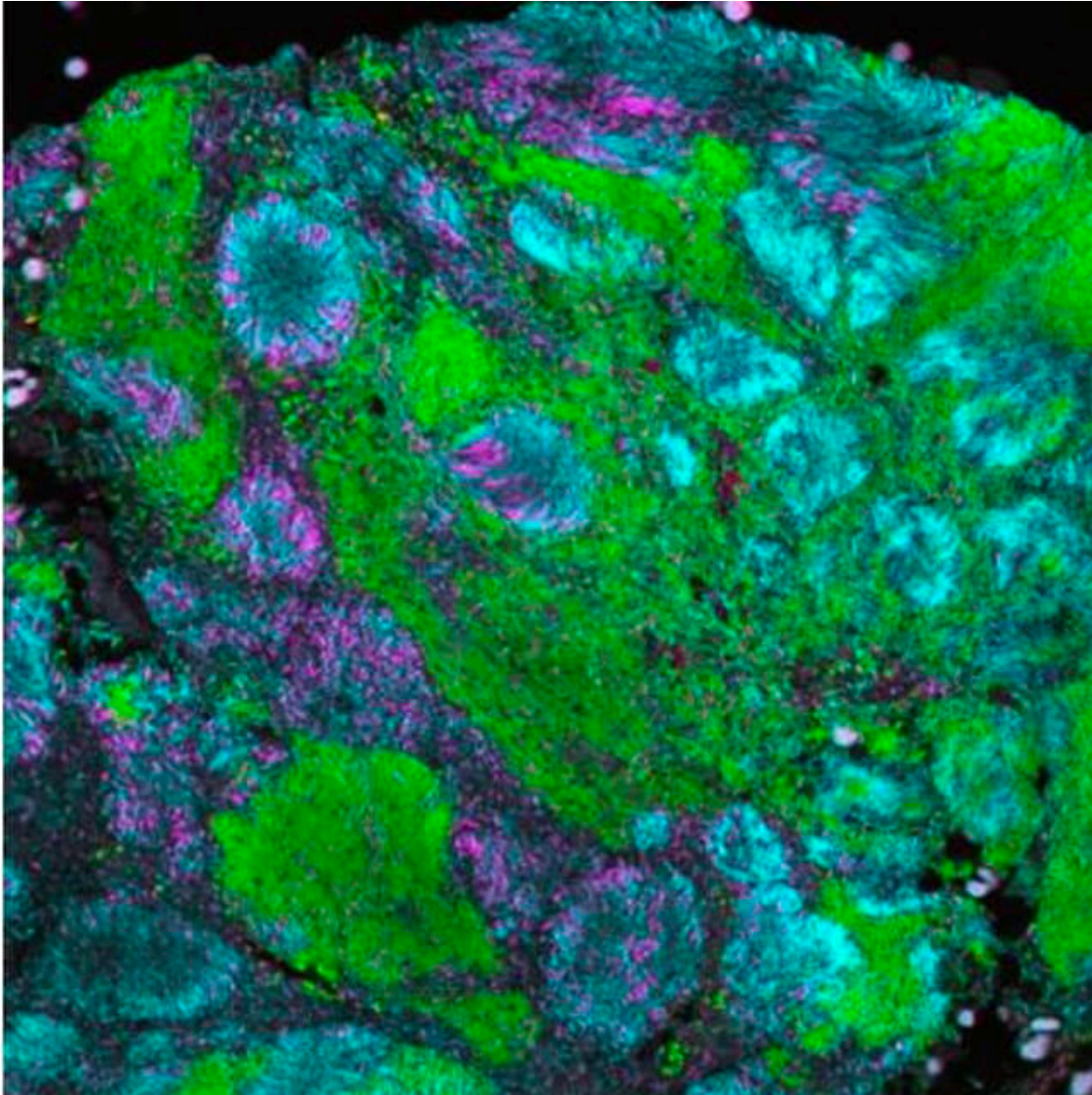




JOHNS HOPKINS  
M E D I C I N E



# El Intestino: donde se encuentran las bacterias y el sistema inmunitario

Helen Fields



<https://www.hopkinsmedicine.org/research/advancements-in-research/fundamentals/in-depth/the-gut-where-bacteria-and-immune-system-meet>

