

Homeostasis intestinal: colaboración del sistema inmune con la microbiota

Ruiz-Briseño Mariana del Rocio, Sánchez-Reyes Karina, Alvarez-Zavala Monserrat, González-Hernández Luz Alicia, Ramos-Solano Moisés, Andrade-Villanueva Jaime F.

Autor para correspondencia

Moisés Ramos-Solano. Instituto de Inmunodeficiencias y VIH, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Hospital 278, Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco
Contacto al correo electrónico: biolog.moises@gmail.com

Palabras clave: GALT, homeostasis, intestino, microbiota, sistema inmune.

Keywords: GALT, gut, homeostasis, immune system, microbiota.



Homeostasis intestinal: colaboración del sistema inmune con la microbiota

Ruiz-Briseño Mariana del Rocío^{a,b}, Sánchez-Reyes Karina^a, Alvarez-Zavala Monserrat^a, González-Hernández Luz Alicia^a, Ramos-Solano Moisés^a, Andrade-Villanueva Jaime F^a.

Resumen

Los tejidos asociados a mucosas poseen una inmunidad muy particular ya que constantemente se encuentran en contacto con microorganismos y antígenos derivados de la dieta, por los cuales se inicia una respuesta inmune; sin embargo, esta respuesta es controlada por el sistema inmune en conjunto con el epitelio intestinal, logrando así la tolerancia inmunológica. Para establecer la homeostasis intestinal, también se requiere de la participación de la microbiota, la cual ayuda a mantener la integridad de epitelio intestinal y una adecuada respuesta inmune intestinal en contra de algún patógeno.

Palabras clave: *GALT, homeostasis, intestino, microbiota, sistema inmune.*

Intestinal homeostasis: immune system and microbiota collaboration

Abstract

The mucosal tissue possesses a very particular immunity, since it is constantly in contact with microorganisms and antigens derived from diet, by which is initiated an immune response; however, this response is controlled by the immune system altogether with the gut epithelium, thus achieving immunological tolerance. To establish the intestinal homeostasis the microbiota participation it's also required, which helps to maintain the gut epithelium integrity and an adequate intestinal immune response against pathogens.

Key words: *GALT, gut, homeostasis, immune system, microbiota.*

a. Instituto de Inmunodeficiencias y VIH, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

b. Doctorado en Ciencias en Biología Molecular en Medicina (DCBMM), Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

Autor para correspondencia

Moisés Ramos-Solano. Instituto de Inmunodeficiencias y VIH, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Hospital 278, Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco
Contacto al correo electrónico: biolog.moises@gmail.com

Introducción

Las mucosas se encuentran constantemente expuestas a diversos antígenos, algunos de estos derivados de la dieta, de la microbiota y a múltiples agentes patógenos bacterianos, virales, micóticos, entre otros¹. Se sabe que la mayoría de los linfocitos del sistema inmune están concentrados en los tejidos asociados a mucosas, los cuales, junto con las células del epitelio intestinal, se encargan de la defensa en contra de antígenos por diferentes mecanismos. La inmunidad de mucosas es muy característica, ya que además de desencadenar la respuesta inmunológica también la suprime, con el fin de establecer una tolerancia inmunológica mediante interacciones con las células epiteliales y la microbiota^{1,2}.

El tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) puede dividirse en sitios inductores formados por folículos o agregados linfoides y los efectores son la lámina propia y el lumen. El MALT se clasifica de acuerdo con el órgano donde se encuentra: intestino (GALT), nasofaringe (NALT), bronquios (BALT), conjuntiva (CALT), piel (SALT), vulvo-vaginal (VALT), y existen otros menos caracterizados; el tejido linfoide asociado a mucosas más estudiado es el GALT^{3,4}.

El intestino alberga la mayoría de las células linfoides (cerca del 80%) del cuerpo humano y produce la mayor cantidad de anticuerpos que cualquier otro órgano. Como se mencionó anteriormente, para la adecuada defensa de la mucosa intestinal se requiere, además de las células del sistema inmune, la barrera epitelial que se renueva de manera continua dando lugar a cuatro linajes celulares diferentes que migran a diferentes sitios. Los enterocitos, células Goblet migran a la punta de las criptas intestinales, mientras que las células de Paneth se alojan en la base⁵. Se detallan a continuación, los elementos más importantes que participan en la homeostasis intestinal.

