

El microbioma intestinal humano

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

El microbioma es una comunidad ecológica simbiótica de millones de microorganismos que influyen en la homeostasis, fisiología, bioquímica y en la susceptibilidad a enfermedades del hospedero, a través de sus actividades metabólicas. Estos microorganismos obtienen energía, sustratos alimenticios, y un nicho biológico, mientras que, el hospedero obtiene una mayor capacidad metabólica, protección contra patógenos, obtención de nutrientes y se contribuye con la maduración del sistema inmune. La microbiota humana es inmensamente diversa y varía dependiendo del nicho biológico que ocupa y factores como el ambiente, dieta, etnia y edad contribuyen con la diversidad.

Palabras clave: Microbioma, microbiota, flora bacteriana, flora bacteriano.

ABSTRACT

The microbiome is a symbiotic community of millions of microorganisms that influence homeostasis, physiology, biochemistry and susceptibility to disease in the host, through their metabolic activities. These organisms obtain energy, food substrates, and a biological niche, whereas, the host obtains a higher metabolic capacity, protection against pathogens, and obtaining nutrients contributes to the maturation of the immune system. The human microbiota is immensely diverse and varies depending on the biological niche it occupies and factors such as environment, diet, ethnicity and age contribute to diversity.

Key words: Microbiome, microbiota, bacterial flora, bacterial phyla.

Introducción

Desde la invención del microscopio en el siglo XVII por Anthony van Leewenhoek se hizo evidente la existencia de microorganismos que conviven y habitan en el ser humano (Scher &

Abramson, 2011). Louis Pasteur y Robert Koch definieron la microbiología moderna, gracias a sus estudios y experimentos con *Bacillus anthracis* y *Mycobacterium tuberculosis*, entre otros microorganismos. (Fuentes, 2007, Volci, 2008).

A lo largo del tiempo, muchos estudios se han centrado en las enfermedades ocasionadas por los microorganismos que habitan en las personas, en animales y en plantas, sin embargo en los últimos años se han realizado varios estudios que han examinado los diversos efectos benéficos de la biota indígena normalmente residente en el cuerpo del hospedero (Peterson *et al*, 2009).

La tecnología de secuenciación de ADN ha revolucionado la biología moderna. Desde la introducción del método de secuenciación por Frederick Sanger en 1977 se ha secuenciado el genoma de más de 3400 bacterias, 182 eucariotas y 172 arqueas (Pop, 2009, Genoma On Line Data Base, 2012).

Hasta la década de 1990, mucho del conocimiento del microbioma humano está basado en técnicas de cultivo. Se ha estimado que hasta un 80% del microbioma humano es no cultivable dependiendo del sitio anatómico que se esté analizando, por lo que utilizar técnicas de cultivo resultaría en una desestimación de la diversidad (Peterson *et al*, 2009).

Hace pocos años emergió un nuevo enfoque conocido como metagenómica cuyo objetivo es el estudio de microorganismos en su hábitat natural, lo que provee una nueva perspectiva sobre las relaciones ecológicas y de cualquier otra índole entre microorganismos y el hospedero (Medini *et al*, 2008).

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 constituye un segundo genoma, el cual es 100 veces mayor que el genoma humano y gracias a una co-evolución con el hospedero se han establecido relaciones mutuamente benéficas. 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*, 2012).

El microbioma intestinal humano

Cada individuo nace, bajo condiciones normales, libre de microorganismos debido al ambiente estéril que existe dentro del vientre materno. Sin embargo, luego del alumbramiento se da una colonización de la piel, las mucosas, los tractos respiratorio, urogenital y digestivo por parte de la microbiota materna, la cual puede coexistir toda la vida con el individuo (Scher & Abramson, 2011).

Los animales han tenido microorganismos que realizan funciones metabólicas durante al menos hace unos 500 millones de años (Cho & Blaser, 2012). La interacción entre el ser humano y su microbiota tiene miles de años de coevolución. Los microorganismos que viven con nosotros obtienen energía, sustratos alimenticios y un nicho biológico donde multiplicarse, a cambio de ello el hospedero obtiene una mayor capacidad metabólica, se proveen nutrientes, se genera protección contra posibles patógenos y se contribuye con la maduración del sistema inmune (Scher & Abramson, 2011). Por tales motivos, el microbioma ha sido considerado como otro órgano a causa de sus productos, su capacidad de respuesta al medio ambiente y su integración con otros sistemas (Weinstock, 2012).

