

Artículo de revisión

Interacción de la microbiota intestinal y el sistema inmune de las mucosas

Franca Puccio ^{a,b,c,*}, Francesca Castejon ^c

^a Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". ^b Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. ^c Escuela Luis Razetti Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

Recibido 5 de octubre de 2023; aceptado 5 de diciembre de 2023

Resumen: La microbiota intestinal influencia diversas respuestas inmunológicas a nivel de las mucosas, relacionadas con reacciones inmunológicas exacerbadas, disminuidas o bien con una falta de regulación inmune que pudiera vincularse con el desarrollo de diversas patologías. El sistema inmune de las mucosas juega un papel central en el mantenimiento de la homeostasis gastrointestinal. Los linfocitos intraepiteliales y de la lámina propia, el epitelio asociado al folículo, la zona de la corona y el folículo propiamente dicho, forman parte de la unidad anatómica funcional del GALT (tejido linfoide asociado al intestino). La secreción de IgA, que es el principal anticuerpo que establece mecanismos de exclusión inmunitaria, forma parte activa en el mantenimiento de la integridad de esta mucosa. En este trabajo se analizarán los principales componentes de la microbiota intestinal y su relación con los mecanismos inmunes que mantienen la tolerancia de las mucosas, y cómo las reacciones de alergia e intolerancia frente a los alimentos, son ocasionadas por la ruptura o falta de algún integrante de la barrera de las mucosas, o por el desbalance en la flora comensal, la inmadurez del sistema inmune, o por fallas en los mecanismos de regulación, y por la capacidad alergénica de los alimentos, que permiten que se generen anticuerpos IgE e IgG, que pueden inducir la activación de mecanismos inflamatorios con un gran potencial patogénico.

Palabras clave: microbiota, disbiosis, tolerancia inmunológica, inflamación, alergia, IgE.

Gut microbiota interaction and the mucous immune system

Abstract: Gut microbiota influences several immunological responses in the mucosal, related to exacerbated or decreased immunological reactions or a lack of immune regulation that could be related to the development of some pathologies. The mucosal immune system plays a central role in maintaining gastrointestinal homeostasis. Intraepithelial and lamina propria lymphocytes, and the epithelium associated with the follicle, the crown area, and the follicle itself, are part of the functional anatomical unit of the GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue). The secretion of IgA, the main antibody that establishes immune exclusion mechanisms, plays an active role in maintaining the integrity of this mucosa. The main topics that will be analyzed in this work include the components of the intestinal microbiota and their relationship with the immune mechanisms that keep mucosal tolerance and how allergy and intolerance reactions to foods are caused by their breakdown or lack of some members of the gut microbiota, of the mucosal barrier, or due to the imbalance in the commensal flora, the immaturity of the immune system and failures in the regulatory mechanisms, which would very commonly allow the generation of IgE and IgG antibodies, activating inflammatory mechanisms with substantial potential pathogenic.

Keywords: health, disease, gut microbiota, eubiosis, dysbiosis, nutrition

* Correspondencia:
E-mail: puccio.franca@gmail.com

Introducción

En la actualidad se ha propuesto que la microbiota intestinal (MI) es capaz de influenciar una variabilidad de respuestas inmunológicas a nivel de las mucosas, relacionadas con reacciones exacerbadas, disminuidas o bien con una falta de regulación inmune que pudiera

vincularse con el desarrollo de diversas patologías. Algunos autores proponen que la colonización de la MI se inicia después del nacimiento y tanto la velocidad de colonización como el tipo de microorganismos presentes en la microbiota tienen gran repercusión en el desarrollo del sistema inmune y en la predisposición a padecer ciertas enfermedades [1].

Esta microbiota contiene cerca de 10^{14} bacterias y más de 1000 especies bacterianas diferentes [2]. La densidad microbiana en las zonas proximal y media del intestino delgado es relativamente baja, pero aumenta en gran medida en la parte distal de éste (10^8 bacterias/mL) y en el colon (10^{12} - 10^{14} bacterias/g). El número de bacterias alcanza valores diez veces superiores al de las células del organismo, lo que indica que las bacterias se comportan como un «órgano» activo, cuyo metabolismo influye de forma decisiva en el mantenimiento de la homeostasis del individuo [3].

