

Inmunomodulación y Microbiota en la Patogénesis de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

The Role of Immunomodulation and Microbiota in Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis

Diana Ortiz-Princz

Laboratorio de Microbiología Molecular, Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit. Ministerio para el Poder Popular de la Salud, Universidad Central de Venezuela. Venezuela.

Cátedra de Inmunología, Escuela José María Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Venezuela.

Correo electrónico: dprincz@gmail.com

Resumen

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), que incluye la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, es un problema de salud cada vez mayor a nivel mundial, con un incremento notable en su aparición y cantidad de casos en Latinoamérica. Esta enfermedad tiene su acervo en la combinación de factores genéticos y del entorno, lo que provoca una inflamación crónica descontrolada y un mal funcionamiento del sistema inmune en el intestino, aumentando así las probabilidades de desarrollar cáncer colorrectal. La disbiosis, caracterizada por una reducción de la diversidad microbiana y un desequilibrio en la composición de bacterias, arqueas, virus y hongos, es un sello distintivo de la EII. Estas alteraciones microbianas no solo influyen en el perfil metabólico de los pacientes, sino que también modulan la respuesta inmunitaria intestinal. Las investigaciones actuales destacan cómo la microbiota interactúa con el sistema inmunológico, tanto a nivel local como sistémico, además, la conexión entre la microbiota y el sistema nervioso periférico, a través de nociceptores y la sustancia P, revela

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), which includes Crohn's disease and ulcerative colitis, is a growing global health problem, with a notable increase in incidence and number of cases in Latin America. This disease is rooted in a combination of genetic and environmental factors, which cause uncontrolled chronic inflammation and a malfunctioning immune system in the gut, thus increasing the likelihood of developing colorectal cancer. Dysbiosis, characterized by a reduction in microbial diversity and an imbalance in the composition of bacteria, archaea, viruses, and fungi, is a hallmark of IBD. These microbial alterations not only influence the metabolic profile of patients but also modulate the intestinal immune response. Current research highlights how the microbiota interacts with the immune system, both locally and systemically. Furthermore, the connection between the microbiota and the peripheral nervous system, through nociceptors and substance P, reveals another layer of complexity in disease susceptibility and progression. Modulating the gut microbiota

otro ápice de complejidad en la susceptibilidad y progresión de la enfermedad. La modulación de la microbiota intestinal y la regulación de la respuesta inmunitaria representan enfoques prometedores para el manejo y tratamiento de esta compleja enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, Enfermedad de Crohn's, colitis ulcerosa, respuesta inmune, disbiosis, microbiota inflamación.

and regulating the immune response represent promising approaches for the management and treatment of this complex disease.

Keywords: bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, immune response, dysbiosis, microbiota inflammation.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), es una condición crónica y recurrente que afecta a 68 millones de personas a nivel mundial, cuyas manifestaciones principales son la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU). Tradicionalmente se ha descrito que los países en desarrollo, así como los recién industrializados están en fases iniciales definidas como: fase de emergencia y aceleración de la incidencia en el número de casos, en contraste con los países occidentales donde la enfermedad es más común y su prevalencia se ha estabilizado en el tiempo⁽¹⁾. A pesar de que históricamente la EII se consideraba menos común en poblaciones latinoamericanas, en las últimas décadas varios países de esta región han reportado un notable incremento en su incidencia y prevalencia, marcando un cambio en su distribución geográfica⁽²⁾. Como es bien sabido, la EC y la CU, comparten síntomas gastrointestinales (diarrea, heces con moco o sangre y dolor abdominal) y extraintestinales (artritis, úlceras orales, lesiones cutáneas y problemas oculares) aunque difieren en localización y características histopatológicas. En su espectro de complicaciones pueden desarrollarse estenosis, abscesos, fístulas y cáncer asociado a colitis⁽³⁾.

El diagnóstico de la enfermedad es complejo y abarca la identificación de hallazgos, detección de biomarcadores, estudios endoscópicos, radiológicos e histológicos. Adquiriendo la endoscopia un valor fundamental no solo en el diagnóstico de la condición, sino en el diagnóstico diferencial entre CU y EC, así como en el manejo y seguimiento de la actividad de la enfermedad y la respuesta a tratamiento. Cabe destacar que, a pesar de la existencia de los tratamientos, la mortalidad en la población afectada por esta patología es 1,5 veces mayor comparada con la población general⁽¹⁾. La EII es de etiología compleja y multifactorial donde confluyen factores genéticos (predisposición genética donde cientos de genes están involucrados en la susceptibilidad) y ambientales que son necesarios para desencadenar la condición inflamatoria crónica aberrante y la disregulación de la respuesta inmunológica de la mucosa intestinal⁽³⁾. Siendo esta inflamación crónica un factor de riesgo para el aumento de la incidencia de cáncer colorectal, la cual es significativamente más elevada en pacientes con EII que en pacientes sin la enfermedad^(4,5). La inflamación crónica induce la síntesis de citocinas pro inflamatorias y especies reactivas de oxígeno, favoreciendo un microambiente oncogénico que promueve la transformación de células cancerosas⁽⁶⁾. Por otro lado, suficientes evidencias muestran que la composición de la microbiota intestinal también se altera en presencia de EII y durante la carcinogénesis⁽⁷⁾. Se sabe que tanto microorganismos patógenos como los benéficos interactúan de diversas maneras en el sistema intestinal humano y estas interacciones dependiendo de su composición y abundancia, pueden alterar las funciones fisiológicas y conducir a manifestaciones patológicas⁽⁸⁾. Los mecanismos inmunológicos; inflamatorios y de regulación, desempeñan un papel fundamental y la comprensión de las interacciones entre el sistema inmunológico y los microorganismos son

esenciales para el entendimiento de la enfermedad y el establecimiento de nuevos abordajes. De forma que la microbiota tiene un papel fundamental en la homeostasis intestinal y patrones disbióticos están involucrados en el establecimiento de condiciones patológicas como la EII, por lo que esta revisión pretende puntualizar algunos aspectos más relevantes, relacionados con la importancia de la inmunomodulación inducida por la microbiota en la EII.

