

La importancia de la microbiota y el inmunometabolismo en el desarrollo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Guillermo Otoya Moreno¹

Servicio de Gastroenterología. Hospital Nacional "Guillermo Almenara Irigoyen". Lima. Perú., Perú¹

Resumen

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) representada por la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis ulcerativa (CU) es un buen ejemplo de enfermedad inmuno mediada. La manifestación clínica de la misma se relaciona con complejas interacciones entre el medio ambiente, la genética, la microbiota intestinal y el sistema inmune. Es indudable que la predisposición genética puede desencadenar una respuesta inmune inadecuada, y para que esta se produzca intervienen factores externos (nutricionales, farmacológicos, medio ambientales) en el individuo en las diversas etapas de su vida. Alteraciones en la microbiota y el huésped, como causa o efecto, causan disturbios en la inmunidad y el metabolismo. Un mejor conocimiento de estos procesos permitirá planificar la prevención y el tratamiento de la EII.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, etiopatogenia, microbiota, inmunidad, metabolismo.

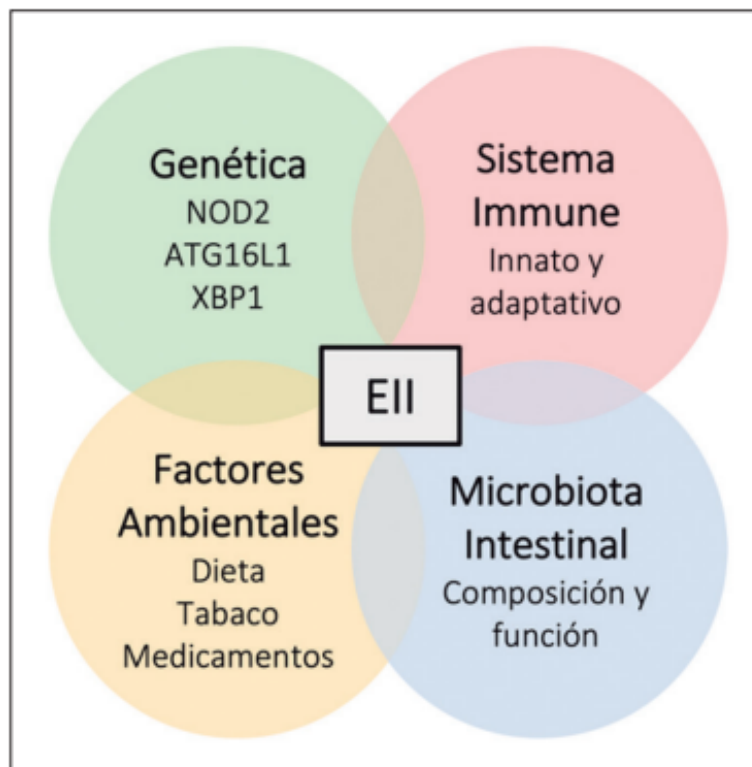
Abstract

Inflammatory Bowel Disease (IBD) represented by Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC) is a good example of immune mediated disease. Its clinical manifestation is related to complex interactions between the environment, genetics, the intestinal microbiota and the immune system. There is no doubt that genetic predisposition can trigger an inadequate immune response, and for this to occur, external factors (nutritional, pharmacological, environmental) intervene in the individual at various stages of his life. Alterations in the microbiota and the host, as cause or effect, cause disturbances in immunity and metabolism. A better understanding of these processes will allow planning the prevention and treatment of IBD.

Keywords: Inflammatory bowel disease, etiopathogenesis, microbiota, immunity, metabolism.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad inmunomediada, representada por la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerativa (CU).

Sabemos que para su expresión clínica convergen factores genéticos, ambientales, inmunitarios y la microbiota intestinal.



Las bases inmuno genéticas genéticas están relacionadas con genes como NOD2, ATG16L1 o XBP1 entre otros.

La microbiota tiene un rol prominente en la patogénesis de la EII. (1, 2)

La EII se caracteriza por una respuesta inmuno inflamatoria anómala contra elementos de la microbiota intestinal, hay evidencia de alteraciones en la composición de la misma, tanto en la que se encuentra en el lumen como la asociada a la mucosa. (3,4)

Las alteraciones en la microbiota intestinal están vinculadas a una menor diversidad de la microbiota, disminución del Phylum Firmicutes y aumento del Phylum Proteobacterias, además de cambios funcionales. (5)

Se encuentra aumento de la actividad proteolítica fecal en pacientes antes del inicio de CU, con lo cual se establece un potencial vínculo de causa- efecto. (6)

Alteración de la diversidad microbiana, con reducción de los productores de butirato (Faecalibacterium, Roseburia, Coprococcus, Lachnospira entre otras) y de Akkermansia muciphila que es colonizadora habitual del moco intestinal. Se produce sobrecrecimiento de proteobacterias, fusobacterias y estreptococos. Esta pérdida de diversidad es mayor en los episodios de exacerbación de la enfermedad. (7)