Estimaciones acerca de la cantidad de microorganismos que pueden coexistir con el ser

humano revelan cifras de alrededor de 10^{14} de organismos, sobre todo bacterias, lo cual es 10 veces mayor que el número de células propias en el cuerpo humano, y mayoritariamente se encuentran en el tracto intestinal como en el íleon y el colon. La microbiota intestinal tiene un genoma colectivo o metagenoma 100 veces mayor al genoma humano. Cada individuo es colonizado aproximadamente por un 15% de las más de 1000 especies intestinales descritas, reflejando una gran variabilidad de la microbiota entre individuos (Maynard *et al*, 2012). A pesar de las diferencias en la composición entre individuos, los microbiomas son, en gran parte, funcionalmente equivalentes (Walter & Ley, 2011).

Bajo condiciones normales, hasta la ruptura del saco amniótico, el feto es considerado estéril o esencialmente estéril. Inmediatamente después del parto vaginal se da una colonización bacteriana del bebé principalmente por bacterias de la flora vaginal y fecal de la madre con predominancia de lactobacilos en el microbioma intestinal. Los lactobacilos representan la comunidad pionera, tanto en ratones como en humanos, preparando el tracto gastrointestinal para la subsecuente sucesión, hasta que la madurez microbiana se haya alcanzado (Cho & Blaser, 2012). Los niños que nacen por cesárea tienen un bajo número de bifidobacterias y *Bacteriodes* y son colonizados más frecuentemente por *C. difficile* comparado con niños que nacieron por canal vaginal. Otro factor que influye en la microbiota de los niños nacidos por cesárea es que estos son expuestos inicialmente a bacterias del ambiente hospitalario y de los trabajadores del centro de salud, además de ello requieren estadísticamente requieren más días de internamiento y reciben antibióticos más frecuentemente que los niños nacidos por canal vaginal (Penders *et al*, 2006).

Al nacer, el tracto gastrointestinal es estéril y al cabo de unas pocas horas las bacterias empiezan a aparecer en las heces de los infantes. En este momento, el ambiente intestinal de los recién nacidos presenta un potencial de óxido/reducción positivo y es colonizado principalmente por *Firmicutes*, incluyendo aerobios y anaerobios facultativos como *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* y *Staphylococcus*. Conforme

pasa el tiempo se da un consumo de oxígeno por estas bacterias y el ambiente intestinal cambia a uno más reducido, lo que permite el crecimiento miembros de *Actinobacteria*, que son microorganismos anaerobios como las bifidobacterias. El siguiente paso de sucesión es el incremento del filum *Bacteriodes* y otros anaerobios como *Clostridia* y *Eubacteria* aparecen luego del incremento de *Bacteriodes* (Penders *et al*, 2006, Rautava *et al*, 2012).

Luego de los 6 meses de vida la flora bacteriana intestinal en el infante se empieza a parecer más a la flora bacteriana de un adulto, caracterizada por una preponderancia de *Bacteriodes* y *Firmicutes*, en menor grado *Verrumicrobia*, *Proteobacteria* y aerobios Gram negativos. Se sugiere que los primeros eventos de colonización son por parte de bacterias oportunistas a las que el niño está expuesto en su entorno y que posteriormente esta microbiota se va adaptando al ambiente intestinal que va cambiando debido al desarrollo intrínseco de la mucosa intestinal, transición a una dieta diferente y efectos propios de la microbiota (Palmer *et al*, 2007).

La microbiota intestinal del infante en su primer año está constituida principalmente por bacterias como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium* y *Escherichia*. Tanto en niños como en adultos los miembros de la microbiota intestinal están restringidos a un pequeño subconjunto de especies, lo que implica que la microbiota intestinal ha evolucionado para dar forma a la diversidad microbiana en general bajo fuertes presiones selectivas como el sistema inmune del hospedero, competencia por sitios de unión y por sustratos alimenticios entre los miembros de la flora bacteriana, entre otros (Hattori & Taylor, 2009).

Cambios marcados de la microbiota intestinal ocurren en los primeros años de vida con un incremento en la estabilidad y la variedad. La microbiota en los niños menores a un año es muy inestable y tienen una mayor variación en la comunidad microbiana que los adultos (Yatsunenko, 2012). Esta mayor variabilidad se debe probablemente a que la microbiota de los niños se ve afectada por varios factores como el uso de antibióticos, nacimiento por cesárea o

canal vaginal, ambiente hospitalario, flora bacteriana materna en piel, vagina y heces, nacimiento pre término y si fueron amamantados o no. Sin embargo, no está bien dilucidado como estas diferencias en la vida temprana pueden afectar la composición de la microbiota en la vida adulta (Heavey & Rowland, 1999).