Respuesta inmunitaria en la mucosa intestinal: Generalidades

La microbiota intestinal contribuye de forma crítica en la maduración y funcionalidad del sistema inmunológico, manifestándose tanto a nivel local (mucosa intestinal) como a nivel sistémico. El tejido linfoide localizado en la submucosa intestinal (GALT), está organizado en estructuras anatómicas y funcionales esenciales para cumplir funciones de defensa, regulación y tolerancia. Comprende las Placas de Peyer (PP); los folículos linfoides aislados (FLI), que se encuentran a lo largo del intestino; ganglios linfáticos mesentéricos (GLM); y las células inmunitarias difusas. Las PP y los FLI están conectados a los GLM a través de vasos linfáticos, que son los sitios de reconocimiento de antígenos. Los sitios efectores de la respuesta inmunológica en el intestino son el epitelio de la mucosa y la lámina propia subyacente (LP). En el epitelio intestinal se encuentran intercaladas células epiteliales especializadas (Células M) que cumplen funciones transportadoras de antígenos, mediante la endocitosis o fagocitosis de sustancias químicas y partículas del lumen intestinal que son llevadas través de vesículas unidas a la membrana hasta las células presentadoras de antígenos, en un proceso denominado transcitosis y así dar inicio a la respuesta inmunitaria de la mucosa⁽⁹⁻¹³⁾. En la LP se encuentran numerosas células del sistema inmunitario como linfocitos T, células plasmáticas, mastocitos, células dendríticas y macrófagos. Las células epiteliales están recubiertas de un glicocalix de mucinas y otras glicoproteínas que pueden interactuar y atrapar bacterias en el moco. Además, las células de Paneth, localizadas en el fondo de las criptas intestinales, secretan péptidos antimicrobianos, como defensinas⁽¹⁴⁾. Las células epiteliales también actúan como sensores microbianos secretando factores como IL-8, MCP-1, RANTES, TNF α e IL-6 en respuesta a la entrada de bacterias patógenas. Esto permite el reclutamiento de neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos fagocíticos y linfocitos T, lo que ayuda a generar una respuesta inmunitaria protectora⁽¹⁵⁾. Aunque muchas de estas células están presentes en el intestino normal, bajo condiciones fisiológicas están condicionadas a un estado no inflamatorio debido a factores en el microambiente local y mecanismos de regulación y tolerancia, los cuales son fundamentales para evitar respuestas inflamatorias cuando no es necesario. Este equilibrio es principalmente mantenido por: **Células:** Linfocitos T reguladores (LTreg), que suprimen la respuesta inmunológica, células dendríticas que “educan” al sistema inmune para la tolerancia, las células epiteliales intestinales que funcionan como barrera y moduladores, linfocitos B que sintetizan IgA secretora para neutralizar antígenos y evitar la inflamación, y **Moléculas y factores solubles:** Citoquinas como IL-10 y TGF- β (ambas inmunosupresoras) y el ácido retinoico. Los receptores de reconocimiento patrón TLR/NLR de las células epiteliales y las inmunitarias son clave para reconocer los patrones asociados a patógeno (PRRs) de la microbiota e inducir una respuesta de tolerancia. Además, péptidos antimicrobianos y metabolitos de la microbiota (como los AGCC), contribuyen de forma sustancial a la homeostasis. Todo esto basado en mecanismos de exclusión antigénica (barrera física e IgA), la inactivación de linfocitos T (anergia) y la supresión activa mediada por LTreg. Los componentes de la inmunidad innata y adaptativa en la mucosa, median la respuesta inmunitaria frente a patógenos, así como la regulación y tolerancia de la microbiota intestinal y antígenos alimentarios comunes trabajando de manera sinérgica para mantener la salud intestinal^(16,17) (figura 1).

