

La microbiota humana en diversos sitios anatómicos

DR JORGE MAURICIO MONTERO GARCÍA

Microbiólogo Químico Clínico 1719. Hospital Los Chiles. Sección Bacteriología. Teléfono: 8887-3174 / 2245-5779; mont26@hotmail.com

Recibido: 23 marzo 2015

Aceptado: 26 junio 2015

RESUMEN

La microbiota humana es inmensamente diversa y varía dependiendo del nicho biológico que ocupa; factores como el ambiente, dieta, etnia y edad contribuyen con la diversidad microbiológica de cada sitio anatómico.

Palabras clave: Microbiota, Microbioma, secuenciación, metagenómica, nicho biológico.

ABSTRACT

The human microbiota is immensely diverse and varies depending on the biological niche it occupies; factors such as environment, diet, ethnicity and age contribute to the microbial diversity of each anatomic site.

Key words: Microbiota, Microbioma, sequencing, metagenomics, biological niche.

Introducción

El concepto de microbioma fue sugerido por primera vez por Joshua Lederberg, definiéndolo como una comunidad ecológica de microorganismos comensales, simbioses y patógenos que comparten en un nicho biológico (Peterson *et al*, 2009). El microbioma humano, como colección de microorganismos, afecta sustancialmente muchos aspectos fisiológicos y bioquímicos, así como las interacciones con medicamentos y parece estar implicado en gran cantidad de enfermedades, además de rasgos metabólicos, cognitivos e inmunológicos, entre otros (Kuczynski *et al*, 2011).

Con la llegada de nuevas generaciones de plataformas de secuenciación de ADN se

han podido realizar análisis más sofisticados. Además investigaciones con los ARNs, proteínas y metabolitos procesados con metatranscriptómica, metaproteómica y metabolómica pueden proveer diferentes puntos de vista, especialmente cuando son combinados con datos metagenómicos. Los datos metagenómicos son secuencias de ADN asociadas a información, incluyendo las condiciones ambientales, el tiempo y sitio de localización de la muestra. Estudios con fragmentos amplificados de ADN de una región de un gen (amplicones) centrados en uno o pocos genes marcadores se pueden utilizar para averiguar la estructura de una comunidad microbiana (Kuczynski *et al*, 2011).

Con el advenimiento de una mayor capacidad de procesar información en menos tiempo se han podido responder algunas preguntas sobre la comunidad de microorganismos que habitan en determinado nicho biológico, como cuántas especies diferentes hay, cuáles características son ubicuas y cuáles son únicas e individuales, cuáles genes están involucrados en vías metabólicas específicas, entre otras. De esta manera la función de la comunidad puede ser establecida a partir de las especies presentes (Lozupone *et al*, 2012).

En condiciones normales, cada individuo nace libre de microorganismos, sin embargo, posterior al alumbramiento, se da una colonización de las mucosas, piel y los tractos urogenitales, respiratorio y digestivo. Esta colonización es en gran medida aportada por la microbiota materna la cual puede coexistir toda la vida con el individuo (Scher & Abramson, 2011).

Piel

La piel es un ecosistema compuesto de diversos hábitats que proveen un nicho biológico para muchos microorganismos. El rol principal de la piel es brindar una barrera física que proteja al cuerpo de patógenos potenciales y sustancias tóxicas. También es una interface con el medio externo y es colonizada por una gran diversidad de microorganismos, la mayoría de ellos son inofensivos y juegan un rol importante en la protección contra patógenos, y en la educación de células T que están en la piel (Grice & Segre, 2011).

La piel tiene diferentes nichos biológicos y los microorganismos que la colonizan dependen de las características estructurales, ubicación o topografía, factores del hospedero y factores ambientales. Algunos sitios que son colonizados por microorganismos son las glándulas sudoríparas, las glándulas sebáceas, los folículos pilosos y las glándulas apocrinas. Cada uno de estos nichos tiene microorganismos asociados, tal es el caso de las glándulas sebáceas que secretan sebo rico en lípidos y tienen un ambiente con poco oxígeno, lo que favorece el crecimiento de bacterias anaerobias como *Propionibacterium acnes*, el cual es capaz de degradar los triglicéridos del sebo y generar ácidos grasos que contribuyen al pH ácido de la piel favoreciendo la inhibición de patógenos como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* (Grice & Segre, 2011).

Factores como la edad y el sexo contribuyen con la variabilidad, ejemplo de ello es la pubertad donde se dan cambios en la producción de sebo y las diferencias que hay entre hombres y mujeres en la producción de hormonas, sudor, entre otros. El uso de antibióticos, el tipo de trabajo, tipo de ropa, productos de higiene, afectan la colonización microbiana de la piel (Grice & Segre, 2011).

