

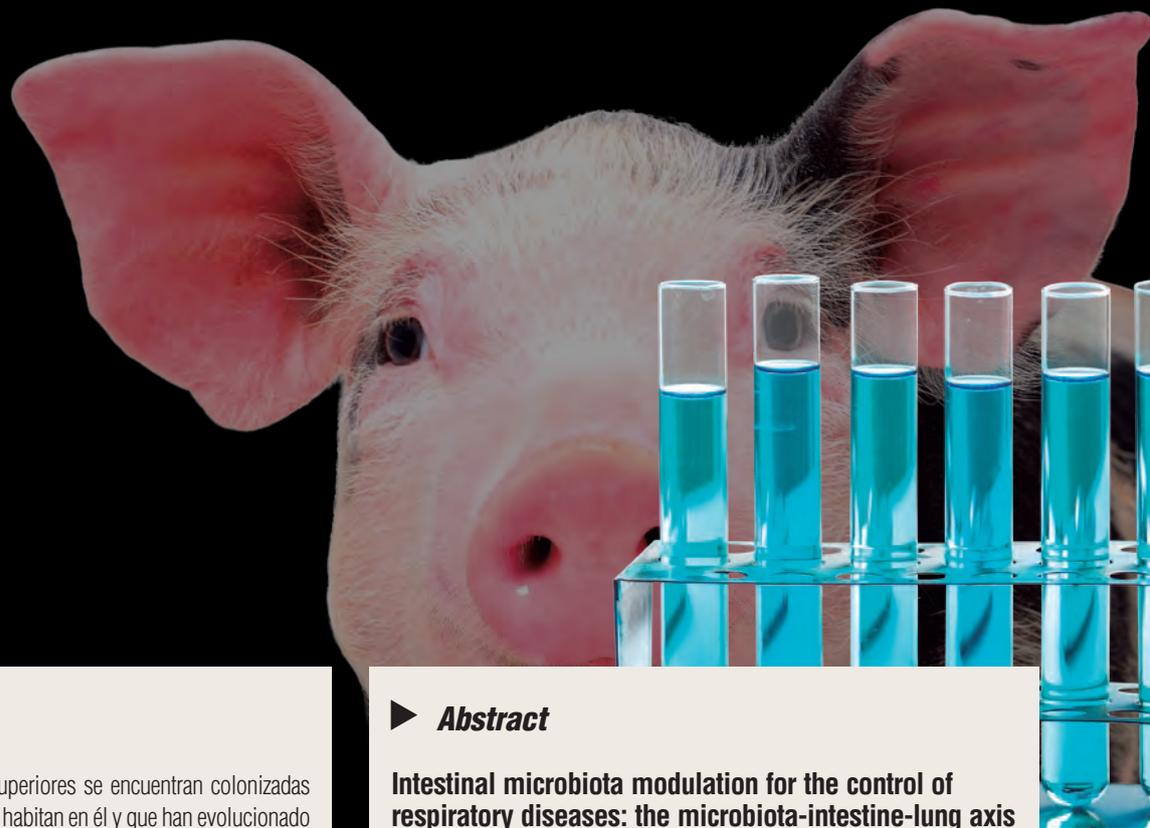
# Modulación de la microbiota intestinal para el control de enfermedades respiratorias: el eje microbiota-intestino-pulmón

■ Javier Blanco<sup>1</sup> y María Bravo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Farmacéutico e investigador.

<sup>2</sup>Veterinaria e investigadora.

Ingulados



## ► Resumen

Las superficies de los organismos superiores se encuentran colonizadas por multitud de microorganismos que habitan en él y que han evolucionado conjuntamente a lo largo de millones de años para facilitar su adaptación. A los microorganismos que conforman este grupo de huéspedes se les denomina «microbiota» y, lejos de ser meros pasajeros en un organismo superior, realizan funciones vitales para el desarrollo normal de la fisiología de su hospedador, incluyendo funciones defensivas relacionadas con el desarrollo de una respuesta inmunitaria eficaz. Las repercusiones de la microbiota sobre el sistema inmunitario no abarcan únicamente a la fisiología del sistema gastrointestinal de forma local, si no que tiene repercusión a nivel sistémico puesto que involucra la correcta funcionalidad del resto de sistemas fisiológicos. Esto condicionará en gran medida el estado de salud del hospedador y su capacidad para hacer frente a las agresiones debidas a agentes infecciosos, incluidos los patógenos respiratorios.