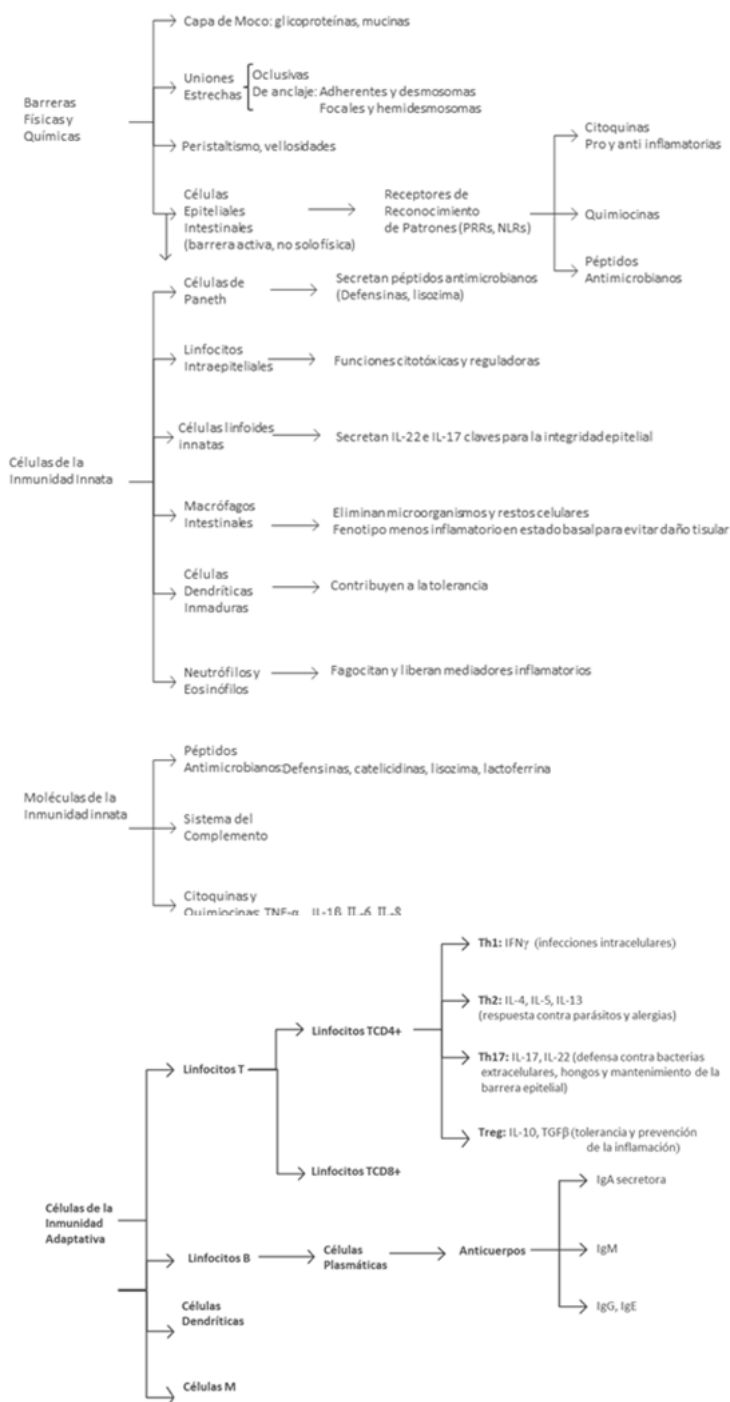


Figura 1. Componentes de la inmunidad innata y adaptativa en la mucosa intestinal.

Microbiota intestinal en la EII: Disbiosis e inmunomodulación

Se ha descrito que la microbiota intestinal humana contiene aproximadamente 10^3 especies diferentes de microorganismos, variando su composición y densidad a lo largo del tracto gastrointestinal, aumentando progresivamente desde 10^1 microorganismos/g en el esófago, 10^2 microorganismos/g en el estómago, 10^8 microorganismos/g en el intestino delgado pudiendo llegar

hasta 10^{12} - 10^{14} microorganismos/g en el intestino grueso. El microbioma contribuye a la nutrición y el metabolismo del organismo hospedador, así como también influye en la actividad del sistema inmunológico intestinal⁽¹⁸⁾.

La composición de la microbiota intestinal primaria se ve afectada por elementos como la alimentación, la higiene y la administración de fármacos, estando las *Enterobacteriaceae* y *Bifidobacteriaceae* entre sus componentes predominantes⁽¹⁹⁾. Estas bacterias iniciales son clave: secretan factores que modulan la inmunidad intestinal, lo que les permite prevalecer sobre microorganismos dañinos. Esta interacción bidireccional da forma a una microbiota intestinal única para cada individuo, cuya estructura es dinámica y se transforma a lo largo de la vida bajo la influencia de factores como la dieta, el estrés, la actividad física, la edad, entre otros⁽²⁰⁾. La microbiota intestinal contribuye a la función del intestino de múltiples formas, a saber

:

- Protección contra la colonización por patógenos.
- Aporte a la función de barrera del epitelio intestinal.
- Absorción, producción y metabolismo de nutrientes.
- Regulación, educación del sistema inmunológico.

Los avances en estudios de secuenciación de genomas y estudios del microbioma humano han permitido conocer la variedad de la microbiota intestinal humana y estudiar su composición en diversas condiciones. Se sabe que existe una gran variación interpersonal en la composición de especies de la microbiota intestinal humana. Sin embargo, al analizar el meta genoma de la microbiota intestinal humana, se observa una composición central de genes que es comparable entre individuos. De manera que se plantea que podría haber un número limitado de enterotipos, caracterizados por el predominio de unas familias particulares de microorganismos. El impacto de la microbiota en el hospedador, donde cohabita, es crucial y puede manifestarse de diversas maneras, influenciando de forma marcada en el metabolismo y está claro que puede jugar un papel importante en el desarrollo de diversas enfermedades metabólicas como la obesidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. Además, la microbiota ejerce efectos sobre los sistemas vascular y nervioso, y es fundamental para el correcto desarrollo y funcionamiento del intestino. Los estudios de análisis multiómicos integrados permiten definir patrones específicos de enfermedades y aunque aún existen algunas controversias en la causalidad vs. consecuencia de la relación microbiota-enfermedad en la EII, se han destacado evidencias que sugieren un papel causal de la disbiosis en el inicio y progresión de la enfermedad⁽²¹⁾. Definiéndose perfiles comunes que caracterizan y distinguen la EII. De manera que patrones de bacterias, hongos y virus, han mostrado una gran relevancia en la patogénesis de la EII (tabla 1).

Tabla 1. Comparación de componentes de la microbiota intestinal en pacientes con EII vs. individuos sanos.