La MI actúa como un "órgano metabólico", realiza la descomposición de los complejos de carbohidratos indigeribles y las proteínas de la dieta, con la consiguiente generación de productos finales de la fermentación (ácidos grasos de cadena corta, etanol y gas) y también genera vitaminas, la absorción de iones y la conversión de compuestos polifenólicos a su forma activa [4]. La microbiota comensal contribuye con el efecto barrera de la mucosa. Se ha demostrado que la modulación de la MI usando suplementos dietéticos como un prebiótico (oligofructosa), aumenta la integridad de la barrera epitelial incrementando la expresión de proteínas de las uniones estrechas entre las células como son las zonulinas y claudinas (es decir, ZO-1 y ocludina), mediante el incremento de la secreción de la hormona intestinal de GLP-2 [5,6].

Una teoría derivada de la hipótesis de la higiene, postulada por Metchnikoff un siglo atrás, propone que los miembros individuales de la microbiota podrían influir en el equilibrio entre las respuestas proinflamatorias y reguladoras del huésped, y que alteraciones en la composición de la microbiota, un proceso que es conocido como disbiosis, podría poner en peligro las respuestas inmunológicas del hospedador y promover el desarrollo de diversos trastornos inflamatorios [1].

La función inmune reguladora de la MI consiste en la activación del sistema inmunológico mucoso y el mantenimiento de la homeostasis del epitelio intestinal. Estudios en animales libres de gérmenes han demostrado que el normal funcionamiento de las células epiteliales intestinales (CEI) y de las células inmunitarias subyacentes está inhibido en ausencia de la MI. La expresión en las CEI de receptores de reconocimiento de microbios, defensinas y péptidos antimicrobianos están reducidos en animales libres de gérmenes, adicionalmente estos animales poseen un desarrollo defectuoso de los tejidos linfoides asociados, y una baja producción de anticuerpos IgAs. Además, presentan también una reducción de las placas de Peyer y el número y dimensión de los ganglios linfáticos mesentéricos [7].

Diversos estudios han demostrado que la MI está dominada por dos divisiones bacterianas: las gramnegativas, filo Bacteroidetes y las grampositivas filo

Firmicutes, que unidas forman más o menos el 99% de las bacterias hasta ahora identificadas [8]. Los grupos de bacterias dominantes son *Clostridium coccoides* (*C. coccoides*), *C. leptum*, *Eubacterium rectale*, *Bacteroides*, *Prevotella*, especies de Bifidobacterias y *Atopobium*. Los filos Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia se encuentran con menos frecuencia, pero cumplen papeles importantes en el mantenimiento de la salud intestinal [9].

Se ha publicado un catálogo de más de 3 300 000 de genes procedentes de bacterias intestinales, recolectadas del intestino de individuos sanos. Esto se traduce en unas 20 000 funciones diferentes a cargo de todas las bacterias que viven en nuestro intestino. Con el proyecto MetaHIT (metagenómica del tracto intestinal humano), se ha descifrado la caracterización y variabilidad genética de las comunidades microbianas que viven en el tubo digestivo, estableciéndose lo que se ha denominado microbioma y metagenoma humano. El microbioma es el conjunto de microorganismos (bacterias, levaduras, etc.) que viven 'en y con' el ser humano de manera que sus genes y actividades biológicas contribuyen a la vida y constituyen lo que se llama el metagenoma humano [10].

Se ha propuesto que la colonización del intestino del recién nacido se adquiere inmediatamente durante el nacimiento y entre los factores que favorecen esta colonización se encuentra, el contacto con las bacterias vaginales de la madre. El ecosistema de la vagina materna se encuentra dominado por *Lactobacillus* sp., y *Prevotella* sp., al momento del nacimiento, y se ha demostrado la presencia de estas bacterias en la piel y mucosas de los bebés recién nacidos, después de los partos naturales. Lo que sugiere la transmisión vertical de la madre al recién nacido. En niños nacidos por cesárea se encuentran principalmente otras bacterias como algunas especies de *Staphylococcus* y *Corynebacterium* que se supone las adquirieron por el contacto intrahospitalario [3].

Las bacterias codifican cientos de genes que están ausentes en el genoma humano. Se propone que, junto con nuestra microbiota, formamos súper-organismos en donde la energía y los metabolitos pueden intercambiarse y mantener la homeostasis, por la acción del sistema inmunológico. Por lo tanto, un nuevo paradigma propone que el sistema inmunitario ha evolucionado para adaptarse a la colonización por comunidades de bacterias simbióticas de creciente complejidad, conservando la capacidad para luchar contra los agentes patógenos [1].