Teniendo presentes los elementos de la homeostasis intestinal: barrera intestinal, defensa frente a microorganismos, regulación inmunitaria, migración

celular, generación de especies reactivas a oxígeno (ROS), la autofagia y las vías metabólicas asociadas con la homeostasis; las células epiteliales intestinales (CEI) son las primeras en interactuar con la microbiota intestinal. Existe alteración en el metabolismo y función de estas. En EII la barrera intestinal está dañada y se produce translocación de moléculas microbianas, produciéndose sobre activación del sistema inmune intestinal. Algunos estudios relacionan a la microbiota intestinal con defectos en el metabolismo de las CEI y mecanismos de inflamación intestinal mediante los nod-like receptor (NLR). El loci NOD-2 es el de mayor riesgo para EII. Uno de los más importantes es el NLRX1 (nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich repeat containing X1), un NLR asociado a la mitocondria con efectos antiinflamatorios potenciales en colitis. (8) NLRX1 es requerido para mantener en equilibrio el metabolismo de la glutamina (el aminoácido -aa- no esencial más abundante) y la función de barrera en las CEI. El mecanismo no está claramente demostrado, pero se sugiere lo siguiente:

NLRX1 favorece el metabolismo de la glutamina en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos a glutamato y α -cetoglutarato. El deterioro del metabolismo de la glutamina en las CEI produce cambios en la disponibilidad de aa para la microbiota intestinal y alteración en la composición de la microbiota hacia un efecto pro inflamatorio. NLR asociados a inflamomas también están involucrados. (8)

Como mecanismos compensadores de inflamación están los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) que inducen activación de NLRP3 vía sus receptores GPR43 y GPR109a, provocando la salida de los iones K⁺ y Ca²⁺

y promoviendo reparación epitelial en colitis mediante la IL-18. (9). Los SCFAs impactan en la polarización de los macrófagos hacia el fenotipo M2, depleción de SCFA por antibióticos favorece el fenotipo M1 y producción de citoquinas pro inflamatorias. (10).

Hay estudios que asocian disfunción mitocondrial y EII. En pacientes con EII esta disminuida la expresión de prohibitina 1 (PHB1), un componente de la membrana interna de las mitocondrias (analizado en biopsias de colon de pacientes con EII) (11,12). La disfunción mitocondrial en CIE y en células de Paneth puede inducir inflamación ileal en modelos animales (13).

Las anormalidades en las células de Paneth en pacientes con Crohn se correlacionan con alteraciones en composición de la microbiota y la fosforilación oxidativa en tejido ileal (14). Debemos recordar que la fosforilación oxidativa (mitocondrial) es la forma más eficiente de producir ATP, el 90% de la energía celular se produce así. El deterioro de la función respiratoria mitocondrial provoca que las CIE adquieran un fenotipo caracterizado por células de Paneth disfuncionales, causando desbalance metabólico e inflamación. (15) El deterioro mitocondrial en Crohn también involucra una disminución en la detoxificación del H₂S (ácido sulfhídrico), además de la relativa abundancia de H₂S producida por la microbiota intestinal de pacientes con EII. La cantidad de *Atopobium parvulum*, una especie clave en la producción de H₂S se correlaciona con la severidad de la EII. (16) Este incremento de H₂S debido a la producción de la microbiota y menor detoxificación mitocondrial está involucrado en patogénesis de inflamación intestinal.

La microbiota intestinal y su relación con las células del sistema inmune va más allá de la clásica interacción microbiota- huésped, así tenemos el reconocimiento de los microbios por sensores de la inmunidad innata o los efectos de las moléculas microbianas en receptores de las células de huésped, el metabolismo celular se relaciona con una adecuada respuesta inmune y cada vez se establece más la relación entre la microbiota y el metabolismo. Específicamente la microbiota tiene una relación fundamental con el metabolismo mitocondrial debido a su origen común. La mitocondria comparte una gran parte de su genoma con bacterias. Hay comunicación entre ambas, separadas solo por la membrana celular (17). Esto afianza la “hipótesis de los viejos amigos” en contraposición a la “hipótesis de la higiene”, la primera hipótesis plantea que lo mejor para el desarrollo del sistema inmune está constituido por la exposición temprana y continua a diversos microbios inofensivos que acompañaron a la evolución humana, estos son reconocidos por el sistema inmune y permiten que este se desarrolle adecuadamente reaccionando ante los diversos estímulos o noxas. Las mejoras sanitarias progresivas a partir del siglo XIX redujeron progresivamente los microbios propios de las personas de áreas urbanas; con los cuales ancestralmente desarrollamos simbiosis. Las variaciones en la microbiota de las personas en las ciudades con especial énfasis en los países desarrollados son debidas a la dieta, el uso y abuso de antibióticos y otros factores. El uso o abuso de la prescripción de antibióticos ha permitido la propagación de bacterias multi resistentes y el impacto sobre la microbiota permitiendo el desarrollo de bacterias con potencial pro inflamatorio. Los primeros años de vida, claves para el desarrollo del sistema inmunológico y la microbiota, son el periodo de mayor uso de antibióticos. (18)