Característica	Pacientes con EII	Individuos sanos
Composición bacteriana	Disbiosis: Disminución de Firmicutes y Bacteroidetes benéficos, aumento de Proteobacterias patógenas	Homeostasis: Mayor abundancia de Firmicutes y Bacteroidetes benéficos
Diversidad alfa	Reducida	Mayor
Diversidad beta	Reducida	Mayor
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> y <i>Roseburia intestinalis</i>	Abundancia disminuida	Abundancia aumentada
<i>E. coli</i> adherente-invasiva	Sobrecrecimiento	Menor presencia
AGCC	Niveles disminuidos	Niveles aumentados
Virus: Caudovirales (<i>Siphoviridae</i> y <i>Myoviridae</i>)	Elevado	Menor
Virus: <i>Quimbyviridae</i>	Disminuido	Mayor abundancia
Virus: <i>Hepeviridae</i> (específicamente en EC)	Mayor abundancia	Menor abundancia
Virus: <i>Virgaviridae</i> (específicamente en EC)	Reducido	Mayor abundancia
Virus: <i>Orthoepadnaviridae</i> (específicamente en CU)	Transcritos abundantes	Menor cantidad de transcritos
Hongos: <i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i> y <i>Clavispora lusitanae</i>	Aumento	Menor abundancia
Hongos: <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Disminución	Mayor abundancia
Hongos: <i>Didymellaceae</i> , <i>Saccharomycetales</i> , <i>Malassezia</i> , <i>Wickerhamomyces</i> , <i>Cutaneotrichosporon</i> , <i>Saccharomyces</i> , <i>Clavispora</i> , <i>Alternaria</i> y <i>Candida</i> (principalmente en CU)	Aumentados	Disminuidos

La base de la patogénesis de la EII recae sobre una respuesta inmunitaria desregulada y la microbiota intestinal disbiótica contribuye de manera notable en la patogénesis de la EII, reportándose una disminución de ciertos subtipos de células linfoides en presencia de una de una microbiota limitada, lo cual exacerba la respuesta inflamatoria y el daño celular, mediados principalmente por las respuestas de linfocitos T cooperadores, Th1 y Th17, particularmente implicados en EC y CU respectivamente⁽²²⁾.

Microbioma bacteriano

La beta-diversidad (diferencia en los tipos de microbios entre múltiples muestras) y la alfa-diversidad (diferencia dentro de un ecosistema o una muestra) están reducidas en la microbiota de pacientes con EII en comparación con individuos sanos, siendo la reducción de la alfa-diversidad una característica consistente tanto de EC como en CU, y más pronunciada en EC⁽²³⁾. De manera general, estas alteraciones incluyen disminución de los Firmicutes y Bacteroidetes beneficiosos, junto con un aumento de las Proteobacterias patógenas. Estudios recientes han confirmado esta

tendencia, evidenciando que, específicamente, la abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii* y *Roseburia intestinalis*, ambas conocidas por sus propiedades antiinflamatorias, están marcadamente reducidas en pacientes con EII, mientras que se observa el sobrecrecimiento de *Escherichia coli* adherente-invasiva, y otros miembros del filo Proteobacteria, correlacionándose con la gravedad de la enfermedad y los niveles de inflamación⁽²⁴⁾. Este deterioro taxonómico en la microbiota intestinal, trae como consecuencia cambios en el perfil metabolómico de los pacientes con EII que se traducen en modificaciones funcionales que también juegan un papel importante en el desarrollo de la patología. Dentro de dichas modificaciones destacan: niveles más altos de ácidos orgánicos y aminoácidos como triptófano, glutamina, arginina, 5-hidroxitriptófano e histidina y disminución de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC)⁽²⁵⁾. Evidencias recientes han mostrado que una mezcla de cepas bacterianas productoras de AGCC atenúa la CU en modelos de ratones con CU inducida, al propiciar la polarización de macrófagos M2 e inhibir la activación de la vía JAK/STAT3/FOXO3, la cual es una importante ruta de señalización celular que regula diversos procesos biológicos como proliferación, diferenciación, apoptosis y respuesta inmunológica⁽²⁶⁾. Sin embargo, aún falta por esclarecer detalles sobre las rutas de estos metabolitos en la EII. Otros estudios han confirmado una relación causal entre la disbiosis de la microbiota intestinal y la aparición de subtipos de EC y CU estableciéndose distinciones etiológicas entre los diferentes subtipos de EC y CU⁽²⁷⁾. Se ha identificado a *Hungatella*, *Acidaminococcaceae* y otros 13 taxones microbianos como factores protectores para diversos subtipos de EC y CU, mientras que *Terrisporobacter*, *Anaerostipes* y otros 21 taxones microbianos se asocian con un mayor riesgo de diferentes subtipos de EC y CU. Además, se ha evidenciado que otros géneros o familias son significativos y tienen efectos independientes, confirmando una relación causal entre la disbiosis de la microbiota intestinal y la aparición de subtipos de EC y CU⁽²⁷⁾. También se ha reportado que *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella aerogenes* potencian la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 β e IL-18 por parte de las células dendríticas y los macrófagos lo que promueve la diferenciación de linfocitos Th1 y Th17, potenciando la inflamación. Por su parte, *Ruminococcus gnavus* puede producir polisacáridos que estimulan la secreción de TNF, citocina proinflamatoria que juega un papel central en la patogénesis de la EII⁽²⁸⁾. Por su parte, *Akkermansia muciniphila*, desempeña un papel protector estimulando las células dendríticas para que produzcan ácido retinoico, el cual potencia la función de barrera mediada por IL-22, ayudando a mitigar la CU⁽²⁹⁾.