Infantes que son alimentados con leche materna presentan un mayor número de bifidobacterias, mientras que los niños que son alimentados con fórmula tienen un mayor número de bacterias aeróbicas (Palmer *et al*, 2007).

En la adultez la microbiota intestinal humana es dominada por especies de los filum bacterianos *Firmicutes*, *Bacteriodes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrumicrobia*, entre las Archeas destacan especies de *Euryarchaeota*. Hay bacterias menos prevalentes como *Cyanobacteria*, *Fusobacteria*, *Lentisphaerae*, *Spirochaetas*. El filum *Firmicutes* incluye *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* y los productores de butirato *Eubacterium*, *Faecalibacterium* y *Roseburia*. El grupo *Bacteriodes*, *Bacteriodes*, *Prevotella* y *Xylanibacter* degradan una gran variedad de glicanos complejos. *Actinobacteria* incluye *Collinsella* y *Bifidobacterium*, mientras que *Escherichia* y *Desulfovibrio* pertenecen a *Proteobacteria*, y *Akkermansia*, especializado en la degradación de mucus, pertenece al filum *Verrumicrobia*. *Methanobrevibacter* es el principal representante de *Euryarchaeota*, el cual está involucrado en la metanogénesis intestinal (Tremaroli & Bäckhed, 2012), y en menor grado está *Methanosphaera stadtmanae*. Los virus representados son en su mayoría profagos y fagos, muy comunes en el ser humano, y desempeñan un papel importante en la evolución y el ecosistema intestinal (Walter & Ley, 2011).

Técnicas genéticas han demostrado que el ser humano puede tener un alto número de infecciones virales crónicas, de las cuales muchas tienen consecuencias desconocidas. En los seres humanos, los retrovirus endógenos constituyen aproximadamente el 8% del genoma. Sin embargo, la mayoría de estos virus endógenos son defectuosos ya que no se pueden reactivar para formar partículas virales completas. Por otro

lado, los proyectos de secuenciación genómica han revelado múltiples virus en los genomas de animales, lo que refleja un registro histórico de las infecciones virales que han resultado en la integración de esos genes a través del tiempo (Foxman & Iwasaki, 2011). Esta situación permite formularse la pregunta si los virus endógenos pueden activar la respuesta inmune antiviral o interactuar con el hospedero y, si lo hacen, en qué medida lo harán.

El uso de ratones libres de gérmenes indican que la microbiota es responsable de muchos de los metabolitos detectados en plasma (Cho & Blaser, 2012). Wicoff y colaboradores en 2008 compararon por medio de espectrometría de masas muestras de plasma de ratones libres de gérmenes y ratones convencionales. En ese estudio comparativo se obtuvieron datos que demuestran que los ratones convencionales presentan concentraciones de distintos metabolitos derivados del triptófano (aminoácido base para la síntesis de serotonina) para hasta un 40% y 60% más bajas con respecto a los ratones libres de gérmenes, esto debido a la actividad de la triptofanasa que convierte triptófano en indol, piruvato y amoniaco. Los niveles plasmáticos de serotonina fueron 2.8 veces mayores en los ratones convencionales, sin embargo esta variación puede ser atribuida a otras causas y no necesariamente a la microbiota intestinal (Wicoff et al, 2008).

Hay metabolitos que tienen un papel importante en la salud del hospedero y que se encuentran solamente en ratones convencionales como el ácido indol-3-propiónico, un potente antioxidante que deriva de la transformación metabólica del indol dada por bacterias entéricas. Otros metabolitos importantes encontrados en estos ratones fueron metabolitos sulfatados. Esta vía metabólica, la sulfatación, es utilizada por el cuerpo para facilitar la eliminación de metabolitos de los fármacos, moléculas hidrofóbicas y xenobióticos (Wicoff et al, 2008). Otros metabolitos que se presentaron en mayor cantidad en ratones convencionales con respecto a ratones libres de gérmenes, fueron creatinina, uratos, ácido hipúrico, entre otros, mientras que metabolitos como el fenil-sulfato, p-cresol sulfato y

fenilpropionilglicina se encontraron solamente en el plasma de ratones convencionales.

