

# EL LIPOPOLISACÁRIDO BACTERIANO, ¿AMIGO O ENEMIGO?

TRABAJO DE FIN DE GRADO  
NADIA SANTOS CÁNOVAS

TUTOR: JOSÉ MANUEL DE LA ROSA REYES

ÁREA DE MICROBIOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA, MICROBIOLOGÍA, BIOLOGÍA CELULAR Y  
GENÉTICA



# EL LIPOPOLISACÁRIDO BACTERIANO, ¿AMIGO O ENEMIGO?

## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| RESUMEN/ABSTRACT.....   | 1  |
| Tabla de abreviaturas.....                                    | 2  |
| 1. INTRODUCCIÓN.....  | 3  |
| 2. OBJETIVOS .....  | 4  |
| 3. MATERIAL Y MÉTODOS.....                                    | 5  |
| 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....                               | 6  |
| 4.1 EFECTOS POSITIVOS DE LA MICROBIOTA EN EL HOSPEDADOR ..... | 6  |
| 4.2 EFECTOS NEGATIVOS DE LA MICROBIOTA EN EL HOSPEDADOR.....  | 8  |
| 4.2.1 Enfermedades metabólicas.....                           | 8  |
| 4.2.2 Enfermedades hepáticas.....                             | 9  |
| 4.2.3 Enfermedades neurológicas.....                          | 9  |
| 4.3 PERSPECTIVAS DE FUTURO.....                               | 10 |
| 5. CONCLUSIONES.....  | 13 |
| 6. REFERENCIAS.....   | 14 |



## RESUMEN

La microbiota humana comprende las comunidades de microorganismos que conviven en simbiosis con el hospedador y su apropiado balance. La microflora más abundante y diversa es la intestinal, y por tanto la que más impacto tiene sobre la salud. En humanos tiene la capacidad de modular no sólo los procesos inmunes a nivel intestinal, sino que también produce efectos sobre el sistema inmunológico sistémico, pudiendo afectar a enfermedades no intestinales. La relación simbiótica con los microorganismos que habitan el organismo es beneficiosa para el ser humano, el problema radica ante una disbiosis de la microbiota, con sobreproducción de productos bacterianos como el lipopolisacárido (LPS) y una respuesta desproporcionada o inadecuada por parte del sistema inmunológico, lo que podría ocasionar inflamación y lesiones, originando un proceso patológico. La translocación de bacterias y/o de sus productos proinflamatorios a otras localizaciones del organismo conduce al desarrollo de enfermedades extraintestinales: trastornos metabólicos (obesidad, diabetes mellitus), hepáticos (cirrosis e hipertensión portal), neurológicos (Alzheimer, depresión, ansiedad). Conociendo la importancia de la microbiota y tomándola en consideración como un posible factor desencadenante de enfermedad, deberíamos considerar esta línea como variable a controlar a la hora de desarrollar estrategias de prevención o tratamiento de las enfermedades. El tratamiento con probióticos resulta prometedor, ya que se ha demostrado que numerosos probióticos tienen la capacidad no sólo de restaurar la flora, sino de aliviar la enfermedad asociada a la disbiosis. Otros factores a tener en cuenta serán la alimentación, el sedentarismo, el tabaquismo o el alcoholismo, los cuales también se han relacionado con la predisposición a la disbiosis.

**Palabras clave:** *disbiosis, enfermedad, enterotipos, inflamación, inmunidad innata, inmunidad intestinal, inmunodesarrollo, lipopolisacárido, LPS, microbioma, microbiota, salud, simbiosis, sistema inmune, translocación bacteriana*

## ABSTRACT

The human microbiota comprises the communities of microorganisms that coexist in symbiosis with the host and their appropriate balance. The most abundant and diverse is the intestinal microbiota, and therefore the one that has the greatest impact on health. In humans, it has the ability to modulate not only the immune processes at intestinal level, but also produces effects on the systemic immune system, and can affect non-intestinal diseases. The symbiotic relationship with the microorganisms that inhabit the organism is beneficial for humans, the problem lies in a dysbiosis of the microbiota, with overproduction of bacterial products such as the lipopolysaccharide (LPS) and a disproportionate or inadequate response by the immune system, which could cause inflammation and lesions, originating a pathological process. The translocation of bacteria and/or their pro-inflammatory products to other locations of the organisms leads to the development of extraintestinal diseases: metabolic disorders (obesity, diabetes mellitus), hepatic (cirrhosis and portal hypertension) or neurological (Alzheimer, depression, anxiety). Knowing the importance of the microbiota and taking it into consideration as a possible triggering factor of disease, we should consider this line as a variable to be controlled when developing strategies

for the prevention or treatment of diseases. Treatment with probiotics is promising, as many probiotics have been shown to have the capacity not only to restore flora, but also to alleviate disease associated with dysbiosis. Other factors to take into account will be diet, sedentary lifestyle, smoking or alcoholism, which have also been linked to a predisposition to dysbiosis.

**Keywords:** *dysbiosis, disease, enterotypes, inflammation, innate immunity, intestinal immunity, immunodevelopment, lipopolysaccharide, LPS, microbiome, microbiota, health, symbiosis, immune system, bacterial translocation*

**Tabla de abreviaturas:**

| <b>ABREVIATURA</b> | <b>SIGNIFICADO</b>                  | <b>ABREVIATURA</b>             | <b>SIGNIFICADO</b>                                      |
|--------------------|-------------------------------------|--------------------------------|---|
| <b>CCR</b>         | cáncer colorrectal                  | <b>p p38 MAPK</b>              | proteína quinasa activada por mitógenos p38 fosforilada |
| <b>COX-2</b>       | ciclooxigenasa 2                    | <b>p p65 NF-KB</b>             | factor nuclear p65 kappa B                              |
| <b>DM</b>          | diabetes mellitus                   | <b>SNC</b>                     | sistema nervioso central                                |
| <b>EII</b>         | enfermedad inflamatoria intestinal  | <b>STAT-3</b>                  | transductor de señal y activador de la transcripción 3  |
| <b>ICAM-1</b>      | molécula de adhesión intercelular 1 | <b>TLR</b>                     | receptor tipo <i>toll</i>                               |
| <b>IL</b>          | interleucina                        | <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | factor de necrosis tumoral $\alpha$                     |
| <b>LPS</b>         | lipopolisacárido                    | <b>VCAM-1</b>                  | molécula de adhesión celular vascular 1                 |

# 1. INTRODUCCIÓN

La microbiota humana comprende las comunidades de microorganismos (bacterias, hongos y virus) que conviven en simbiosis con el hospedador y su proporción en el organismo. La microflora más abundante y diversa es la intestinal (Tlaskalová-Hogenová et al., 2004), y por tanto la que más impacto tiene sobre la salud y en la que nos centraremos en este trabajo. Actualmente se sabe que la microbiota ejerce diversas funciones en el hospedador: 1) proporcionar una importante maquinaria enzimática para la digestión de alimentos y el metabolismo xenobiótico; 2) síntesis de moléculas bioactivas (Vitamina K por *E. coli*, ácidos grasos de cadena corta, etc.), que son intermediarios esenciales para diferentes vías metabólicas (Belizário et al., 2018); 3) modulación o entrenamiento del sistema inmunitario y 4) protección o función de barrera de las mucosas; entre otras.