Epitelio intestinal

Uno de los principales componentes de la barrera epitelial intestinal son los enterocitos, estas células se encargan de la absorción de nutrientes y la secreción de electrolitos mediante mecanismos de secreción trans y paracelulares, los cuales son controlados finamente por bombas en la membrana, canales de iones y uniones estrechas para ajustar la permeabilidad intestinal⁶. Las uniones estrechas entre los polos apicales de los enterocitos están formadas por diversas proteínas transmembranales (claudinas, ocludinas y moléculas asociadas a las uniones) que se conectan con el citoesqueleto para dejar pasar solo a moléculas menores de 500 Daltones; la permeabilidad de estas uniones entre los enterocitos difiere a lo largo del intestino, siendo más permeables en el intestino grueso. Además, también son susceptibles al ambiente inmunológico, siendo más débiles a altos niveles del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 13 (IL-13) o a bajos niveles de IL-10⁶.

El lumen intestinal se encuentra protegido de la deshidratación y de los daños mecánicos por una capa de moco. Esta capa de moco impide el paso de diversos patógenos, pero a su vez, es permeable a moléculas de bajo

peso molecular para permitir la absorción de nutrientes. El moco se compone principalmente por glucoproteínas de alto peso molecular llamadas mucinas, las cuales son secretadas por las células Goblet; además, contiene agua, iones, IgA y péptidos antimicrobianos. La secreción de mucina puede ser por dos vías: secreción basal, la cual es mediante gránulos secretorios, dependientes del movimiento del citoesqueleto y la secreción regulada la cual es en respuesta a un estímulo externo que, a través de mensajeros secundarios (Ca²⁺, cAMP y diacilglicerol) activan la proteína cinasa C para estimular la secreción de mucina. Así también, las células Goblet en presencia de citocinas del perfil Th2 como IL-4 e IL-13, producen el factor trébol intestinal (ITF) el cual interactúa con la mucina para aumentar la viscosidad del moco^{7,8}.

La fuente primordial de péptidos antimicrobianos en el intestino son las células de Paneth, las cuales se encuentran en el intestino delgado. La producción de estos péptidos antimicrobianos se lleva a cabo en el ribosoma y su secreción es dependiente de estímulos externos como agonistas colinérgicos, bacterias y sus productos como lipopolisacárido y el ácido lipoteicoico; sin embargo, no responden a antígenos fúngicos o parasitarios. Las células de Paneth sintetizan diversos péptidos antimicrobianos como defensinas, lisozima C, fosfolipasas, lectinas tipo C y ribonucleasas relacionadas a la defensa del hospedero; siendo las α -defensinas las más abundantes en el intestino⁹.

Tejido linfoide asociado a intestino (GALT)

Como se mencionó anteriormente, el GALT puede dividirse en sitios inductores u organizados en donde se genera la respuesta inmune, y los sitios efectores o difusos⁴.

El GALT inductor está formado por agregados linfáticos que se encuentran de manera organizado, estos agregados son las placas de Peyer y los nódulos linfáticos mesentéricos (MLN)⁵.

Las placas de Peyer son agregados linfoides que se encuentran en la submucosa, contienen grandes regiones de linfocitos B y zonas de linfocitos T, donde se encuentran diversas poblaciones de estas células que pueden migrar a los sitios efectores, un área subepitelial donde se encuentran las células presentadoras de antígeno (APC) y sobre estas una capa de células epiteliales asociadas al folículo y células de micropliegue (M)⁴.

De manera más detallada, el centro germinal del folículo está formado por células B *naïve* conectado a células dendríticas (DC) foliculares, estas DC son diferentes a las DC que presentan antígenos a los linfocitos T; cada folículo está rodeado de zonas parafooliculares ricas en células T donde se encuentra una alta concentración de vénulas endoteliales altas que permiten la migración y recirculación linfoide. Una característica de las placas de Peyer es que el antígeno se capta del lumen por medio del epitelio intestinal; además, es el sitio inductivo de IgA más importante^{5,10}. En las placas de Peyer, la mayoría de las células B se encuentran activadas, expresando deaminasa de citidina inducida por activación (AID), esta enzima es necesaria para recombinación del cambio de la clase (CSR) y la hipermutación somática (SHM), el cual

cambia la producción de IgM a IgA diferenciando las células B a células plasmáticas, para que posteriormente migren a la lámina propia¹⁰.

