



El microbioma

Luis Benítez-Bribiesca*

El concepto tradicional, en la población general y aun en el ámbito médico, acerca de los microbios es que son causantes de enfermedad. La importancia de las bacterias en la patología humana se conoce en forma precisa desde los descubrimientos seminales de Pasteur y de Koch. Sin embargo, el papel de las bacterias no patógenas ha sido menos estudiado. Muy poco se ha apreciado el papel central de los microbios en el mantenimiento de la salud animal, vegetal y humana. Aunque ya hace más de medio siglo se había descubierto que las bacterias desempeñan un papel importante en la fisiología normal, particularmente en el intestino. En los microbios se encuentran moléculas novedosas, vías bioquímicas y materiales con relevancia industrial, agrícola y médica. Las colonias que forman en cultivos de laboratorio, tienen una morfología, color y comportamiento tales que permiten su identificación visual y son características de cada especie. En los cultivos aparecen como super organismos, así pues las bacterias no deben considerarse como células aisladas, sino como conjuntos con organización propia. Las investigaciones más recientes en microbiología han puesto en claro que los microbios son capaces de desarrollar planes complejos específicos y poseen sistemas sensoriales que les permiten comunicarse entre ellos y en esta forma pueden orquestar comportamientos colectivos. Los microorganismos representan la mayoría de los seres vivos en la Tierra, poblando un gran espectro de nichos en su superficie, en el subsuelo, en los océanos, en la atmósfera y tanto dentro como fuera de los organismos multicelulares. Este "microbioma" seguramente desempeñará un papel crítico en nuestra lucha para enfrentar los retos mayores de la sociedad como son el

cuidado de la salud, la agricultura, la energía y el ambiente, dice Leroy Hood en una editorial de *Science*, de 2012.¹

ANTECEDENTE GEOLÓGICO

La Tierra tiene aproximadamente 4.5 mil millones de años de existencia, y el procarionte más antiguo apareció hace 3.5 mil millones de años. Pero el fósil eucariote más antiguo conocido surgió apenas hace 1.7 mil millones de años. Resulta evidente que la vida en la Tierra parece haber sido exclusivamente microbiana y predominantemente procarionte, miles de millones de años antes de la emergencia de la vida eucariote. Estos organismos tuvieron 2.5 mil millones de años más para evolucionar que todos los eucariotes existentes. Este largo proceso evolutivo explica la gran capacidad adaptativa de estos microorganismos. Es posible encontrar bacterias adaptadas a los nichos ecológicos más diversos. Se han adaptado a temperaturas bajísimas en el ártico, a temperaturas muy elevadas en las chimeneas oceánicas y a presiones extremas a 3,000 metros de profundidad. Otras se encuentran en medios extraordinariamente ácidos y unas más en diferentes estratos de la Tierra, alejadas de luz solar, agua y otros nutrientes habituales. Esta sorprendente adaptación permitió generar diferentes especies microbianas que pudieron sobrevivir en todos esos entornos hostiles. Tal parece que todos los ciclos metabólicos y vías adaptativas fueron "inventadas" por las bacterias. Es más, estos organismos, primero anaerobios, fueron responsables de cambiar la atmósfera terrestre tornándola aeróbica por la inyección de oxígeno. La evolución condujo a la aparición de organismos eucariotes,

* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:

Luis Benítez Bribiesca

Correo electrónico: benitezbribiesca@gmail.com

Aceptado: 17-09-2012.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

pero éstos tuvieron que incorporar arqueobacterias para usar sus procesos metabólicos adaptativos, generadores de energía.² Unos en forma de moléculas fosforiladas y otros usando la energía solar.

Todas las plantas y animales, incluyendo insectos y humanos, dependen de acompañantes microbianos para la realización de sus procesos vitales, ya que proveen las funciones esenciales que no están codificadas en los genomas de los metazoarios. Quizás el mejor ejemplo de la simbiosis entre arqueobacterias y células eucariotes lo tenemos en el caso de las mitocondrias que, como señala Lynn Margulis, son antiguas bacterias que se incorporaron tempranamente a las células eucariotes y que desde entonces han evolucionado en forma simbiótica, siendo las proveedoras de la energía intracelular. Por ello es posible considerar que los microorganismos simbióticos o comensales han sido fundamentales para el mantenimiento de la salud, concepto contrario al surgido a partir del conocimiento del papel patógeno de las bacterias.³

EL PAPEL DE LAS BACTERIAS EN LA SALUD

Hace más de 50 años ya se habían diseñado experimentos en animales libres de gérmenes. Las progenies de esas ratas concebidas en ese ambiente estéril, libre de gérmenes, desarrollaban serios padecimientos que culminaban con la muerte temprana de esos roedores. Particularmente notable era el hecho de que presentaban una enorme dilatación intestinal y que eran particularmente susceptibles a infecciones.