La microbiota intestinal se desarrolla en las primeras etapas desde el nacimiento, e incluso en el útero (Banfield et al., 2020) en función de las condiciones de vida (tipo de parto, lactancia, destete, etc.) y de los factores ambientales (por ejemplo el tratamiento con antibióticos) (Rinninella et al., 2019), que son cruciales para determinar el tipo de microbiota y su relación con el organismo (Prajapati et al., 2014). Esta microbiota formada se mantiene durante la vida adulta, pudiendo diferir entre individuos acorde a factores externos como la dieta, actividad física, obesidad, hábitos de vida (consumo del alcohol y/o tabaco), etc. (Rinniella et al., 2019).

Existen determinados perfiles en la microbiota presente entre las personas, los cuales se conocen como enterotipos, según la abundancia relativa de los distintos grupos de bacterias que se localizan en sus intestinos y las funciones que ejercen en él (Koren et al., 2013). La composición bacteriana intestinal está constituida por diferentes filos de bacterias Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, and Verrucomicrobia), aunque los dos grupos más abundantes, representando el 90% de la microbiota total, son los filos Firmicutes y Bacteroidetes (Rinniella et al., 2019).

Podemos establecer tres enterotipos: Enterotipo I, con mayor abundancia de bacterias del género *Bacteroides* (filo Bacteroidetes); Enterotipo II, donde predomina el género *Prevotella* (filo Bacteroidetes); y, Enterotipo III, donde el protagonista es el género *Ruminococcus* (filo Firmicutes) (Rinniella et al., 2019). Los enterotipos se caracterizan no sólo por la taxonomía sino por ejercer funciones específicas en el hospedador. Por ejemplo, el enterotipo I está más relacionado con la digestión de carbohidratos simples que los enterotipos II y III, que tienen más capacidad para la degradación de lipoproteínas de mucina presentes en la mucosa intestinal (Rinniella et al., 2019). Los enterotipos se caracterizan además por ser estables en el individuo, teniendo la capacidad de restaurarse si se producen modificaciones puntuales (Rinniella et al., 2019).

Aunque no hay establecido un único enterotipo saludable, ha de mantenerse un equilibrio para que la microbiota pueda ejercer funciones beneficiosas sobre el organismo (metabolismo de nutrientes, inmunoestimulación, prevención de la invasión de patógenos por mantenimiento de la integridad de mucosas y por procesos competitivos, etc.) (Rinniella et al., 2019) y no se produzca una disbiosis, que podría

ser el origen de una enfermedad (Malard et al., 2021). Gran número de enfermedades están asociadas a modificaciones de la microbiota (Bushman et al., 2013): disminución y aumento de los grupos Bacteroides y Proteobacteria, respectivamente, en EII y CCR; disminución de Bacteroides y aumento de Firmicutes en obesidad; etc. (Rinniella et al., 2019).

Si bien no se conoce con exactitud el mecanismo, la microbiota intestinal en humanos tiene la capacidad de modular no sólo los procesos inmunes intestinales, sino que también posee efectos sobre el sistema inmunológico sistémico, pudiendo afectar a enfermedades no intestinales como psoriasis o síndrome de fatiga crónica (Groeger et al., 2013).

Con respecto a la modulación, puede resultar perjudicial tanto una respuesta inmune excesiva del hospedador como una defensa insuficiente hacia factores externos. Por tanto, la respuesta inmunológica del hospedador hacia la población intestinal de microorganismos ha de ser muy precisa (Tlaskalová-Hogenová et al., 2004), pudiendo ser un factor determinante para el desarrollo o no de diferentes enfermedades (gastrointestinales, hepáticas, sépticas, metabólicas, neurológicas, etc.).

El lipopolisacárido es el componente mayoritario de la pared celular de las bacterias gramnegativas. Se compone de tres regiones: lípido A, (región lipídica, unida a la membrana externa), oligosacárido central (unido al lípido A) y antígeno O, compuesto por polisacáridos y siendo la región más variable del LPS (Steimle et al., 2016). Su principal función es brindar protección a la bacteria. Además es un producto antigénico y por ello está íntimamente relacionado con la inmunidad inducida por la flora bacteriana, ya que es altamente inmunógeno. Está implicado en los procesos de inflamación del epitelio gastrointestinal, pudiendo producir lesión y cambios en la permeabilidad (Kim et al., 2016), siendo protagonista en la pérdida de células epiteliales intestinales y de la función de barrera (Gong et al., 2020). Aunque siempre está presente, de manera habitual los niveles son insuficientes para provocar la activación del sistema inmunitario. Pero ante un aumento, por ejemplo por sobrecrecimiento de ciertas poblaciones bacterianas, podría desencadenar un proceso patológico (Sylvia & Demas, 2018).

## **2. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Como objetivo general nos planteamos analizar y discutir las evidencias científicas que vinculan el LPS bacteriano de la microbiota intestinal con los estados de salud y enfermedad, a la luz de los artículos de investigación publicados en los últimos años.

### **Objetivos específicos**

- Describir los mecanismos moleculares mediante los cuales el lipopolisacárido bacteriano puede contribuir a la salud o a la enfermedad.
- Desvelar (discutir) de qué forma el conocimiento de esta interacción puede promover estrategias terapéuticas.



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionó el motor de búsqueda de PubMed (a través del portal del NCBI, *National Center for Biotechnology Information*) como base de datos principal para la elaboración de este proyecto.