Noviembre 2022



The  
drop



## El intestino: Donde se encuentran las bacterias y el sistema inmunitario

Por Helen Fields

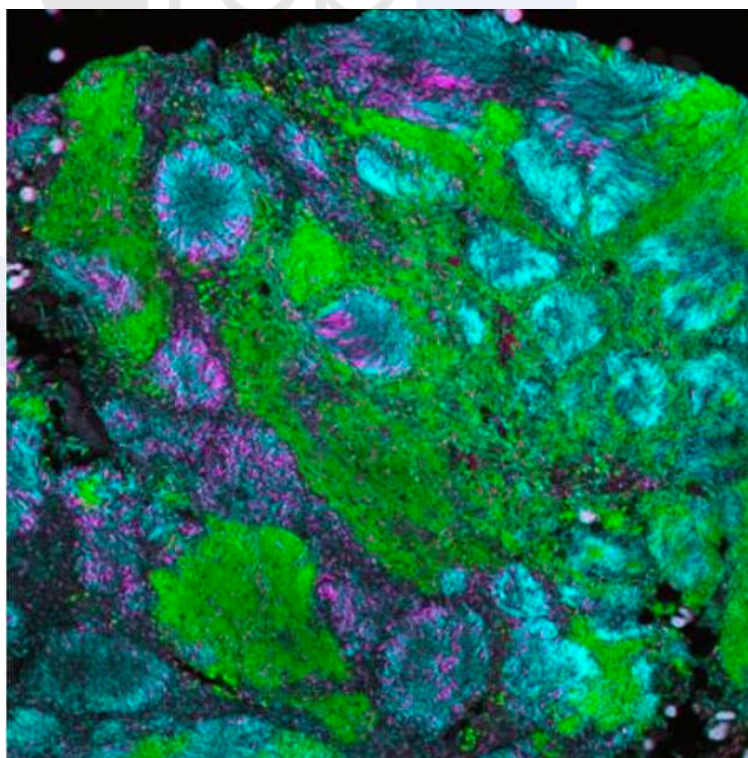
Noviembre de 2015 - A estas alturas, es un hecho conocido: los seres humanos tienen más células bacterianas -muchas más- que células humanas. Las bacterias viven en la piel, en la nariz y los oídos y, sobre todo, en el intestino.

Hasta hace poco, si la mayoría de la gente pensaba en esas bacterias, tendíamos a pensar en ellas como algo bastante separado de nosotros. Ayudan a la digestión, pero por lo demás se quedan en su lado del revestimiento intestinal, y nosotros en el nuestro. Pero, de hecho, hay mucha interacción entre el sistema inmunitario del cuerpo y las bacterias del intestino. Los investigadores del Johns Hopkins están ahora en las primeras fases de averiguar cómo cambia la composición del intestino en diferentes enfermedades, cómo interactúa el sistema inmunitario del cuerpo con estos diminutos autoestopistas y, en particular, cómo puede funcionar esa relación en la enfermedad.

*“Una enorme proporción de tu sistema inmunitario está en realidad en tu tracto gastrointestinal”, dice Dan Peterson, profesor adjunto de patología de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins. “El sistema inmunitario está dentro de tu cuerpo, y las bacterias están fuera de él”. Y sin embargo, interactúan. Por ejemplo, ciertas células del revestimiento del intestino se pasan la vida excretando cantidades masivas de anticuerpos en el intestino. “Eso es lo que intentamos comprender: qué tipos de anticuerpos se fabrican y cómo intenta el cuerpo controlar la interacción entre nosotros y las bacterias del exterior”.*