Palabras clave: microbiota, eje intestino-pulmón.

## ► Abstract

### Intestinal microbiota modulation for the control of respiratory diseases: the microbiota-intestine-lung axis

The surfaces of higher organisms are colonized by a multitude of microorganisms that have evolved together over millions of years to facilitate their adaptation. The microorganisms conforming this group are called "microbiota" and, far from being mere passengers in a higher organism, they perform vital functions for the normal development of the physiology of their host, including defensive functions related to the development of an effective immune response. The repercussions of the microbiota on the immune system not only cover the local physiology of the gastrointestinal system, but also have consequences at the systemic level since it involves the correct functionality of the rest of the physiological systems. This situation will condition the host health status and its ability to cope with attacks from infectious agents, including respiratory pathogens.

Keywords: microbiota, gut-lung axis

Contacto con el autor: Javier Blanco: javier@ingulados.com; María Bravo: maria@ingulados.com.

## IMPORTANCIA DE LA MICROBIOTA GASTROINTESTINAL Y RESPIRATORIA EN LOS HOSPEDADORES

La “microbiota” es un complejo ecosistema formado por todos los microorganismos que residen de forma habitual en un organismo superior, denominado “hospedador”. Este conjunto de microorganismos coloniza los tejidos sanos de los hospedadores, especialmente aquellas superficies que están más expuestas al medio ambiente como la piel, las cavidades oral y nasofaríngea, el tracto genitourinario y a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, que es la microbiota más extensa y también la más estudiada. Además, también se ha comprobado que existe una población microbiana en el tracto respiratorio, incluidos los pulmones, y en otras partes del cuerpo que se consideraban hasta hace muy poco estériles, como la placenta de los mamíferos. Las poblaciones microbianas se encuentran distribuidas en nichos altamente especializados para la realización de funciones determinadas dentro de los órganos y sistemas. Así, podemos encontrar una población microbiana muy diversa en el tracto gastrointestinal, que se encuentra distribuida de forma estratégica a lo largo del mismo y que es muy diferente en animales rumiantes y monogástricos; y una microbiota mucho menos diversa en el tracto respiratorio, porque sus funciones son más limitadas, aunque no por ello son menos importantes.

Existen autores que consideran a la microbiota como un órgano más dentro del hospedador, formado por células que intercambian información con la totalidad de tejidos a través de moléculas que de ellos derivan. Una función de la microbiota que ha cobrado relevancia en la comunidad científica durante los últimos años es la de defensa frente a microorganismos patógenos, puesto que la microbiota forma una primera barrera defensiva frente a estos otros microorganismos causantes de enfermedad, impidiendo la colonización de sus superficies a través de mecanismos de competencia y generando compuestos con actividad antimicrobiana. Además, la microbiota también participa en la correcta función del sistema inmunitario a través de moléculas específicas derivadas la misma que actúan sobre unos determinados receptores presentes

en el hospedador y encargados de que la respuesta inmunitaria sea la adecuada.