Se aplicaron los siguientes filtros a la búsqueda: Idioma (español o inglés); tipo de publicación (artículo) y posibilidad de acceso libre al texto completo y los patrones de búsqueda avanzada utilizados arrojaron los resultados que se muestran en la siguiente tabla:

|          | <b>PATRÓN DE BÚSQUEDA</b>   | <b>RESULTADOS</b> | <b>FECHA DE BÚSQUEDA</b> |
|----------|---|-------------------|--------------------------|
| <b>1</b> | ((lipopolysaccharide[Title] OR lps[Title]) AND (symbiosis)) AND (immune response)   | 6                 | 09/04/2021               |
| <b>2</b> | ((lipopolysaccharide[Title] OR lps[Title]) AND (immune [Title])) AND (immune response[Title/Abstract] AND (immunomodulator[All fields]))  | 34                | 12/04/2021               |
| <b>3</b> | (lipopolysaccharide effect[Title] OR lps effect[Title])   | 19                | 15/05/2021               |
| <b>4</b> | ((((((((((health[Title/Abstract] OR (shape[Title/Abstract])) OR (well being[Title/Abstract])) OR (disease[Title/Abstract]) OR (illness[Title/Abstract])) OR (disorder[Title/Abstract]) OR (affection[Title/Abstract]) OR (sickness[Title/Abstract]) OR (syndrome[Title/Abstract])) AND ((microbiota[Title/Abstract] OR (microbiome[Title/Abstract]))) AND (((control*[Title/Abstract] OR (regula*[Title/Abstract]) OR (modula*[Title/Abstract]))) AND (((immune response[Title/Abstract] OR (immune system[Title/Abstract])) OR (immune cells[Title/Abstract]))) AND ((lps[Title/Abstract] OR (lipopolysaccharide[Title/Abstract]) OR (lypopolysaccharide[Title/Abstract])) | 87                | 16/07/2021               |
| <b>5</b> | Enterotypes   | 292               | 29/07/2021               |
| <b>6</b> | (gnotobiotic mice model[Title] OR (germ free mice model[Title/Abstract]))   | 7                 | 29/07/2021               |

Los patrones 1, 2 y 3 fueron descartados porque la información encontrada en los artículos era demasiado diversa, aunque me ayudaron a mejorar la estrategia de búsqueda. Los artículos encontrados en el patrón de búsqueda 4 fueron los principalmente utilizados en este proyecto. Para completar algunos aspectos del trabajo también se utilizaron artículos de los patrones 5 y 6, sobre todo para conceptos básicos que me han ayudado a comprender mejor el funcionamiento de la microbiota.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Aunque los productos bacterianos como el LPS son promotores de la inflamación y la lesión celular, la presencia de microorganismos en el organismo contribuye a la salud realizando funciones como la modulación del sistema inmunitario, que confiere a la microbiota un papel protector frente a infecciones por patógenos externos.

Los modelos de animales gnotobióticos o libres de gérmenes (*germ free*) permiten estudiar el papel de la microbiota de una forma más precisa (Bhattarai & Kashyap, 2016), ya que se pueden observar diferencias drásticas en el desarrollo celular e inmunológico entre ratones libres de gérmenes y ratones control (Lv et al., 2019). En ratones gnotobióticos a los que se implantó una población bacteriana humana se observó que la colonización era representativa de la ecología del donante (Turunbaugh et al., 2009), lo que confiere un importante papel a estos modelos animales para el estudio. Además, la colonización implantada resultaba estable y hereditaria, pero sujeta a alteraciones con la dieta (Turunbaugh et al., 2009). Esto nos da una idea de que la microbiota se desarrolla con el hospedador en una relación bidireccional.

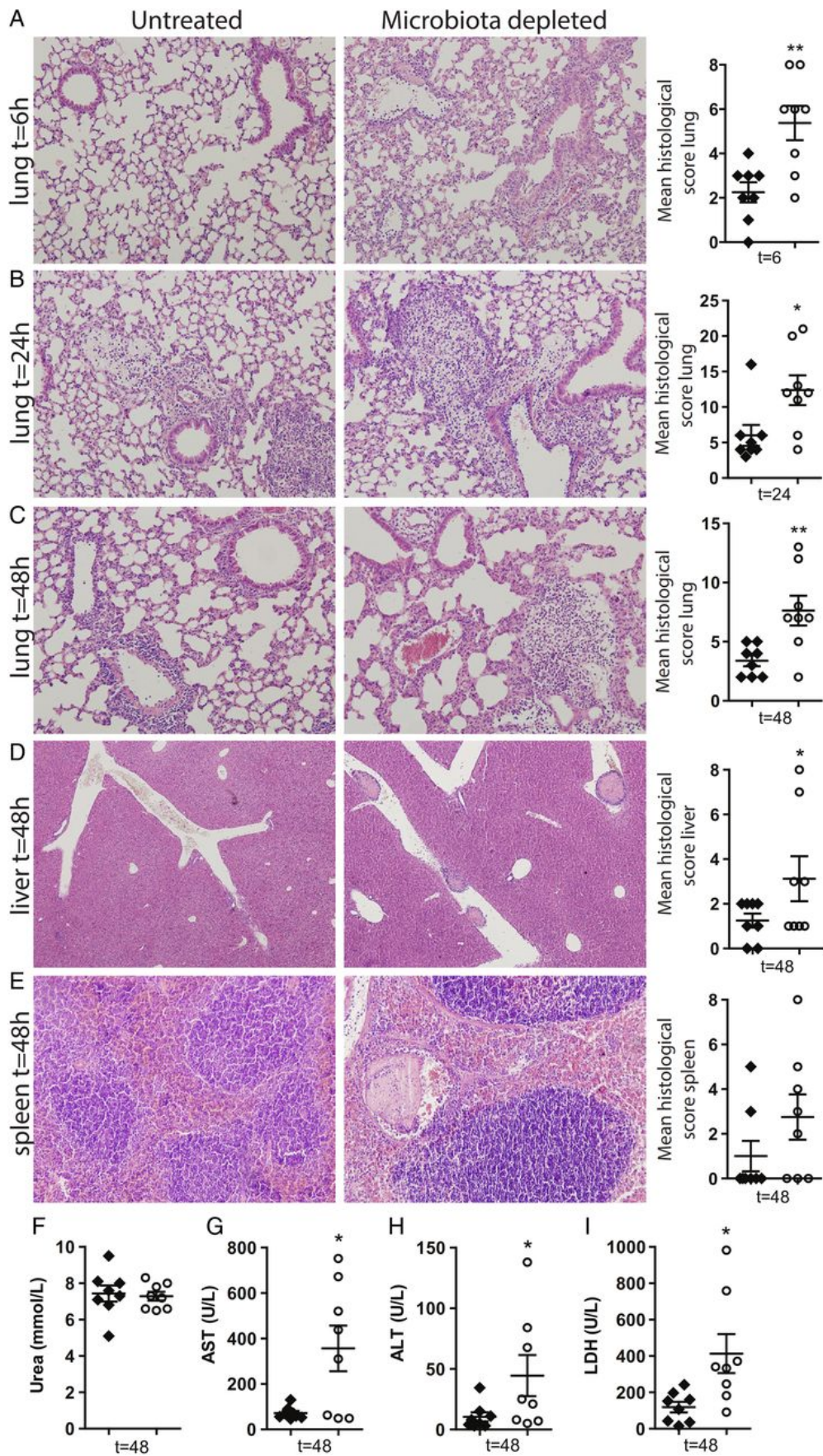
Es importante entender que los microorganismos conviven con el ser humano en simbiosis, y por tanto la colonización está ligada al estado de salud del hospedador. Un desequilibrio o alteración de la microbiota puede conducir a cuadros patológicos por diversos mecanismos que veremos a continuación.

