

# Probióticos: nuevas líneas de investigación y aplicaciones terapéuticas en patología digestiva

Romero M<sup>1</sup>, Menchén L<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

<sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

<sup>3</sup>Departamento de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España. [lamenchen.hgugm@salud.madrid.org](mailto:lamenchen.hgugm@salud.madrid.org)

## Nuevos mecanismos de acción de los probióticos en patología digestiva

A lo largo de los últimos años ha sido puesta de manifiesto la capacidad de determinados probióticos de modular la respuesta inmunitaria mucosal en el tubo digestivo, y por tanto de disminuir la inflamación tanto en modelos experimentales de colitis crónica como en enfermedades humanas, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), mediante la inducción de linfocitos T reguladores; se trata de un subtipo de células T que resultan esenciales en el mantenimiento de la tolerancia oral y de la homeostasis en las superficies mucosas a través de la síntesis, entre otras moléculas, de IL-10 y TGF $\beta$ , y la consiguiente inhibición de la presentación antigénica, así como de la proliferación y activación de linfocitos T efectoras. Los linfocitos T reguladores son capaces también de estimular a los linfocitos B de la lamina propia para diferenciarse a células plasmáticas productoras de inmunoglobulina A secretora (sIgA). En este sentido el enriquecimiento de fórmulas alimenticias para niños con determinados probióticos se ha asociado recientemente a un incremento significativo de la concentración fecal de sIgA, una de las primeras y más importantes líneas de defensa en las superficies mucosas merced a su capacidad de aglutinar e impedir el efecto deletéreo de bacterias patógenas, virus y toxinas microbianas.

Por otra parte, los probióticos han demostrado su capacidad de bloquear la acción de patógenos bacterianos mediante dos mecanismos fundamentales: 1) la síntesis de moléculas antibacterianas como las bacteriocinas, familia de péptidos producidos principalmente por *Lactobacillus* y *Lactococcus* con capacidad de inhibir la formación de la pared bacteriana y de formar poros en la misma, y 2) la exclusión competitiva, bien mediante la inhibición de la adhesión a las células epiteliales intestinales (CEIs) de bacterias potencialmente patógenas (mediante competición por moléculas de lectina en la superficie de las mismas); o bien bloqueando la unión de toxinas —como por ejemplo las producidas por *Escherichia coli* enterotoxigénica o *Vibrio cholerae*— a receptores de tipo gangliósido en la superficie de las CEIs.

Finalmente los probióticos ejercen su efecto antiinflamatorio en pacientes con EII y en modelos anima-

les de inflamación intestinal crónica mediante la regulación de la función epitelial, y lo hacen a su vez a varios niveles: 1) reforzando la función de barrera epitelial mediante la restauración arquitectural y funcional de las uniones intercelulares estrechas, 2) estimulando la síntesis de moléculas de defensa por parte de las CEIs, 3) estimulando las funciones inmunológicas de las mismas, y 4) induciendo mecanismos celulares anti-inflamatorios. Así, determinados probióticos como *E. coli Nissle 1917*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus casei* o el preparado VSL#3 han demostrado incrementar la expresión y restaurar la localización de proteínas constituyentes de las uniones intercelulares en modelos experimentales de colitis; ciertos probióticos también refuerzan la función de barrera epitelial mediante la inhibición de la apoptosis de las CEIs inducida por citoquinas pro-inflamatorias o en animales con colitis crónica experimental. De manera adicional, *E. coli Nissle 1917* y VSL#3 han mostrado su capacidad de inducir la síntesis de  $\beta$ -defensinas por parte de las CEIs, esta familia de moléculas ejerce su actividad bactericida mediante la formación de poros en la membrana de una amplia variedad de bacterias patógenas e incluso de ciertas levaduras, y constituye una efectiva línea de defensa mucosa en condiciones fisiológicas. En tercer lugar, determinados probióticos inhiben en ciertas circunstancias la síntesis de quimiocinas y citoquinas proinflamatorias por parte de las CEIs, en un efecto probablemente mediado por la inhibición de la activación de un factor transcripcional clave en la cascada inflamatoria, el factor nuclear kappa B (NF $\kappa$ B). Por último, algunos microorganismos probióticos estimulan la actividad del receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR $\gamma$ ), una molécula con actividad anti-inflamatoria endógena a través de, entre otros mecanismos, la inducción de la síntesis de IL-10, la inhibición de la traslocación nuclear de NF $\kappa$ B y la modulación de la permeabilidad intestinal paracelular.