La microbiota gastrointestinal es, por composición y número de microorganismos, la más diversa y extensa de todas las que colonizan un organismo. En comparación con la microbiota intestinal, los estudios que hacen referencia a la microbiota presente vías respiratorias son escasos, pero la evidencia científica apunta cada vez más hacia su estudio para una mejor comprensión de su función y el desarrollo de terapias basadas en ellos. Hasta hace no mucho se pensaba que la superficie de las vías respiratorias era estéril, debido a una mayor complejidad para el cultivo de los microorganismos presentes, y esto no ha sido desmentido hasta la llegada de las técnicas biotecnológicas basadas en la secuenciación de los genomas de estos. Los microorganismos que conforman microbiota del aparato respiratorio son diferentes a los presentes en el tracto gastrointestinal, son menos abundantes y presentan menor diversidad, lo que apoya el hecho de que cada microorganismo tiene un nicho específico al que se encuentra profundamente adaptado y en el que ejerce su función. No obstante, se ha comprobado que existen especies que comparten ambas comunidades ya que ambos sistemas fisiológicos se encuentran comunicados por la cavidad oral. Ambas comunidades colonizan superficies que presentan ciertas similitudes como es el hecho de que se encuentren altamente expuestas al medio ambiente y, por tanto, a la colonización por otros microorganismos patógenos. Además, se trata de superficies especializadas en el intercambio de moléculas con el medio externo y, por tanto, más vulnerables al desarrollo de infecciones. La microbiota comensal forma parte de la inmunidad innata de los hospedadores generando una barrera física y produciendo moléculas con actividad antimicrobiana que aumentan las defensas frente a la acción de patógenos (*figura 1*).

### EL EJE MICROBIOTA-INTestino-PULMÓN

La relación entre el estado de la microbiota intestinal y el estado funcional del sistema respiratorio ha sido identificada hace escasos años y la evidencia científica que las relaciona va en aumento por la relevancia que tienen las patologías respiratorias, especialmente infecciosas, en nuestra sociedad. Esta asociación lleva el

nombre de eje microbiota-intestino-pulmón y sugiere que la comunicación entre el sistema gastrointestinal y el respiratorio es bidireccional y se ve influenciada tanto por sus microbiotas como por las moléculas producidas por los microorganismos que las conforman, como veremos a continuación.

La microbiota intestinal se encuentra colonizando la luz intestinal e interactúa a través del intestino con células inmunitarias que se localizan alrededor de este y que conforman un medio de vital importancia para la regulación del sistema inmunitario. A partir de las interacciones entre los microorganismos y los receptores del sistema inmunitario, se desencadena una cascada de señalización a nivel sistémico que incluye varias moléculas que regulan el estado y desarrollo de la respuesta inmunitaria. El aumento de poblaciones de celulares con una función reguladora y la liberación de compuestos antiinflamatorios o proinflamatorios tienen como consecuencia una mejora en el estado de salud del hospedador. La microbiota regula la función inmunitaria sistémica del hospedador, lo que tiene como consecuencia una mejor funcionalidad de todo el organismo, incluyendo el epitelio respiratorio. Una pérdida en la homeostasis del sistema inmunitario conlleva la activación de procesos que liberan moléculas al medio que pueden resultar dañinas a diferentes estructuras dentro del hospedador como son la barrera intestinal y broncoalveolar, alterando su función. La pérdida de función de barrera no solamente limita la capacidad del intercambio de compuestos con el medio externo, como puede ser la absorción de nutrientes y de oxígeno, sino que aumenta de forma considerable la incidencia de alteraciones incluyendo las infecciones por agentes patógenos como consecuencia de un aumento de su vulnerabilidad.

Toda esta información sugiere que el diálogo entre ambos sistemas, gastrointestinal y respiratorio, se produce en una única dirección, pero está en aumento la evidencia que sugiere que tras un proceso inflamatorio en las vías respiratorias se puede generar una pérdida del equilibrio de las poblaciones bacterianas y la instauración de disbiosis, es decir, una alteración en la composición de la microbiota, que trae consigo un peor pronóstico en el desarrollo de la inflamación sistémica. Los mecanismos por los cuales

se produce esta acción bidireccional están empezando a ser descubiertos y todo apunta a los metabolitos derivados de las estructuras celulares y aquellos secretados por la microbiota como principales responsables de esta acción inmunomoduladora (figura 2).

