Dec 14. PMID: 31846737.
3. Cossu D, Watson RO, Farina C. Editorial: A Microbial View of Central Nervous System Disorders: Interplay Between Microorganisms, Neuroinflammation and Behaviour. *Front Immunol*. 2021 Dec 16; 12:816227. doi: 10.3389/fimmu.2021.816227. PMID: 34975927; PMCID: PMC8716445.
4. Ramiro-Puig E, Pérez-Cano FJ, Castellote C, Franch A, Castell M. El intestino: pieza clave del sistema inmunitario [The bowel: a key component of the immune system]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008 Jan;100(1):29-34. Spanish. doi: 10.4321/s1130-01082008000100006. PMID: 18358058.