

Diálisis y Trasplante

Efectos de la microbiota intestinal y sistema inmune en el trasplante

Gustavo Adolfo Guerrero Tinoco¹, Cristian Mauricio Álvarez Botero²

¹ Nefrólogo Pediatra, Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja. Cartagena, Colombia.

² Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Instituto de Investigaciones Médicas, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Palabras Clave

Microbiota
Disbiosis
Sistema inmune
Trasplante

Keywords

Microbiota
Dysbiosis
Immune system
Transplant

RESUMEN

Existen trillones de microorganismos comensales que conforman a la microbiota, donde se encuentran bacterias principalmente, pero también virus, hongos y protozoarios, los cuales habitan en las superficies del cuerpo expuestas hacia el exterior, como son las mucosas y la piel. La microbiota es requerida para el desarrollo y funcionamiento del sistema inmune con el objetivo de mantener un equilibrio en el ecosistema microbiano, donde tienen un papel importante los PRR (receptores para reconocimiento de patrones), TLR (receptores tipo Toll), NLR (receptores tipo Nod), Leptina tipo C (leptina-1), células linfoides innatas (ILC), células citolíticas naturales (TNK) y fagocitos mononucleares. Una alteración en la composición normal de la microbiota puede producir Disbiosis por distintos mecanismos: pérdidas de microorganismos benéficos, expansión de microorganismos dañinos y pérdida de la diversidad microbiana global. Los antibióticos pueden alterar a la microbiota intestinal, llevar a la pérdida de algunos microbios y crecimiento persistente de otros. También se ha documentado que la composición de la microbiota intestinal se correlaciona fuertemente con la dieta. La microbiota tiene un papel en la prevención de la colonización de microbios patogénicos, debido a que pueden modular la respuesta inmune tanto local como sistémica. El trasplante de órganos conlleva a una fuerte modulación de la respuesta inmune por lo que diferentes estudios han documentado cambios inmunológicos influenciados por gérmenes que conforman a la microbiota intestinal que pueden jugar un papel importante en el rechazo o la aceptación de este.

ABSTRACT

There are trillions of commensal organisms conforming the microbiota, which are primarily bacteria but also viruses, fungi and protozoa, these microorganisms inhabit the exposed body surfaces as well as mucous membranes and skin. The microbiota is required for the development and functioning of the immune system in order to maintain a balance in the microbial ecosystem, where has an important role PRR (patterns recognition receptors), TLR (Toll-like receptors), NLR (NOD-like receptor), Leptin type C (leptine-1), innate lymphoid cells (ILC), natural killer cell T (NKT) and mononuclear phagocytes. Alteration in the normal composition of the microbiota can produce dysbiosis by different mechanisms: loss of beneficial microorganisms, expansion of harmful microorganisms and loss of overall microbial diversity. Antibiotics can alter the intestinal microbiota, leading the loss of some microbes and persistent growth of others. It has also been documented that the composition of the intestinal microbiota is strongly correlated with the diet. The microbiota has a role in preventing the colonization of pathogenic microbes, because they can modulate the immune response both locally and systemically. Organ transplantation leads to a strong modulation of the immune response for this reason, different studies have documented immunological changes influenced by germs of the intestinal microbiota that may play a role in the rejection or acceptance of the graft.

Introducción

A la cantidad de microbios que habitan en nuestro cuerpo se les denomina "Microbiota" y a su respectivo genoma se le llama "Microbioma". El órgano más poblado en el cuerpo humano es el colon, aunque existen otros que también contienen una microbiota específica como la piel, el tracto respiratorio, mucosa vaginal, etc. (1). Existen trillones de microorganismos comensales que conforman la microbiota intestinal y las bacterias más frecuentes encontradas son las del phylum o reino Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, y Fusobacteria (2). Bacteroidetes y Firmicutes son las bacterias predominantes de la microbiota intestinal y representan aproximadamente el 90 % de la microbiota intestinal (3). Aunque es importante anotar que esta relación puede variar de un individuo a otro y aún en un solo individuo en un determinado tiempo (2). Normalmente la microflora comprende principalmente bacterias, pero también están presentes virus, hongos y protozoarios (4). De acuerdo a lo anterior se puede definir el término de "microbiota" como el conjunto de comunidades de microorganismos (bacterias, virus, hongos y parásitos) que habitan en las superficies del cuerpo que están expuestas al exterior.

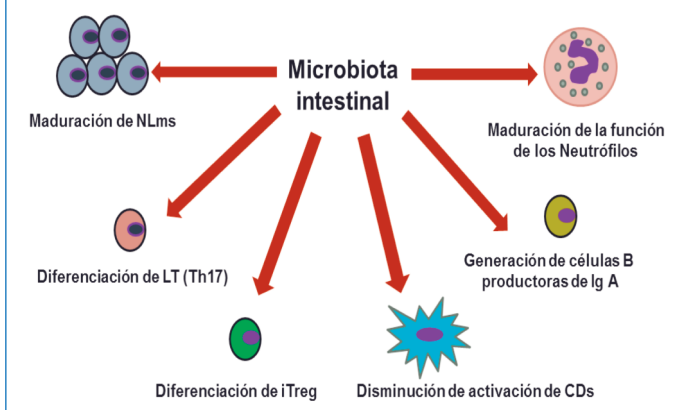
Cada microorganismo vive en un estrecho contacto con su medio ambiente que es de vital importancia, pero a la vez se puede convertir en una situación amenazante para la vida. La puerta de entrada de estos microbios son las mucosas y la piel. Las mucosas representan 300 m² y la piel cubre 2 m² de superficie corporal humana (4). Fisiológicamente pueden ocurrir distintas relaciones de estos microbios con el individuo, como el comensalismo donde existe colonización de las mucosas y su coexistencia es armoniosa dejando un beneficio para el huésped, o como el parasitismo donde la relación puede ser dañina para el individuo (5). Tales relaciones se han descrito en plantas (6), insectos (7), peces (8), aves (9) y mamíferos (10).