La identificación del eje microbiota-intestino-pulmón realza el papel de la microbiota intestinal como una diana terapéutica de gran utilidad para el desarrollo de tratamientos innovadores que tengan como objetivo revertir las alteraciones causadas por microorganismos patógenos respiratorios y otras patologías respiratorias. Otra consecuencia directa de las puertas que se abren con estos estudios son la identificación de moléculas de interés para su uso como agentes terapéuticos, es decir, la microbiota y las moléculas derivadas de la misma como fuente de moléculas con actividad biológica. En última instancia son estas moléculas las encargadas de la interacción con los receptores presentes en el hospedador y, cuanto mejor caracte-

terizadas se encuentren sus estructuras y su mecanismo de acción, mejor serán los productos que sean desarrollados utilizando esta información como punto de partida.

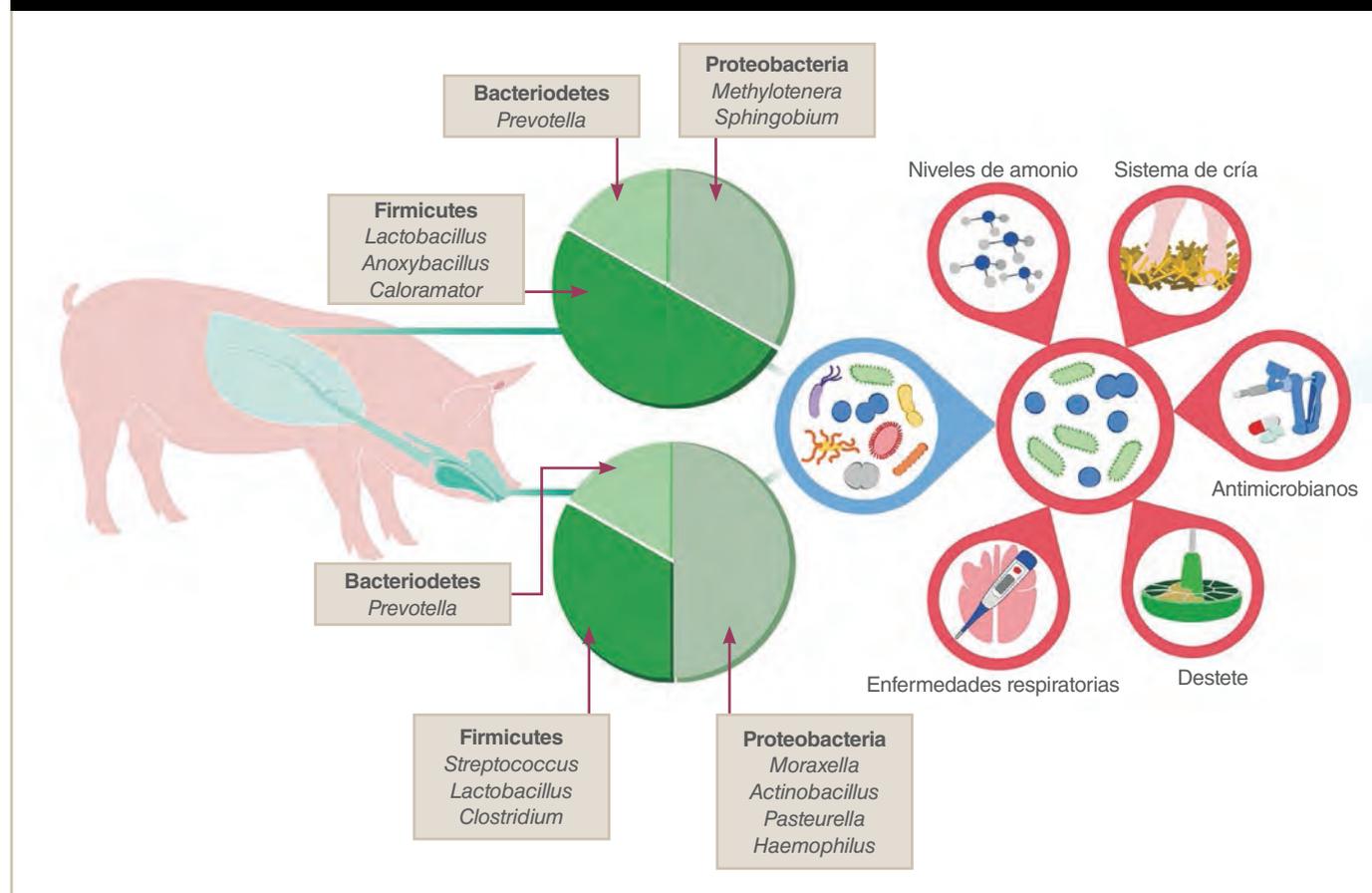
### COMPLEJO RESPIRATORIO PORCINO Y MICROBIOTA