Algunos péptidos antimicrobianos contribuyen con la inmunidad innata de la piel y junto con la epidermis constituyen la primera línea de defensa contra patógenos. Bacterias como *Lactobacillus*, *Streptococcus*, y *Streptomyces*

producen factores que inhiben otras bacterias. *Staphylococcus epidermidis* contribuye actuando como una barrera contra la colonización de microorganismos patógenos como *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, y *E. coli* produciendo péptidos antimicrobianos como bacteriocinas y suprime el exceso de citoquinas proinflamatorias generadas en una lesión, contribuyendo con el mantenimiento de la homeostasis inflamatoria (Gallo & Nakatsuji, 2011).

Queratinocitos de la piel pueden muestrear la superficie de la piel por medio de receptores de reconocimiento de patrones como los TLRs, receptores de manosa y receptores tipo NOD. Estos receptores reconocen patrones moleculares asociados a microorganismos como flagelina, ácidos nucleicos, lipopolisacáridos, peptidoglican y ácidos lipoteicoicos bacterianos, así como mananos y zimocinas fúngicas. El reconocimiento de estos patrones moleculares resultan en la secreción de péptidos antimicrobianos, beta defensinas, ribonucleotidasas (ARNasas), citoquinas y quimiocinas. Debido a una constante exposición con la flora bacteriana, la cual genera tolerancia, la piel puede discriminar entre microorganismos comensales y dañinos (Grice & Segre, 2011, Gallo & Nakatsuji, 2011)

Vagina

La microbiota vaginal en mujeres sanas es dominada por una o dos especies de *Lactobacillus*, principalmente por *L. crispatus*, *L. inners*, *L. jesenni*, *L. gasseri*. En ausencia de *Lactobacillus* el mantenimiento normal de la vagina es dada por otras bacterias productoras de ácido láctico, como *Apotobium vaginae*, *Megaspharea* y especies de *Leptotrichia*. La producción de ácido láctico promueve un ambiente inhóspito para muchas bacterias que pueden causar vaginosis bacteriana y actúa como una barrera contra la adquisición del virus de inmunodeficiencia adquirida. *Lactobacillus* también produce peróxido de hidrógeno, bacteriocinas, radicales hidroxilo, entre otros. Diferencias raciales, geográficas, e incluso la dieta pueden

variar la población dominante que habita en la vagina (Lamont *et al*, 2011).

Mucosa nasal y cavidad oral

La región más externa de la nariz, los orificios nasales, son una zona de transición entre la piel y la cavidad nasal, al igual que la piel se cuenta con glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas y folículos pilosos. En este lugar se filtra parte del aire inhalado disminuyendo la cantidad de múltiples microorganismos. La orofaringe está en constante exposición de microorganismos provenientes del ambiente externo y el interno debido a que está en contacto con la saliva y recibe parte del producto del mecanismo mucociliar del tracto respiratorio (Lemon *et al*, 2010).

En un estudio de siete pacientes llevado a cabo por Lemon y colaboradores demostraron por medio de microarreglos de ARN 16S que en los orificios nasales hay una mayor prevalencia de *Firmicutes* y *Actinobacteria*; *Proteobacteria* se encuentra en menor cantidad, mientras que en la orofaringe los filum más prevalentes fueron *Firmicutes*, *Proteobacteria* y *Bacteroidetes*. En los orificios nasales las familias *Streptococcaceae* y *Lachnospiraceae* representan la mayoría de *Firmicutes*, y en la orofaringe están estas mismas familias además de *Clostridia* (Lemon *et al*, 2010).

La cavidad oral tiene diferentes superficies que pueden ser habitadas por distintos microorganismos, principalmente bacterias (Aas *et al*, 2005). *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* y *Actinobacteria* son los que predominan, mientras que *Fusobacteria* es el menos abundante. Los géneros más abundantes son *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Veillonella* y *Rothia*. Sin embargo, hay otros géneros menos abundantes como *Campylobacter*, *Cardiobacterium*, *Actinomyces*, *Corynebacterium* entre otros; sin embargo, estos géneros y filum pueden variar individualmente (Bik *et al*, 2010). Los géneros bacterianos pueden variar según el sitio de la cavidad oral analizada, por ejemplo en el epitelio bucal están presentes *Streptococcus mitis* y *Gemella hemolysans*, mientras que en el vestíbulo maxilar

anterior *S. mitis*, *Granulicatella spp*, y *Gemella spp* son predominantes (Aas *et al*, 2005).

La saliva presenta géneros como *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Rothia*, *Porphyromonas* y *Fusobacterium*; sin embargo, la dominancia de algunos géneros puede variar por la dieta, ubicación geográfica y por variaciones en cada individuo (Nasidze *et al*, 2009).