Microbiota. Activación de la respuesta inmune innata y adaptativa

Se ha propuesto que la microbiota promueve la respuesta inmune innata y adaptativa a nivel de las mucosas. Al referirnos a la inmunidad innata, recordemos que a

diferencia de la inmunidad adquirida esta, no genera memoria inmunológica y entre las principales células que la conforman están los macrófagos, neutrófilos, basófilos, células NK y factores del complemento y citocinas. Por el contrario, la inmunidad adaptativa se adquiere a lo largo del desarrollo del individuo y por el contacto con diversos antígenos, que originan en su mayoría respuestas de memoria inmunológica y producción de diversos tipos de anticuerpos. Entre las principales células de la inmunidad adaptativa se encuentran los linfocitos T en sus diversos linajes y los linfocitos B junto con las citocinas y anticuerpos producidos por las células plasmáticas frente a diferentes antígenos.

Las células epiteliales al expresar receptores de reconocimiento de patrones moleculares (PRR) en su superficie, representa uno de los componentes centrales del inicio de la respuesta inmune de la mucosa gastrointestinal. Ciertos antígenos presentes en patógenos, denominados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMs), estimulan a los receptores tipo Toll (TLRs) que actúan a su vez con una proteína adaptadora MyD88 para inducir mecanismos intracelulares que convergen en la vía del NFκB y las MAPK (map kinasas), para regular la expresión de genes que están involucrados en la fortificación de la mucosa, inducida por organismos comensales o en la inflamación inducida por microorganismos patógenos. Por ejemplo, la unión de los lipolisacáridos bacterianos (LPS) a la porción externa del receptor TLR4 induce al dominio TIR (dominio citoplasmático con homología al dominio citoplasmático de IL1-R) a unirse y activar a la proteína adaptadora MyD88. En un extremo, la proteína MyD88 presenta un dominio TIR a través del cual interacciona con el dominio TIR de TLR4, en el otro extremo posee un dominio que media las interacciones proteína-proteína conocido como dominio de muerte (DD). Este DD se encontró por primera vez en proteínas implicadas en la apoptosis. MyD88 a través de este DD interacciona con otro DD de la kinasa IRAK (kinasa asociada a IL1-R). Esta proteína inicia una cascada de activación de kinasas a través de las cuales dos kinasas IKKa e IKKb, se activan formando un dímero IKK, que fosforila una proteína de inhibición conocida como IκB. En condiciones basales IκB se une con NFκB en un complejo citosólico e inhibe su traslocación al núcleo. Tras la eliminación de IκB, NFκB entra en el núcleo y activa la transcripción de genes implicados en la respuesta inflamatoria a LPS como TNF-α, IL1β, IL6 [11].

Recientemente se ha identificado una segunda proteína adaptadora; conocida como TIRAP (proteína adaptadora con dominio TIR) la cual funciona como una proteína adaptadora para TLR4 (Receptor tipo toll 4) capaz de inducir la translocación de NFκB al núcleo por una vía independiente a la de MyD88.

La vía final del sistema molecular de la inmunidad innata es la activación de factores de transcripción fundamentalmente para la inducción de genes que regulen la síntesis molecular en el control de la infección, donde NFκB tiene como producto la síntesis de citoquinas proinflamatorias y moléculas afines.

La microbiota regula el sistema inmune intestinal modulando la expresión de los receptores de TLR y NOD/CARD a través de los PAMs. Diversos estudios han demostrado que las bacterias comensales y aquellas con función probiótica, pueden suprimir las señales inflamatorias, al inducir la expresión de componentes inhibidores de la activación de NFκB (IκB) [10]. Se ha demostrado que ratones (knockout) con supresión en genes de dos de los componentes inhibitorios del NFκB (IκB o Iκky), son susceptibles a colitis inducida por químicos o a desarrollar inflamación intestinal espontánea.

En los mamíferos, el desarrollo de los tejidos linfoides asociados (GALTs) se inicia antes de nacer por un programa genético. Sin embargo, la maduración del GALT y el reclutamiento de las células plasmáticas secretoras de IgA y la activación de linfocitos T a las mucosas, sólo se produce después del nacimiento y depende estrictamente de señales derivadas de la microbiota que pueden influenciar la comunicación entre las células epiteliales y las células dendríticas intestinales (CD), modulando la naturaleza y la intensidad de las respuestas de linfocitos intestinales B y T [11].

Algunos autores comparan la MI de los ratones B6 provenientes de *Jacksons Laboratory* y de *Taconic Farms*, donde encontraron un tipo específico de bacterias presentes en los últimos modelos de ratones. El aspecto de estas bacterias es el de unos largos y delgados filamentos con segmentaciones regulares. Por eso se les conoce por sus siglas en inglés: SFB (*Segmented Filamentous Bacteria*) aunque desde hace tiempo se ha propuesto un nuevo género para denominarlas: *Arthromitus*, que precisamente significa *filamento segmentado*, estas bacterias estimulan el crecimiento de las células Th17 [12].