Al alterarse el equilibrio de microorganismos con efecto predominante anti inflamatorio con un predominio de los que tienen un perfil pro inflamatorio se producen los efectos inmuno inflamatorios conocidos de la EII, por el predominio de especies reactivas al oxígeno. Durante la remisión de la enfermedad no se recupera totalmente el equilibrio de la microbiota, esto conduce a un nuevo brote de la enfermedad. (19)

En entender cada vez más estos mecanismos moleculares, inmunológicos y vinculados a la microbiota nos permitirá en el futuro plantear tratamientos cada vez enfocados en aspectos preventivos de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Referencias

- 1- Graham J. Britton, Eduardo J. Contijoch, et al. Microbiotas from Humans with Inflammatory Bowel Disease Alter the Balance of Gut Th17 and RORγt+ Regulatory T Cells and Exacerbate Colitis in Mice, *Immunity*. 2019; 50, 1: 212-224.
- 2- Lavelle, A., Sokol, H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17: 223–237.
- 3- Dirk Gevers, Subra Kugathasan, Dan Knights, Aleksandar D. Kostic, Rob Knight, Ramnik J. Xavier. A Microbiome Foundation for the Study of Crohn's Disease. *Cell Host & Microbe*, 2017; 21, 3, 8: 301-304.
- 4- Lloyd-Price, J., Arze, C., Ananthakrishnan, A.N. et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*. 2019; 569: 655–662.
- 5- Turpin W, Goethel A, Bedrani L, Croitoru K. Determinants of IBD Heritability: Genes, Bugs, and More. *Inflamm. Bowel Dis*. 2018;24:1133-48.
- 6- Badenas A, Verdu E. Mecanismos patogénicos del microbioma en la enfermedad inflamatoria intestinal: rol de la actividad proteolítica bacteriana. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(4):385-393.
- 7- Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez J, Saenz de Pipaon M, Sanz Y. Gut microbes and health. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. 2021, 44, 7: 519-535.
- 8- Leber A, Hontecillas R, Tubau-Juni N, et al. NLRX1 modulates immunometabolic mechanisms controlling the host-gut microbiota interactions during inflammatory bowel disease. *Front. Immunol*. 2018; 9, 363.
- 9- Macia L, Tan J, Vieira AT, Leach K, Stanley D, et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat. Commun*. 2015; 6:6734.
- 10- Scott N, Andrusaitė A, Andersen P, et al. Antibiotics induce sustained dysregulation of intestinal T cell immunity by perturbing macrophage homeostasis. *Sci. Transl. Med*. 2018; 10, ea04755.
- 11- Hsieh, S.-Y, Shih, T.-C, Yeh, C.-Y, Lin, C.-J, Chou Y.-Y. Comparative proteomic studies on the pathogenesis of human ulcerative colitis. *Proteomics*. 2006; 6: 5322-5331.
- 12- Theiss A.L., Idell R.D, Srinivasan S, Klapproth J.-M, Jones D.P, Merlin D. and Sitaraman. Prohibitin protects against oxidative stress in intestinal epithelial cells S.V. *The FASEB Journal*, 2007 ;21: 197-206.

- 13- Jackson DN, Panopoulos M, Neumann WL, et al. Mitochondrial dysfunction during loss of prohibitin 1 triggers Paneth cell defects and ileitis. *Gut*. 2020;69(11):1928-1938.
- 14- Liu, Ta-Chiang, et al. Paneth cell defects in Crohn's disease patients promote dysbiosis. *JCI insight*. 2016; vol. 1, no 8.
- 15- Khaloian S, Rath E, Hammoudi N, et al. Mitochondrial impairment drives intestinal stem cell transition into dysfunctional Paneth cells predicting Crohn's disease recurrence. *Gut*. 2020; **69**:1939-1951.
- 16- Mottawea W, Chiang C-K, et al. Altered intestinal microbiota-host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat. Commun*. 2016; 7, 13419.
- 17- Lin CC, Wang M. Microbial metabolites regulate host lipid metabolism through NR5A-Hedgehog signalling. *Nat Cell Biol*. 2017; 19, 550-557.
- 18- Sharland M. The use of antibacterials in children: A report of the Specialist Advisory Committee on Antimicrobial Resistance (SACAR) Paediatric Subgroup. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60 Suppl 1:15-26.
- 19- Braun, Tzipi, Di Segni, Ayelet, BenShoshan, et al. Individualized Dynamics in the Gut Microbiota Precede Crohn's Disease Flares. *The American Journal of Gastroenterology*. 2019; 114, 7: 1142-1151.