

Microbiota en alergia alimentaria: prebióticos, probióticos y simbióticos

Microbiota in food allergy: prebiotics, probiotics and synbiotics

Pablo Moreno

Especialista en Alergia e Inmunología clínica.

Fundación para el Estudio del Asma y Otras Enfermedades Alérgicas, Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

Pablo Moreno

todoasma@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1334

ORCID

Pablo Moreno

0000-0002-1796-130

Resumen

La estrecha relación entre la microbiota y las enfermedades alérgicas es conocida desde hace varios años, particularmente la alergia alimentaria. Aunque la microbiota mejor estudiada es la relacionada con las bacterias, también son constitutivas de esta los virus, parásitos y hongos, aun con un rol no definitivamente esclarecido. El mundo microbiano interactúa con el cuerpo humano constantemente, estamos en contacto diario con una cantidad infinita e innumerable de variedades de microbios en nuestro entorno, algunos de ellos pueden pasar a través del cuerpo sin causar ningún daño, mientras que otros generan riesgo indeseable para la salud. La alteración de la composición original de la microbiota (disbiosis) se asocia con alergia alimentaria. Esta disbiosis se relaciona con los cambios de hábito, vía de finalización del embarazo (parto o cesárea), sustitución de la lactancia o interrupción en edades tempranas; disminución del tamaño de las familias; pérdida de contacto con animales de granja o mascotas; prescripción inadecuada o abuso de antibióticos. La transición de una dieta basada exclusivamente en leche a otra con alimentos sólidos se asocia con aumento drástico en la diversidad microbiana. Los componentes inmunomoduladores de la microbiota (polisacáridos de la superficie celular), los factores dietéticos (vitamina A) y la producción de metabolitos secundarios (ácidos grasos de cadena corta y metabolitos secundarios de ácidos biliares) promueven la diferenciación de la población de células ROR γ t + Treg. La ILC3 produce IL-2, que desempeña un papel decisivo en el mantenimiento de la homeostasis intestinal. **Palabras clave:** Alergia alimentaria; Microbiota; Leche materna; Inmunomoduladores; Vitamina A; Homeostasis intestinal; Células Treg.

Abstract

The close relationship between the microbiota and allergic diseases has been known for several years, particularly food allergy. Although the best studied microbiota is that related to bacteria, viruses, parasites and fungi are also constituents of this, although their role is not definitively clarified. The microbial world interacts with the human body constantly, we are in daily contact with an infinite and innumerable number of varieties of microbes in our environment, some of them can pass through the body without causing any harm, while others generate undesirable risk for the body. health. Alteration of the original composition of the microbiota (dysbiosis) is associated with food allergy. This dysbiosis is related to changes in habits, method of termination of pregnancy (birth or cesarean section), replacement of breastfeeding or interruption at an early age; decrease in family size; loss of contact with farm animals or pets; inappropriate prescription or abuse of antibiotics. The transition from a diet based exclusively on milk to one with solid foods is associated with a drastic increase in microbial diversity. Immunomodulatory components of the microbiota (cell surface polysaccharides), dietary factors (vitamin A), and production of secondary metabolites (short-chain fatty acids and secondary bile acid metabolites) promote differentiation of the ROR γ t+ cell population Treg. ILC3 produces IL-2, which plays a decisive role in maintaining intestinal homeostasis.

Key words: Food allergy; Microbiota; Breastmilk; Immunomodulators; Vitamin A; Intestinal homeostasis; Treg cells.

La estrecha relación entre la microbiota y las enfermedades alérgicas es conocida desde hace varios años, particularmente la alergia alimentaria.

La alergia alimentaria es una reacción adversa a un antígeno alimentario específico, normalmente inofensivo para la población sana, mediada por mecanismos inmunológicos, que aparece en un individuo susceptible a ese alérgeno específico.

La alergia alimentaria afecta al 6% de los niños menores de 5 años y al 3% de los adolescentes y adultos.¹

Aunque la microbiota mejor estudiada es la relacionada con las bacterias, también son constitutivas de esta los virus, parásitos y hongos, aun con un rol no definitivamente esclarecido.

El mundo microbiano interactúa con el cuerpo humano constantemente, estamos en contacto diario con una cantidad infinita e innumerable de variedades de microbios en nuestro entorno, algunos de ellos pueden pasar a través del cuerpo sin causar ningún daño, mientras que otros generan un riesgo indeseable para la salud.