La dieta, las condiciones ambientales y los factores genéticos son elementos que pueden estar implicados en variaciones de la microbiota intestinal. Se ha observado que individuos que son gemelos tienen una composición de la microbiota más similar que la de personas sin relación alguna, lo que podría sugerir una influencia genética. Sin embargo gemelos idénticos y no idénticos presentan una microbiota similar, lo que propondría una influencia ambiental como aspectos sanitarios, alimentación, lugar de procedencia, costumbres, entre otros. Por ejemplo, la incidencia de enfermedades asociadas a la microbiota como las alergias y enfermedades inflamatorias intestinales es mayor en países industrializados que en sociedades que tienen costumbres agrarias (Lozupone *et al*, 2012).

Conclusiones

Durante la última década, las tecnologías genómicas han revolucionado la microbiología y probablemente continuarán haciéndolo al menos durante la próxima década. La información que se está añadiendo a las bases de datos está aumentando exponencialmente y cada día se está en una mejor posición para describir microorganismos.

Conforme aumenta el conocimiento en materia del microbioma, nos damos cuenta de que cada vez tenemos mucho más que aprender acerca de los microorganismos no cultivables. Aunque útiles, los enfoques metagenómicos deben complementarse con metatranscriptómica y metaproteómica para determinar cuáles genes microbianos y cuáles proteínas se expresan en condiciones específicas.

Teniendo en cuenta los estudios recientes del microbioma, y los datos que se han ido acumulando a través del tiempo, el mantenimiento de una comunidad microbiana diversa y redundantemente funcional que codifica un conjunto básico de genes, parecen claves para la salud del huésped humano. Además, los estudios de la composición de la comunidad microbiana en ratones y en humanos, junto con el inmunofenotipo

y los resultados a largo plazo, son necesarios para comprender plenamente el papel del microbioma en los estados de salud y enfermedad.

Referencias

- FUENTES, C. 2007. Los postulados de Koch: revisión histórica y perspectiva. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*, 1, 262-266.
- VOLCY, C. 2008. Génesis y evolución de los postulados de Koch y su relación con la fitopatología. *Agronomía Colombiana*, 26, 107-115.
- 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., PEAVE, 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.
- POP, M. 2009. Genome assembly reborn: recent computational challenges. *briefings in bioinformatics*, 10, 354-366.
- MEDINI, D., SERRUTO, D., PARKHILL, J., RELMAN, D., DONATI, C., MOXON, R., FALKOW, S. & RAPPOULI, R. 2008. Microbiology in the post-genomic era. *Nature*, 6, 419-429.
- 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.
- SCHER, J. & ABRAMSON, S. 2011. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nature*, 7, 569-578.
- CHO, I. & BLASER, M. 2012. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics*, 13, 260-270.
- WEINSTOCK, G. 2012. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature*, 489, 250-256.
- MAYNARD, C., ELSON, C., HATTON, R., & WEAVER, C. 2012. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 489, 231-240.
- WALTER, J. & LEY, R. 2011. The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. *Annual Review of Microbiology*, 65, 411-429.
- PENDERS, J., THIJS, C., VINK, C., STELMA, F., SNIJDERS, B., KUMMLING, I., VAN DEN BRANDT, P. & STOBBERING, E. 2006. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 118, 511- 521.
- RAUTAVA, S., LUOTO, R., SALMINEN, S. & ISOLAURI, E. 2012. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nature Gastroenterology and Hepatology*, 10, 565-576.
- PALMER, C., BIK, E., DIGUILIO, D., RELMAN, D. & BROWN, P. 2007. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biology*. 5: e177.
- HATTORI, M. & TAYLOR, T. 2009. The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology. *DNA Research*, 16, 1-12.
- YATSUNENKO, T. 2012. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 486, 222–227.
- HEAVEY, P. & ROWLAND, I. 1999. The gut microflora of the developing infant: microbiology and metabolism. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 11, 75-83.
- TREMAROLI, V. & BÄCKHEAD, F. 2012. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 489, 242-249.
- FOXMAN, E. & IWASAKI, A. 2011. Genome–virome interactions: examining the role of common viral infections in complex disease. *Nature*, 9, 254-264.
- WIKOFF, W., ANFORA, A., LUI, J., SCHULTZ, P., LESLEY, S., PETERS, E. & SIUZDAK, G. 2009. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on Mammalian Blood Metabolites. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 3698-3703.
- LOZUPONE, C., STOMBAUGH, J., GORDON, J., JANSSON, J. & KNIGHT, R. 2012. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489, 220-230.