En los últimos años ha aumentado la evidencia sobre la función de la microbiota sobre trastornos inflamatorios que se desarrollen en las vías respiratorias, pero son mucho más novedosos los estudios que hacen referencia a infecciones causadas por microorganismos patógenos y que se encuentra a la vanguardia de la ciencia.

El complejo respiratorio porcino (CRP) es una de las principales causas de cuadros respiratorios que afectan a los cerdos en diferentes etapas de su ciclo productivo, ocasionando pérdidas en la rentabilidad de los animales. Este complejo está formado por diferentes patógenos infecciosos, tanto víricos como bacterianos, que pueden actuar de forma

primaria o encontrarse de forma secundaria, siendo frecuente el aislamiento de varios de ellos asociados al mismo proceso patológico. Los agentes infecciosos más comunes que se incluyen en el CRP son: *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, el virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRS), circovirus porcino (PCV), virus de la gripe porcina, virus de la enfermedad de Aujeszky, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Streptococcus suis* y otros. Los factores desencadenantes de la enfermedad producida por patógenos del CRP son muy diversos e incluyen los factores externos asociados a las condiciones ambientales de humedad, temperatura y ventilación, el hacinamiento y todos los factores asociados al estrés. Además, los factores individuales como el estado inmunitario del hospedador, altamente influenciado por una microbiota sana, pueden ser condicionar el padecimiento de la enfermedad producida por el CRP.

Figura 1. Componentes de la microbiota respiratoria porcina y los factores que influyen en esta.



Fuente: adaptado de Pirolo et al. (2021).

La microbiota del tracto respiratorio presente en el animal en el momento de la colonización por un agente patógeno es fundamental para la contención del cuadro clínico, evitando así el desarrollo de la enfermedad a nivel local. Además, se ha demostrado que la microbiota intestinal protege frente al desarrollo de una infección a nivel sistémico, mediante la asociación del eje intestino-pulmón antes mencionado. De hecho, cuando se produce una pérdida del equilibrio entre las poblaciones bacterianas que conforman la microbiota, se instaura una situación de disbiosis que aumenta la incidencia en el desarrollo de enfermedades de tipo infeccioso que afectan al tracto respiratorio, incluido el CRP. La estimulación producida por las moléculas derivadas de la microbiota, que interactúan con los receptores específicos presentes en el sistema inmunitario, generan una respuesta inmunológica dirigida a la eliminación de patógenos, a través de vías inmunitarias específicas para ello. De esta manera se activan rutas inmunológicas que promueven una cascada de señalización relacionada con la respuesta llevada a cabo a través de la activación de células efectoras para la eliminación del agente infeccioso. La activación de este tipo de rutas prepara al organismo para hacer frente a diferentes microorganismos patógenos, combatiendo a los patógenos con un arsenal comprendido por células y moléculas.

Por todos los mecanismos mencionados anteriormente, la microbiota de los hospedadores participa en el mecanismo de defensa evitando la enfermedad respiratoria producida por diferentes agentes infecciosos mediante la activación de respuestas inmunitarias protectoras a nivel local y sistémico. Por tanto, la utilización de moduladores de la microbiota, como probióticos, simbióticos y posbióticos consiguen activar este tipo de respuestas inmunitarias en el hospedador y, por tanto, protegerlo frente a la acción de microorganismos patógenos.