La alteración de la composición original de la microbiota (disbiosis) se asocia con alergia alimentaria.² Esta disbiosis se relaciona con los cambios de hábitos, vía de finalización del embarazo (parto o cesárea), sustitución de la lactancia o interrupción en edades tempranas; disminución del tamaño de las familias; pérdida de contacto con animales de granja o mascotas; prescripción inadecuada o abuso de antibióticos.³

El aumento de las enfermedades alérgicas en los últimos 100 años se ha convertido en una carga económica cada vez mayor para los sistemas de salud en todo el mundo. Es poco probable que la predisposición genética, por sí sola, explique el aumento de la prevalencia de enfermedades alérgicas en tan poco tiempo. En 1989 se introdujo un concepto de "hipótesis de higiene,"⁴ cuando los investigadores indicaron que el aumento de las enfermedades alérgicas resultó por una exposición microbiana inadecuada, debido a mejores prácticas de desinfección después de observar una menor incidencia de infecciones durante el primer año de vida de pacientes alérgicos. Aunque la evidencia aún apoya que las interacciones microbio-huésped

impulsan la regulación inmunológica, los datos emergentes sugieren que la interacción con ambos microbios que habitan el ambiente externo, así como la propia microbiota humana, tiene participación importante en la modulación este proceso.⁴

Donde es crucial el desarrollo de los primeros mil días, que va desde el momento de la concepción hasta los dos años de vida. En este periodo, los taxones bacterianos decisivos en diferentes etapas de estos 1000 días contribuyen al crecimiento saludable frente a un crecimiento desnutrido. Durante el embarazo, la microbiota vaginal con poca diversidad y rica en *Lactobacillus* se asocia con parto de término y peso normal al nacimiento en entornos de altos ingresos. El crecimiento saludable se asocia con mayor cantidad de *Bifidobacterium longum* y *Streptococcus thermophilus* en los primeros 6 meses de vida, que son menos prevalentes en pacientes con desnutrición temprana. La lactancia materna durante este periodo se asocia con mayor cantidad de *Bacteroides* y *Bifidobacterium*. En la infancia tardía; *Akkermansia muciniphila*, *Methanobrevibacter smithii*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus* y especies de anaerobios obligados se asocian con crecimiento saludable, mientras que *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y otras especies con desnutrición aguda grave. Existe una interacción bidireccional entre el microbioma inmaduro y los factores de riesgo que contribuyen a la desnutrición, por lo que la diarrea, nutrición, peso al nacimiento y otros factores están influenciados por el microbioma de pacientes con "desnutrición".⁵

Durante la última década se ha incrementado el estudio del microbioma como posible factor causante de alergia alimentaria.⁶

La transición de una dieta basada exclusivamente en leche a otra con alimentos sólidos se asocia con aumento drástico en la diversidad microbiana.⁷⁻⁹ Esta transición se rige por las señales en la leche materna y los nutrientes que aportan los alimentos sólidos. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) en la leche se asocia de manera crítica con la regulación de la dinámica microbiana temprana en el intestino.¹⁰ La disminución posnatal del EGF en la leche materna y la introducción de una dieta basada en alimentos sólidos cambia drásticamente la microbiota intestinal a favor de especies *Clostridiales* y *Bacteroidetes* inmunomo-

duladoras florecientes, un proceso descrito como reacción de destete en ratones.¹¹ También se observa un cambio similar en la diversidad y composición microbiana en neonatos humanos, luego de la introducción de alimentos sólidos.¹² La exposición inmunitaria a antígenos microbianos y dietéticos durante este período imprime al sistema inmunitario una respuesta tolerogénica de larga duración mediada por células Treg ROR γ t +.¹³ La diferenciación de la población de células Treg ROR γ t + está regulada por varios factores. Los estudios en ratones han demostrado que la IgA materna transferida a través de la leche establece un punto de ajuste homeostático que gobierna las frecuencias de las células ROR γ t + Treg en el intestino y que se reproduce de una generación a la otra. El mecanismo subyacente parece implicar el recubrimiento de bacterias que se encuentran en el intestino posnatal por la IgA materna, que modula su capacidad para estimular la diferenciación de las células Treg ROR γ t +.¹⁴

Los componentes inmunomoduladores de la microbiota (polisacáridos de la superficie celular), los factores dietéticos (vitamina A) y la producción de metabolitos secundarios (ácidos grasos de cadena corta y metabolitos secundarios de ácidos biliares) promueven la diferenciación de la población de células ROR γ t + Treg.^{15,16} Además, la reacción de destete aumenta la expresión de TGF- β 1 en las células Treg, lo que es decisivo para la diferenciación de las células Treg ROR γ t +.¹⁷

El punto distintivo de la alergia alimentaria es la generación de una respuesta patógena de células Th2 dirigida a los alérgenos alimentarios, que se asocia con la producción de anticuerpos IgE de alta afinidad específicos para alérgenos de la FA. A continuación se analizan tres cuestiones pertinentes de los mecanismos de la alergia alimentaria:

