



MICROBIOTA Y VIH

DR ALFONSO VEGA YAÑEZ

Se sabe que una flora intestinal sana es en gran medida responsable de la salud general del huésped, mientras que la alteración de la microbiota intestinal se asocia con varias enfermedades humanas, como enfermedades intestinales, enfermedades metabólicas y alérgicas o enfermedades del neurodesarrollo. La superficie total del cuerpo humano, la mucosa pulmonar, oral y vaginal y el tracto gastrointestinal (GI) albergan más de 10¹⁴ microorganismos, a partir del nacimiento, que forman la microbiota. Alrededor del 99% de la microbiota está presente en el GI, logrando una configuración durante la evolución humana, y tiene un gran impacto en las funciones inmunes del tracto gastrointestinal y de la mucosa, y afecta significativamente la salud de su huésped. Por esta razón, el microbioma gastrointestinal es el microbioma mejor investigado y sirve como modelo para comprender las interacciones huésped-microbiota y la enfermedad. La superficie de la mucosa gastrointestinal es el área más grande del cuerpo en contacto con el entorno externo; juega un papel clave en el bloqueo del acceso de sustancias potencialmente dañinas. Dada la naturaleza mutualista y compleja de las interacciones microbiomas-huéspedes, no es sorprendente que una pérdida de control de este delicado equilibrio conduzca a cambios en la comunidad microbiana, denominada disbiosis.

Tanto el VIH como el envejecimiento están asociados con un estado inflamatorio crónico de bajo nivel, que se ha relacionado con un mayor riesgo de comorbilidades y una ruptura en la homeostasis intestinal y el "intestino con fugas" asociado y el aumento de la translocación microbiana se han relacionado con la inflamación sistémica en el VIH.

Las células epiteliales intestinales producen señales inmunorreguladoras para tolerar las células inmunitarias, limitar la inflamación en el estado estacionario y dirigir las respuestas innatas y adaptativas de las células inmunitarias contra patógenos y bacterias comensales. Las células epiteliales especializadas, llamadas células M, median en el muestreo constante de antígenos luminales, y tanto los microorganismos como las macromoléculas pueden entrar a través de las células M.

Las bacterias comensales inducen la producción de citoquinas promoviendo el desarrollo de células dendríticas (DC) y macrófagos con propiedades tolerógenas. Muchos factores pueden alterar la permeabilidad intestinal y las infecciones gastrointestinales pueden ser responsables de la alteración de la absorción de nutrientes, el agotamiento de los niveles de micronutrientes y la secreción de desechos. Como consecuencia de la actividad del microbio y la liberación de péptidos o toxinas solubles, hay alteraciones en los componentes de los enterocitos y su metabolismo, lo que lleva a una ruptura de la barrera epitelial y a la translocación microbiana en el intestino.

La presencia de la microbiota es crucial para el desarrollo normal de GALT. Las células presentadoras de antígenos (APC) proporcionan antígenos procesados a linfocitos no tratados

previamente dentro de distintas zonas de células T y B. Los sitios efectores de la mucosa consisten en linfocitos T, principalmente CD8⁺, ubicados en el epitelio y en la lámina propia, y células T CD4⁺ y células plasmáticas que pueblan fuertemente el intestino grueso y delgado, debajo de la lámina propia.

Los linfocitos T CD4⁺ pueden diferenciarse en células T colaboradoras (Th)1, Th2, Th17 y reguladoras T (Treg). Las células Treg, manteniendo la homeostasis inmune, tienen actividad antiinflamatoria y previenen la autoinmunidad, induciendo tolerancia contra los autoantígenos. Sin un estímulo inflamatorio, los microorganismos comensales inducen la maduración tolerógena de los DC, lo que lleva a la inducción de varios tipos de Treg o células T hiposensibles.

Los probióticos pueden inducir una situación tolerógena modulando las citocinas antiinflamatorias/regulatorias, como la IL-10 y el factor de crecimiento transformador (TGF)- β , y la funcionalidad DC. La suplementación con probióticos específicos puede promover la restauración de la población intestinal de células T CD4⁺ en muchas enfermedades inmunológicas.