Los Th17 son una clase de linfocitos recientemente descubierta y son llamados así porque secretan interleukina 17 (IL-17). Estos linfocitos están especializados en la protección de las superficies de las mucosas frente a la invasión por bacterias u hongos patógenos. Además, las células Th17 están involucradas en las enfermedades autoinmunes por su papel en los fenómenos inflamatorios. Las células Th17 son muy abundantes en el tejido intestinal, sobre todo en la llamada lámina propia, donde se acumulan sólo cuando hay presencia abundante de microbiota comensal [12]. Cuando se utilizan ratones sin microbiota intestinal (ratones GF por *Germ Free*) se observa que carecen de este tipo de células en sus intestinos. Si se permite la colonización intestinal

bacteriana en los ratones GF, se observa la aparición de dichas células al cabo de un tiempo determinado [12].

La comprensión de la composición y funcionamiento de la MI, ha permitido el desarrollo de los conceptos de prebióticos y probióticos. Los primeros son principalmente hidratos de carbono no digeribles (fibras dietéticas solubles) cuya fermentación en el colon estimula el crecimiento de microorganismos (bifidobacterias y lactobacilos) beneficiosos para la salud del huésped, mientras que los segundos son microorganismos inoocuos que pueden sobrevivir su pasaje por el tracto gastrointestinal donde ejercen actividades saludables.

Mecanismos de tolerancia oral

La tolerancia es un mecanismo activo que conlleva al sistema inmune a no reaccionar frente a un antígeno determinado, bien sea un alimento o un microorganismo comensal. Se denomina tolerancia central al proceso de selección y deleción de clones autorreactivos de linfocitos, que ocurre en el timo y en la médula ósea para los linfocitos B. La tolerancia periférica consiste en la falta de respuesta inmune celular y en menor grado humoral, ante antígenos que ingerimos en la dieta diaria y los que están presentes en los microorganismos comensales. Se basa en mecanismos que mantienen controladas las posibles respuestas autoinmunes en la periferia. Entre estos mecanismos se encuentran, la ignorancia del antígeno, la deleción clonal, la anergia y la supresión o regulación activa. Existen linfocitos autorreactivos que en condiciones normales ignoran al antígeno expresado en el tejido. Esto puede deberse a una baja expresión del antígeno o a la falta de células TH, o a la falta de moléculas coestimuladoras, lo que inhibe las respuestas TH1 y TH2 en la periferia [7].

La deleción clonal se desencadena generalmente por mecanismos de apoptosis o muerte celular programada, el cual puede ser producido por la interacción entre la célula/célula o por intermedio de citocinas como el TGF β . Por su parte la generación de anergia clonal se produce cuando las células anérgicas son capaces de reconocer al antígeno, pero no producen respuestas inmunes [13].

El proceso de inducción de las células T supresoras es uno de los mecanismos más importantes para el desarrollo de tolerancia en la mucosa. Las células T helper precursoras (Thp) pueden derivar en distintas poblaciones de células regulatorias mutuamente excluyentes, Th1, Th2, Th17 y células Treg según las citoquinas predominantes. La presencia de IL-12 promueve el desarrollo hacia la población Th1 a través de la producción de transductores de señales de activación denominado STAT-4, las células Th1 son caracterizadas por la expresión de T-bet y producen IFN- γ y TNF α . La IL-4 favorece la evolución a células Th2 vía STAT-6. Esta población está caracterizada por la expresión de GATA-3. Por último, el desarrollo de

células Th17 o Treg requieren de la presencia del factor de transformación celular β (TGF- β), pero la presencia de IL-6 favorece el desarrollo del fenotipo Th17 [14].