Alteraciones en la composición y en la función de la microbiota se han asociado con enfermedades intestinales (11,12) (enfermedad intestinal inflamatoria, cáncer colorrectal, síndrome de intestino irritable) y enfermedades extraintestinales como: asma, enfermedades alérgicas, obesidad (13,14), fibrosis quística, enfermedad autoinmunes (15), diabetes mellitus (16), entre otras (1).

Las bacterias intestinales que hacen parte de la microbiota tienen una relación de mutualismo con el huésped, debido a que obtienen beneficio de su habitad al disponer de nutrientes para su crecimiento, pero a la vez contribuyen en la salud del huésped: tienen un papel importante en el balance de energía a través del metabolismo colónico y fermentación de carbohidratos en dietas ricas en fibra para generar ácidos grasos de cadenas cortas, importantes para proveer energía a las células colonizadas y sirven como sustrato para la gluconeogénesis y lipogénesis. Además, la microbiota participa en la absorción de

ácidos biliares y aminoácidos, producción de vitamina K (17). Muy interesante es el papel que juega al conducir la maduración del sistema inmune del huésped, ayuda en la formación de la arquitectura normal de los órganos linfáticos secundarios, generación de las células B productoras de inmunoglobulina A (IgA) y la inducción y diferenciación de las células T reguladoras (iTregs) (18) entre otras importantes funciones. La figura 1 resume las principales relaciones que tiene la microbiota con el sistema inmune.

Figura 1: Microbiota y sistema inmune. La microbiota promueve la maduración y diferenciación del sistema inmune. NLms, Nódulos linfoides mesentéricos; LT, linfocitos T; iTreg, células T reguladoras inducidas; DC, células dendríticas; IgA, inmunoglobulina A.



Mecanismos de respuesta inmune innata asociados a la microbiota

La microbiota es requerida para el desarrollo y funcionamiento del sistema inmune con el objetivo de mantener un equilibrio en el ecosistema microbiano (19). Se ha demostrado que los componentes de la respuesta inmune relacionados con la microbiota no son solo indispensables para la eliminación de los patógenos, sino también de gran importancia para el equilibrio en el ecosistema microbiano (19), como se describe a continuación:

1.Receptores tipo Toll (TLR, del inglés: Toll like receptors):

Son receptores de reconocimiento para patrones (RRPs), Los TLRs fueron los primeros RRP que se descubrieron en la microbiota intestinal (20). Generalmente, la señalización de los TLRs mediada por la molécula adaptadora MyD88 (gen de respuesta primaria de diferenciación Mieloide) lleva a la producción de citoquinas proinflamatorias o a la producción de INFs (interferones) (19,21). Se ha reportado que alteraciones en la microbiota intestinal en ratones deficientes en TLR5 lleva a la manifestación de síndrome metabólico (22). Los TLRs influyen la colonización con especies de bacterias específicas, por ejemplo: el *B. fragilis* requiere de la activación de TLR2 para inducir células T reguladoras (iTregs)(23) y generar tolerancia inmune y disminuir la respuesta de linfocitos T cooperadores 17 (Th17) (23,24).

2. Receptores tipo Nod (NLR, del inglés: Nod like receptors):

Tanto los RTLs y NLRs son receptores cruciales para la detección de los microbios y de gran importancia para establecer la homeostasis por la microbiota (25). La señalización de los NLR puede ser desencadenada por ligandos microbianos o por productos de células dañadas del huésped. Nod1 reconoce peptidoglicanos de bacterias Gram negativas e induce la formación de tejido linfoide en el intestino, lo cual es necesario para mantener una comunidad microbiana estable. Se ha encontrado aumento de gérmenes comensales en ratones con deficiencia de Nod2. La expresión de Nod2 es dependiente de bacterias comensales, creándose una retroalimentación donde la bacteria regula positivamente a la señalización de Nod2 y esta a su vez regula a la microbiota comensal (26). El desarrollo de Disbiosis en la ausencia del receptor NLRP6 puede predisponer a la enfermedad intestinal inflamatoria (27), colitis asociada a cáncer (28), síndrome metabólico, hígado graso no alcohólico y diabetes mellitus tipo 2 (29).

3. Lectina Tipo C:

Los hongos son reconocidos por la vía de la Dectina-1, un receptor tipo lectina C, que reconoce a los β -1,3-glicanos que se ubican en la pared celular de los hongos (19). La deficiencia de Dectina-1 predispone a una susceptibilidad a colitis debido a una incapacidad de frenar la colonización micótica (30).

4. Células inmunes innatas:

Existe una regulación del huésped en la microbiota, pero también existe un efecto de la microbiota en las células del sistema inmune en las mucosas y a nivel sistémico (19). Las células linfoides innatas (CLIs) tienen un origen común y funciones parecidas a las linfocitos T CD4+, se clasifican en tres subtipos: CLI1, CLI2 e CLI3, y se desarrollan dependiendo de diversos factores de transcripción T-bet (CLI1), GATA3 (CLI2) y ROR γ t (CLI3) (19). Las células CLI3 son la principal fuente de IL-22, una citoquina que regula la función de barrera de las células epiteliales intestinales y la producción de péptidos antimicrobianos (31). Las CLI1 depende de la presencia de microbiota y la ausencia de gérmenes comensales daña la respuesta en células y podría inducir colitis (32). Las CLI2 son necesarias para la respuesta del huésped contra parásitos. La colonización microbiana induce expresión de IL-7, IL-25 e IL-33 para el desarrollo de la función de CLI2 de secretar IL-5 e IL-13 (33,34).

5. Células T citolíticas naturales (NKT):

Las NKTs reconocen lípidos y glicolípidos presentados por moléculas CD1 y después de su activación secretan IL-4 e IL-13 (19). Se ha propuesto que juegan un papel importante en el desarrollo de asma y colitis ulcerativa (35). Se ha encontrado niveles bajos de NKT en tejidos de bazo, timo e

hígado en ratones libres de gérmenes en comparación con microbiota normal (36). En contraste, se ha encontrado niveles altos de NKT en la lámina propia y en los pulmones de ratones adultos libres de gérmenes (37).