Las células epiteliales asociadas al folículo son distintas de las que comprenden el epitelio intestinal, ya que tienen menor cantidad de enzimas, son menos pronunciadas sus vellosidades y carecen del receptor epitelial polimérico IgA. Las células M son enterocitos con bordes de cepillo poco desarrollados y una ligera capa superior de glucocálix, que se especializan en el transporte de microorganismos, además de macro y micronutrientes del lumen intestinal a la región subepitelial para proporcionar el acceso de los antígenos a las células inmunes^{2,5,11}.

Los nódulos linfáticos mesentéricos tienen un desarrollo diferente a las placas de Peyer y a otros nódulos linfáticos; Para que haya una acumulación de linfocitos en los MLN se requieren de moléculas de adhesión necesarias para la migración de estas células entre tejidos periféricos y mucosas, específicamente de L-selectina y $\alpha 4\beta 7$ integrina; por ello, se considera que los MLN son el cruce entre las vías de recirculación periférica y mucosa⁵.

Los sitios efectores o difusos son tejidos linfoides asociados a mucosas menos organizados, los cuales se encuentran asociados al epitelio intestinal y la lámina propia que contiene células mononucleares y linfocitos intraepiteliales⁵.

La lámina propia es una capa de tejido conectivo que se encuentra entre el epitelio y la capa muscular de la mucosa; está constituida por un infiltrado de células mieloides y linfoides, principalmente por linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, DC, neutrófilos y otros granulocitos, así como mastocitos. Cerca del 40% de las células mononucleares de la lámina propia del intestino son células plasmáticas productoras de IgA y del 15 al 45% son células B⁵.

Los macrófagos y las DC captan los antígenos del lumen a través del epitelio para posteriormente presentarlos a las células T CD4+; además, los macrófagos producen citocinas antiinflamatorias como IL-10, teniendo así un papel muy importante en la regulación de la tolerancia y el desarrollo de linfocitos T reguladores (Treg)⁵.

Los linfocitos T que se encuentran en la lámina propia son principalmente CD4+ y la mayoría expresan el receptor de células T compuesto por cadenas α y β ; cerca del 10% de estas células son CD25+ y la mayoría son de memoria ya que expresan CD45RO. Los linfocitos T CD4+ en el intestino tienen un papel clave en la regulación inmune local, estas células producen una gran cantidad de citocinas como interferón γ (IFN- γ), IL-4 e IL-10; así también, los linfocitos T CD8+ residentes de la lámina propia tienen una alta actividad citolítica y a su vez, se encuentran las subpoblaciones de células Treg que mantienen la tolerancia inmunológica a los diversos antígenos. Además de las potentes acciones efectoras de las diferentes poblaciones de linfocitos T, promueven junto con las DC y las células epiteliales por medio de la producción de citocinas como TGF- β , IL-6 e IL-10, esta última producida por las DC, la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas productoras de IgA^{5,10}.

Alternativamente, los linfocitos B pueden activarse y diferenciarse en ausencia de linfocitos T, a través de la

interacción con las DCs por los receptores tipo Toll (TLRs). Esto sucede principalmente en folículos linfoides aislados donde, las células dendríticas intestinales (ϕ -DC) activadas por la microbiota expresan el factor de necrosis tumoral (TNF- α), óxido nítrico sintasa (iNOS), el factor activador de linfocitos B de la familia de TNF (BAFF) y el ligando inductor de proliferación (APRIL); estos factores actúan como potenciadores del cambio de IgM a IgA. Posteriormente estas células se diferencian en células plasmáticas productoras de IgA en la lámina propia¹⁰.