Las células Treg están caracterizadas (en ratones) por la expresión de Foxp3. Se han identificado al menos 2 subpoblaciones de las Treg con capacidades inmunosupresoras pero con diferentes marcadores de superficie, sitios y modos de generación: las células Treg naturales y las Treg inducibles. Las células Treg naturales se originan en el timo y constituyen un 5 % a 10 % de la población madura de células T CD4+. Expresan constitutivamente la cadena $\hat{\pm}$ del receptor de IL-2 (CD25), así como también otras moléculas de superficie asociadas con fenotipos de activación y memoria (CD62L, CTLA-4, GITR). Una característica de estas células es su alta expresión del factor de transcripción Foxp3, el cual juega un rol crítico en las funciones regulatorias y, a diferencia de los otros marcadores, su expresión es altamente restrictiva de células Treg CD4+ CD25+. Las células Treg inducibles se originan de las células T periféricas por estimulación de bajas dosis de antígeno o por estimulación de citoquinas inmunosupresoras. Existen al menos dos poblaciones de Treg inducibles definidas con base en su perfil de citoquinas: Tr1 las cuales secretan grandes cantidades de IL-10 y las Th3 caracterizadas por la secreción de TGF-b. Su mecanismo de acción, a diferencia de las Treg naturales, es llevado a cabo a través de las citoquinas IL-10 o TGF- β . También se han descrito en la literatura otros tipos celulares con capacidad inmunorreguladora como células CD8+ restringidas, Células T CD8+ CD28-, Células T CD8+ CD122+, células NK, células dendríticas, entre otras. No obstante, a la fecha, las Treg son las que revisten mayor importancia [15].

Otros factores a considerar en la inducción de tolerancia oral depende de: la naturaleza del antígeno, resultando muy favorable con antígenos proteicos, lo que refleja la base fisiológica del fenómeno; la dosis y frecuencia de incorporación del antígeno; la cinética de captación, ya que el tiempo de permanencia del antígeno relevante en contacto con el sistema inmune es clave en la inducción de tolerancia; la base genética y edad del huésped, ya que existe distinta susceptibilidad dependiendo de la edad y de la madurez del sistema inmune [16]. Esto se correlaciona con el hecho de que las alergias alimentarias se dan en mayor medida en niños en la primera infancia y el microambiente intestinal que en condiciones fisiológicas es particularmente rico en citoquinas anti-inflamatorias como IL-10 y TGF- β esenciales para la diferenciación a células regulatorias y la producción de IgA [15].

A nivel del intestino delgado proximal, los antígenos son principalmente provenientes de la dieta y está presente la vitamina A, que se metaboliza en ácido retinoico. En esta porción los microorganismos comensales inducen la

expresión de IL-1 β por macrófagos intestinales, induciendo la expresión de GM-CSF e IL22 por los linfocitos ILC3; quienes, junto con la IL10 y el ácido retinoico, promueven a las células dendríticas y macrófagos que induzcan la expansión de linfocitos T reguladores, los cuales mantienen el estado de tolerancia a los antígenos de la dieta y la MI.

Hemos visto como la superficie del tejido epitelial intestinal es constantemente bombardeada por miles de bacterias y de proteínas alimentarias. A pesar de esta constante exposición a antígenos alimentarios, no todos los individuos desarrollan alergia a alimentos. Esto es debido, entre otros factores, al desarrollo de tolerancia oral a las proteínas de la dieta. La tolerancia oral, descrita por Chase en 1946, se refiere al estado de inhibición activa de la respuesta inmune a un antígeno por medio de la exposición previa a antígeno por vía oral [17]. La hipersensibilidad o alergia a los alimentos es una reacción adversa inmunológica que supone una respuesta anómala frente a la ingestión de los alimentos [16].

Alergia a alimentos por disbiosis intestinal y falta de regulación inmune

1. Mecanismos inmunes en la alergia a alimentos: Desde la antigua china, el emperador Shen Nung describió una forma de reacción adversa a alimentos. No obstante, no es hasta 1906 que Clements Von Pirquet definió alergia, como un estado de "hiperreactividad alterada" en el cual la presencia de una sustancia determinada producía una reacción anormal en el sujeto que sufría este tipo de enfermedad. De esta forma se describen 4 tipos principales de hipersensibilidades. Las tipo I, II y III mediadas por anticuerpos y la tipo IV mediada por células. Actualmente, se anexa un V tipo de hipersensibilidad que incluye una combinación de cualquiera de las anteriores [17].

El Comité de la Organización Mundial y Europea de Alergia, plantea que las reacciones adversas relacionadas con la ingesta de un alimento se clasifican en: mediadas por mecanismos inmunes como la alergia a alimentos y la enfermedad celiaca y no mediadas por mecanismos inmunes (intolerancia a alimentos). Estas reacciones van a depender de la naturaleza del individuo y del alimento. Las reacciones no mediadas por el sistema inmune incluyen aquellas reacciones causadas por mecanismos metabólicos, farmacológicos, tóxicos o de mecanismo indefinido [16].