6. Fagocitos mononucleares:

Existen distintas poblaciones de fagocitos mononucleares que tienen una función fundamental en el reconocimiento de antígenos presentes en el lumen intestinal y están involucrados en la respuesta adaptativa (19). Células dendríticas CD11c+ CD103+ expresan receptores para quimiocinas (CCR7) y son consideradas la principal población que migran hacia los nódulos linfáticos mesentéricos (NLms), mientras que CD11c+ CX3CR1+ presentan pobre capacidad de estimular células T y no son detectadas en NLms (38). La alteración de las CD11c+ en el intestino puede llevar a pérdida de la tolerancia y asociarse con enfermedad intestinal inflamatoria (39). Hay evidencia en ratones que las CD11c+ juegan un papel tanto en la protección como en la fisiopatología de la enfermedad intestinal (15). Por ejemplo, cuando existe infección por Salmonella, CD11c+ se ubican en el lado epitelial y emite protrusiones intraepiteliales para fagocitar a la bacteria. De la misma forma, la microbiota previene el tráfico de antígenos comensales a los NLms por las CD11c+ CX3CR1+. Pero, en caso de una microbiota alterada, se puede presentar una respuesta inmune a los antígenos comensales y desencadenar condiciones autoinflamatorias como la enfermedad intestinal inflamatoria (40,41).

Disbiosis y su relación con el sistema inmune

La Disbiosis es cualquier alteración en la composición normal de la microbiota en individuos con condiciones saludables (42) o puede estar asociada a enfermedad (18). Existen muchas vías por las cuales se puede afectar la microbiota, como son: los factores genéticos del huésped, la dieta, las infecciones o intervenciones médicas (por ejemplo el uso de antibióticos). Son tres los mecanismos por los cuales se puede generar Disbiosis: pérdidas de microorganismos benéficos, expansión de microorganismos dañinos y pérdida de la diversidad microbiana global (42).

1. Pérdidas de microorganismos benéficos:

La microbiota es importante para el desarrollo y maduración de la respuesta inmune intestinal apropiada, la cual debería ser balanceada cuidadosamente entre la inflamación requerida para erradicar a los patógenos y la tolerancia que prevenga la reacción inmune hacia los tejidos propios del individuo o gérmenes comensales (43,44). Experimentos iniciales han demostrado que la función de las células Treg está comprometida en ratones libres de gérmenes y se puede restaurar con asociaciones con gérmenes comensales para el humano como *Bacteroides fragilis* y cepas de

Clostridium de los grupos IV y XIVa. La colonización de animales con estos microorganismos los protege de la colitis por distintos mecanismos, el Clostridium induce la expresión TGF- β (Factor transformador del crecimiento- β) en las células epiteliales intestinales (CEIs) y aumenta la diferenciación de iTreg en el colon, mientras que el *B. fragilis* utiliza un polisacárido capsular (PSA) que se une a TLR2 (receptor tipo Toll 2) tanto en células dendríticas y células T para inducir IL-10 y así aumentar la supresión de los Tregs (13,45).

2. Expansión de microorganismos dañinos:

La microbiota también contiene microorganismo con capacidad de generar un daño en el huésped y se les denomina "Pathobions"(46), permanecen en las superficies en bajas cantidades en el intestino sano sin causar daño en un huésped inmunocompetente. Hay distintos ejemplos donde estos microorganismos pueden generar enfermedad (42). La más frecuente incidencia reportada es la Proteobacteria, en particular la familia Enterobacteriaceae, la cual contiene miembros como *Escherichia coli*, *Shigella* y *Klebsiella*. La delección de TLR5 (un receptor tipo Toll, responsable de reconocer proteínas flagelares) puede dar una inflamación de bajo grado, colitis y síndrome metabólico con penetrancia incompleta (47). Se han identificado microbios con colitis en animales deficientes de TLR5, en los que se ha desarrollado colitis espontánea y también se ha detectado un incremento en la presencia de Proteobacteria, más específicamente Enterobacteriaceae, tales con *E. coli* (48). También se ha encontrado patógenos distintos a bacterias que pueden atacar contra la integridad del huésped como los hongos, en particular la *Cándida albicans*. Un estudio muestra la importancia de la Dectina-1, un receptor lectina tipo C que reconoce alfa-mananos en la pared celular de las levaduras. Ratones con deficiencia de este receptor son más susceptibles a desarrollar colitis, que deberían ser tratado con antimicóticos y no con antibióticos (30).

3. Pérdida de la diversidad microbiana global

El último mecanismo descrito por el cual se puede producir Disbiosis es por la pérdida de la diversidad microbiana total. Existe evidencia que gémenes de la microbiota aportan diversas contribuciones a la salud del huésped. Algunos microorganismos promueven mecanismos anti-inflamatorios y otros inducen protección por medio de respuestas inflamatorias (42). La función de los Tregs se ve afectada en los animales libre de gémenes, observándose que las especies de Clostridia, que contienen cerca de 30 cepas diferentes, inducen una expansión triple de Tregs en el intestino frente a los controles no colonizados. La inducción de Tregs en el huésped fue disminuida cuando solo fue colonizado con una única cepa de Clostridia comparado con los animales colonizados

con 15 cepas diferentes de Clostridia. Estos datos sugieren que la diversidad en los gémenes comensales de la microbiota pueden inducir el desarrollo celular en el huésped (45,49). La exposición temprana a distintas comunidades de microbios parece tener un efecto en la relación entre el huésped saludable y la microbiota (43). Otro ejemplo importante se nota en los altos niveles de IgE, en los sueros de ratones libres de gémenes, indicando que la diversidad de la microbiota se requiere para la supresión de este anticuerpo. La colonización temprana en la vida de ratones libres de gémenes con un complejo de microbios reduce los niveles de IgE y previene la alergia, pero si los animales son colonizados en la edad adulta esta supresión no ocurre (50). Un estudio reciente coleccionó muestras en niños durante la primera semana de vida y 12 meses después del nacimiento, con la finalidad de valorar la enfermedad alérgica y asma. Interesantemente, los niños que desarrollaron asma tenían una baja diversidad de microbios en edades tempranas de la vida comparados con los niños no asmáticos, por lo que se podría sugerir que la diversidad en la microbiota puede proteger de enfermedades en épocas más tardías del desarrollo (51).

