

## CAMBIOS EN LA MICROBIOTA EN LA ENFERMEDAD CELIACA: ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

**L**a enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía del intestino delgado que afecta a individuos predispuestos genéticamente desencadenada por la ingesta de gluten. Todos los pacientes celiacos presentan los alelos de riesgo HLA-DQA1 y HLA-DQB1 cuyos productos de expresión forman parte de las moléculas de presentación antigénica HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Sin embargo, no todos los individuos que presentan este perfil genético desarrollan la enfermedad, por lo que los factores ambientales influyen en gran medida en la expresión de la misma<sup>(1)</sup>.

En un estudio reciente en niños se ha demostrado que el genotipo HLA-DQ2 influye en la selección de las bacterias que compondrán finalmente la microbiota. Los pacientes a la edad de un mes, portadores de los alelos de riesgo y con al menos un familiar celiaco de primer grado presentan una mayor proporción de Firmicutes y Proteobacteria y una menor proporción de Actinobacteria<sup>(2)</sup>.

Los niños celiacos en actividad muestran un mayor número de *Escherichia coli* (Proteobacteria), *Staphylococcus* (Firmicutes), *Bacteroides* – *Prevotella* (Bacteroidetes) y *Clostridium* (Firmicutes) y una disminución de *Bifidobacterium* (Actinobacteria)<sup>(3-5)</sup>. Los grupos de *E. coli* y *Staphylococcus*, están asociados al ambiente proinflamatorio presente en los pacientes en actividad y recuperan sus niveles basales en los pacientes en dieta sin gluten (DSG). Sin embargo, otros grupos como los *Bacteroides*, no recuperan los niveles de los individuos sanos<sup>(3)</sup>, por lo que estas bacterias podrían desempeñar un papel más relevante en la EC. Algunas especies de bacterias son dependientes de algún modo de la presencia del gluten. Tanto en el duodeno de los pacientes celiacos adultos en actividad como de los individuos sanos se han encontrado secuencias del ARN ribosomal 16S, pertenecientes a bacterias desconocidas, que están ausentes en los pacientes en DSG<sup>(6)</sup>. Además, en los pacientes adultos en DSG hay una menor diversidad de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en comparación con los pacientes en actividad y los individuos sanos<sup>(7)</sup>. Curiosamente, en individuos sanos también se ha demostrado que seguir una DSG modifica la composición de la microbiota disminuyendo la prevalencia de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* e incrementando la de *E. coli* y *Enterobacteriaceae*<sup>(8)</sup>.

Todos estos estudios demuestran que el gluten modifica el ecosistema del intestino tanto en pacientes celiacos como en individuos sanos. En la actualidad se está estudiando el papel de estas bacterias en el metabolismo del gluten y su efecto en modelos *in-vitro*. En un primer momento se detectó una actividad proteolítica, con un posible origen bacteriano, sobre la gliadina en biopsias de pacientes celiacos<sup>(9)</sup>. Estudios posteriores identificaron varias especies de bacterias capaces de digerir el gluten en las heces de individuos sanos que clasificaron principalmente como *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Bacillus* y *Enterococcus* (todos ellos Firmicutes) y *Bifidobacterium* (Actinobacteria)<sup>(10)</sup>. Incluso, algunas especies comensales identificadas en este estudio son capaces de digerir el péptido tóxico derivado de la gliadina, 33-mer<sup>(10)</sup>. *Bifidobacterium longum*, que se encuentra en menor número en el intestino de los niños celiacos<sup>(5)</sup>, metaboliza los péptidos procedentes de la digestión de la gliadina dando lugar a otros péptidos que no son tóxicos en ensayos *in-vitro*<sup>(11)</sup>. En cambio *Bacteroides fragilis*, más abundante en pacientes celiacos que en individuos sanos, produce péptidos más tóxicos aún que los derivados de una simulación de la digestión gastrointestinal de la gliadina<sup>(12)</sup>.

