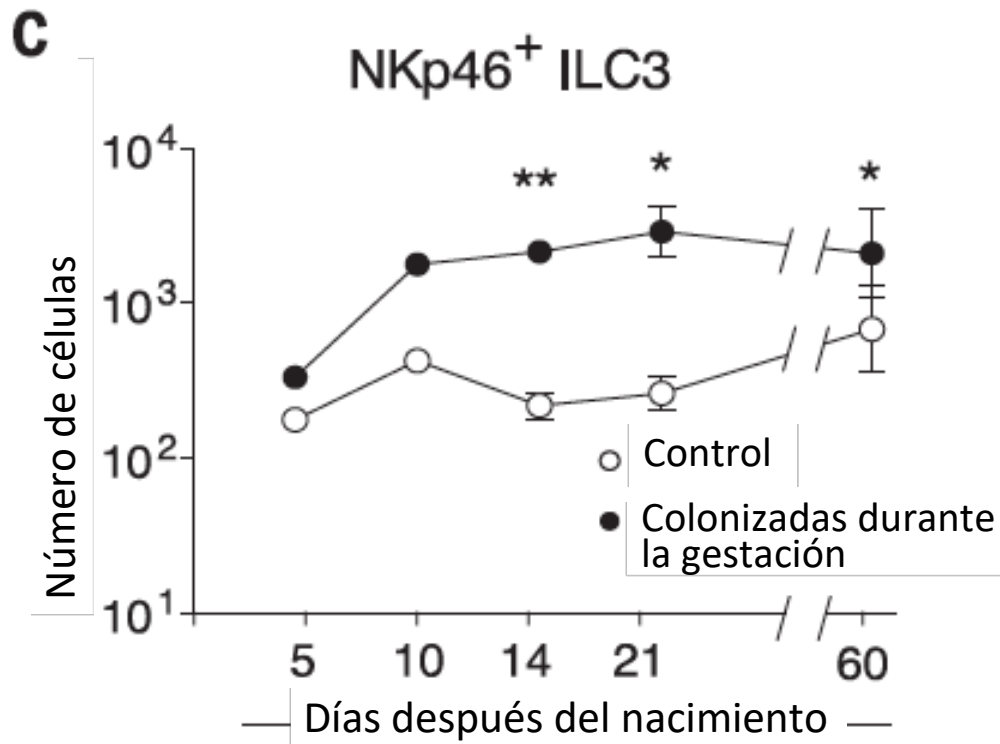




CÓMO UTILIZAR ESTE RECURSO

Muestre la figura a sus estudiantes junto con el pie de figura y los antecedentes. Las secciones “Interpretando la gráfica” y “Preguntas para la discusión” brindan información adicional y sugieren preguntas que puede utilizar para guiar una discusión en clase sobre las características de la gráfica y lo que se muestra en ella.



*Pie de figura: Número de células NKp46+ ILC3, un tipo de célula linfoide, en el intestino delgado de las crías recién nacidas de ratones libres de gérmenes en varios momentos después del nacimiento. Los círculos cerrados representan crías gestadas en madres inicialmente libres de gérmenes cuyos intestinos fueron expuestos temporalmente a una cepa de E. coli a mitad de la gestación (colonizadas durante la gestación). Los círculos abiertos (control) representan ratones que se gestaron en madres que permanecieron libres de gérmenes durante toda la gestación. Cada punto representa la media del número de células encontradas en un grupo de 3-10 crías (+/- una desviación estándar). Un asterisco * indica que la diferencia entre los grupos control y experimental tiene un valor $p \leq 0.05$ y dos asteriscos ** representan un valor $p \leq 0.01$.*

ANTECEDENTES

En los animales placentarios, un feto se desarrolla en un ambiente casi estéril durante la gestación y típicamente permanece aislado de los microbios hasta el nacimiento. Después de nacer, los intestinos y otras superficies corporales son colonizados rápidamente por una comunidad de microorganismos que en su mayoría son benignos (la microbiota). Por lo tanto, durante mucho tiempo se ha dado por hecho que la influencia de la microbiota sobre el desarrollo del sistema inmune no comienza sino hasta después del nacimiento, cuando los recién nacidos entran en contacto con los microbios del ambiente. Unos científicos desafiaron esta idea investigando si la colonización de microorganismos en las madres durante la gestación influye en el desarrollo del sistema inmunológico de sus crías. Su hipótesis era que los metabolitos derivados de bacterias de la microbiota materna alcanzan al feto (a través de la placenta) y a los recién nacidos (a través de la leche durante la lactación), provocando un impacto sobre el desarrollo del sistema inmune de las crías.