Las células plasmáticas residentes de la lámina propia secretan IgA dimérica, la cual transita a través del epitelio intestinal para defender al hospedero de la microbiota patógena; esta protección puede ser limitando la asociación de las bacterias al epitelio intestinal y previniendo la penetración de los microorganismos al tejido. La producción local controlada de IgA crea un bucle de retroalimentación simple donde las DC y las células epiteliales regulan la producción a niveles suficientes de IgA para bloquear la invasión¹⁰.

Microbiota intestinal

La microbiota intestinal es una barrera de defensa natural que tiene diversas funciones protectoras, estructurales y metabólicas. La microbiota protege al huésped al desplazar a microorganismos patógenos mediante la competición de nutrientes y de receptores, además estimulan la producción de péptidos antimicrobianos; de manera estructural fortifican la barrera humoral contra patógenos al inducir la producción de IgA secretora por parte de los linfocitos B, ayudan a mantener las uniones de las células epiteliales intestinales y al desarrollo del sistema inmune. En cuanto a sus funciones metabólicas, apoya en el control de la diferenciación y proliferación de las células epiteliales intestinales, metaboliza ciertos compuestos carcinogénicos provenientes de la dieta, sintetiza vitaminas (biotina, folato), se encarga de fermentar residuos no digeribles de la dieta y del moco endógeno derivado del epitelio, ayuda en la absorción de ciertos iones y en la recuperación de energía, es decir de moléculas de ATP¹².

De acuerdo con diversos estudios, la composición de la microbiota bacteriana es principalmente de dos filum: Firmicutes y Bacteroidetes; el siguiente filum más abundante es Actinobacteria, Proteobacteria; dentro de estos filum, los géneros anaeróbicos más abundantes son *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus* *Eubacterium*, en cuanto a los géneros aeróbicos son: *Escherichia*, *Enterococcus*, *Streptococcus* y *Klebsiella*. De la microbiota fúngica, los filum Ascomycota, Basidiomycota, Chytridiomycota, Zygomycota y del filum Deuteromycota el género *Candida* spp. Este consenso proviene del análisis de miles de muestras de heces utilizando bibliotecas de genes bacterianos 16S rRNA y fúngicos ITS, generados de diversas plataformas de secuenciación^{13,14,15}. La distribución de la microbiota depende de las variaciones fisiológicas a lo largo del intestino delgado y el colon, incluyendo el gradiente químico y de nutrientes, así como la actividad del sistema inmune^{16,17}.

La homeostasis en la mucosa intestinal se mantiene por un balance entre células con potencial proinflamatorio, como las

Th1 que producen interferón- γ , Th17 que producen IL-17A, IL-17F e IL-22, y aquellas antiinflamatorias como las Tregs que se caracterizan por expresar el factor transcripcional Foxp3. Los linfocitos Th17 tienen un gran papel en la homeostasis epitelial y en la defensa del hospedero contra diversos patógenos extracelulares, como *Candida albicans* y *Pseudomonas aeruginosa*. Las interleucinas 17 y 22 estimulan la producción de péptidos antimicrobianos por el epitelio y así mantener la barrera. Esto también induce el reclutamiento de neutrófilos, los cuales eliminan a las bacterias que se translocan a través del epitelio^{18,19}.

Se ha observado que también los metabolitos microbianos como son los ácidos grasos de cadena corta (SCFA, *short chain fatty acids*) están involucrados en la regulación de la respuesta inmune, los cuales son capaces de perfilar y estimular a los linfocitos T CD4+ a un perfil tipo Th2, aumentando la presencia de inmunoglobulinas tipo IgA e IgG, teniendo un efecto sobre la promoción de un ambiente antiinflamatorio y más ligado hacia una respuesta de tipo humoral. Aunado a lo anterior, se ha reportado que los microorganismos comensales en el intestino parecen ser esenciales en para iniciar la diferenciación de células Th17, en específico las bacterias segmentadas filamentosas; por ejemplo el butirato es un producto de la fermentación microbiana y se cree que puede inducir la diferenciación de Tregs en la lámina propia del colon^{18,20}.

El epitelio intestinal ayuda a proteger la parte interna del

intestino de antígenos derivados de la dieta, así como de los microorganismos que residen en el lumen; sin embargo, para mantener una adecuada integridad del epitelio, se requiere la presencia de la microbiota. Las bacterias inducen un aumento en la expresión del receptor epitelial polimérico de inmunoglobulinas (pIgR), el cual promueve la translocación de la IgA secretoria (sIgA) de la lámina propia al lumen intestinal⁶.