Entre las reacciones a los alimentos, en las que existe un componente inmune, pueden ser mediadas: por IgE como, las reacciones anafilácticas, producción de IgE frente a alimentos en el síndrome de alergia oral y gastrointestinal; no mediadas por IgE como la enfermedad celiaca, enterocolitis y proctocolitis inducidas por alimentos; mediada por células como en casos de dermatitis de contacto inducida por alimentos; y una cuarta clasificación,

en donde pueden existir mecanismos mixtos: mediados y no mediados por la IgE, como en el caso de las esofagitis, gastritis y gastroenterocolitis eosinofílica [16].

Esta clasificación actual permite sugerir que en muchas patologías en donde existe un compromiso gastrointestinal, debe determinarse si existen mecanismos de alergia a alimentos que puedan ser mediados o no mediados por IgE, y que puedan inducir síntomas en el tracto gastrointestinal y exacerbar la patología después del consumo de ciertos alimentos. Es por esto que sería recomendable determinar los niveles de IgE, así como otros anticuerpos como la IgG y la IgM específicos para diversos alimentos de consumo, además, determinar respuestas celulares específicas a estos mismos alimentos mediante pruebas especiales como las pruebas de parche, y sugerir con base a las respuestas observadas, dietas de eliminación de los alimentos positivos y evaluar la sintomatología de estos pacientes. Posteriormente, realizar pruebas de provocación con los alimentos para determinar el tipo de reacción que inducen y los tratamientos a seguir.

2. Ruptura de la tolerancia oral como agente causal de la alergia alimentaria: Cuando se modifica o se rompe la barrera de las mucosas, bien sea cuando se altera la estructura, se modifica la composición del moco, de péptidos antimicrobianos, de factores trébol, así como la estructura de los folículos, y la MI, se ve favorecida el desarrollo de respuestas inmunes activas frente a sustancias provenientes de los alimentos, además de que se favorece el desbalance y la pérdida de la homeostasis intestinal; que puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad (en individuos genéticamente susceptibles), inmediatas, como las enfermedades alérgicas; así como, otro tipo de hipersensibilidad que conlleve a la inducción de autoinmunidad. Se piensa que la alergia a los alimentos se produce cuando existe pérdida de la tolerancia oral, o bien fallan los mecanismos reguladores o se produce ruptura de algún componente de la barrera de las mucosas [15].

El incremento en la permeabilidad de la barrera intestinal es un factor que se ha evidenciado al determinar el radio de lactulosa/manitol en la orina de niños alérgicos al compararlos con niños sanos [18,19].

Se ha propuesto que el intestino inflamado o el actualmente llamado síndrome de intestino agujereado, en el que se da la extrusión o falta de células epiteliales, no se absorben correctamente los nutrientes, dando lugar a fatiga e inflamación, y en su lugar se aumenta la permeabilidad a moléculas grandes normalmente no absorbidas de alimentos, lo que induce una sensibilización a las proteínas con formación de anticuerpos IgE y/o IgG, y en este último caso, formación de inmunocomplejos que pueden actuar principalmente en la mucosa gastrointestinal, ocasionando alergia a alimentos y en otras mucosas como los pulmones (asma) o en articulaciones (artritis) [19]. En un modelo *in*

vitro de células epiteliales de la mucosa intestinal de pacientes con alergia alimentaria, el alimento induce la expresión de células IgE positivas, la expresión de triptasas y la alteración de las proteínas de las uniones intracelulares estrechas [20].

La barrera gastrointestinal está expuesta a un grupo heterogéneo de proteínas cuya composición varía en parte con la edad. Los lactantes que reciben fundamentalmente la leche materna, por los primeros seis meses de vida, suelen enfrentarse a un número limitado de antígenos alimentarios, que junto con los beneficios aportados por la leche materna disminuyen la cantidad de posibles antígenos alimentarios que pueden inducir sensibilización en niños genéticamente susceptibles y por ende enfermedades alérgicas [20,21].

No obstante, como se ha evidenciado que la sensibilización puede ocurrir *in útero*, por los alimentos que consume la madre [21], y se ha demostrado también que las proteínas alergénicas están disponibles en la leche materna, después que la madre las consume [22]. Es conveniente que en aquellos niños que presenten sintomatología, que sugiera una reacción alérgica frente a los alimentos que probablemente ellos no hayan consumido directamente, sino que los recibieron vía lactancia materna, reciban leche materna después de que la madre elimine de su dieta algunos alimentos como la leche, huevos, cítricos, nueces, maní y mariscos, que son los alimentos más sensibilizantes. En su defecto, las madres deben suplementar y recibir todos los nutrientes necesarios cuando se encuentren en periodo de lactación [22].