Influencias de la dieta en la microbiota

Alteraciones en la microbiota intestinal ocupan un lugar importante en la patogénesis de varias enfermedades, las cuales han presentado un incremento en su incidencia, demostrado en las décadas pasadas. Varios factores pueden influenciar la composición de la microbiota, como son los genéticos, ambientales, edad del huésped, cambios del estilo de vida y la dieta (52).

El impacto de la dieta en la composición de la microbiota intestinal comienza en etapas tempranas de la vida (52). La colonización del intestino se inicia desde el nacimiento, pero se hace una microbiota más estable en la edad adulta (53), concurrente con la introducción de alimentos sólidos en la dieta (54). Varios estudios han mostrado la diferencia en la composición de la microbiota intestinal en los recién nacidos, con mayor proporción de Bifidobacteria en los infantes alimentados con leche materna comparados con los alimentados con leche de fórmula (55). La composición de la microbiota intestinal se correlaciona fuertemente con la dieta, demostrados en modelos animales, indicando que la dieta tiene una importancia en la conformación de la microbiota. Cambios en la dieta pueden transformar una microbiota saludable en un estado inductor de enfermedad (56).

Dietas con alto contenido de grasa y proteína animal y baja en carbohidratos (parecida a la dieta occidental) fueron asociadas con alto nivel de Bacteroides y bajo nivel de Prevotella. En contraste, dietas con alto contenido de carbohidratos pero bajo contenido de grasa y proteína animal fueron asociadas con el

patrón inverso, alto nivel de Prevotella y bajo de Bacteroides (52). También se ha evaluado el impacto de dietas con bajo contenido en grasa y alto en fibra, o lo contrario alto en grasa y bajo en fibra, donde se ha encontrado que los cambios en la microbiota intestinal se notan dentro de las 24 horas siguientes y son estadísticamente significativos, pero este cambio no permanece como en las dietas a largo tiempo (52,57). Cambios microbianos en el tracto gastrointestinal tienen consecuencias en la respuesta metabólica e inflamatoria del huésped. Por ejemplo, dietas ricas en proteínas incrementan la actividad de enzimas bacterianas (tales como β -glucuronidasa, nitrorreductasa, azorreductasa) que producen metabolitos tóxicos que pueden disparar una respuesta inflamatoria. Existe un balance en la microbiota intestinal y las alteraciones en un grupo de especies pueden afectar tanto al huésped como a la comunidad microbiana. Firmicutes, Actinobacteria y Bacteroides pueden degradar carbohidratos complejos no absorbidos por el huésped (58) e inhibir el crecimiento de patógenos oportunistas como Clostridium spp. y Enterobacteriaceae como la E. coli (59). Una alteración en la microbiota puede alterar la actividad metabólica de estos microorganismos y predisponer a ciertas enfermedades (60).

Antibióticos y microbiota

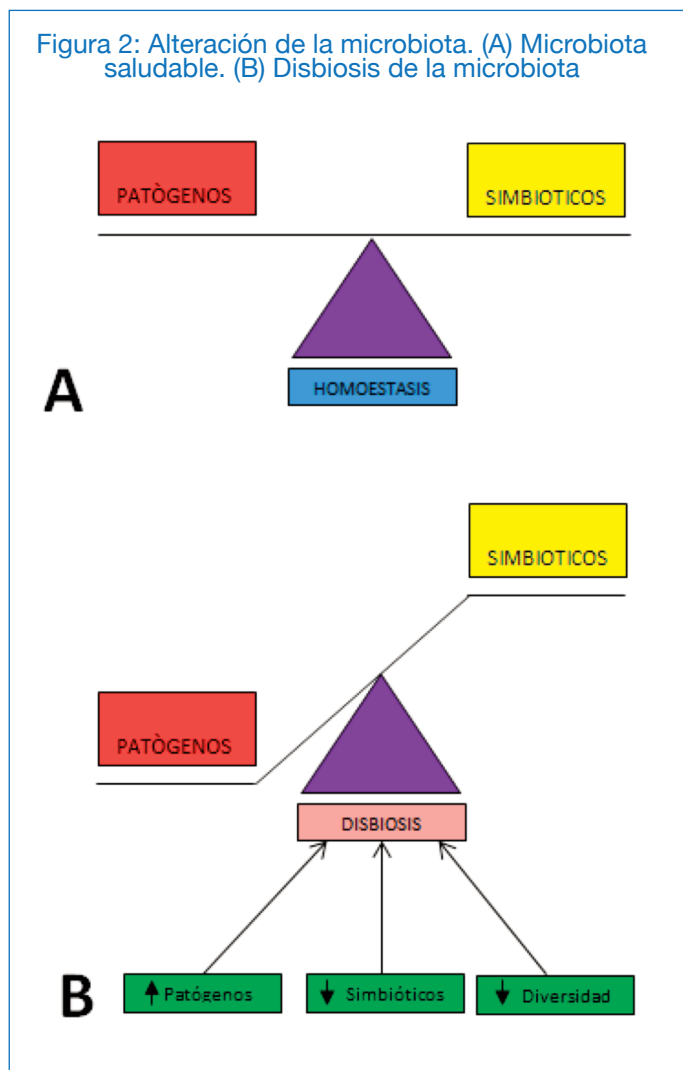
Los antibióticos más usados en el ambiente clínico han mostrado que pueden alterar a la microbiota intestinal. Muchos de ellos pueden llevar a la pérdida de algunos microbios y crecimiento persistente de otros, por lo cual se ha documentado una relación que guarda la Disbiosis con el uso de antibióticos y posible progresión de la enfermedad (42).