Conclusión

En el mantenimiento de la homeostasis intestinal existe una compleja interacción entre el epitelio intestinal, las células y mediadores solubles del sistema inmune innato y adaptativo y la microbiota intestinal. Debido a que la mucosa intestinal se encuentra en constante contacto con diversos antígenos, se requiere de una fina respuesta por parte del sistema inmune y del epitelio intestinal; sin embargo, esta respuesta se debe modular de manera que se logre inducir una tolerancia a ciertos antígenos, entre ellos los microorganismos comensales. Por ello, la inmunidad de mucosas es de gran importancia ya que pueden estar influenciando de manera directa o indirecta a la salud o a la patogenia de alguna enfermedad.

Referencias bibliográficas

- Mayer L. Mucosal Immunity. *Pediatrics* 2003, 111, 1595-1600.
- Cesta, M. F. Normal Structure, Function, and Histology of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. *Toxicol. Pathol.* 2006, 34, 599-608.
- Brandtzaeg P, Kiyono H, Pabst R et al. Terminology: Nomenclature of Mucosa Associated Lymphoid Tissue. *Mucosal. Immunol.* 2008, 1, 31-37.
- McGhee J, Fujihashi K. Inside the Mucosal Immune System. *PLoS. Biol.* 2012, 10, e1001397.
- Castro-Sanchez P, Martin-Villa JM. Gut Immune System and Oral Tolerance. *Br. J. Nutr.* 2013, 109 Suppl 2, S3-11.
- Miron N, Cristea V. Enterocytes: Active Cells in Tolerance to Food and Microbial Antigens in the Gut. *Clin. Exp. Immunol.* 2012, 167, 405-412.
- Johansson ME, Hansson GC. Immunological Aspects of Intestinal Mucus and Mucins. *Nat. Rev. Immunol.* 2016, 16, 639-649.
- Kim JJ, Khan WI. Goblet Cells and Mucins: Role in Innate Defense in Enteric Infections. *Pathogens.* 2013, 2, 55-70.
- Bevins CL, Salzman NH. Paneth Cells, Antimicrobial Peptides and Maintenance of Intestinal Homeostasis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2011, 9, 356-368.
- Lycke NY, Bemark M. The Regulation of Gut Mucosal IgA B-Cell Responses: Recent Developments. *Mucosal. Immunol.* 2017, 10, 1361-1374.
- Lo DD. Vigilance or Subversion? Constitutive and Inducible M Cells in Mucosal Tissues. *Trends Immunol.* 2018, 39, 185-195.
- O'Hara AM, Shanahan F. The Gut Flora As a Forgotten Organ. *EMBO Rep.* 2006, 7, 688-693.
- Huffnagle GB, Noverr MC. The Emerging World of the Fungal Microbiome. *Trends Microbiol.* 2013, 21, 334-341.
- Rodriguez JM, Murphy K, Stanton C et al. The Composition of the Gut Microbiota Throughout Life, With an Emphasis on Early Life. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015, 26, 26050.
- Limon JJ, Skalski JH, Underhill DM. Commensal Fungi in Health and Disease. *Cell Host. Microbe* 2017, 22, 156-165.
- Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut Biogeography of the Bacterial Microbiota. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016, 14, 20-32.
- Tropini C, Earle KA, Huang KC et al. The Gut Microbiome: Connecting Spatial Organization to Function. *Cell Host. Microbe* 2017, 21, 433-442.
- Arnolds KL, Lozupone CA. Striking a Balance With Help From Our Little Friends-How the Gut Microbiota Contributes to Immune Homeostasis. *Yale J. Biol. Med.* 2016, 89, 389-395.
- Weaver CT, Hatton RD. Interplay Between the TH17 and TReg Cell Lineages: a (Co-) Evolutionary Perspective. *Nat. Rev. Immunol.* 2009, 9, 883-889.
- Okumura R, Takeda K. Roles of Intestinal Epithelial Cells in the Maintenance of Gut Homeostasis. *Exp. Mol. Med.* 2017, 49, e338.