

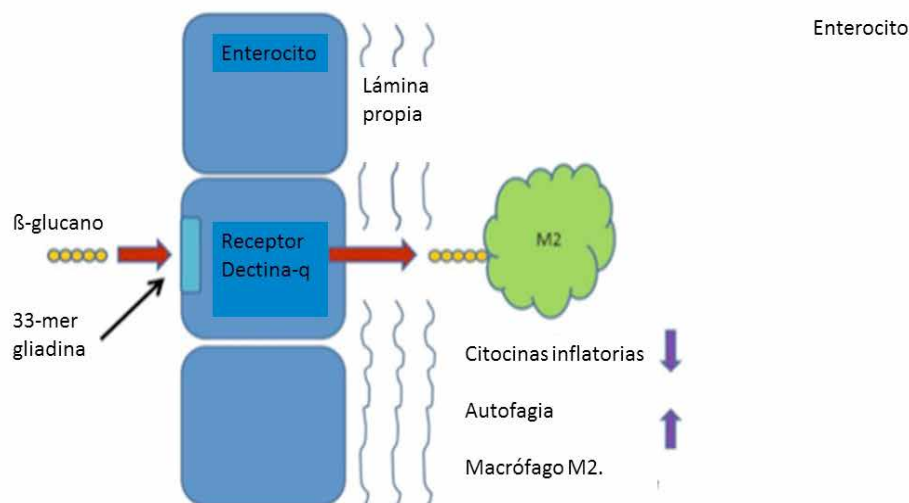
# Nutrición con Hongos, Dectina-1 y autofagia: ¿Implicaciones en la enfermedad celiaca?

**Chris J. Newton Ph.D.** Centro para la Investigación del inmuno-metabolismo, del microbioma y de la bioenergética (Center for Immuno-metabolism, Microbiome and Bio-Energetic Research (CIMMBER) y CytoGenex Ltd, UK  
- chris.newton@icloud.com

Los últimos estudios sobre la etiología de la enfermedad celiaca (EC) o celiaquía suponen nuevas oportunidades para explorar el papel de la nutrición con hongos en la protección del intestino y de los estímulos proinflamatorios. El razonamiento que sustenta esta aseveración consta de dos partes: **(1)** El receptor Dectina-1 contribuye (junto con los cambios en la función de la pared intestinal y el receptor de transferrina TfR) a la captación de péptidos de gliadina por la lámina propia y **(2)**, los  $\beta$ -glucanos derivados de hongos podrían modular directamente la actividad de los macrófagos (fenotipo) mediante la regulación positiva de la autofagia. La afirmación de que los polisacáridos de hongos tienen un papel en la reducción del resultado (y por lo tanto, del riesgo) de la inflamación inducida por estrés podría considerarse como de poco sentido común, ya que la mayoría de los estudios se ha enfocado en el papel proinflamatorio de los  $\beta$ -glucanos derivados de hongos. Sin embargo, nuestra sugerencia es que la nutrición con hongos puede

dirigirse a los receptores Dectina-1 de los enterocitos, disminuyendo la captación de antígenos; en otras palabras, los  $\beta$ -glucanos derivados de hongos competirán para ligarse con el péptido 33-mer de gliadina. Además de todo esto, estudios recientes han demostrado que los  $\beta$ -glucanos, actuando a través del receptor Dectina-1, realizan una regulación positiva de la autofagia (Ohman et al., 2014). El proceso de la autofagia es fundamental para la homeostasis celular y particularmente, para el mantenimiento del sistema inmune en situación de tolerancia. Por lo que la actividad de la ruta autofagosómica-lisosomal no es solo esencial para el mantenimiento de la regulación fenotípica de los linfocitos T (células Treg) (Wei et al., 2016), sino que también es importante en el mantenimiento de los macrófagos en lo que se denomina una forma activada alternativamente o bien M2 (contraria a la denominada forma M1).

Figura 1 – Los  $\beta$ -glucanos compiten con la gliadina por la unión al receptor Dectina-1



## Nota del editor: La importancia de la autofagia.

El profesor Yoshinori Ohsumi de Japón ganó el Premio Nobel de Medicina en 2016 por el descubrimiento de los mecanismos de la autofagia-cómo las células destruyen y reciclan sus componentes bioquímicos. La autofagia interrumpida se ha ligado a la enfermedad de Parkinson, al Alzheimer, a la diabetes tipo-2 y al cáncer, alteraciones que aparecen en la edad avanzada. La autofagia controla muchas de las funciones fisiológicas en las cuales los componentes tienen que ser degradados y reciclados. Esto puede suministrar energía y bloques de construcción química cuando sean necesarios como respuesta en casos de inanición y otros tipos de estrés, como por ejemplo, infecciones virales.

Tras la infección, la autofagia ayuda a eliminar los gérmenes invasores. Eso contribuye al desarrollo embrionario, y al final del ciclo de vida, las células utilizan la autofagia para eliminar componentes dañados -un sistema de control de calidad que contrarresta las consecuencias negativas del envejecimiento. Las mutaciones en los genes de autofagia provocan alteraciones en la maquinaria autofágica, lo cual también se ha ligado al cáncer.

**Referencia:** "Un científico japonés gana el Premio Nobel en Medicina por estudios celulares" Clive Cookson, Financial Times.