Oído

En un estudio realizado en el 2003 por Frank y colaboradores por medio de análisis de ARN 16S muestran que *Alloicoccus otitis*, *Corynebacterium otitidis* y *Streptococcus auricularis* son las bacterias más prevalentes en el canal auditivo; sin embargo, hay otra gran variedad de bacterias que forman parte de la flora que puede habitar en esta sección del cuerpo. *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* muestran una gran diferencia en cuanto a dominancia, siendo el filum *Actinobacteria* el que predomina por mucho (Frank *et al*, 2003).

Conclusiones

Gracias a las nuevas generaciones de plataformas de secuenciación de ADN se han podido realizar análisis más sofisticados. Además las investigaciones con los ARNs, proteínas y metabolitos procesados con metatranscriptómica, metaproteómica y metabolómica han hecho posible proveer diferentes puntos de vista con respecto a la comunidad bacteriana que habita determinado nicho biológico, especialmente cuando son combinados con datos metagenómicos. Estudios con fragmentos amplificados de ADN de una región de un gen (amplicones) centrados en uno o pocos genes marcadores se pueden utilizar para averiguar la estructura de una comunidad microbiana.

Este advenimiento de una mejor tecnología y un mayor conocimiento de la estructura y composición microbiológica, nos abre la puerta para entender mejor el comportamiento microbiano y además de ello podríamos determinar si los desbalances en la relación del hospedero

con el microbioma y diferencias en la diversidad, composición y función de la comunidad bacteriana están relacionados con varias enfermedades. Una mayor comprensión global del microbioma y su efecto en la salud del huésped puede generar mejores métodos diagnósticos y mayor comprensión de las patologías relacionadas con el microbioma.

Referencias

- PETERSON, J., GARGES, S., GIOVANNI, M., MCLNNES, P., WANG, L., SCHLOSS, J., BONAZZI, V., MCEWEN, J., WETTERSTRAND, K., DEAL, C., BAKER, C., DI FRANCESCO, V., HOWCROFT, T., KARP, R., LUNSFORD, R., WELLINGTON, C., BELACHEW, T., WRIGHT, M., GIBLIN, C., DAVID, H., MILLS, M., SALOMON, R., MULLINS, C., AKOLKAR, B., BEGG, L., DAVIS, C., GRANDISON, L., HUMBLE, M., KHALSA, J., LITTLE, A., PEAVY, H., PONTZER, C., PORTNOY, M., SAYRE, M., STARKE-REED, P., ZAKHARI, S., READ, J., WATSON, B. & GUYER, M. 2009. The NIH human microbiome project. *Genoma Research*, 19, 2317-2323.
- KUCZYNSKI, J., LAUBER, C., WALTERS, W., PARFREY, L., CLEMENTE, J., GEVERS, J. & KNIGHT, R. 2011. Experimental and analytical tools for studying the human microbiome. *Nature*, 13, 47-57.
- LOZUPONE, C., STOMBAUGH, J., GORDON, J., JANSSON, J. & KNIGHT, R. 2012. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489, 220-230.
- SCHER, J. & ABRAMSON, S. (2011). The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nature*, 7, 569-578.
- GRICE, E. & SEGRE, J. (2011). The skin microbiome. *Nature*. 9, 244-253.
- Gallo, R. & NAKATSUJI, T. (2011). Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 131, 1974-1980.
- LAMONT, R., SOBEL, J., AKINS, R., HASSAN, S., CHAIWORAPONGSA, T., KUSANOVIC, J. & ROMERO, R. 2011. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 118, 533-549.
- LEMON, K., KLEPAC-CERAJ, V., SCHIFFER, H., BRODIE, E., LYNCH, S. & KOLTER, R. 2010. Comparative analyses of the bacterial microbiota of the human nostril and oropharynx. *mBio*. 1/3, e00129-10.
- AAS, J., PASTER, B., STOKES, L., OLSEN, I. & DEWHIRST, F. 2005. Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. *Journal of Clinical Microbiology*. 43, 5721-5732.
- BIK, E., DAVIS, C., ARMITAGE, G., LOOMER, P., EMERSON, J., MONGODIN, E., NELSON, K., GILL, S., FRASER-LIGGETT, C. & RELMAN, D. 2010. Bacterial diversity in the oral cavity of ten healthy individuals. *International Society for Microbial Ecology*. 4, 962-974.
- NASIDZE, I., LI, J., QUINQUE, D., TANG, K. & STONEKING, M. 2009. Global Diversity in the human salivary microbiome. *Genome Research*. Doi: 10.1101/gr.084616.108.
- FRANK, D., SPIEGELMAN, G., DAVIS, W., WAGNER, E., LYONS, E. & PACE, N. 2003. Culture-independent molecular analysis of microbial constituents of the healthy human outer ear. *Journal of Clinical Microbiology*. 41, 295-303.