También se sabía que algunas bacterias intestinales no patógenas eran las responsables de sintetizar menaquinona o vitamina K, indispensable como factor de coagulación sanguínea. Esto era probablemente la primera demostración de que las bacterias intestinales podrían ser no solamente benignas, sino necesarias para el correcto funcionamiento de nuestro organismo. Durante muchos años este conocimiento no prosperó más allá de modestas investigaciones relacionadas con los desequilibrios de la flora intestinal por el uso de antibióticos. Pero recientemente se ha despertado un gran interés en este tema, ya que con el auxilio de la metodología y biología molecular se ha descubierto el sorprendente hecho de que el número de bacterias en nuestro cuerpo es más de 10 veces el número de células que tenemos en nuestro organismo. Es más, los genomas bacterianos pueden llegar a sumar alrededor de 3.3 millones, a diferencia de nuestras células que contienen alrededor de 25,000 genes. Estas cifras sugieren que, paradójicamente somos sólo 10% humanos en términos de células y que únicamente somos 1% humanos en términos de genes.⁴

La promesa de que es posible modular y modificar a los grupos de microbios que coexisten con nosotros hace

que el campo de la investigación en esta área sea particularmente importante y atractivo. A diferencia del genoma humano, el microbioma es fluctuante, lo que introduce un factor de complejidad enorme, varios órdenes de veces que el genoma humano.

EL MICROBIOMA

En los últimos diez años se ha podido demostrar que el cuerpo humano no es una isla anatómico-funcional capaz de regular su propia fisiología en forma autónoma. Se pensaba que nuestro cuerpo era capaz de elaborar todas las enzimas para procesar nuestro alimento, para que sus nutrientes pudieran ser usados eficientemente en el mantenimiento y reparación de tejidos y órganos. Las señales de nuestros propios tejidos y órganos serían capaces de controlar el apetito y la saciedad; las células especializadas del sistema inmune se autoprogramarían para reconocer y atacar los microbios patógenos y evitar lesionar a los tejidos propios. Pero resulta que en los últimos diez años diversos investigadores han demostrado que el cuerpo humano no es realmente esa isla autosuficiente. Parece más un ecosistema complejo que contiene trillones de bacterias y otros microorganismos que habitan en nuestra piel, áreas genitales, boca y especialmente intestino. La mayoría de las células en el cuerpo humano en realidad no son humanas, ya que las bacterias superan por diez veces nuestras células. Más aún, esta comunidad compleja de células microbianas y sus genes, colectivamente llamadas microbioma no sólo no amenaza a nuestro organismo, sino que es parte fundamental de gran parte de nuestros procesos fisiológicos, tales como la digestión y el desarrollo de nuestro aparato inmune.⁴

Un gran número de microorganismos que habitan en los mamíferos, incluyendo el hombre, han tenido una relación coevolutiva con el sistema inmune. Aunque muchos de estos microbios llevan a cabo funciones que son críticas para la fisiología del huésped, también representan un peligro ante el surgimiento de ciertas patologías. El sistema inmune de los mamíferos desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis con la comunidad microbiana residente, con lo que se garantiza que la relación mutualista entre el huésped y los microbios se mantenga. En la misma forma, las bacterias residentes modulan profundamente la inmunidad corporal.⁵

En los últimos cinco años, las investigaciones científicas se han enfocado a la caracterización de la estructura y la naturaleza de este ecosistema, una tarea compleja y difícil. Las células bacterianas de nuestro intestino, por ejemplo, han evolucionado para crecer aglomeradas en un ambiente libre de oxígeno, por lo que en general no pueden sobre-

vivir en un medio de cultivo estándar en las cajas de Petri. Por ese motivo, las investigaciones se han enfocado, con la ayuda de las técnicas de biología molecular, a estudiar los genes por medio de técnicas de microarreglos y secuenciación de ADN y ARN. Mediante estos procedimientos se pretende crear un catálogo completo del microbioma humano, que por su magnitud y complejidad sería una tarea monumental, seguramente mayor que la secuenciación del genoma humano.²

Ya desde 1980 se sabía que los tejidos requieren vitamina B12, particularmente para la síntesis de ADN y procesado de ácidos grasos y se encontró que sólo las bacterias son capaces de sintetizar las enzimas necesarias para la síntesis de esa vitamina. También es conocido el hecho de que ciertas bacterias son necesarias para procesar algunos nutrientes que serían, de otra manera, indigeribles. Por ejemplo, algunas bacterias proveen las enzimas capaces de digerir carbohidratos complejos que se encuentran principalmente en las plantas y que permiten al organismo extraer preferentemente los nutrientes de algunos frutos como las naranjas, las manzanas, las papas, el germen de trigo.