### 4.1 EFECTOS POSITIVOS DE LA MICROBIOTA EN EL HOSPEDADOR

Así como una microbiota intestinal alterada en el hospedador puede ser un factor determinante en el desarrollo de enfermedades, el restablecimiento de una flora normal puede suponer la mejora o prevención de dichas enfermedades (Singer-Englar et al., 2019).

Los microorganismos que habitan el organismo, en las proporciones adecuadas, cumplen funciones beneficiosas para el hospedador, como la inmunoestimulación o la prevención del sobrecrecimiento de patógenos específicos (Lv et al., 2019).

Así lo demuestra el estudio por Schuijt et al., 2016, en el cual la diseminación bacteriana y la inflamación inducida por *Streptococcus pneumoniae* se incrementa en modelos de ratón con microbiota reducida con respecto a ratones con microbiota intestinal normal (Figura 1) (Schuijt et al., 2016). Además, el restablecimiento de la flora en estos ratones resultó en una mejora de la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo (Tang et al., 2021).



**Figura 1:** concentración pulmonar de citocinas en ratones con microbiota reducida con y sin trasplante de microbiota fecal (Schuijt et al., 2016).

Por otro lado, el mantenimiento de la microbiota intestinal mediante probióticos previene la enfermedad inducida por LPS en ratones puberales (Murray et al., 2019).

El equilibrio de la flora también puede mantenerse mediante la ingestión de fibra de celulosa en la dieta, resultando en menores niveles de citocinas proinflamatorias y confiriendo protección frente al LPS (Di Caro et al., 2019).

Todos estos datos nos indican un claro papel protector de una microbiota intestinal equilibrada frente a diferentes enfermedades. Además, una microbiota adecuadamente balanceada podría no verse afectada ante un cuadro de inflamación aguda (Sylvia & Demas, 2018).

## **4.2 EFECTOS NEGATIVOS DE LA MICROBIOTA EN EL HOSPEDADOR**

Un desequilibrio entre comensales y patógenos podría desencadenar procesos inmunológicos que conducen a la translocación, por ejemplo por lesión de la mucosa intestinal, de productos bacterianos y proinflamatorios a otras localizaciones del organismo (Burcelin, 2017) (Arab et al., 2018) (comunicación del intestino con otros sistemas como hígado [a través del eje intestino-hígado] (Miura et al., 2017) o SNC [a través del eje cerebro-intestino] (Alexandrov et al., 2019)), promoviendo el desarrollo de múltiples enfermedades. Por ello, el estado de la flora intestinal del individuo constituye un importante factor en el desarrollo de éstas. Además, existen evidencias de que perfiles de diferentes enfermedades (obesidad, diabetes mellitus, cáncer) se caracterizan por tener una microbiota específica (Burcelin, 2017), lo que nos hace sospechar aún más del importante papel que ésta desempeña.

### **4.2.1 Enfermedades metabólicas**

Una disbiosis de la flora intestinal va a producir un desequilibrio de la población bacteriana y de sus metabolitos o antígenos, aumentando la producción de intermediarios proinflamatorios y contribuyendo así al desarrollo de enfermedades metabólicas (DM, obesidad, síndrome metabólico, cáncer) (Belizário et al., 2018).

En pacientes con DM se observa un aumento en la microbiota de bacterias gramnegativas (*Pseudomonas*, *Prevotella*) y con ello se ve aumentado el LPS, pudiendo éste ser responsable de la resistencia a la insulina al promover la inmunidad innata local y la inflamación sistémica de bajo grado (Radwan et al., 2020) por activación de la vía mediada por receptores TLR4, miembro de la familia de los receptores de tipo *toll* que une específicamente el lipopolisacárido bacteriano LPS (Prajapati et al., 2014).

La composición de la microbiota también puede ser un factor determinante en otras enfermedades metabólicas como el cáncer de esófago. Se sabe que pacientes con esófago de Barrett, afección que se relaciona con una exposición prolongada del esófago a los ácidos, y que tienen mayor riesgo de evolucionar a cáncer de esófago, poseen una microbiota característica, menos diversa y más rica en bacterias gramnegativas anaerobias o microaerófilas, predominando los géneros *Veillonella*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Granulicatella* y *Fusobacterium*, comparado con los individuos sanos cuya distribución de grupos es similar a la microbiota oral (Lv et al., 2019).

Por otra parte, los lípidos de la dieta también juegan un importante papel en este tipo de síndromes, ya que éstos tienen la capacidad de modular la composición bacteriana disminuyendo la riqueza de la flora (Cândido et al., 2018) y de promover vías de activación o inhibición del sistema inmune independientes de la microbiota (Napier et al., 2019), conduciendo a una inflamación sistémica de bajo grado (Miura et al., 2017). Por ello, el tratamiento con probióticos frente a la disbiosis inducida por grasas no resulta del todo eficaz (Napier et al., 2019).