Como es bien sabido, la capa de moco intestinal y las mucinas juegan un papel central en el mantenimiento de la homeostasis intestinal. Evidencias recientes muestran que la reducción de moco observada en la CU se asocia con una reducción tanto del número como del tamaño de las células caliciformes. Además, la reducción de la glicosilación de la proteína mucina 2 (MUC2) amplifica la respuesta inflamatoria a *Escherichia coli* adherente-invasiva, impulsada por la señalización de NF-kB⁽³⁰⁾. Estudios han demostrado que la deficiencia de la proteína MUC2 correlaciona de forma positiva con características específicas de la microbiota que afectan la gravedad de la colitis⁽³¹⁾. Observándose que la administración de *Lactobacillus reuteri* promueve la mitigación de los síntomas de colitis, a través de la síntesis de ácido indol-3-acético (IAA), un derivado del triptófano, y del engrosamiento de la capa de moco colónico, en modelos murinos⁽²⁷⁾. Evidencias recientes sugieren que la disminución de la prevalencia de *Adlercreutzia* (con propiedades antiinflamatorias), junto con el aumento de la abundancia de *Colidextribacter* (con un papel en el estrés oxidativo celular), están relacionados con la alteración de la permeabilidad intestinal. De manera que la microbiota y sus metabolitos influyen en la permeabilidad intestinal^(29,32-33).

Las células linfoides innatas (CLI) son linfocitos circulantes y residentes que desempeñan un importante papel en la regulación de la homeostasis tisular y la respuesta inmunitaria inflamatoria, respondiendo a señales ambientales para su modulación⁽³⁴⁾. Existen diferentes subtipos de CLI: a) CLI1 expresadas principalmente en el tracto gastrointestinal superior, se ha demostrado en modelos murinos que pueden contribuir a la patogénesis de la EII alterando la función de la barrera intestinal, promoviendo la inflamación crónica e impulsando la fibrosis tisular, b) CLI2 contribuyen en la homeostasis y se han vinculado a funciones tanto reparadoras como patogénicas en la EII. Sin embargo, la evidencia actual es limitada y se requiere mayor investigación para definir con más precisión sus mecanismos reguladores, y c) CLI3 se encuentran predominantemente en el íleon y el colon, producen IL-17 e IL-22 y expresan receptores para IL-1 e IL-23⁽³⁵⁾. Su papel en la EII genera controversias por ser multifacéticas cumpliendo funciones protectoras de barrera así como contribuyendo a la inflamación crónica. Se ha reportado que un desequilibrio en la actividad de las ILC3 se asocia con una menor integridad de la barrera intestinal y una mayor susceptibilidad a la inflamación. Por otro lado, subtipos específicos de ILC3, como NKp44+, han mostrado tener un efecto protector contra la EC y la CU. Está claro que actúan como sensores del estrés ambiental (dieta, actividad física, microbiota, estrés) y pueden cambiar su función de protectora a proinflamatoria⁽³⁶⁾.

El papel de la microbiota en la determinación de la susceptibilidad a la EII, también involucra interacciones con el sistema nervioso periférico (SNP). Por ejemplo, un estudio reciente analizó el papel de los nociceptores TRPV1+ en la regulación de la composición de la microbiota intestinal a través de la sustancia P, que limita la inflamación y promueve la protección del tejido intestinal, restaurando la homeostasis intestinal. En particular, en ausencia de nociceptores TRPV1+, las comunidades bacterianas Gram-positivas sensibles a la vancomicina condujeron a una mayor susceptibilidad a la CU inducida en ratones. Además, la monocolonización de un grupo de bacterias Gram-positivas *Clostridium spp.* en ratones libres de gérmenes con nocicepción alterada, fue capaz de exacerbar la inflamación intestinal. La alteración de la nocicepción resultó en la disminución de los niveles de sustancia P, y la administración terapéutica de sustancia P promovió efectos protectores del tejido ejercidos por los nociceptores TRPV1+ de una manera dependiente de la microbiota⁽³⁷⁾.

Viroma

Con respecto al viroma intestinal, virus del orden *Caudovirales* como *Siphoviridae* y *Myoviridae*, están significativamente elevados en pacientes con EII, mientras que *Quimbyviridae* están disminuidos. Trabajos han evidenciado patrones específicos y diferenciales entre pacientes con EC y CU, por ejemplo; pacientes con EC muestran una mayor prevalencia de la familia *Hepeviridae* y una reducción en miembros de la familia *Virgaviridae*; en contraste con los pacientes con CU quienes muestran abundantes transcritos codificados por *Orthoepadnaviridae*⁽³⁷⁾. Las alteraciones en el viroma contribuyen también de forma importante en la patogénesis de la EII a través de: a) la perturbación de la integridad de la mucosa intestinal; b) la estimulación de la respuesta inmunitaria al afectar la bacteria hospedadora; c) la liberación de componentes bacterianos posterior a la lisis o la transcitosis; y d) la inducción de una respuesta IFN tipo-I en las células inmunitarias, lo que puede agravar el proceso inflamatorio del intestino y aumentar la severidad de la enfermedad⁽³⁸⁾. Modelos experimentales murinos han mostrado que los niveles de expresión de E-cadherina, β -catenina y ocludinas se elevan en ratones que recibieron trasplante de viroma fecal de donante sano y disminuyeron en ratones que recibieron trasplante de viroma fecal de donante con EI,

traduciéndose en aumento de permeabilidad y aumento de significativo de citocinas inflamatorias como $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, $\text{IFN-}\gamma$ e IL-1 β ^(29,38).