Se ha demostrado que la ciprofloxacina tiene un efecto rápido y pronunciado en la microbiota, con una pérdida de la diversidad y un cambio en la composición que ocurre dentro de 3 a 4 días de haber iniciado la droga. Los microorganismos de la microbiota comienza a retornar a su estado inicial una semana después de haber suspendido el curso del antibiótico, pero la recuperación en muchas ocasiones es incompleta (61). Han surgido una cantidad de investigaciones para conocer la influencia que pueden generar los antibióticos en la funcionalidad de la microbiota (62,63).

Los antibióticos pueden perturbar a la microbiota y predisponer a un dominio intestinal por bacterias asociadas a infecciones adquiridas en el hospital, como es el caso de Enterococos resistentes a la vancomicina (62). Se ha demostrado que una sola dosis de Clindamicina reduce la diversidad de bacterias de la microbiota intestinal en un 90% por un periodo mayor de 28 días y predisponer al huésped a colitis por Clostridium difficile, con una mortalidad asociada del 40 a 50% (63). La infusión de microbiota de heces de donantes de personas saludables mostró que curaba la infección recurrente por C. difficile y fue significativamente más

efectivo este tratamiento que el uso de vancomicina (64). La microbiota intestinal saludable la conforman tres clases de bacterias: "symbionts" (aquellas que tienen efectos saludables en el individuo), "Pathobionts" (que inducen patología, pero que también están en la microbiota saludable) y "comensales" (viven dentro del huésped pero no tienen efecto positivo ni negativo) (15). Los estados de homeostasis y disbiosis están esquematizados en la figura 2.

Figura 2: Alteración de la microbiota. (A) Microbiota saludable. (B) Disbiosis de la microbiota



Microbiota y trasplante

La microbiota local puede influenciar la respuesta inmune a órganos trasplantados (aloespuesta inmune) que estén colonizados como la piel, intestino y pulmón, que son más propensos al rechazo que órganos estériles, surgiendo la hipótesis de que la microbiota local puede funcionar como un adyuvante para mejorar la alorespuesta inmune, la cual debe ser probada clínica y experimentalmente (65).

Los pacientes trasplantados tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones al ser comparados con la población en general. Estas infecciones al desarrollarse pueden comprometer la supervivencia del órgano trasplantado, ya sea por daño directo del agente patógeno o indirectamente por activación de la respuesta aloinmune (65). Son varios los factores que pue-

den incrementar el riesgo a las infecciones: la gran exposición frente a los patógenos antes del trasplante debido a la enfermedad de base (como por ejemplo: insuficiencia renal crónica, diabetes, fibrosis quística, cirrosis, entre otras), transmisión de patógenos desde el donante en el momento del trasplante, infecciones en el periodo post-operatorio y el incremento a las infecciones en el receptor secundario a los distintos esquemas de inmunosupresión farmacológica utilizados después del trasplante (66). Además, los pacientes trasplantados reciben agentes antimicrobianos como profilaxis o terapia, los cuales pueden producir disbiosis en la microbiota del receptor, lo que puede tener consecuencias inmunes o favorecer el crecimiento de organismos patógenos (65).

En la literatura existen ya variados estudios donde se describe la composición de la microbiota intestinal y su relación con el desenlace del injerto (67). Igualmente se han realizado estudios experimentales que analizan la importancia de la microbiota en el mantenimiento de los mecanismos efectores de la respuesta inmune, como mecanismos involucrados en la aceptación del órgano trasplantado.

Trasplante de médula ósea

Se ha investigado en los trasplantes de médula ósea la relación de la microbiota con el sistema inmune, donde se podrían identificar cambios en los gérmenes comensales y microbiota, esto a su vez, puede exacerbar la inflamación asociada con enfermedad de injerto contra huésped (GVHD, del inglés: graft-versus-host disease) (68). Eriguchi y colaboradores en un estudio muestran que la GVHD interrumpe la ecología de la microbiota intestinal y evita que las células Paneth no secreten péptidos antimicrobianos como las α -defensinas. Una reducción de la diversidad en la microbiota con aumento de Lactobacillales y disminución de Clostridiales estuvo asociado con GVHD en un modelo murino. La severidad de la enfermedad de injerto contra huésped se correlaciona con reducción en la diversidad de la microbiota intestinal, permitiendo el crecimiento de *E. coli* y el tratamiento usado contra esta bacteria para inhibir su crecimiento con Polimixina B, también se documentó que disminuye la severidad de GVHD (69).

Trasplante de intestino delgado

Oh y colaboradores compararon la composición de la microbiota intestinal, usando la secuenciación del RNA ribosomal 16S, durante estados de no rechazo, pre-rechazo y rechazo activo en trasplante de intestino delgado. Durante los episodios de rechazo, la proporción de Firmicutes y Lactobacillales estuvo reducida significativamente, mientras que Proteobacteria (especialmente la familia Enterobacteriaceae) estaban aumentadas con significancia estadística (70).

Trasplante de pulmón

También existen estudios que muestran la relación del sistema inmune con la microbiota existente en los pulmones y no en la intestinal. El Síndrome de Bronquiolitis Obliterante (SBO) es el principal factor limitante en la supervivencia a largo plazo en el trasplante de pulmón y ha estado asociado con infecciones microbianas (71). Willner y colaboradores investigaron los cambios de la microbiota después del trasplante pulmonar y el riesgo de desarrollar SBO, y encontraron que la recolonización del aloinjerto con la población dominante presente en los pulmones de los pacientes antes del trasplante (*Pseudomonas aeruginosa* en individuos con fibrosis quística) estuvo negativamente relacionada con SOB. Parece que la población pulmonar pretrasplante tiene un efecto protector contra SBO, mientras que la adquisición de "novo" de esta población original dominante puede incrementar el riesgo de SBO (72). Además, Weigt y colaboradores encontraron que *P. aeruginosa* en la microbiota protege contra la colonización por *Aspergillus fumigatus*, la cual se ha asociado con el desarrollo de SOB y muerte (73,74).