#### **4.2.2 Enfermedades hepáticas**

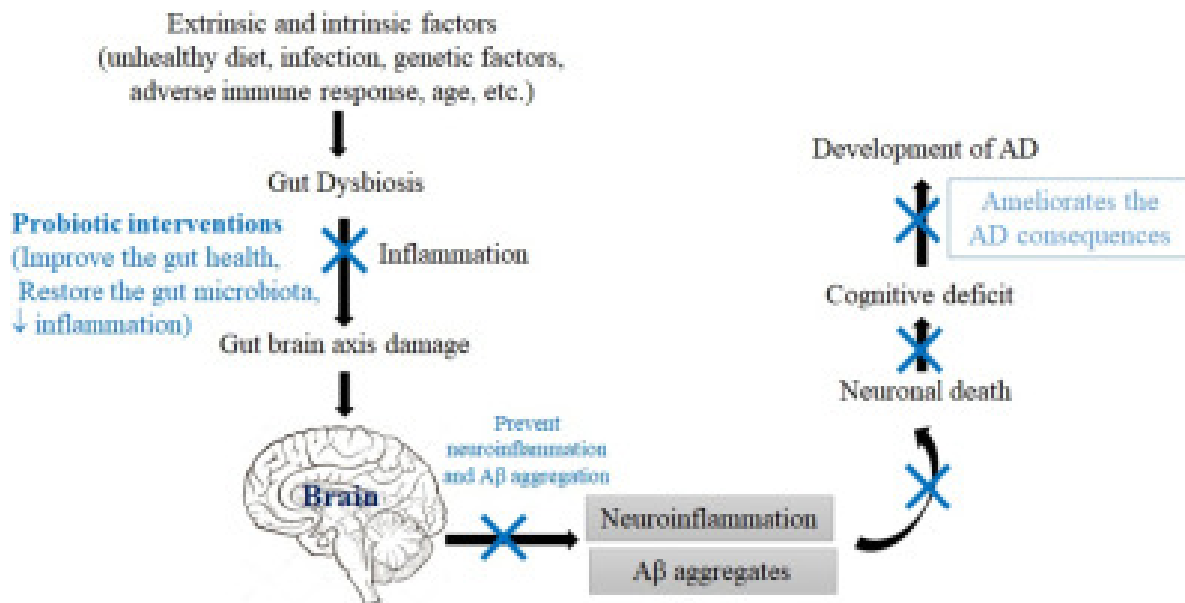
Estas enfermedades están estrechamente relacionadas con la obesidad. En este tipo de pacientes el aumento de la permeabilidad intestinal permite la entrada de productos bacterianos al hígado a través de la vena porta (Miura et al., 2017).

Por otro lado, dado que la microbiota intestinal es un importante modulador del metabolismo de las sales biliares, el desequilibrio de las poblaciones microbianas intestinales empeora la situación al exacerbar el incremento de la permeabilidad intestinal (Arab et al., 2018). La translocación bacteriana producirá lesión hepática por medio de una activación sostenida de los receptores TLR, y estimulado la producción de citosinas proinflamatorias, las cuales mediante contacto prolongado con las células hepáticas, favorecerán la lesión hepática y las patologías crónicas como el hígado graso, la cirrosis y la hipertensión portal (Miura et al., 2017). A su vez, la hipertensión portal va a afectar a la translocación microbiana intestinal, de manera que se produce una situación bidireccional en que la hipertensión portal influye sobre la microbiota y viceversa (Arab et al., 2018).

#### **4.2.3 Enfermedades neurológicas**

En el cerebro enfermo de Alzheimer se ha observado una reacción inflamatoria inusual y grandes cantidades de LPS proveniente de bacilos gramnegativos del tracto gastrointestinal, donde éstos son abundantes (Zhao et al., 2017). Esto sugeriría que la inflamación comienza en el intestino, donde el envejecimiento y una dieta inapropiada conduzcan a una situación de disbiosis bacteriana (Kesika et al., 2021), lo cual, sumado a los cambios de permeabilidad y al déficit vascular propios de la edad (Zhao et al., 2017), va a alterar la permeabilidad intestinal y de la barrera hematoencefálica, permitiendo el filtrado de LPS y otros productos neuroinflamatorios de origen bacteriano (amiloide bacteriano) a través del eje intestino-cerebro (Figura 2) (Kesika et al., 2021). De este modo, se producirá, en primera instancia, neuroinflamación y posteriormente lesiones y muerte neuronal, lo cual caracteriza a la enfermedad de Alzheimer (Kesika et al., 2021).

Esta relación cerebro-intestino se hizo evidente en experimentos como el realizado en un modelo de ratón, los cuales al ser separados de la madre en el día 2 tras el nacimiento y sometidos a estrés (O'Mahony et al., 2009) mostraron un incremento en el número de bolos fecales, mayores niveles de corticosterona y una alteración de la microbiota fecal con respecto a los ratones control.



**Figura 2:** inicio de la EA desde el intestino, con translocación bacteriana a través del eje intestino-cerebro (Kesika et al., 2021).

Por otro lado, Murray et al., 2019 demostraron que la administración de LPS a ratones en edad puberal induce alteraciones de la microbiota intestinal, con comportamientos similares a depresión y ansiedad. Estos efectos son mitigados cuando el lipopolisacárido se administra conjuntamente con probióticos: previniendo el cambio de peso corporal, la disbiosis de la microbiota intestinal, la inflamación sistémica al reducir la liberación de citocinas proinflamatorias y, con ello, los comportamientos de depresión y ansiedad (Murray et al., 2019), lo que sugiere una relación directa entre microbiota y comportamiento.

Estas evidencias nos hacen pensar que el eje intestino-cerebro es bidireccional: una microbiota alterada será capaz de influir en el comportamiento del cerebro y situaciones de estrés o ansiedad podrán afectar a la microbiota. Además, un buen equilibrio intestino-cerebro en edades tempranas podría ser crucial para el neurodesarrollo (Murray et al., 2019)

### 4.3 PERSPECTIVAS DE FUTURO

Se han investigado diferentes modelos para evaluar la función microbiana en el epitelio intestinal y comprender mejor su funcionamiento.

Kim et al (2016) desarrollaron en un intestino humano simulado en un chip, donde crecieron diversos microorganismos sobre células epiteliales intestinales. Seguidamente se evaluaron factores que podrían afectar al crecimiento: deformación mecánica epitelial por movimientos peristálticos e inflamación. Se observó que la ausencia de deformación epitelial promovía el crecimiento de algunas poblaciones sobre otras, resultando en una microbiota similar a la de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. También se puso de manifiesto que el LPS y las células inmunes son responsables de la estimulación y liberación de citocinas proinflamatorias

(IL-8, IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ ), provocando la lesión de células epiteliales y la alteración de la barrera intestinal (Kim et al., 2016).

La simulación de diferentes proporciones de la población intestinal o la ausencia de microbiota también son líneas interesantes para la investigación, ya que se puede evaluar de manera controlada el efecto de una determinada microbiota sobre las diferentes vías de activación del sistema inmune. La vía TLR-4/NF-KB en el sistema inmune pulmonar se ve alterada ante una disbiosis de la microbiota intestinal, provocando un aumento del estrés oxidativo. La mejora de la afección pulmonar tras el restablecimiento de la flora nos hace pensar que ésta tiene una relación directa con dicha ruta (Tang et al., 2021).