Micobioma

La disbiosis fúngica también representa un factor importante en la patogénesis de la EII, caracterizada por una reducción de la diversidad y aumento de especies de hongos patógenos, lo que contribuye a la inflamación intestinal, a través de la interacción con el sistema inmunológico y la alteración de la barrera intestinal. En particular, se ha descrito aumento de las especies *Candida albicans*, *Candida tropicalis* y *Clavispora lusitaniae*, mientras que disminuyen especies como *Saccharomyces cerevisiae*. En el caso particular de CU, los marcadores fúngicos más relevantes reportados son: *Didymellaceae*, *Saccharomycetales*, *Malassezia*, *Wickerhamomyces*, *Cutaneotrichosporon*, *Saccharomyces*, *Clavispora*, *Alternaria* y *Candida*⁽⁴⁰⁾. La alteración de la integridad epitelial y la ruptura de uniones estrechas en las células epiteliales características en los procesos de inflamación, contribuyen al aumento de la permeabilidad dando paso a hongos y bacterias activando la respuesta inmunológica a través de los TLRs y la vía de las caspasas (CARD9) lo que contribuye al agravamiento de la inflamación 29. Los mecanismos a través de los cuales los hongos promueven la respuesta proinflamatoria en la EII dependen de los linfocitos T CD4+, que son estimulados para producir $\text{IFN-}\gamma$, IL-17A y $\text{TNF-}\alpha$ ⁽⁴¹⁾.

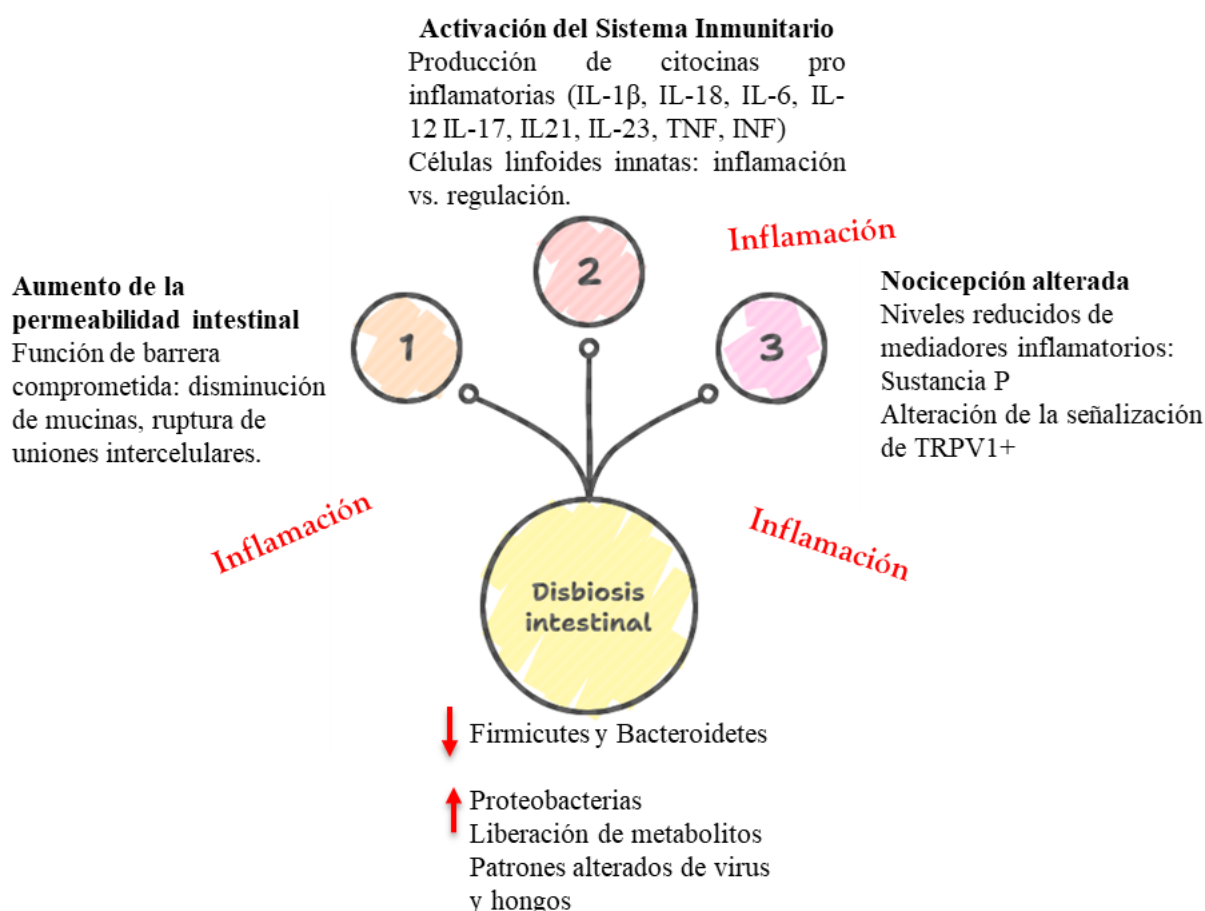


Figura 2. Impacto de la disbiosis intestinal en la EII.

Por otra parte, se ha reportado que la presencia de la levadura comensal *Candida tropicalis* (quien participa en la modulación del metabolismo de la vitamina B3), mejora la producción de IL-17A e IL-22 por parte de las ILC3, fortaleciendo la barrera intestinal y aliviando la enfermedad en modelos murinos de colitis^(35,41). En la figura 2 se muestra una representación esquemática simplificada del impacto de la disbiosis en la EII.