A diferencia de los infantes alimentados con lactancia artificial que poseen una inmadurez de su sistema gastrointestinal, reciben desde etapas tempranas, una cantidad de alimentos potencialmente alergénicos en las leches maternizadas a base de proteínas de leche de vaca, así como en los casos en que se utilizan leches vegetales a base de proteínas de soja que pueden inducir enfermedades alérgicas. Las proteínas procesadas comercialmente y utilizadas como ingredientes en varios alimentos contienen caseína, suero de leche bovina (alfa-lactoalbúmina y beta-lactoglobulina), gelatina y proteína de soja (obtenida de sus semillas), además del gluten procedente de la harina de trigo, maíz y avena [23].

3. Papel de la microbiota en las reacciones alérgicas: Se ha demostrado que la microbiota juega un papel muy importante en la integridad de la mucosa. Un estudio pionero demostró que al colonizar el tracto gastrointestinal en ratas con *Candida albicans* y ovoalbúmina (OVA) se logró un sobrecrecimiento de la levadura, y un aumento en los niveles de IgE específicos para el antígeno, además de un aumento en la permeabilidad a la OVA en comparación con los controles. Posteriormente esta investigación explicó en humanos el papel del uso de probióticos y

prebióticos para garantizar la homeostasis intestinal y evitar el desarrollo de alergia a alimentos [24].

Las células T reguladoras (Treg) junto a la MI juegan un papel central en controlar la inflamación alérgica. Westerholm-Ormio M, *et al.*, al examinar los toll-like receptors (TLR)-2 y-4 en la mucosa duodenal de pacientes con alergia a alimentos, reportaron que la densidad de Foxp3 y las células que expresaban TLR4 que se relacionaba con los linfocitos intraepiteliales TCR $\gamma\delta$ estaba incrementada en los pacientes con alergia alimentaria no tratada, lo que sugiere un posible papel de la inmunidad innata y la microbiota en la alergia alimentaria [25].

Se ha propuesto una conexión entre la disbiosis microbiana y el asma bronquial. En estudios clínicos se ha evidenciado que los individuos asmáticos adultos presentan una mayor concentración de bacterias que inducen la secreción de histamina en el intestino que sujetos sanos, lo que indica que estos microbios intestinales pueden afectar y promover las manifestaciones de asma alérgica [26].

Los cambios en la composición del MI inmediatamente después del nacimiento, tienen un impacto sobre el desarrollo de enfermedades alérgicas en etapas posteriores de la vida [27,28]. Individuos con niveles elevados de butirato y propionato fecal, en las primeras etapas de la vida presentaron un riesgo en menor grado de desarrollar asma y atopia [29].

Por otra parte, se ha demostrado que la disbiosis ocasionada por el uso de antimicrobianos es suficiente para aumentar los síntomas alérgicos, elevar la inflamación intestinal, así como alterar las uniones estrechas de la mucosa intestinal de ratones sensibilizados [30].

Conclusiones

Son diversas las evidencias que demuestran el papel de la microbiota en mantener la tolerancia inmunológica de la mucosa gastrointestinal. De esta forma diversos mecanismos que permitan regular la respuesta inmune y evitar la ruptura de la permeabilidad celular, así como la disbiosis serían beneficiosos para mejorar la calidad de vida de los pacientes con diferentes patologías de origen inflamatorio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Financiamiento

El autor declara no haber recibido financiamiento para realizar esta revisión.