Aunque no se conocen con exactitud los mecanismos moleculares, diversos estudios apuntan hacia el uso de probióticos como medio de prevención e incluso tratamiento de diferentes enfermedades. Las cuales son de gran importancia en la actualidad.

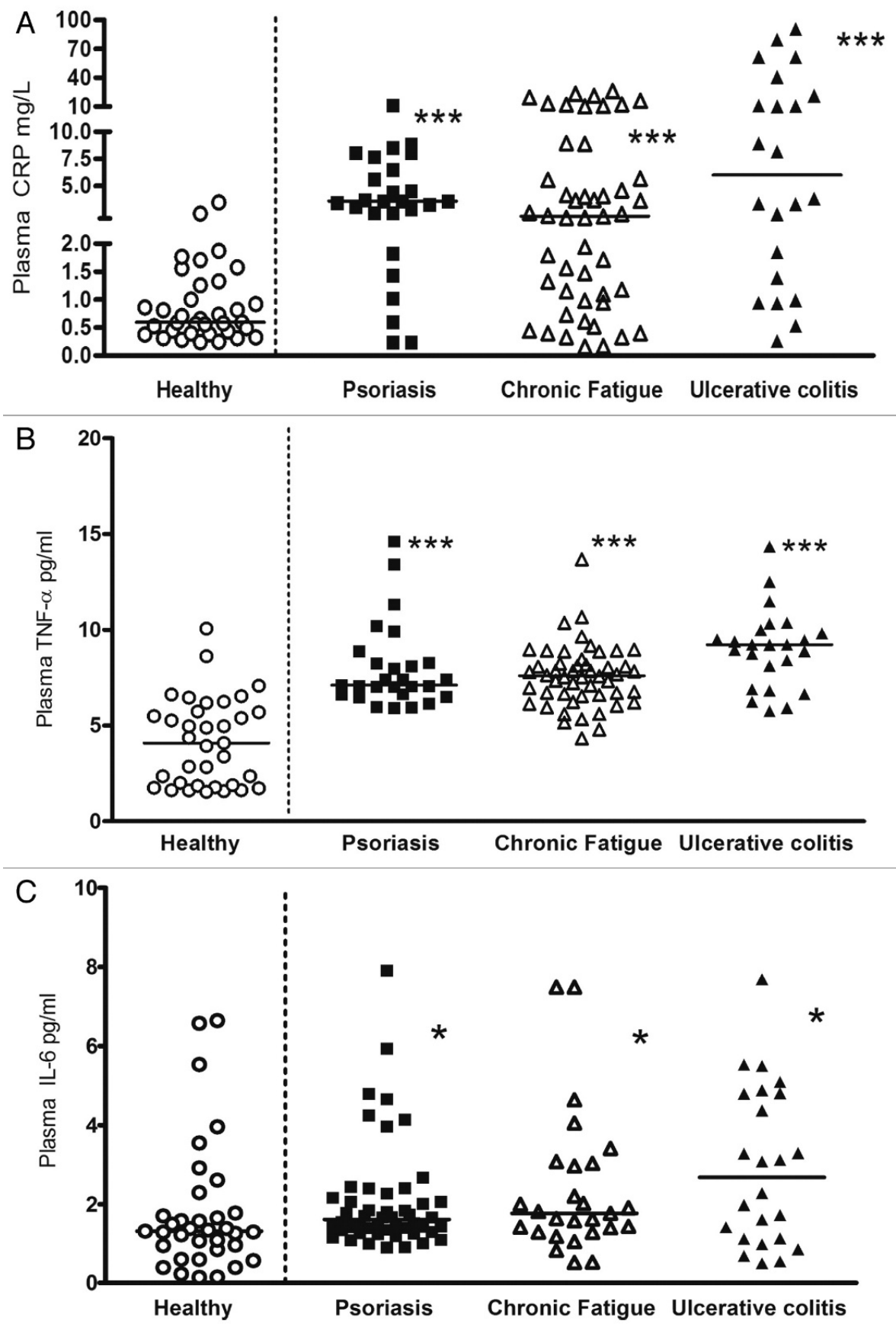
Individuos con psoriasis, síndrome de fatiga crónica y colitis ulcerosa se caracterizan por unos niveles elevados de biomarcadores proinflamatorios: proteína C reactiva (PCR), citocinas proinflamatorias, TNF- $\alpha$  e IL-6 comparado con individuos sanos. La administración de *Bifidobacteria infantum* en estos pacientes resulta en niveles reducidos de PCR y TNF- $\alpha$  en psoriasis; PCR, TNF- $\alpha$  e IL-6 en síndrome de fatiga crónica y PCR e IL-6 en colitis ulcerosa (Figura 3). Además, la administración de *B. infantum* en individuos sanos enfrentados a LPS reduce los niveles de TNF- $\alpha$  e IL-6 (Groeger et al., 2013).

En modelos de ratón con cáncer colorrectal (CCR), la administración de *Lactobacillus acidophilus* mejoró la pérdida de peso corporal. Además, la administración en conjunto con CTLA-4 mAb (anticuerpo monoclonal) aumentó los niveles de éste en el microambiente tumoral, con aumento de linfocitos T CD8, linfocitos T de memoria efectora y disminución de células T reguladoras (Treg) y macrófagos M2, brindando una mayor protección frente al desarrollo de CCR (Zhuo et al., 2019).

*L. acidophilus*, mostró también una importante actividad antiinflamatoria frente a EII al reducir los niveles de IL-8, p p65 NF-KB, p p38 MAPK, VCAM-1 y COX-2. La eficacia antiinflamatoria mejoró con la administración conjunta de *Bifidobacterium animalis* subespecie *lactis* que, además, disminuyó las concentraciones de ICAM-1 (Li et al., 2019).

La inflamación en EII también pudo ser aliviada por *Roseburia intestinalis* que, al ser administrada en ratones modelo con EII inducida por dextrano sulfato sódico (DSS) y ácido 2,4,6-trinitro-bencenosulfónico (TNBS), redujo el número de macrófagos inflamatorios en el colon y la expresión de IL-6 y STAT-3 (Luo et al., 2019).