En este estudio, los científicos compararon las crías de dos grupos de ratones. En el primer grupo, las madres se mantuvieron libres de gérmenes durante toda la gestación (*control*). En el segundo grupo, las madres también fueron libres de gérmenes al principio de la gestación, pero sus intestinos fueron expuestos a una cepa de *E. coli*, llamada HA107, en un punto intermedio de la gestación (*colonizadas durante la gestación*). La cepa HA107 permanece en el tracto intestinal solamente de forma temporal. Como resultado, las madres que fueron expuestas a la HA107 quedaron libres de gérmenes nuevamente antes de que sus crías nacieran. Para confirmar que las crías no fueron expuestas a la HA107 viva ni a cualquier otra bacteria en el transcurso de la gestación, los científicos hicieron pruebas en las placentas maternas y en las crías recién nacidas y no encontraron ninguna bacteria viva.

Al analizar diferentes tipos de células inmunitarias en los intestinos de las crías durante 60 días después del nacimiento, los científicos esperaban descubrir si la presencia de bacterias en los intestinos de las madres durante la gestación influía en el desarrollo de los sistemas inmunes de sus crías. Uno de los tipos de glóbulos blancos (leucocitos) que fueron investigados es un subtipo de la población de células linfoides innatas conocido como NKp46+ ILC3 (que aquí llamamos simplemente ILC3). Estas células producen y liberan citocinas, pequeñas proteínas que regulan la función de otras células inmunitarias y que desempeñan un papel importante en el establecimiento y mantenimiento de la homeostasis intestinal y su relación con la microbiota. Se retiró la leche materna a las crías a los 25 días, así que, mediante muestreos durante 60 días, se estudió si el efecto sobre el sistema inmune era persistente.

INTERPRETANDO LA GRÁFICA

Entre los días 5 y 10 posteriores al nacimiento, el número de células ILC3 aumentó de forma repentina en ambos grupos de crías, pero las crías de madres expuestas a la HA107 experimentaron un aumento más pronunciado que las crías de madres no expuestas a la bacteria. Entre los días 10 y 21, las crías de las madres expuestas experimentaron un aumento general en el número de células ILC3, mientras que las crías del grupo control permanecieron sin cambios. A los 60 días, el conteo de células ILC3 permaneció más alto en las crías de las madres expuestas. Con base en los valores de *p*, las diferencias entre los números de células ILC3 de los dos grupos fueron significativas en los días 14, 21 y 60.

La conclusión más sorprendente de estas tendencias es que las crías nacidas de madres expuestas a la cepa de *E. coli* durante la gestación tienen un mejor desarrollo de las células ILC3 en sus intestinos delgados durante los primeros 60 días después del nacimiento, en comparación con las crías nacidas de madres no expuestas. Esto sugiere que la exposición de las madres a las bacterias fue suficiente para provocar una respuesta inmunológica en las crías aún sin la exposición directa a bacterias vivas (como se pudo confirmar con las pruebas en que no se encontraron bacterias vivas en las placentas maternas ni en los intestinos de las crías). Este hallazgo contradice las suposiciones previas de que el impacto de la microbiota sobre el desarrollo del sistema inmunológico comienza principalmente al momento del nacimiento.