1. Cuáles son los mecanismos inmunológicos que intervienen en la alergia alimentaria, incluida la degradación de la tolerancia inmunitaria y la disfunción de la barrera, que permiten la evolución y persistencia de la alergia alimentaria.
- 2.Cuál es la función de la disbiosis en el inicio y mantenimiento de estos cambios.
- 3.Cuál es la capacidad de reprogramar la tolerancia inmunológica en alergia alimentaria por par-

te de comensales inmunomoduladores. Además de promover la diferenciación de células Treg, la microbiota puede reforzar la tolerancia oral al actuar en otros tipos de células, incluidas las células epiteliales, las células presentadoras de antígenos y las células linfoides innatas. En ese sentido, la colonización de ratones GF con taxones de *Clostridial* protege de la sensibilización alérgica oral mediante la inducción de células linfoides innatas tipo 3 (ILC3) IL-22 + en la mucosa intestinal.¹⁸ La IL-22 reduce la permeabilidad de la mucosa, promueve la secreción de moco por las células caliciformes y previene la filtración de alérgenos resistentes a proteasas mediante la barrera intestinal.¹⁹ En particular, ILC3 es productora de IL-2, que desempeña un papel decisivo en el mantenimiento de la homeostasis intestinal, al apoyar la producción de células Treg en el intestino. La eliminación de IL-2 en ILC3 se asocia con baja producción de células Treg en el intestino e incapacidad de adquirir tolerancia oral a los antígenos de la dieta.²⁰

CONCLUSIÓN

Es probable que el microbioma intestinal desempeñe un papel importante en la patogenia y el curso de la alergia alimentaria. Los pacientes con alergia alimentaria tienen diferentes microbiomas intestinales comparados con pacientes sanos. El desequilibrio en el microbioma intestinal precede a la alergia alimentaria, y el momento de la disbiosis representa un factor decisivo.

La dieta, los probióticos, prebióticos, simbióticos y transferencia de la microbiota fecal representan terapias microbianas potenciales para la prevención y el tratamiento de las alergias alimentarias.

Se requieren estudios adicionales del microbioma y la alergia alimentaria para profundizar la comprensión de la temporalidad de sus efectos y establecer las relaciones causales entre microbiota, huésped, medio ambiente y resultados de la alergia alimentaria.

REFERENCIAS

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 291-307.

2. Chinthrajah RS, Hernandez JD, et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (4): 984-997.
3. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol* 2017; 18 (10): 1076-1083. doi: 10.1038/ni.3829.
4. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-60.
5. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human Microbiome and Child Growth - First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol* 2019; 27 (2): 131-147. doi: 10.1016/j.tim.2018.09.008.
6. Stephen-Victor E, Chatila TA. Regulation of oral immune tolerance by the microbiome in food allergy. *Curr Opin Immunol* 2019; 60: 141-147. doi: 10.1016/j.coi.2019.06.001.
7. Robertson RC, Manges AR, et al. The Human Microbiome and Child Growth - First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol* 2019; 27: 131-47.
8. Ganal-Vonarburg SC, Hornef MW, et al. Microbial-host molecular exchange and its functional consequences in early mammalian life. *Science* 2020; 368: 604-7.
9. Pannaraj PS, Li F, et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 647-54.
10. Knoop KA, Gustafsson JK, et al. Microbial antigen encounter during a preweaning interval is critical for tolerance to gut bacteria. *Sci Immunol* 2017; 2 (18): eaao1314. doi: 10.1126/sciimmunol.aao1314.
11. Atarashi K, Tanoue T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 2011, 331: 337-341.
12. Feehley T, Plunkett CH, et al. Healthy infants harbor intestinal bacteria that protect against food allergy. *Nat Med* 2019, 25: 448-453.
13. Al Nabhani Z, Dulauroy S, et al. Reaction to Microbiota Is Required for Resistance to Immunopathologies in the Adult. *Immunity* 2019; 50: 1276-88 e5.
14. Ramanan D, Sefik E, et al. An Immunologic Mode of Multigenerational Transmission Governs a Gut Treg Setpoint. *Cell* 2020; 181: 1276-90 e13.
15. Verma R, Lee C, et al. Cell surface polysaccharides of *Bifidobacterium bifidum* induce the generation of Foxp3(+) regulatory T cells. *Sci Immunol* 2018; 3 (28): eaat6975. doi: 10.1126/sciimmunol.aat6975.
16. Ohnmacht C, Park JH, et al. MUCOSAL IMMUNOLOGY. The microbiota regulates type 2 immunity through RORgammat(+) T cells. *Science* 2015; 349: 989-93.
17. Turner JA, Stephen-Victor E, Wang S, et al. Regulatory T Cell-Derived TGF-beta1 Controls Multiple Checkpoints Governing Allergy and Autoimmunity. *Immunity* 2020; 5; 53 (6): 1202-1214.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2020.10.002.
18. Stefka AT, Feehley T, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 13145-50.
19. Keir M, Yi Y, Lu T, et al. The role of IL-22 in intestinal health and disease. *J Exp Med* 2020; 217: e20192195.
20. Zhou L, Chu C, et al. Innate lymphoid cells support regulatory T cells in the intestine through interleukin-2. *Nature* 2019; 568(7752):405-409. doi: 10.1038/s41586-019-1082-x. Epub 2019 Apr 3.