### METABOLITOS MICROBIANOS CLAVE EN EL EJE INTESTINO-PULMÓN

Es de gran importancia conocer las moléculas microbianas que participan en la asociación intestino-cerebro, puesto que la utilización de compuestos derivados a partir de estas es una de las líneas estraté-

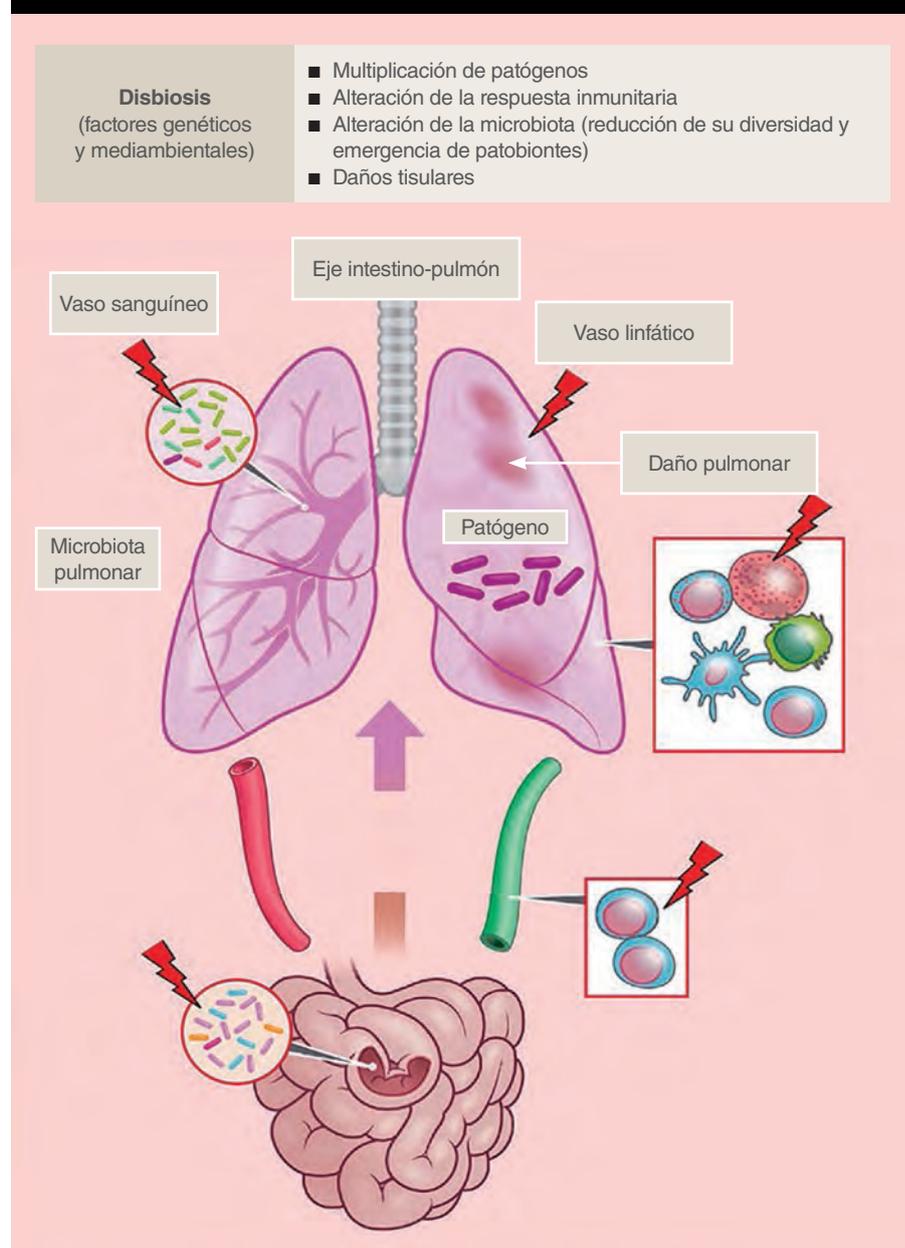
gicas más novedosas de los últimos años en nutrición y producción animal.