Trasplante hepático

Hay estudios que han mostrado la relación entre microbiota intestinal y la infección postoperatoria en los pacientes trasplantados hepáticos. Lu y colaboradores realizaron un estudio descriptivo donde se muestra que la disminución de la diversidad de la microbiota intestinal estuvo asociada con infección. Los autores concluyen que estrategias de profilaxis empíricas que destruyan el balance microecológico no será efectivo en reducir el riesgo de infección postoperatoria. Además, la destrucción de la microbiota puede predisponer a la aparición de patógenos oportunistas como *Bifidobacterium dentium*, el cual raramente aparece en el perfil intestinal de los humanos sanos (75). Wu y colaboradores encontraron cambios en las bacterias intestinales en los receptores de trasplante hepático. Este estudio muestra que hubo una reducción significativa en *Bifidobacterium* spp., *Faecalibacterium prausnitzii* y *Lactobacillus* spp., mientras que hubo un aumento significativo en Enterobacteriaceae y *Enterococcus* spp. en los receptores de trasplantes de hígado (76). Hay un estudio reciente donde los autores caracterizaron la microbiota intestinal y encontraron una alta sensibilidad de cambios microbianos durante el rechazo agudo después del trasplante de hígado. Variaciones en la microbiota intestinal pueden predecir el rechazo agudo en fase temprana y convertirse en un blanco terapéutico para mejorar el rechazo después del trasplante hepático ortotópico (77).

Trasplante renal

Un estudio analizó muestras de saliva, orina, heces y sangre

antes del trasplante, al mes y 6 meses después del trasplante y demostró cambios en la microflora de los receptores. Se necesitan futuras investigaciones para identificar las características de la microbiota que puedan servir como marcadores diagnósticos para el trasplante y guiar estrategias para mejorar las consecuencias del trasplante (74). Un estudio prospectivo muy representativo fue el realizado por Lee y colaboradores, donde recolectaron muestras de heces de receptores de trasplante renales durante los tres primeros meses del procedimiento. Encontraron un incremento en la abundancia de Proteobacteria en las muestras postrasplantes comparadas con las pretrasplantes. Además en pacientes que presentaron diarrea postrasplante, el índice de diversidad estuvo más bajo al compararlos con los pacientes sin diarrea. Bacteroides, Ruminococcus, Coprococcus y Dorea estuvieron significativamente más bajos en los pacientes con diarrea. También se encontró que un incremento en Enterococcus en las heces se asoció con infección del tracto urinario por Enterococcus. Además, compararon la composición de la microbiota intestinal en receptores que presentaron rechazo agudo con la microbiota intestinal de los que no presentaron rechazo y encontraron que Bacteroidetes fue más bajo en la cohorte de rechazo agudo que en la de no rechazo (78).

Se ha observado que las modificaciones de la microbiota intestinal pueden alterar el metabolismo de las drogas inmunosupresoras. En un estudio donde se analizaron muestras fecales de receptores de trasplantes renales se encontró que aquellos que ameritaron un incremento mayor del 50% de la dosis de tacrolimus durante el primer mes del trasplante presentaban una abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii* fecal en la primera semana postrasplante (79). Las investigaciones han documentado que la disbiosis está relacionada con estados patológicos como la enfermedad renal crónica, infecciones postrasplante y rechazo del injerto, por lo que el médico no sólo selecciona los pacientes de alto riesgo para un manejo temprano sino que puede elegir terapias que restauren la microbiota y crear un estado de homeostasis y tolerancia (80).

Conclusión

Son varios los estudios que muestran la relación de la microbiota intestinal con el sistema inmune y las alteraciones del uno pueden afectar al otro. Los microorganismos que hacen parte de la microbiota en general afectan la respuesta inmune del órgano trasplantado y pueden representar un factor determinante en el desenlace del injerto. El conocimiento de la microbiota intestinal y la inmunología del trasplante están en sus inicios, se necesitan estudios experimentales para poder entender la influencia de la microbiota en los distintos mecanismos inmunológicos responsables tanto del rechazo como de la aceptación del órgano trasplantado. El avance en el entendimiento de la relación entre el huésped y la microbiota, las al-

teraciones del medio ambiente, la contaminación, el uso de nuevos medicamentos inmunosupresores, la alimentación y el nivel de desarrollo son variables importantes en la modificación de la microbiota y que pueden influir en el desenlace del trasplante. En el futuro, posiblemente las investigaciones puedan determinar componentes de la microbiota indispensables para el mantenimiento de la sobrevida del órgano o cómo las alteraciones de esta pueden convertirse en un factor de riesgo para el desarrollo de un proceso de rechazo. El estudio de la dinámica de la microbiota en un paciente altamente inmunomodulado, como es el paciente trasplantado, es un reto para la investigación en inmunología de trasplantes, lo que podría redundar en una herramienta más para el manejo integral de estos pacientes y el mejoramiento de su calidad de vida.

Bibliografía

- 1 Tojo R. Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15163.
- 2 Kosiewicz MM, Zimheld AL, Alard P. Gut microbiota, immunity, and disease: A complex relationship. *Front Microbiol*. 2011;2:1–11.
- 3 Rajilic-Stojanovic, M, Smidt H, De Vos W. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited. *Environ Microbiol*. 2007;9:2125–2136.
- 4 Tlaskalová-Hogenová H, Štěpánková R, Hudcovic T, Tučková L, Cukrowska B, Lodinová-Žádníková R, et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett*. 2004;93:97–108.
- 5 Berg R. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Trends Microbiol*. 1999;4:430–5.
- 6 Paszkowski U. Mutualism and parasitism: the yin and yang of plant symbioses. *Curr Opin Plant Biol*. 2006;9:364–70.
- 7 Muyskens J, Guillemin K. Bugs inside Bugs: what the fruit fly can teach us about immune and microbial balance in the gut. *Cell Host Microbe*. 2008;3(117–8).
- 8 Bates J, Akerlund J, Mittge E, Guillemin K. Intestinal alkaline phosphatase detoxifies lipopolysaccharide and prevents inflammation in zebrafish in response to the gut microbiota. *Cell Host Microbe*. 2007;2:371–82.
- 9 Rawls J, Mahowald M, Ley R, Gordon J. Reciprocal gut microbiota transplants from zebrafish and mice to germ-free recipients reveal host habitat selection. *Cell*. 2006;127:423–33.
- 10 Cebra J. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:1046S–51S.
- 11 Abt MC, Artis D. The intestinal microbiota in health and disease: the influence of microbial products on immune cell homeostasis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25:496–502.
- 12 Pelloquin JM, Nguyen DD. The microbiota and inflammatory bowel disease: Insights from animal models. *Anaerobe*. 2013;24:102–6.
- 13 Shen Y, Giardino Torchia ML, Lawson GW, Karp CL, Ashwell JD, Mazmanian S. Outer membrane vesicles of a human commensal mediate immune regulation and disease protection. *Cell Host Microbe*. 2012;12:509–20.