EL MICROBIOMA INTestinal

La composición y actividad de la microbiota intestinal se codesarrolla en el huésped desde el nacimiento y está sujeta a una interrelación compleja que depende del genoma del huésped, de la nutrición y del estilo de vida. La microbiota intestinal está involucrada en la regulación de múltiples vías metabólicas del huésped, dando lugar a interacciones con el huésped en procesos metabólicos, de señalización y de inmunidad, lo que conecta al intestino fisiológicamente con el hígado, el músculo y el cerebro.⁶

Quizás el sitio donde más se ha estudiado el microbioma es el aparato digestivo. Por ejemplo, se ha publicado un hallazgo sorprendente relacionado con el *H. pylori*. Desde 1980 se supo que esta bacteria podría ser el agente causal de las úlceras pépticas, gastritis y aun el cáncer, por lo que se le consideró una bacteria esencialmente patógena. Sin embargo, el investigador Martin Blaser ha encontrado que el *H. pylori* en realidad es un comensal del estómago y en sus estudios demostró los beneficios que confiere esta bacteria al contribuir a regular los niveles de ácido en el estómago, creando, por lo tanto, un ambiente adecuado para sí mismo y para el huésped. No sólo eso, sino que desempeña un papel fundamental para regular los niveles de ghrelina antes y después de los alimentos. Por ello, cuando se erradica el *H. pylori*, los sujetos tratados tienden a subir de peso. Resulta claro que esta bacteria es importante para regular la expresión de ghrelina y, por lo tanto, el apetito. En los casos en que se produce demasiado

ácido en el estómago se induce la selección de variantes específicas que en su intento por regular el exceso de ácido activan los genes *cagA* que producen proteínas que son las responsables de inducir úlcera, gastritis y generar cáncer.

El otro órgano en el que se ha estudiado extensamente el microbioma es el colon. En las investigaciones recientes se ha visto que los desequilibrios del microbioma pueden estar relacionados con enfermedades tan diversas como el cáncer, la obesidad, la enfermedad inflamatoria del intestino, como la enfermedad de Crohn, la psoriasis, el asma y aun el autismo. Recientemente se ha secuenciado el microbioma colónico en muestras fecales de miles de individuos, encontrando por lo menos mil diferentes especies de bacterias que habitan en ese ámbito, pero parece que cada individuo alberga un grupo específico de alrededor de 160 genomas, de especies bacterianas diversas. Se sabe que existen tres enterotipos de microbiomas.⁷ Estas investigaciones han sido la base para plantear la posibilidad de corregir los desequilibrios del microbioma colónico trasplantando la microbiota de sujetos normales a aquellos enfermos. Existen casos anecdóticos, pero bien definidos de curaciones espectaculares de enfermedad inflamatoria crónica con diarreas rebeldes a tratamiento, que cedieron rápidamente después de trasplantes de microbiota de sujetos normales. Ya desde 2009 se sabía de la relación entre la obesidad y la microbiota en los ratones.^{8,9} Basado en esta información, el microbiólogo Zhao Liping diseñó algunos estudios en 90 sujetos y con él mismo, para estudiar cómo la alteración de la flora intestinal podría contribuir a la disminución y control de la obesidad. Sus resultados han sido espectaculares hasta el momento.¹⁰ Con esto quedó bien establecida la importancia del microbioma intestinal en el control del peso.

La investigación en este campo apenas se inicia, pero ha despertado un enorme interés por las grandes posibilidades que ofrece, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de numerosos padecimientos.

La composición y actividad de la microbiota intestinal se desarrolla simultáneamente dentro del huésped desde el nacimiento y está sujeta a una interacción compleja que depende del genoma del huésped, de la nutrición y del estilo de vida. Tal como se ha mencionado, la microbiota intestinal está involucrada en la regulación de múltiples vías metabólicas del huésped, lo que da lugar a relaciones interactivas con el huésped a través de metabolismo, señalización y ejes inmunoinflamatorios que conectan al intestino con el hígado, el músculo y el cerebro.⁷