Se pueden establecer dos categorías en función de la naturaleza de las moléculas que derivan de las diferentes comunidades microbianas que conforman la microbiota y que podrían formar parte del eje intestino-pulmón por su influencia a nivel sistémico. Por un lado, se encuentran aquellas moléculas derivadas de las estructuras de los microorganismos, como pueden ser el peptidoglicano, ácidos teicóicos y las lipoproteínas que conforman la pared celular de gran número

de microorganismos catalogados como probióticos. Por otro lado, las moléculas secretadas al medio por los microorganismos también tienen relevancia, como los ácidos grasos de cadena corta que son fruto de la fermentación de azúcares, o las bacteriocinas, que son moléculas de naturaleza proteica con actividad antibacteriana sintetizadas para la defensa contra microorganismos patógenos.

Los componentes celulares actúan sobre unos receptores presentes en el hospedador capaces de reconocerlos y detectar cambios en la composición de la micro-

**Figura 2. Mecanismo de comunicación del eje intestino-pulmón ante la ocurrencia de disbiosis de la microbiota intestinal, que ocasiona un daño a nivel pulmonar.**

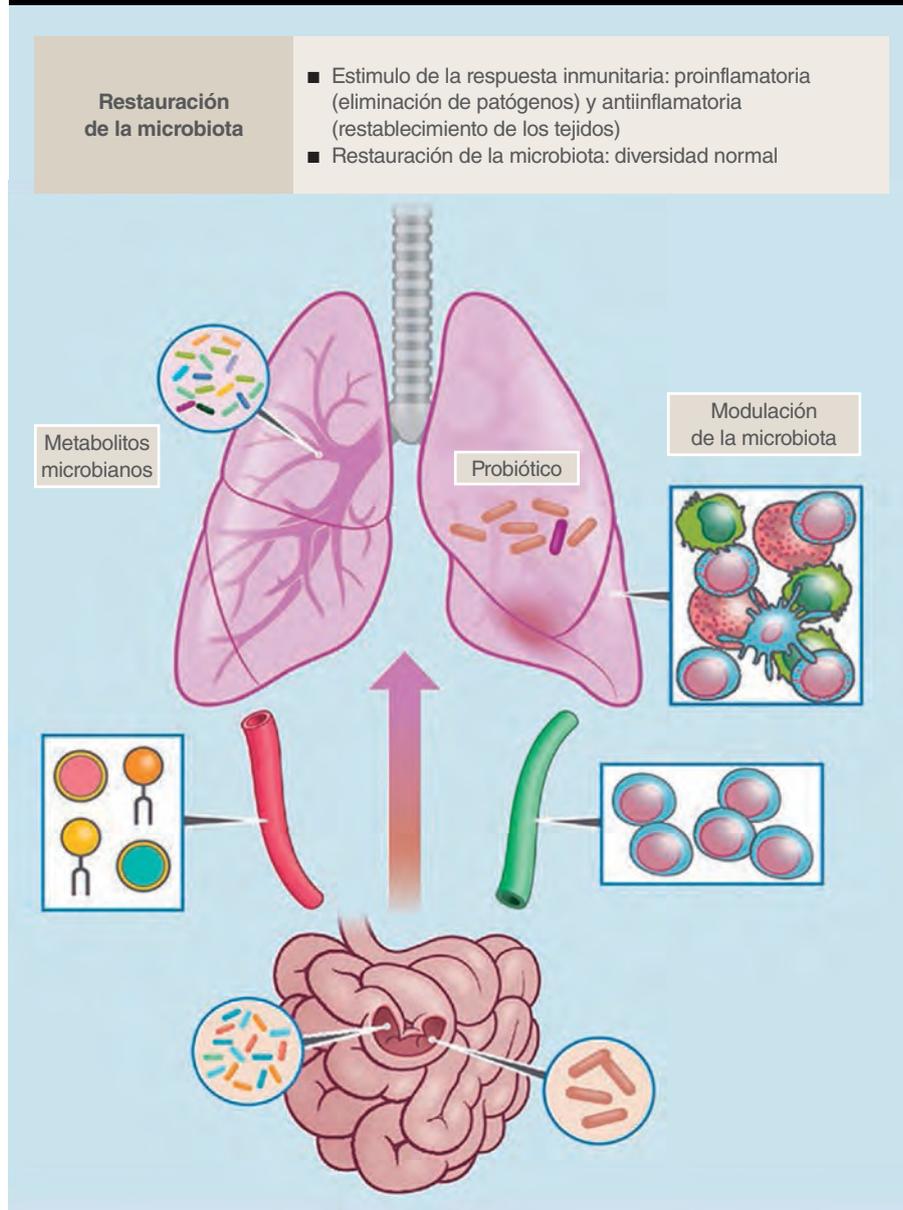


Fuente: adaptado de Dumas (2018).

biota, produciendo la estimulación de una respuesta inmunitaria protectora con una acción beneficiosa sobre la fisiología y la salud del hospedador. Por otro lado, los microorganismos metabolizan carbohidratos complejos dando lugar a ácidos grasos de cadena corta de dos, tres y cuatro átomos de carbono, acetato, propionato y butirato, respectivamente. Estas tres son las moléculas más estudiadas de la microbiota y su función como moduladores de la fisiología del hospedador está ampliamente recogida en la literatura científica. Los ácidos grasos de cadena corta actúan directamente sobre receptores presentes en las células del epitelio intestinal, las llevan a producir uniones entre ellas que aumentan su cohesión lo que hace disminuir la permeabilidad intercelular, reduciéndose así el paso de componentes dañinos presentes en la luz. Además, también actúan sobre receptores presentes en diferentes células del hospedador, como las células inmunitarias que previamente han sido comentadas, modulando el sistema inmunitario a nivel local y global.