## Nuevos probióticos en patología digestiva

Junto con estos avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en las potenciales propiedades terapéuticas de los compuestos probióticos,

el desarrollo tecnológico en biomedicina ha abierto nuevas perspectivas terapéuticas con la investigación sobre cepas microbianas transformadas genéticamente, así como sobre sistemas de liberación modificados para permitir la llegada de probióticos a sitios específicos de acción en el tubo digestivo en cantidades adecuadas.

En numerosos estudios se ha demostrado la posibilidad de usar cepas recombinantes mediante vectores plásmidos para promover la expresión de productos microbianos con funciones antiinflamatorias y bactericidas, como, por ejemplo, el diseño de cepas de *E. coli* Nissle 1917 recombinantes para la producción de  $\beta$ -defensinas con actividad contra patógenos entéricos como *Salmonella* o *Listeria*, o de *Bifidobacterium* recombinante para la expresión de moléculas de adhesión a CEIs. Similares modificaciones genéticas pueden realizarse para la obtención de cepas capaces de expresar mediadores de la inflamación humana: el tratamiento con *Lactococcus* recombinante para la expresión de IL-10 en modelos murinos de colitis ha demostrado tanto la reducción significativa de la inflamación mucosa como la prevención de nuevos episodios de colitis; y cepas de *Lactobacillus* transformadas para la síntesis de lactoferrina humana se asocian en ratones experimentales infectados por *E. coli* patógena con un menor número de colonias infecciosas en la luz intestinal y un menor daño mucoso entérico. De la misma manera, se han utilizado cepas recombinantes como vehículos para optimizar la liberación en colon de sustancias sensibles a la degradación en tramos superiores del intestino, como EGF, molécula con propiedades reepitelizantes que promueve la curación mucosa. Finalmente, un estudio reciente ha demostrado la eficacia del tratamiento con cepas de *Lactococcus* recombinantes con aumento de expresión de  $\beta$ -galactosidasa para los síntomas de diarrea asociada a la toma de lactosa en modelos animales de intolerancia a lactosa, sugiriendo, más allá de la capacidad de estos preparados para inducir cambios bioquímicos, histológicos o microbiológicos, su potencial beneficio clínico en enfermedades humanas.

A pesar de que los probióticos son genéricamente compuestos con un buen perfil de seguridad, existen subgrupos de pacientes en que el riesgo de sepsis u otras complicaciones infecciosas asociadas es mayor —como los pacientes inmunocomprometidos—, además de evidencia de otras complicaciones graves en relación con su uso, como el caso de la isquemia intestinal en pacientes con pancreatitis necrotizante. Estos datos, junto con el conocimiento de que las propiedades probióticas de bacterias y hongos pueden mantenerse independientemente de que los microorganismos estén vivos o muertos, ha incentivado la investigación sobre la eficacia de productos bacterianos inactivados, como células muertas o sobrenadantes probióticos —soluciones que contienen una mezcla de productos de secreción libres de células—. Por ejemplo disponemos de estudios en modelos animales de EII en los que el uso de sobrena-

dantes de cepas de *L. plantarum* o *B. infans* demostraron mantener funciones antiinflamatorias y sobre la permeabilidad de la mucosa.

### Nuevas indicaciones de los probióticos en patología digestiva

Los compuestos probióticos han sido utilizados en una amplia variedad de enfermedades humanas, sin embargo, las indicaciones clínicas a partir de estudios basados en la evidencia científica son menos numerosas. Estudios controlados, ciegos y aleatorizados han demostrado la eficacia para el tratamiento con probióticos de entidades como la diarrea infecciosa y la asociada a antibióticos, entre ellas la diarrea del viajero y la producida por *Clostridium*. Otros estudios defienden así mismo resultados favorables para el tratamiento de la alergia a las proteínas de la leche de vaca en niños, el síndrome de intestino irritable y la enfermedad inflamatoria intestinal, donde la indicación más extendida es en la prevención de episodios de reservoritis (inflamación del reservorio ileal que se realiza tras una panproctocolectomía por colitis ulcerosa). También existe evidencia de los beneficios de estos preparados en enfermedades de órganos y sistemas distintos al aparato digestivo, como las infecciones de orina y la prevención de infecciones respiratorias en niños o las asociadas a la ventilación mecánica.