# Nutrición con Hongos, dectina-1 y autofagia: ¿Implicaciones en la enfermedad celiaca? *continuación...*

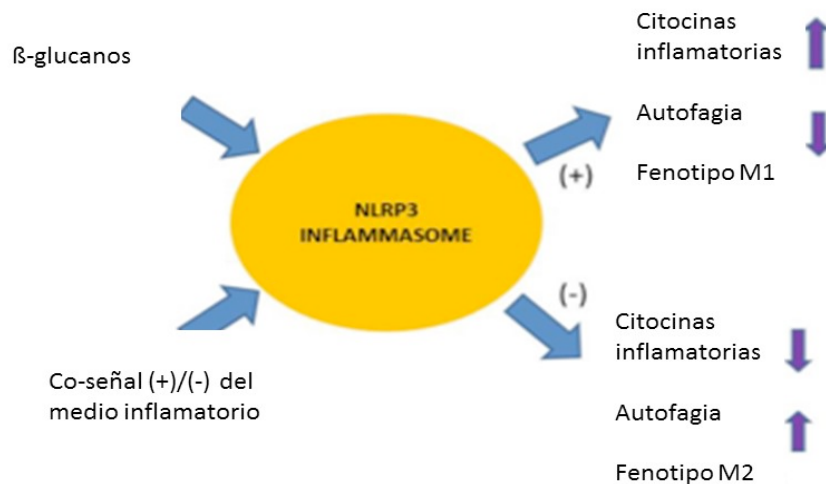


Figura 2: El inflamasoma NLRP3 dirige la inflamación o la autofagia dependiendo del entorno.

En un estudio para investigar el efecto de las dietas altas en grasas (DAG) sobre la autofagia en los macrófagos, Liu et al, (2015) demostraron que la autofagia en los macrófagos se alteraba en ratones obesos. El equipo también demostró que la eliminación de los genes esenciales de autofagia aumentaba la inflamación, tanto sistémica como del hígado, cuando los ratones eran alimentados con una DAG en combinación con lipopolisacáridos. Mediante la medición de la expresión génica y proteínica dentro de las células de Kupffer (células hepáticas de tipo macrófago) y otros macrófagos, fueron capaces de demostrar que este efecto se debe a un cambio en el fenotipo de un tipo M2, forma activada alternativamente, a un tipo proinflamatorio M1. El aparente papel del receptor Dectina-1 en la activación de las rutas inflamatorias, así como en la activación de la autofagia (un proceso que se considera con frecuencia como antiinflamatorio) podría explicarse mediante la observación de los inflamasomas, que se activan al inicio de la respuesta inflamatoria, también parece haber una implicación en la autofagia.

La eliminación del inflamasoma NLRP6 bloquea la autofagia en las células caliciformes intestinales (Wlodarska et al., 2014), y el bloqueo de la función de NLRP3 disminuye la expresión de citocinas inflamatorias inducidas por lipopolisacáridos y aumenta la autofagia en los macrófagos (Abderrazak et al., 2015).

Estos hallazgos abren una posibilidad muy interesante respecto a que los  $\beta$ -glucanos derivados de hongos podrían realizar una regulación positiva de la autofagia asociada a los macrófagos en el intestino y de este modo, aumentar la tolerancia a antígenos derivados de los alimentos como la gliadina. Así, no solo la nutrición con hongos podría reducir la posibilidad de desarrollar enfermedad celiaca en individuos genéticamente susceptibles, también podría ser útil como soporte nutricional durante las fases iniciales de la dieta sin gluten.

## Referencias:

1. Abderrazak A, Couchie D, Mahmood DFD, Elhage R, Vindis C, Laffargue M, Mateo V, Buchele B, ayala MR, Gaafary ME, Syrovets T, Slimane M-N, Friguet B, Fulop T, Simmet T, El Hadri K, Rouis M. (2015) Anti-inflammatory and antiatherogenic effects of the NLRP3 inflammasome inhibitor arglabin in ApoE2.Ki mice fed a high-fat diet. *Circulation* 131: 1061-1070
2. Liu K, Zhao E, Ilyas G, Lalazar G, Lin Y, Haseeb M, tanaka KE, Czaja MJ. (2015) Impaired macrophage autophagy increases the immune response in obese mice by promoting proinflammatory macrophage polarization. *Autophagy* 11(2): 271-284
3. Ohman T, Teirila L, Laheesmaa-Korpinen A-M, Cypryk W, Veckman V, Saijo S, Wolff H, Hautaniemi S, Nyman TA, Matikainen S. (2014) Dectin-1 pathway activates robust autophagy-dependent unconventional protein secretion in human macrophages. *J. Immunol.* 192: 5952-5962
4. Wei JW, Long L, Yang K, Guy C, Shrestha S, Chen Z, Wu C, Vogel P, Neale G, Green DR, Chi H. (2016) Autophagy enforces functional integrity of regulatory T cells by coupling environmental cues and metabolic homeostasis. *Nature Immunology* 17: 277-285
5. Wlodarska M, Thaiss CA, Nowarski R, Henao-Mejia J, Zhang J-P, Brown EM, Frankel G, Levy M, Katz MN, Philbrick WM, Elinav E, Finlay BB, Flavell RA. (2014) NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell* 156(5): 1045-1059