Referencias

1. Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nat Rev Immunol.* 2010; 10: 735-44. DOI:10.1038/nri2850
2. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005; 308:1635-8. DOI:10.1126/science.1110591
3. Dominguez-Bello MG, Blaser MJ, Ley RE, Knight R. Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. *Gastroenterology.* 2011; 140:1713-9. DOI:10.1053/j.gastro.2011.02.011
4. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc.* 2003; 62:67-72. DOI:10.1079/PNS2002207
5. Falony G, Vlachou A, Verbrugghe K, De Vuyst L. Cross-feeding between *Bifidobacterium longum* BB536 and acetate-converting, butyrate-producing colon bacteria during growth on oligofructose. *Appl Environ Microbiol.* 2006; 72:7835-41. DOI:10.1128/AEM.01296-06
6. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14: 491-502. DOI:10.1038/nrgastro.2017.75
7. Cash HL, Whitham CV, Behrendt CL, Hooper LV. Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science.* 2006; 313:1126-30. DOI:10.1126/science.1127119
8. Fava F, Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: ¿friend of foe? *World J Gastroenterol.* 2011; 17:557-66. DOI:10.3748/wjg.v17.i5.557
9. Zoetendal EG, Vaughan EE, de Vos WM. A microbial world within us. *Mol Microbiol.* 2006; 59:1639-50. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05056.x>
10. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature.* 2007; 449:804-10. DOI:10.1038/nature06244
11. Sharma R, Young C, Neu J. Molecular modulation of intestinal epithelial barrier: contribution of microbiota. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010:305879. DOI:10.1155/2010/305879
12. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell.* 2009; 139:485-98. DOI:10.1016/j.cell.2009.09.033
13. Suzuki K, Kawamoto S, Maruya M, Fagarasan S. GALT: organization and dynamics leading to IgA synthesis. *Adv Immunol.* 2010; 107:153-85. DOI:10.1016/B978-0-12-381300-8.00006-X
14. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J. *Immunology.* 5th ed. New York: Freeman; 2003.
15. Blaschitz C, Raffatellu M. Th17 cytokines and the gut mucosal barrier. *J Clin Immunol.* 2010; 30:196-203. DOI:10.1007/s10875-010-9368-7
16. Porporatto Carina, Bianco ID, Ismael, Correa SG. La modulación del sistema inmune de mucosas con polisacáridos Bases para una atractiva alternativa en terapia Act Bioquím Clín Latinoam. 2007; 41: 203-11. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53541203>
17. Wang J, Sampson HA. Food Allergy. *J Clin Invest.* 2011; 121:827-35. DOI:10.1172/JCI45434
18. NIAID-Sponsored Expert Panel. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-sponsored Expert 2009. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126:S1-58. DOI: DOI:10.1016/j.jaci.2010.10.007
19. Ventura MT, Polimeno L, Amoroso AC, Gatti F, Annoscia E, Marinaro M, et al. Intestinal permeability in patients with adverse reactions to food. *Dig Liver Dis.* 2006; 38:732-6. DOI:10.1016/j.dld.2006.06.012
20. Pizzuti D, Senzolo M, Buda A, Chiarelli S, Giacomelli L, Mazzon E, et al. In vitro model for IgE mediated food allergy. *Scand J Gastroenterol.* 2011; 46:177-87. DOI:10.3109/00365521.2010.525716
21. MacGinnitie A. In utero anaphylaxis. *Med Hypotheses.* 2011; 76:70-2. DOI:10.1016/j.mehy.2010.08.033
22. DesRoches A, Infante-Rivard C, Paradis L, Paradis J, Haddad E. Peanut allergy: ¿is maternal transmission of antigens during pregnancy and breastfeeding a risk factor? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010; 20:289-94. PMID: 20815306
23. Satterlee LD. Proteins for use in foods. *Food Technology* 1981; 35:53.
24. Yamaguchi N, Sugita R, Miki A, Takemura N, Kawabata J, Watanabe J, et al. Gastrointestinal *Candida* colonisation promotes sensitisation against food antigens by affecting the mucosal barrier in mice. *Gut.* 2006; 55:954-60. DOI:10.1136/gut.2005.084954
25. Westerholm-Ormio M, Vaarala O, Tiittanen M, Savilahti E. Infiltration of Foxp3- and Toll-like receptor-4-positive cells in the intestines of children with food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50:367-76. DOI:10.1097/MPG.0b013e3181cd2636
26. Barcik W, Pugin B, Westermann P, Perez NR, Ferstl R, Wawrzyniak M, et al. Histamine-secreting microbes are increased in the gut of adult asthma patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138:1491-4.e7. DOI:10.1016/j.jaci.2016.05.049

27. Zimmermann P, Messina N, Mohn WW, Finlay BB, Curtis N. Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143:467-85. DOI:[10.1016/j.jaci.2018.09.025](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.025)
28. McCauley KE, Rackaityte E, LaMere B, Fadrosch DW, Fujimura KE, Panzer AR, et al. Heritable vaginal bacteria influence immune tolerance and relate to early-life markers of allergic sensitization in infancy. *Cell Rep Med.* 2022; 3:100713. DOI:[10.1016/j.xcrm.2022.100713](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100713)
29. Roduit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, Westermann P, Rhyner C, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy.* 2019; 74:799-809. DOI:[10.1111/all.13660](https://doi.org/10.1111/all.13660)
30. Zhang Q, Cheng L, Wang J, Hao M, Che H. Antibiotic-induced gut microbiota dysbiosis damages the intestinal barrier, increasing food allergy in adult mice. *Nutrients.* 2021; 13:3315. DOI:[10.3390/nu13103315](https://doi.org/10.3390/nu13103315)