MICROBIOMA E INMUNIDAD

A través de la barrera intestinal, las bacterias de la microbiota interactúan con las células inmunes de la lámina

propia y las estructuras linfoides del tracto gastrointestinal. En estudios comparativos en animales libres de gérmenes se ha demostrado el papel que desempeñan los microbios colonizadores en la formación de tejidos linfoides y, por lo tanto, en el desarrollo del sistema inmune. Como consecuencia de estas investigaciones resultó claro que la influencia de la microbiota en el sistema inmune es fundamental. En experimentos posteriores se demostró que los folículos linfoides aislados en el intestino delgado no se desarrollan en los ratones libres de gérmenes y que esos ratones son deficientes en IgA secretora y en linfocitos CD8. La influencia de las bacterias comensales en el balance de los subtipos celulares T se extiende mucho más allá de la lámina propia intestinal. En las enfermedades autoinmunes sistémicas se ha supuesto que tienen relación con infecciones, pero no hay evidencia clara de la causalidad de estos padecimientos. Sin embargo, en estudios recientes en modelos animales, se ha reforzado la noción de que la microbiota-comensal alterada participa en la patogenia de las enfermedades autoinmunes y alérgicas en sitios distantes a los de la mucosa intestinal.¹¹

EL FUTURO. EL PROYECTO DEL MICROBIOMA HUMANO

El microbioma constituye la frontera de investigación que se vislumbra para el siglo XXI. Resulta sorprendente que gran parte de lo que constituye nuestra biología e individualidad se debe a los microbios que viven en nuestros cuerpos, un hecho sorprendente que promete alterar radicalmente los principios y prácticas de la medicina, la salud pública y las ciencias básicas.¹² Por ello, es indispensable enfocar cada vez más investigación hacia estos microbios y sus genes, lo que constituye el microbioma. El interés en este tema condujo a la fundación de un gran proyecto multidisciplinario y multinacional, conocido como el Proyecto del Microbioma Humano (HMP, por sus siglas en inglés).¹² A través de este proyecto se han generado ya trabajos trascendentales de escrutinio en diferentes sitios anatómicos y poblaciones diversas. Uno de los primeros resultados de estas investigaciones informa de un estudio realizado en 4,788 especímenes de 242 adultos muestreados, de todos los hábitats corporales probables. En las mujeres se estudiaron 18 sitios y en los hombres, 15 distribuidos entre las cinco mayores áreas del cuerpo. Éstas incluyeron la cavidad oral y orofaríngea, la saliva, la mucosa bucal, la encía, el paladar, las amígdalas, la faríngea, la lengua; cuatro sitios de la piel; de heces del tracto gastrointestinal inferior, de la vagina, etcétera. En un

segundo artículo se informa de otro estudio realizado por el mismo HMP, en 242 individuos sanos muestreados en 15 a 18 sitios del cuerpo, hasta en tres ocasiones generaron 5,177 perfiles taxonómicos microbianos.¹³ Como parte de los resultados obtenidos, se ha podido determinar que el microbioma humano en individuos sanos difiere marcadamente en el grupo de microbios que ocupan hábitats tales como el intestino, la piel y la vagina. Gran parte de esta diversidad permanece sin explicación, aunque lo más probable es que la dieta, el ambiente, la genética del huésped y la exposición temprana a los microbios desempeñen algún papel.¹³

Estos estudios y el conocimiento generado por ellos se han difundido en todo el mundo médico a una gran velocidad, siendo objeto de presentaciones y simposios, incluyendo un número especial en la prestigiada revista *Science*, dedicado a la microbiota intestinal. Otro dato relevante respecto a la importancia que está adquiriendo el tema del microbioma en la salud, es la reciente aparición de una revista especializada en este tema intitulada precisamente *Microbiome*, que es de tipo Open Access con el siguiente acceso electrónico www.microbiomejournal.com. Se esperan grandes y sorprendentes resultados en el futuro próximo, que seguramente impactarán a la medicina moderna.

REFERENCIAS

- Hood L. Tackling the Microbiome. *Science* 2012; 336: 1209.
- Bassler BL. Microbes as menaces, mates and marvels. *Daedalus* 2012; 141: 67-76.
- Ackerman J. The ultimate social network. *Scient Amer* 2012; 3076: 21-27.
- Blaser MJ. Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human disease. *EMBO reports* 2006; 7: 956-960.
- Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science* 2010; 330: 1768-1773.
- Qin J et al A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65.
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J et al. Host-Gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012; 336: 1261-1267.
- Pennisi E. Profile: Ruth Ley. Gut reactions. *Science* 2009; 324: 1136-1137.
- Faith JJ, McNulty NP, Rey FE, Gordon JL. Predicting a human gut microbiota's response to diet in gnotobiotic mice. *Science* 2011; 333: 101-104.
- Hvistendahl M. The Gut Microbiota. *Science* 2012; 336: 1248-1250.
- Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336: 1268-1273.
- The Human Microbiome Project Consortium. Structure function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-214.
- The Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature* 2012; 486: 215-221.