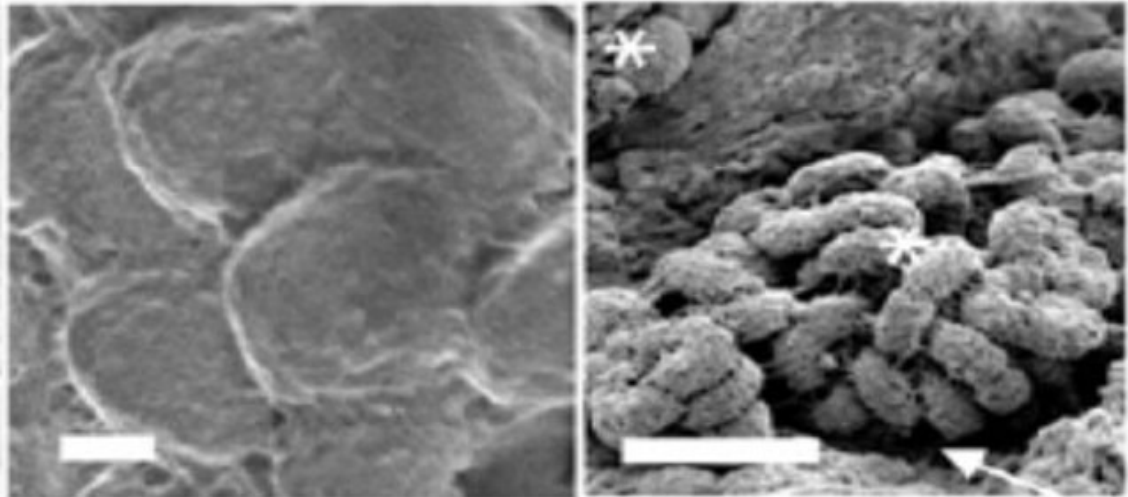
*Una gruesa capa de bacterias que crece en los tumores del colon. Hay varios grupos diferentes de bacterias, cada uno representado por un color diferente.*

*Fuente: Dejea C, et al. PNAS 111:18321, 2014.*



## Bacterias y cáncer en el intestino

Cynthia Sears, profesora de medicina en el Johns Hopkins y miembro de su Centro Oncológico Kimmel, estudia el papel del microbioma en el cáncer de colon en ratones y humanos. El cáncer de colon parece provenir de una interacción entre el microbioma, el sistema inmunitario y las células epiteliales que recubren el colon.



La superficie de los tumores de colon con (derecha) y sin (izquierda) capas de bacterias creciendo encima.

El laboratorio de Sears está utilizando ratones para estudiar un tipo de bacteria colónica humana que puede ser un mal actor, la *Bacteroides fragilis* enterotoxigénica (ETBF). La ETBF produce tres tipos de una proteína llamada toxina *Bacteroides fragilis* (BFT); una de ellas, la BFT2, tiene un mayor potencial cancerígeno y es común en los humanos. La proteína desencadena una gran variedad de acciones en las células epiteliales que recubren el colon. En determinados ratones, puede provocar inflamación y cáncer de colon. El grupo de Sears intenta ahora averiguar cuál es el receptor que permite a la proteína interactuar con las células epiteliales. Descubrirlo, dice, “*puede abrirnos los ojos sobre cómo empieza el cáncer en las células epiteliales del colon*”.

Una de las acciones desencadenadas por la ETBF en el colon se denomina inflamación TH17. Se cree que es útil para luchar contra las bacterias y los hongos, pero también puede volverse en contra del organismo y causar cáncer en el colon. Utilizando ratones, el grupo de Sears está intentando comprender exactamente qué hace la respuesta TH17 a las células del colon para promover el desarrollo del cáncer.

No se ha encontrado ninguna especie que cause siempre cáncer de colon en los humanos. En cambio, la carcinogénesis puede tener que ver con un cambio en la ecología del intestino, es decir, en la composición de la comunidad bacteriana.

Los científicos llevan sospechando desde los años 70 que las bacterias contribuyen al cáncer de colon. Pero, a medida que la secuenciación se ha ido abaratando, resulta mucho más fácil plantear preguntas sobre el papel exacto que desempeñan las bacterias en



la enfermedad. “Si son la razón por la que se inicia o si contribuyen al crecimiento de los tumores a lo largo del tiempo, creo que es una pregunta que aún no tiene una respuesta clara”, afirma Sears.