El uso de la evidencia científica reunida hasta el momento sobre los mecanismos y las moléculas implicadas en el eje microbiota-intestino-pulmón, nos abre las puertas a la posibilidad de diseñar terapias basadas en ella. La modulación de las funciones fisiológicas del hospedador a partir de la microbiota supone una opción terapéutica de gran relevancia al resultar económica y eficiente, por lo que todos los esfuerzos puestos en la investigación en esta dirección son susceptibles de generar un beneficio, no solo en un marco de salud global, sino económico (figura 3).

**Figura 3. Modulación de la microbiota intestinal y respiratoria mediante la administración de metabolitos producidos por bacterias beneficiosas como probióticos.**



Fuente: adaptado de Dumas (2018).

## BIBLIOGRAFÍA

Brockmeier, S. L., Halbur, P. G., & Thacker, E. L. (2002). Porcine respiratory disease complex. *Polymicrobial diseases*, 231-258.

Dang, A. T., & Marsland, B. J. (2019). Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal immunology*, 12(4), 843-850.

Dumas, A., Bernard, L., Poquet, Y., Lugo-Villarino, G., & Neyrolles, O. (2018). The role of the lung

microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cellular microbiology*, 20(12), e12966.

Mach, N., Baranowski, E., Nouvel, L. X., & Citti, C. (2021). The Airway Pathobiome in Complex Respiratory Diseases: A Perspective in Domestic Animals. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 427.

Pirollo, M., Espinosa-Gongora, C., Bogaert, D., & Guardabassi, L. (2021). The porcine respiratory microbiome: recent insights and future challenges. *Animal Microbiome*, 3(1), 1-13.

Zhang, D., Li, S., Wang, N., Tan, H. Y., Zhang, Z., & Feng, Y. (2020). The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases. *Frontiers in microbiology*, 11, 301.