Otros experimentos realizados en el estudio mostraron que se requieren los anticuerpos de las madres para el mejor desarrollo del sistema inmunológico de la descendencia. Estos anticuerpos podrían haberse transmitido a la descendencia a través de la placenta durante la gestación y a través de la leche después del nacimiento. En la madre, estos anticuerpos causaron la retención de pequeños metabolitos liberados por la HA107 en el intestino durante la gestación. Los metabolitos pasaron después a las crías a través de la placenta y la leche. Este estudio muestra que la microbiota y los anticuerpos de la madre desencadenan el crecimiento de células ILC3 en los intestinos de las crías.

Estas líneas de evidencia llevaron a los científicos a concluir que el mejor desarrollo del sistema inmune de las crías se debió a la transmisión de metabolitos microbianos promovida por el paso de anticuerpos maternos a través de la placenta y a través de la leche durante la lactación.

Consejos didácticos: Pida a sus estudiantes que expliquen lo siguiente:

- Tipo de gráfica: Gráfica de líneas

- Eje Y: Número de células ILC3 halladas en los intestinos delgados de crías de ratones en diferentes momentos después del nacimiento. Esta es una escala logarítmica, a diferencia de una escala lineal.
- Eje X: Tiempo (número de días después del nacimiento)
- Leyenda: Los círculos abiertos representan los conteos celulares del grupo control de las crías de ratón libre de gérmenes cuyas madres nunca fueron colonizadas por la HA107. Los círculos oscuros representan los conteos celulares de las crías de ratón libre de gérmenes cuyas madres fueron expuestas transitoriamente a la HA107.
- Tipos de datos: Cada punto representa la media geométrica (debido a la escala logarítmica) del conteo celular total presente en grupos de 3 a 10 crías. Las barras representan una desviación estándar (nota, éstas no son lo mismo que las barras de error estándar). Los valores de p indican la probabilidad de que la diferencia en el número de células ILC3 halladas en los grupos control y experimental se deba al azar.

PREGUNTAS PARA LA DISCUSIÓN

1. ¿Qué tendencia(s) ves en los números de ILC3 en los grupos control y experimental?
2. ¿Por qué es importante mostrar el grupo control en la gráfica?
3. Describe cómo cambia la variabilidad en los números de las ILC3 (representada por la desviación estándar) durante los 60 días. ¿Cómo podría afectar el tamaño de la muestra a esta variación?
4. Si una hipótesis nula razonable es que no hay diferencia entre el número de células ILC3 de las crías de ratones control y experimentales, entonces ¿rechazan los valores de p esta hipótesis nula? Cita las evidencias de la gráfica.
5. ¿Cuánto dura el efecto de la exposición materna en este estudio? ¿Qué evidencia tienes para esta afirmación?
6. ¿Cómo es posible que la tendencia en el número de células ILC3 continuara aun después del destete a los 25 días?
7. ¿Por qué es importante para el experimento que no se hayan detectado microbios vivos en las placentas de las madres ni en los intestinos de las crías recién nacidas?
8. ¿Cómo es posible el incremento en las ILC3 del grupo “colonizadas durante la gestación” sin una exposición directa a las bacterias HA107? En otras palabras, ¿puedes explicar cómo es que la respuesta inmune de la madre podría contribuir a este efecto en sus crías?
9. Utiliza la evidencia de la figura para apoyar la afirmación de los científicos de que la exposición materna a las bacterias afecta la inmunidad postnatal.
10. ¿Qué puedes inferir, con base en este estudio, acerca del impacto del sistema inmune de la madre sobre la futura exposición de la cría a las bacterias ambientales? ¿Por qué es importante esta información?

TÉRMINOS CLAVE

microbiota, gestación, *E. coli*, célula linfocitoide innata, citocinas, inmunología, reproducción, bacteria

FUENTE

Figura 1C:

Mercedes Gomez de Agüero, et al. 2016. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science* 351(6279): 1296-1302.

AUTORÍA

Bob Kuhn, Centennial High School, Roswell, Georgia

Editado por Andrew Macpherson, MD PhD y Dra. Mercedes Gomez de Agüero, University Hospital of Bern; Aileen O’Hearn, PhD, Bridget Conneely y Jessica Johnson, HHMI

Traducción al español por: C. Gerardo González R., ITESM Preparatoria Santa Fe