Las células dendríticas, que están en contacto con la microbiota intestinal, son claves para la activación inmune y juegan un papel importante en el desarrollo de la inmunidad intestinal. La administración de *Lactobacillus gasseri* OLL2809 previamente al desafío con LPS de células dendríticas previno de los cambios drásticos en el secretoma durante el desarrollo de éstas, modulando no sólo los mediadores inmunes clásicos, sino también proteínas implicadas en la maquinaria



**Figura 3:** Concentración de biomarcadores antes y después del tratamiento con *B. infantum* (Groeger et al., 2013).



contráctil. Esto convierte a *L. gasseri* en un eficaz protector antiinflamatorio (Mazzeo et al., 2020).

Finalmente, la dieta también ha demostrado tener un papel relevante en la regulación de la microbiota. Las grasas comparten vías de modulación del sistema inmunológico con algunas bacterias, pudiendo afectar a la respuesta inflamatoria independientemente de la microbiota (Cândido et al., 2018).

La dieta occidental y dietas altas en grasas en general conducen a peores resultados frente a la disbiosis intestinal inducida por LPS (Napier et al., 2019). Como solución, se ha recomendado reducir el consumo de grasas en general en la dieta y, sobre todo, de ácidos grasos saturados, debiendo predominar el consumo de ácidos grasos mono y poliinsaturados omega-3 (Cândido et al., 2018). La suplementación con  $\beta$ -caroteno, curcumina, alicina y butirato de sodio podría ser beneficiosa para la inmunidad intestinal (Gong et al., 2020). Además, una dieta rica en fibras podría mejorar el perfil inflamatorio inducido por LPS (Di Caro et al., 2019).

## 5. CONCLUSIONES

La relación simbiótica con los microorganismos que habitan principalmente la mucosa intestinal, y otras mucosas en menor medida, es beneficiosa para el ser humano, ya que confiere protección frente al sobrecrecimiento de determinadas poblaciones bacterianas y la invasión de patógenos por medio de procesos competitivos de sustrato y estimulando positivamente la inmunidad innata del hospedador.

El problema radica ante una disbiosis en la microbiota o una respuesta desproporcionada por parte del sistema inmunológico, lo que puede ocasionar, ante la pérdida de la función de barrera y la consiguiente translocación bacteriana y productos proinflamatorios a otras localizaciones del organismo, todo tipo de enfermedades.

Cada vez más se pone de relieve la importancia de la microbiota para la salud y teniendo en cuenta que también ésta es también un factor desencadenante de una enfermedad, parece claro que puede ser una línea factible para desarrollar estrategias de prevención y/o tratamiento y control de enfermedades.

El tratamiento con probióticos resulta prometedor, ya que se ha demostrado que numerosos probióticos no sólo pueden restaurar la microflora, sino que además alivian los síntomas de las enfermedades asociadas a la disbiosis.

Otros factores a tener en cuenta serán la alimentación y factores ambientales controlables como es el caso del sedentarismo, el tabaquismo o el alcoholismo, los cuales se asocian a enfermedades relacionadas con la disbiosis y que podrían afectar a ésta, ya que, como se ha visto, en la mayoría de los casos, la relación entre enfermedad (y salud) y microbiota es bidireccional.

## 6. REFERENCIAS

- Alexandrov, P. N., Zhao, Y., Li, W., & Lukiw, W. J. (2019). Lipopolysaccharide-stimulated, NF- $\kappa$ B-, miRNA-146a- And miRNA-155-mediated molecular-genetic communication between the human gastrointestinal tract microbiome and the brain. *Folia Neuropathologica*, 57(3), 211–219. <https://doi.org/10.5114/FN.2019.88449>
- Arab, J. P., Martin-Mateos, R. M., & Shah, V. H. (2018). Gut–liver axis, cirrhosis and portal hypertension: the chicken and the egg. *Hepatology International*, 12, 24–33. <https://doi.org/10.1007/S12072-017-9798-X>
- Banfield, E., Fulton, W., Burd, I., Kovler, M. L., Sodhi, C. P., & Hackam, D. J. (2020). The role of in utero endotoxin exposure in the development of inflammatory bowel disease in mice. *American Journal of Reproductive Immunology*, 84(4). <https://doi.org/10.1111/AJI.13302>
- Belizário, J. E., Faintuch, J., & Garay-Malpartida, M. (2018). New frontiers for treatment of metabolic diseases. *Mediators of Inflammation*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/2037838>
- Bhattarai Y & Kashyap PC. (2016). Germ-Free Mice Model for Studying Host-Microbial Interactions. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 1438, 123–135. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3661-8\\_8](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3661-8_8)
- Burcelin, R. (2017). Microbiote intestinal et dialogue immunitaire au cours de la maladie métabolique. *Biologie Aujourd'hui*, 211(1), 1–18.
- Bushman FD, Lewis JD, Wu GD. (2013). Diet, gut enterotypes and health: is there a link? *Nestle Nutrition Institute Workshop Series*, 77, 65–73. <https://doi.org/10.1159/000351385>
- Cândido, F. G., Valente, F. X., Grześkowiak, Ł. M., Moreira, A. P. B., Rocha, D. M. U. P., & Alfenas, R. de C. G. (2018). Impact of dietary fat on gut microbiota and low-grade systemic inflammation: mechanisms and clinical implications on obesity. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 69(2), 125–143. <https://doi.org/10.1080/09637486.2017.1343286>
- Di Caro, V., Cummings, J. L., Alcamo, A. M., Piganelli, J. D., Clark, R. S. B., Morowitz, M. J., & Aneja, R. K. (2019). Dietary Cellulose Supplementation Modulates the Immune Response in a Murine Endotoxemia Model. *Shock*, 51(4), 526–534.
- Gong, H. Z., Lang, W. Y., Lan, H. N., Fan, Y. Y., Wang, T. P., Chu, Q. R., Wang, J. H., Li, D., Zheng, X., & Wu, M. (2020). Effects of laying breeder hens dietary  $\beta$ -carotene, curcumin, allicin, and sodium butyrate supplementation on the jejunal microbiota and immune response of their offspring chicks. *Poultry Science*, 99(8), 3807–3816. <https://doi.org/10.1016/J.PSJ.2020.03.065>
- Groeger, D., O'Mahony, L., Murphy, E. F., Bourke, J. F., Dinan, T. G., Kiely, B., Shanahan, F., & Quigley, E. M. M. (2013). Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory

processes beyond the gut. *Gut Microbes*, 4(4), 325–339. <https://doi.org/10.4161/GMIC.25487>