En un trabajo publicado en este mismo ejemplar, Nistal et al. utilizaron biopsias procedentes de pacientes celiacos, tanto de niños como de adultos en actividad y en DSG, e individuos sanos y las cultivaron en medio de cultivo con gluten como única fuente de nitrógeno. De esta manera seleccionaron las bacterias presentes en el duodeno capaces de beneficiarse de la presencia del gluten. Las especies

mayoritarias que crecieron en este medio fueron *Streptococcus salivarius* y *S. oralis*; y en menor medida especies pertenecientes a *Lactobacillus*, *Gemella*, *Clostridium*, *Granulicatella*, *Staphylococcus* (todos ellos Firmicutes) y *Haemophilus* (Proteobacteria). Aunque no se encontró un perfil diferencial entre individuos sanos y pacientes celíacos, conocer qué especies bacterianas están presentes o ausentes en el duodeno de los pacientes celíacos e individuos sanos con capacidad de metabolizar el gluten, ayudaría a establecer un cerco sobre las posibles bacterias implicadas en la patogenia de la EC.

En resumen, si los cambios sobre algunos grupos bacterianos son consecuencia del propio genotipo del huésped, del ambiente proinflamatorio o de la presencia del gluten en el intestino, o bien, si el papel de ciertas bacterias con capacidad para digerir el gluten podría ser clave en la susceptibilidad, el desarrollo, o la cronificación de la EC, es la pregunta que subyace en todos estos estudios. Gracias a las técnicas moleculares se ha podido avanzar en el conocimiento y la identificación de las bacterias que habitan en el intestino de los pacientes con EC, sin embargo, son necesarios ensayos funcionales que ayuden a determinar la relación de estas bacterias con las proteínas del gluten y con el propio huésped, y a explicar si su presencia puede resultar perjudicial para estos pacientes.

BEATRIZ MARTÍNEZ-ABAD <sup>1</sup>, JOSÉ A. GARROTE <sup>1,2</sup>,  
CELIA ESCUDERO-HERNÁNDEZ <sup>1</sup>, EDUARDO ARRANZ <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM),  
Universidad de Valladolid-CSIC. Valladolid.

<sup>2</sup>Laboratorio de Genética y Biología Molecular. Servicio de Análisis Clínicos.  
Hospital Universitario "Rio Hortega". Valladolid.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:493-525.
2. Olivares M, Neef A, Castillejo G, Palma GD, Varea V, Capilla A, et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut.* 2015;64(3):406-17.
3. Nadal I, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J Med Microbiol.* 2007;56(Pt 12):1669-74.
4. Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *J Clin Pathol.* 2009;62(3):264-9.
5. Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalances in faecal and duodenal Bifidobacterium species composition in active and non-active coeliac disease. *BMC Microbiol.* 2008;8:232. PMID: 2635381.
6. Nistal E, Caminero A, Herran AR, Arias L, Vivas S, de Morales JM, et al. Differences of small intestinal bacteria populations in adults and children with/without celiac disease: effect of age, gluten diet, and disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(4):649-56.
7. Nistal E, Caminero A, Vivas S, Ruiz de Morales JM, Saenz de Miera LE, Rodriguez-Aparicio LB, et al. Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in healthy adults and celiac disease patients. *Biochimie.* 2012;94(8):1724-9.
8. De Palma G, Nadal I, Collado MC, Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *Br J Nutr.* 2009;102(8):1154-60.
9. Bernardo D, Garrote JA, Nadal I, Leon AJ, Calvo C, Fernandez-Salazar L, et al. Is it true that coeliacs do not digest gliadin? Degradation pattern of gliadin in coeliac disease small intestinal mucosa. *Gut.* 2009;58(6):886-7.
10. Caminero A, Herran AR, Nistal E, Perez-Andres J, Vaquero L, Vivas S, et al. Diversity of the cultivable human gut microbiome involved in gluten metabolism: isolation of microorganisms with potential interest for coeliac disease. *FEMS Microbiol Ecol.* 2014;88(2):309-19.
11. Laparra JM, Sanz Y. Bifidobacteria inhibit the inflammatory response induced by gliadins in intestinal epithelial cells via modifications of toxic peptide generation during digestion. *J Cell Biochem.* 2010;109(4):801-7.
12. Sanchez E, Laparra JM, Sanz Y. Discerning the role of *Bacteroides fragilis* in celiac disease pathogenesis. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(18):6507-15. PMID: 3426693.