- 14 Moran CP, Shanahan F. Gut microbiota and obesity: Role in aetiology and potential therapeutic target. *Bailliere's Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(4):585–97.
- 15 Kobozev I, Reinoso Webb C, Furr KL, Grisham MB. Role of the enteric microbiota in intestinal homeostasis and inflammation. *Free Radic Biol Med.* 2014;68:122–33.
- 16 Sorini C, Falcone M. Shaping the (auto)immune response in the gut: the role of intestinal immune regulation in the prevention of type 1 diabetes. *Am J Clin Exp Immunol.* 2013;2(2):156–71.
- 17 Tremarol V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012;489:957–963.
- 18 Alegre ML, Mannon RB, Mannon PJ. The microbiota, the immune system and the allograft. *Am J Transplant.* 2014;14:1236–48.
- 19 Thaiss C a., Levy M, Suez J, Elinav E. The interplay between the innate immune system and the microbiota. *Curr Opin Immunol.* 2014;26:41–8.
- 20 Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell.* 2004;118:229–41.
- 21 Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Kopp E, Stadlen A, Chen C, Ghosh S, et al. MyD88 is an adaptor protein in the hToll/IL-1 receptor family signaling pathways. *Mol Cell.* 1998;2:252–8.
- 22 Vijay-Kumar M, Jesse Aitken, Carvalho F, Tyler Cullender, Mwangi S, Shanthi Srinivasan, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science (80-).* 2010;328:228–31.
- 23 Smith PM, Garrett WS. The gut microbiota and mucosal T cells. *Front Microbiol.* 2011;2:111.
- 24 Round JL, Lee SM, Li J, Tran G, Jabri B, Chatila TA, et al. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science (80-).* 2011;332:974–7.
- 25 Ivanov II, Honda K. Intestinal commensal microbes as immune modulators. *Cell Host Microbe.* 2012;12(4):496–508.
- 26 Petnicki-Ocwieja T, Hmrcir T, Yuen-Joyce L, Biswas A, Hudcovic T, Tlaskalova-Hogenva H, et al. Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:15813–8.
- 27 Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell.* 2011;145:745–57.
- 28 Hu B, Elinav E, Huber S, Strowig T, Hao L, Hafemann A, et al. Microbiota-induced activation of epithelial IL-6 signaling links inflammasome-driven inflammation with transmissible cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:9862–9867.
- 29 Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature.* 2012;482:179–85.
- 30 Iliev ID, Funari VA, Taylor KD, Nguyen Q, Reyes CN, Strom SP, et al. Interactions between commensal fungi and the C-type lectin receptor Dectin-1 influence colitis. *Science (80-).* 2012;336:1314–7.
- 31 Sawa S, Lochner M, Naoko Satoh-Takayama SD, Bérard M, Kleinschek M, Cua D, et al. RORgammat+ innate lymphoid cells regulate intestinal homeostasis by integrating negative signals from the symbiotic microbiota. *Nat Immunol.* 2011;12:320–326.
- 32 Ganal SC, Sanos SL, Kallfass C, Oberle K, Johner C, Kirschning C, et al. Priming of natural killer cells by nonmucosal mononuclear phagocytes requires instructive signals from commensal microbiota. *Immunity.* 2012;37:171–186.
- 33 Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly M, Langford TKA, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature.* 2010;464:1367–1370.
- 34 Saenz SA, Siracusa MC, Perrigoue JG, Spencer SP, Urban JF, Tocker JE, et al. IL25 elicits a multipotent progenitor cell population that promotes T(H)2 cytokine responses. *Nature.* 2010;464:1362–1366.
- 35 Brennan PJ, Brigl M, Brenner MB. Invariant natural killer T cells: an innate activation scheme linked to diverse effector functions. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:101–117.
- 36 Brennan PJ, Brigl M, Brenner MB. Invariant natural killer T cells: an innate activation scheme linked to diverse effector functions. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:101–117.
- 37 Olszak T, An D, Zeissig S, Vera M, Richter J. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science (80-).* 2012;336:489–493.
- 38 Schulz O, Jaensson E, Persson EK, Liu X, Worbs T, Agace WW, et al. Intestinal CD103+, but not CX3CR1+, antigen sampling cells migrate in lymph and serve classical dendritic cell functions. *J Exp Med.* 2009;206:3101–14.
- 39 Mann ER, Landy JD, Bernardo D, Peake STC, Hart AL, Al-Hassi HO, et al. Intestinal dendritic cells: Their role in intestinal inflammation, manipulation by the gut microbiota and differences between mice and men. *Immunol Lett.* 2013;150:30–40.
- 40 Farache J, Koren I, Milo I, Gurevich I, Kim KW, Zigmund E, et al. Luminal bacteria recruit CD103+ dendritic cells into the intestinal epithelium to sample bacterial antigens for presentation. *Immunity.* 2013;38:581–595.
- 41 Elson CO, Cong Y. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes.* 2012;3(4):332–44.
- 42 Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol.* 2014;16:1024–33.
- 43 Cho I, Blaser M. The human microbiome: Disease, the interface of health and. *Nat Rev Genet.* 2012;13:260–70.
- 44 Vaishnav S, Yamamoto M, Severson KM, Ruhn KA, Yu X, Koren O, et al. The antibacterial lectin RegIIIgamma promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine. *Science (80-).* 2011;334:255–8.
- 45 Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science (80-).* 2011;331:337–341.
- 46 Chow J, Mazmanian SK. A pathobiont of the microbiota balances host colonization and intestinal inflammation. *Cell Host Microbe.* 2010;7:265–76.
- 47 Cullender TC, Chassaing B, Janzon A, Kumar K, Muller C.E., Werner JJ, et al. Innate and adaptive immunity interact to quench microbiome flagellar motility in the gut. *Cell Host Microbe.* 2013;14:571–81.
- 48 Carvalho FA, Koren O, Goodrich JK, Johansson ME, Nalbantoglu I, Aitken JD, et al. Transient inability to manage proteobacteria promotes chronic gut inflammation in TLR5-deficient mice. *Cell Host Microbe.* 2012;12:139–152.