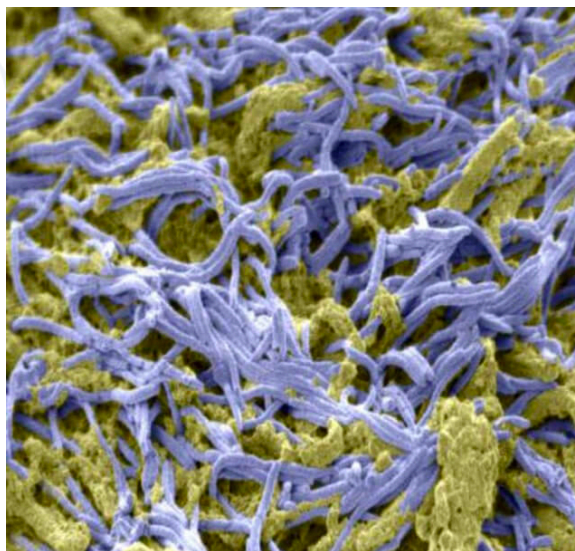
## Del pulmón al vientre

Kathryn Winglee es estudiante de posgrado en el laboratorio de William Bishai, codirector del Laboratorio del Centro de Investigación de la Tuberculosis de Johns Hopkins. Ha estudiado el papel del microbioma intestinal en otra enfermedad: la tuberculosis. Winglee y Bishai pensaron que el microbioma podría proporcionar una forma más rápida de diagnosticar la tuberculosis que la prueba actual de referencia, que tarda semanas.

Winglee infectó a cinco ratones con tuberculosis. Después, recogió muestras de heces una vez al mes hasta que los ratones murieron y analizó el material genético que contenían.

Descubrió que la tuberculosis cambiaba las comunidades bacterianas de forma significativa. Poco después de la infección, la diversidad de la microbiota intestinal disminuyó. Con el paso del tiempo, las muestras se volvieron más diversas, pero con bacterias diferentes a las que había antes de que los ratones contrajeran la TB.

Las infecciones de tuberculosis se produjeron en los pulmones, pero estas diferencias aparecieron en el intestino. Winglee y sus colegas creen que el sistema inmunitario envía una señal sobre la infección desde el pulmón al intestino, que parece responder eliminando determinadas especies. Su siguiente paso es averiguar qué aspectos del sistema inmunitario contribuyen a la masacre.



*Una masa de bacterias (púrpura) en la superficie del cáncer de colon, mezclada con moco pegajoso (amarillo).*

## El papel de las bacterias

Peterson trabaja con modelos de ratón de enfermedades intestinales como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la colitis. Se cree que la EII es una respuesta inmunitaria anormal a las bacterias del intestino. Los ratones con los que trabaja Peterson tienen un defecto en el revestimiento del intestino, la barrera que impide que las bacterias interactúen con el huésped.

El grupo de Peterson utiliza la secuenciación para determinar qué especies viven en el intestino de un ratón en diferentes estados de enfermedad. A continuación, pueden introducir especies concretas de bacterias en ratones libres de gérmenes para ver qué efecto tiene esa especie y si alguna especie concreta podría estar desencadenando una respuesta inmunitaria.



*Peterson trabaja con modelos de ratón de enfermedades intestinales.*

En un estudio publicado en mayo, Peterson y sus colegas estudiaron el cambio en las bacterias intestinales de los ratones que desarrollaron colitis. Cuando secuenciaron los intestinos de los ratones, descubrieron que la especie bacteriana *Lactobacillus johnsonii* era común; representaba el 30% de las bacterias en algunos de los ratones. Cuando los ratones sufrían colitis, la *L. johnsonii* casi se duplicaba. Los investigadores pensaron que podrían haber encontrado una especie bacteriana problemática. Cultivaron la *L. johnsonii* en el laboratorio, la introdujeron en ratones libres de gérmenes y descubrieron que, en todo caso, los ratones estaban un poco más sanos.

Esto pone de manifiesto uno de los retos de la comprensión de los datos de la secuenciación del microbioma, dice Peterson. *“Que algo suba o baje no significa que sea malo o bueno.*

*“Ahora mismo hay muchos datos sobre estas relaciones entre los cambios en la comunidad microbiana y las distintas enfermedades”,* dice Peterson. Por ejemplo, el Proyecto del Microbioma Humano ha gastado millones de dólares para catalogar las comunidades del microbioma en personas con diferentes enfermedades. *“El siguiente paso es el difícil: tratar de descifrar todos esos datos”.*