La infección por el VIH causa una ruptura de la barrera gastrointestinal, altera el equilibrio homeostático entre las bacterias GI y la inmunidad intestinal e induce un cambio compositivo de la microbiota intestinal con el enriquecimiento de poblaciones bacterianas proinflamatorias o potencialmente patógenas. En la infección por VIH, el aumento de la translocación de microbios y productos bacterianos del tracto intestinal puede inducir una activación inmune sistémica, que causa más daño a la función de barrera intestinal, aumentando la translocación bacteriana y, posteriormente, aumentando la inflamación sistémica y, a su vez, la progresión del VIH.

A lo largo de la etapa inicial de la infección por el VIH, el sistema inmunológico no está preparado para el ataque del virus, que por lo tanto se reproduce en niveles muy altos en la lámina propia, extendiéndose por todo el cuerpo. El VIH causa una interrupción de la microbiota intestinal y el 50% de las células CD4 de lámina propia se agotan en la infección temprana y aguda por VIH. Las consecuencias de la reducción de las células CD4 son el fracaso de la barrera de la mucosa intestinal para proteger contra patógenos invasores, así como la pérdida de citocinas necesaria para apoyar el funcionamiento normal de la barrera. Por lo general, con <100 células T/ml CD4⁺, las infecciones oportunistas de bacterias patógenas y/u hongos impulsan disfunciones gastrointestinales, y el VIH-1 conduce directamente a la inflamación de la mucosa, causando enteropatías relacionadas con el VIH.

Durante la infección por VIH, los altos niveles de viremia se asocian con una importante reducción de Th17 en el intestino; la pérdida de células Th17 de la mucosa puede estar relacionada con una disminución en la restauración de la mucosa y un aumento de la translocación microbiana desde la luz intestinal hasta la circulación sistémica y la hiperactivación inmune, contribuyendo a la exacerbación de la infección y a las infecciones oportunistas. Por otro lado, las células Treg pueden tener un papel beneficioso y perjudicial; el primero es limitar la activación inmune, mientras que el segundo se basa en la capacidad de las células Treg para suprimir las respuestas inmunitarias específicas del virus.

LAS COMUNIDADES MICROBIANAS ENTÉRICAS SE ALTERAN EN LAS PERSONAS CON VIH

Estudios recientes, han documentado que las comunidades bacterianas entéricas en Personas que viven con VIH (PVV) son diferentes en comparación con las personas sin infección por VIH amén de estar o no con terapia antirretroviral reportándose un microbioma fecal disbiótico y de hecho se sugiere que los propios medicamentos antirretrovirales también pueden contribuir a la disbiosis.

En general, los perfiles en muestras de tejido intestinal de PVV reflejaron los observados en muestras fecales de estudios independientes, con la excepción de que los perfiles de tejido se destacaron por observar una mayor abundancia de una mayor variedad de géneros de Proteobacterias (p. ej. *Escherichia*, especies de *Acinetobacter*, *Klebsiella*) y menores abundancias de géneros asociados con la producción de butirato (p. ej. Especies de *Roseburia* y *Faecalibacterium*) pueden reflejar diferencias en el entorno local que conducen al crecimiento de una bacteria sobre otra (por ejemplo, un gradiente de oxígeno del tejido al contenido luminal) y/o que las muestras fecales pueden contener tanto bacterias luminales como aquellas que están mal adheridas o se desprenden de la mucosa.

En un estudio, los niveles de butirato fecal fueron significativamente más bajos en la PVV no tratada sin diferencias observadas en la producción de (acetato o propionato). Hay reportes de que hay una aparente incapacidad de las bacterias intestinales para metabolizar los aminoácidos prolina, fenilalanina y lisina, que pueden ser un factor contribuyente a los déficits nutricionales observados en los pacientes. Otros grupos han informado alteraciones en la abundancia de bacterias entéricas capaces de catabolismo triptófano y en metabolitos asociados con esta vía, lo que sugiere que el aumento de los catabolitos de triptófano producidos por bacterias puede ser un factor que contribuye a la inmunosupresión asociada al VIH.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1. Dillon S y Wilson C. What is the collective effect of aging and HIV on the gut microbiome? Curr Opin HIV and AIDS 2020;15:94-100**
- 2. De Angelo Ch. Et al Microbiota and probiotics in Health and HIV infection. Nutrients 2017;16: doi:10.3390/nu9060615**