Existen además otras muchas entidades que se postulan como posibles indicaciones futuras para el tratamiento con probióticos basándose en estudios animales o estudios humanos preliminares. Se han publicado numerosos estudios *in vitro* y en animales que postulan un efecto protector de los probióticos para el desarrollo de adenocarcinoma de colon y de vesícula biliar, y de carcinoma hepatocelular, atribuido a sus capacidades para disminuir la síntesis de sustancias carcinogénicas por parte de las bacterias intestinales, la desconjugación de ácidos biliares y el aumento de la actividad enzimática antioxidante; ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide han demostrado la eficacia de la terapia con probióticos para reducir los síntomas articulares e incluso parámetros de inflamación como la PCR; y si bien son ampliamente conocidos los efectos hipolipemiantes de bacterias como el *Lactobacillus* o el *Bifidobacterium*, existen también datos procedentes de estudios animales que sugieren un efecto hipoglucemiante de cepas similares; finalmente también existe algún estudio que demuestra la eficacia del tratamiento probiótico para la prevención y tratamiento de un modelo experimental de enfermedad injerto contra huésped.

En el campo de la hepatología, a pesar de que la única indicación clínica aceptada para el uso de probióticos es la encefalopatía hepática, existen otras entidades en las que el papel terapéutico de los probióticos parece prometedor, como en el caso de la esteatohepatitis no alco-

hólica —se ha demostrado recientemente en modelos murinos que el uso de VSL#3 puede prevenir su desarrollo— o en la prevención de las infecciones asociadas a la cirugía del trasplante hepático. Disponemos además de amplia información acerca de los potenciales efectos beneficiosos de los probióticos sobre los cambios fisiopatológicos propios de la cirrosis descompensada. La administración de probióticos a pacientes cirróticos parece disminuir la traslocación bacteriana intestinal y el grado de endotoxemia resultante, pudiendo esto tener consecuencias favorables sobre la disfunción hemodinámica propia de estos pacientes e incluso sobre la fibrosis hepatocitaria. En un estudio realizado en nuestro centro pendiente de publicación, en 17 pacientes con cirrosis descompensada y ascitis, la administración del preparado probiótico VSL#3 demostró una mejoría significativa de manera estadística y clínicamente relevante en los parámetros de la función hemodinámica sistémica y el gradiente de presión venosa hepática, un aumento de los niveles de hiponatremia y un descenso en la medición de DNA bacteriano en sangre, datos todos ellos relacionados con el riesgo de descompensación y el pronóstico de la enfermedad.

### Conclusión

Los probióticos ejercen su actividad terapéutica en patología digestiva a través de la regulación inmunitaria de la mucosa, la estimulación de las funciones de la barrera epitelial y mediante procesos antibacterianos directos, como la secreción de sustancias bactericidas o la exclusión competitiva, siendo sus mecanismos de acción no del todo conocidos y dependientes de factores

externos como el entorno microbiológico. Suponen actualmente una indicación de tratamiento razonable para algunas entidades clínicas y el avance en la investigación de nuevos preparados —como los probióticos recombinantes— los convierte en una alternativa esperanzadora de tratamiento para otras muchas. Sin embargo, esta potencial utilidad clínica está por demostrar en estudios humanos controlados y aleatorizados.

### Referencias

1. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651-659.
2. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1256-1264.
3. David R Mandel, Katy Eichas, Judith Holmes. Bacillus coagulans: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 2010; 10: 1.
4. Di Giacinto C, Marinaro M, Sanchez M, Strober W, Boirivant M. Probiotics ameliorate recurrent Th1-mediated murine colitis by inducing IL-10 and IL-10-dependent TGF-beta-bearing regulatory cells. *J Immunol* 2005; 174: 3237-3246.
5. Foster KJ, Lin S, Turck CJ. Current and emerging strategies for treating hepatic encephalopathy. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2010; 22: 341-350.
6. Mencarelli A, Cipriani S, Renga B, Bruno A, D'Amore C, Distrutti E, Fiorucci S. VSL#3 Resets Insulin Signaling and Protects against NASH and Atherosclerosis in a Model of Genetic Dyslipidemia and Intestinal Inflammation. *PLoS One*. 2012; 7(9).
7. Vanderpool C, Yan F, Polk DB. Mechanisms of probiotic action: implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1585-1596.
8. Winkler P, Ghadimi D, Schrezenmeir J, Kraehenbuhl JP. Molecular and cellular basis of microflora-host interactions. *J Nutr* 2007; 137: 756S-772S.