Papel de las vesículas extracelulares en la EII

Las vesículas extracelulares (VEs) son nanovesículas liberadas por todas las células, incluyendo las del hospedador y los microorganismos de la microbiota (bacterias, hongos y virus). Actúan como mensajeros intercelulares, transportando una carga diversa de biomoléculas (proteínas, lípidos, ácidos nucleicos, metabolitos) que pueden influir en la función de las células receptoras a distancia. Su importancia en la EII radica principalmente en: a) la comunicación intercelular y la regulación inmunológica, donde están implicadas VEs derivadas de las células del hospedador como células epiteliales intestinales y las células inmunitarias (macrófagos, células dendríticas, linfocitos), como VEs derivadas de la microbiota (MVEs) las cuales contienen componentes microbianos como LPS, peptidoglicano, ADN, ARN y metabolitos. Estas MVEs pueden interactuar directamente con las células inmunes del hospedador y las células epiteliales intestinales, activando PRRs y desencadenando respuestas inmunológicas. En la EII, una disbiosis puede llevar a la producción de MVEs con un perfil proinflamatorio, b) modulación de la barrera intestinal: las VEs pueden influir en la integridad de la barrera epitelial intestinal. Se ha observado que ciertas VEs pueden fortalecer o debilitar las uniones estrechas entre las células epiteliales, lo que directamente afecta la permeabilidad intestinal. En la EII, donde la barrera está comprometida, las VEs podrían ser un factor clave en su disfunción y en la translocación de antígenos microbianos que exacerban la inflamación, c) valor diagnóstico: la composición de las VEs en fluidos biológicos (como heces o sangre) podría reflejar el estado de la enfermedad, la composición de la microbiota y la respuesta al tratamiento. Esto las convierte en potenciales biomarcadores no invasivos para el diagnóstico, la monitorización de la actividad de la enfermedad y la predicción de la respuesta terapéutica en pacientes con EII, d) potencial terapéutico dada su capacidad para transportar moléculas bioactivas y su naturaleza de mensajeros, las VEs están siendo exploradas como vehículos para la entrega de fármacos o como terapias directas. Las VEs derivadas de bacterias probióticas o de células madre mesenquimales han mostrado resultados prometedores en modelos preclínicos de EII al reducir la inflamación y promover la reparación tisular^(29,43).

Conclusiones

La EII es una enfermedad compleja de etiología multifactorial impulsada por una interacción desregulada entre la microbiota intestinal y el sistema inmunológico que desencadena una inflamación crónica aberrante, donde factores genéticos y el exposoma también confluyen. Comprender los mecanismos implicados en estas interacciones y construir el conocimiento aportado alrededor de las diversas investigaciones en el marco del aporte de las ciencias ómicas, es fundamental para un mejor y efectivo abordaje, seguimiento del paciente así como de la prevención de la enfermedad. Propiciando el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a restaurar la homeostasis intestinal y controlar la inflamación crónica con un enfoque más individualizado.

Referencias

1. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:56–66.
2. Garay-Romero AI, Flores-Figueroa E, Aldana-Ledesma A, Zúñiga-Ramos AS, Ramírez-Aguilar AD, García-Méndez O. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal en Latinoamérica: un panorama general. *Rev Gastroenterol Mex*. 2023;88(1):69–75.
3. Parra-Izquierdo V, Gil-Parada FL, Juliao-Baños F, Pavez-Ovalle C, Otero-Regino W, Frías-Ordoñez JS, et al. Consenso de endoscopia en enfermedad inflamatoria intestinal de la Organización Panamericana de Crohn y Colitis (PANCCO) y la Sociedad Interamericana de endoscopia (SIED). *Rev Gastroenterol Peru*. 2024;44(2):179-215.
4. Fanizza J, Bencardino S, Allocca M, Furfaro F, Zilli A, Parigi TL, et al. Inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Cancers (Basel)*. 2024;16(17):2934.
5. Faggiani I, D'Amico F, Furfaro F, Zilli A, Parigi TL, Cicerone C, et al. Small bowel cancer in Crohn's disease. *Cancers (Basel)*. 2024;16(16):2901.
6. Koustas E, Trifylli EM, Sarantis P, Papadopoulos N, Aloizos G, Tsagarakis A, et al. Implication of gut microbiome in immunotherapy for colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2022;14(9):1665-1674.
7. Chattopadhyay I, Dhar R, Pethusamy K, Seethy A, Srivastava T, Sah R, et al. Exploring the role of gut microbiome in colon cancer. *Appl Biochem Biotechnol*. 2021;193(6):1780-1799.
8. Verstockt S, Hannes L, Jans DS, Deman S, Souche E, van der Werf I, et al. MIP4IBD: An Easy and Rapid Genotyping-by-Sequencing Assay for the Inflammatory Bowel Diseases Risk Loci. *Inflamm Bowel Dis*. 2025;31(3):786-799.
9. Watanabe T, Kitani A, Strober W. NOD2 regulation of Toll-like receptor responses and the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*. 2005;54:1515-1518.
10. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:91-99.
11. Salim SY, Söderholm JD. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:362-381.
12. Choy MC, Visvanathan K, De Cruz P. An overview of the innate and adaptive immune system in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:2-13.
13. Van der Sluis M, De Koning BA, De Bruijn AC, Velcich A, Meijerink AN, Van Goudoever JB, et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology*. 2006;131:117-129.
14. Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, Bry L, Hooper LV. Paneth cells directly sense gut microbiota and maintain intestinal homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(27):16450-16459.
15. Ayres JS, Schneider D. The role of the gut microbiota in shaping the immune system. *Curr Biol*. 2012;22(18):R799-R801.
16. Urusawa Y, Obata Y, Hase K, Ladell L, Sumatra Y, Seddon A, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2015;504(7480):444-448.

17. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune cell differentiation and function. *Nature*. 2016;535(7610):75-84.
18. Zhang M, Li X, Zhang Q, Yang J, Liu G. Roles of macrophages on ulcerative colitis and colitis-associated colorectal cancer. *Front Immunol*. 2023;14:1103617.
19. Sabo CM, Dumitrascu DL. Microbiota and the irritable bowel syndrome. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2022;67(4):377-384.
20. Romano K, Shah AN, Schumacher A, Zasowski C, Zhang T, Bradley-Ridout G, et al. The gut microbiome in children with mood, anxiety, and neurodevelopmental disorders: An umbrella review. *Gut Microbiome (Camb)*. 2023;4:e18.
21. Ding Y, Deng A, Yu H, Zhang H, Qi T, He J. Integrative multi-omics analysis of Crohn's disease and metabolic syndrome: Unveiling the underlying molecular mechanisms of comorbidity. *Comput Biol Med*. 2025;184:109365.
22. Ahrend H, Buchholtz A, Stope MB. Microbiome and Mucosal Immunity in the Intestinal Tract. *In Vivo*. 2025;39(1):17-24.
23. Abdel-Rahman LIH, Morgan XC. Searching for a Consensus Among Inflammatory Bowel Disease Studies: A Systematic Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29:125-139.
24. Amos CGA, Sergaki C, Logan A, et al. Exploring How Microbiome Signatures Change across Inflammatory Bowel Disease Conditions and Disease Locations. *Sci Rep*. 2021;11:18699.
25. Ning L, Zhou YL, Sun H, Zhang Y, Shen C, Wang Z, et al. Microbiome and Metabolome Features in Inflammatory Bowel Disease via Multi-Omics Integration Analyses across Cohorts. *Nat Commun*. 2023;14:7135.
26. Zhao H, Zhou Y, Xu J, Zhang Y, Wang H, Zhao C, et al. Short-Chain Fatty Acid-Producing Bacterial Strains Attenuate Experimental Ulcerative Colitis by Promoting M2 Macrophage Polarization via JAK/STAT3/FOXO3 Axis Inactivation. *J Transl Med*. 2024;22:369.
27. Li F, Yu C, Zhao Q, Wang Z, Wang Z, Chang Y, et al. Exploring the intestinal ecosystem: from gut microbiota to associations with subtypes of inflammatory bowel disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;13:1304858.
28. Dong D, Su T, Chen W, Wang D, Xue Y, Lu Q, et al. Clostridioides Difficile Aggravates Dextran Sulfate Solution (DSS)-Induced Colitis by Shaping the Gut Microbiota and Promoting Neutrophil Recruitment. *Gut Microbes*. 2023;15:2192478.
29. Calvez V, Puca P, Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Bartocci B, Murgiano M, et al. Novel Insights into the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *Biomedicines*. 2025;13(2):305.
30. Wei J, Chen C, Feng J, Zhou S, Feng X, Yang Z, et al. Muc2 Mucin O-Glycosylation Interacts with Enteropathogenic Escherichia Coli to Influence the Development of Ulcerative Colitis Based on the NF- κ B Signaling Pathway. *J Transl Med*. 2023;21:793.
31. Leon-Coria A, Kumar M, Workentine M, Moreau F, Surette M, Chadee K. Muc2 Mucin and Nonmucin Microbiota Confer Distinct Innate Host Defense in Disease Susceptibility and Colonic Injury. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;11:77-98.
32. Leibovitz H, Lee SH, Xue M, Raygoza Garay JA, Hernandez-Rocha C, Madsen KL, Meddings JB, et al. Altered Gut Microbiome Composition and Function Are Associated with Gut

- Barrier Dysfunction in Healthy Relatives of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2022;163:1364–1376.e10.
33. Ahrend H, Buchholtz A, Stope MB. Microbiome and Mucosal Immunity in the Intestinal Tract. *In Vivo*. 2025;39(1):17-24.
34. Bennstein SB, Uhrberg M. Circulating Innate Lymphoid Cells (cILCs): Unconventional Lymphocytes with Hidden Talents. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;154:523–536.
35. Srivastava RK, Sapra L, Bhardwaj A, Mishra PK, Verma B, Baig Z, et al. Unravelling the Immunobiology of Innate Lymphoid Cells (ILCs): Implications in Health and Disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2023;74:56-75.
36. Yao X, Ma K, Zhu Y, Cao S. Innate Lymphoid Cells in Inflammatory Bowel Disease. *Cells*. 2025;14(11):825.
37. Zhang W, Lyu M, Bessman NJ, Xie Z, Arifuzzaman M, Yano H, et al. Gut-Innervating Nociceptors Regulate the Intestinal Microbiota to Promote Tissue Protection. *Cell*. 2022;185:4170–4189.e20.
38. Tian X, Li S, Wang C, Zhang Y, Feng X, Yan Q, et al. Gut Virome-Wide Association Analysis Identifies Cross-Population Viral Signatures for Inflammatory Bowel Disease. *Microbiome*. 2024;12:130.
39. Bernardi F, Ungaro F, D'Amico F, Zilli A, Parigi TL, et al. The Role of Viruses in the Pathogenesis of Immune-Mediated Gastro-Intestinal Diseases. *Int J Mol Sci*. 2024;25:8301.
40. Scanu M, Toto F, Petito V, Masi L, Fidaleo M, Puca P, et al. An Integrative Multi-Omic Analysis Defines Gut Microbiota, Mycobiota, and Metabolic Fingerprints in Ulcerative Colitis Patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1366192.
41. Yu M, Ding H, Gong S, Luo Y, Lin H, Mu Y, et al. Fungal Dysbiosis Facilitates Inflammatory Bowel Disease by Enhancing CD4⁺ T Cell Glutaminolysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1140757.
42. Liu H, Huang R, Shen B, Huang C, Zhou Q, Xu J, et al. Live *Akkermansia muciniphila* boosts dendritic cell retinoic acid synthesis to modulate IL-22 activity and mitigate colitis in mice. *Microbiome*. 2024;12:275.
43. Chen J, Tian C, Xiong X, Yang Y, Zhang J. Extracellular vesicles: new horizons in neurodegeneration. *EBioMedicine*. 2025;113:105605.