- 49 Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*. 2013;500:232–6.
- 50 Cahenzli J, Koller Y, Wyss M, Geuking MB, McCoy KD. Intestinal microbial diversity during early-life colonization shapes long-term IgE levels. *Cell Host Microbe*. 2013;14:559–70.
- 51 Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy*. 2014;4:842–50.
- 52 Wu GD, Bushmanc FD, Lewis JD. Diet, the human gut microbiota, and IBD. *Anaerobe*. 2013;24:117–20.
- 53 Palmer C, Bik E, DiGiulio D, Relman D, Brown P. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5:e177.
- 54 Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(Suppl. 1):4578–85.
- 55 Schwartz S, Friedberg I, Ivanov I V, Davidson LA, Goldsby JS, Dahl DB, et al. A metagenomic study of diet-dependent interaction between gut microbiota and host in infants reveals differences in immune response. *Genome Biol*. 2012;13:R32.
- 56 Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients*. 2012;4:1095–119.
- 57 Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science (80-)*. 2011;334:105–108.
- 58 Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, Louis P, Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Microbes*. 2012;3:289–306.
- 59 Pamell JA, Reimer R, A. Y. Prebiotic fiber modulation of the gut microbiota improves risk factors for obesity and the metabolic syndrome. *Microbes*. 2012;3:29–34.
- 60 Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of gut microbiota (dogma)—a novel theory for the development of polycystic ovarian syndrome. *Med Hypotheses*. 2012;79:104–112.
- 61 Dethlefsen L, Relman D. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl:4554–61.
- 62 Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, Equinda MJ, Son T, Samstein M, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest*. 2010;120:4332–4341.
- 63 Buffie CG, Jarchum I, Equinda M, Lipuma L, Gobourne A, Viale A, et al. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis. *Infect Immun*. 2012;80:62–73.
- 64 van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368:407–15.
- 65 Alegre M-L, Bartman C, Chong AS. Microbes and allogeneic transplantation. *Transplantation*. 2014;97(1):5–11.
- 66 Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24:273–83.
- 67 Bartman C, Chong AS, Alegre M. The influence of the microbiota on the immune response to transplantation. *Curr Opin Organ Transpl*. 2015;20:1–7.
- 68 Jenq R, Ubeda C, Taur Y, Menezes C, Khanin R, Dudakov J, et al. Regulation of intestinal inflammation by microbiota following allogeneic bone marrow transplantation. *J Exp Med*. 2012;209:903–11.
- 69 Eriguchi Y, Takashima S, Hideyo Oka SS, Nakamura K, Dc W, Uryu H. Graft-versus-host disease disrupts intestinal microbial ecology by inhibiting Paneth cell production of alpha-defensins. *Blood*. 2012;120:223–31.
- 70 Oh PL, Martínez I, Sun Y, Walter J, Peterson D a., Mercer DF. Characterization of the ileal microbiota in rejecting and nonrejecting recipients of small bowel transplants. *Am J Transplant*. 2012;12:753–62.
- 71 Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report—2012. *J Hear Lung Transpl*. 2012;31:1073–1086.
- 72 Willner DL, Hugenholtz P, Yerkovich ST, Tan ME, Daly JN, Lachner N, et al. Reestablishment of recipient-associated microbiota in the lung allograft is linked to reduced risk of bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(14):640–7.
- 73 Weigt SS, Copeland CAF, Derhovanessian A, Shino MY, Davis WA, Snyder LD, et al. Colonization with small conidia *Aspergillus* species is associated with bronchiolitis obliterans syndrome: a two-center validation study. *Am J Transpl*. 2013;13:919–27.
- 74 Fricke WF, Maddox C, Song Y, Bromberg JS. Human microbiota characterization in the course of renal transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14:416–27.
- 75 Lu H, He J, Wu Z, Xu W, Zhang H, Ye P, et al. Assessment of Microbiome Variation During the Perioperative Period in Liver Transplant Patients: A Retrospective Analysis. *Microb Ecol*. 2013;65:781–91.
- 76 Wu Z-W, Ling Z-X, Lu H-F, Zuo J, Sheng J-F, Zheng S-S, et al. Changes of gut bacteria and immune parameters in liver transplant recipients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012;11(1):40–50.
- 77 Ren Z, Jiang J, Lu H, Chen X, He Y, Zhang H, et al. Intestinal Microbial Variation May Predict Early Acute Rejection after Liver Transplantation in Rats. *Transplantation*. 2014;98(8):844–52.
- 78 Lee JR, Muthukumar T, Dadhania D, Toussaint NC, Ling L, Pamer E, et al. Gut Microbial Community Structure and Complications After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2014;98(7):697–705.
- 79 Lee JR, Muthukumar T, Dadhania D, Taur Y. Gut Microbiota and Tacrolimus Dosing in Kidney Transplantation. *PLoS One*. 2015;10(3):e0122399.
- 80 Ahmad S, Bromberg JS. Current status of the microbiome in renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25:000–000.