- Kesika, P., Suganthy, N., Sivamaruthi, B. S., & Chaiyasut, C. (2021). Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease. *Life Sciences*, 264. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2020.118627>
- Kim, H. J., Li, H., Collins, J. J., & Ingber, D. E. (2016). Contributions of microbiome and mechanical deformation to intestinal bacterial overgrowth and inflammation in a human gut-on-a-chip. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(1), E7–E15. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1522193112>
- Koren O, Knights D, González A, Waldron L, Segata N, Knight R, Huttenhower C, Ley RE. (2013). A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. *PLoS Computational Biology*, 9(1). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PCBI.1002863>
- Li, S. C., Hsu, W. F., Chang, J. S., & Shih, C. K. (2019). Combination of lactobacillus acidophilus and bifidobacterium animalis subsp. Lactis shows a stronger anti-inflammatory effect than individual strains in HT-29 cells. *Nutrients*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/NU11050969>
- Luo, W., Shen, Z., Deng, M., Li, X., Tan, B., Xiao, M., Wu, S., Yang, Z., Zhu, C., Tian, L., Wu, X., Meng, X., Quan, Y., & Wang, X. (2019). Roseburia intestinalis supernatant ameliorates colitis induced in mice by regulating the immune response. *Molecular Medicine Reports*, 20(2), 1007–1016. <https://doi.org/10.3892/MMR.2019.10327>
- Lv, J., Guo, L., Liu, J. J., Zhao, H. P., Zhang, J., & Wang, J. H. (2019). Alteration of the esophageal microbiota in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, 25(18), 2149–2161. <https://doi.org/10.3748/WJG.V25.I18.2149>
- Malard F, Dore J, Gaugler B, Mohty M. (2021). Introduction to host microbiome symbiosis in health and disease. *Mucosal Immunology*, 14(3), 547–554. <https://doi.org/10.1038/S41385-020-00365-4>
- Mazzeo, M. F., Luongo, D., Sashihara, T., Rossi, M., & Siciliano, R. A. (2020). Secretome analysis of mouse dendritic cells interacting with a probiotic strain of lactobacillus gasseri. *Nutrients*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/NU12020555>
- Miura, K., Ishioka, M., & Iijima, K. (2017). The Roles of the Gut Microbiota and Toll-like Receptors in Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 26(2), 86–96. <https://doi.org/10.7570/JOMES.2017.26.2.86>
- Murray, E., Sharma, R., Smith, K. B., Mar, K. D., Barve, R., Lukasik, M., Pirwani, A. F., Malette-Guyon, E., Lamba, S., Thomas, B. J., Sadeghi-Emamchaie, H., Liang, J., Mallet, J. F., Matar, C., & Ismail, N. (2019). Probiotic consumption during puberty mitigates LPS-induced immune responses and protects against stress-induced depression- and anxiety-like behaviors in adulthood in a sex-specific manner. *Brain, Behavior, and Immunity*, 81, 198–212. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2019.06.016>

- Napier, B. A., Andres-Terre, M., Massis, L. M., Hryckowian, A. J., Higginbottom, S. K., Cumnock, K., Casey, K. M., Haileselassie, B., Lugo, K. A., Schneider, D. S., Sonnenburg, J. L., & Monack, D. M. (2019). Western diet regulates immune status and the response to LPS-driven sepsis independent of diet-associated microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *116*(9), 3688–3694. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1814273116>
- O'Mahony, S. M., Marchesi, J. R., Scully, P., Codling, C., Ceolho, A. M., Quigley, E. M. M., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2009). Early Life Stress Alters Behavior, Immunity, and Microbiota in Rats: Implications for Irritable Bowel Syndrome and Psychiatric Illnesses. *Biological Psychiatry*, *65*(3), 263–267. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2008.06.026>
- Prajapati, B., Jena, P., Rajput, P., Purandhar, K., & Seshadri, S. (2014). Understanding and Modulating the Toll Like Receptors (TLRs) and NOD Like Receptors (NLRs) Cross Talk in Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reviews*, *10*(3), 190–200.
- Radwan, S., Gilfillan, D., Eklund, B., Radwan, H. M., El Menofy, N. G., Lee, J., Kapuscinski, M., & Abdo, Z. (2020). A comparative study of the gut microbiome in Egyptian patients with Type I and Type II diabetes. *PLoS ONE*, *15*(9 September). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0238764>
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggianno MAG, Gasbarrini A, Mele MC. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, *7*(1). <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS7010014>
- Schuijt, T. J., Lankelma, J. M., Scicluna, B. P., De Sousa E Melo, F., Roelofs, J. J. T. H., De Boer, J. D., Hoogendijk, A. J., De Beer, R., De Vos, A., Belzer, C., De Vos, W. M., Van Der Poll, T., & Wiersinga, W. J. (2016). The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut*, *65*(4), 575–583. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2015-309728>
- Singer-Englar, T., Barlow, G., & Mathur, R. (2019). Obesity, diabetes, and the gut microbiome: an updated review. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, *13*(1), 3–15. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1543023>
- Steimle A, Autenrieth IB & Frick JS. (2016). Structure and function: Lipid A modifications in commensals and pathogens. *International Journal of Medical Microbiology: IJMM*, *306*(5), 290–301. <https://doi.org/10.1016/J.IJMM.2016.03.001>
- Sylvia, K. E., & Demas, G. E. (2018). Acute intraperitoneal lipopolysaccharide influences the immune system in the absence of gut dysbiosis. *Physiological Reports*, *6*(5).
- Tang, J., Xu, L., Zeng, Y., & Gong, F. (2021). Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF-κB signaling pathway. *International Immunopharmacology*, *91*.
- Tlaskalová-Hogenová, H., Štěpánková, R., Hudcovic, T., Tučková, L., Cukrowska, B., Lodinová-Žádníková, R., Kozáková, H., Rossmann, P., Bártová, J., Sokol, D., Funda, D. P., Borovská, D., Řeháková, Z., Šinkora, J., Hofman, J., Drastich, P., & Kokešová, A.

(2004). Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunology Letters*, 93(2–3), 97–108. <https://doi.org/10.1016/J.IMLET.2004.02.005>

Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. (2009). The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Science Translational Medicine*, 1(6). <https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.3000322>

Zhao, Y., Cong, L., Jaber, V., & Lukiw, W. J. (2017). Microbiome-derived lipopolysaccharide enriched in the perinuclear region of Alzheimer's disease brain. *Frontiers in Immunology*, 8(SEP). <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2017.01064>

Zhuo, Q., Yu, B., Zhou, J., Zhang, J., Zhang, R., Xie, J., Wang, Q., & Zhao, S. (2019). Lysates of *Lactobacillus acidophilus* combined with CTLA-4-blocking antibodies enhance antitumor immunity in a mouse colon cancer model. *Scientific Reports*, 9(1).