

Microbioma humano: un universo en nuestro interior

Ignacio López-Goñi

Departamento de Microbiología y Parasitología, Universidad de Navarra, Pamplona (Navarra)

“Nuestros microbios están cambiando el concepto de nosotros mismos”

Sabemos desde hace siglos que los animales, incluido el ser humano, son portadores de muchos microorganismos distintos que hasta hace muy poco tiempo habían sido tratados con gran indiferencia. Sin embargo, en los últimos años gracias a las nuevas técnicas de secuenciación masiva que nos permiten estudiar las comunidades microbianas sin necesidad de cultivarlas, comenzamos a saber que para el desarrollo normal y el mantenimiento de la salud dependemos de nuestros microbios. La microbiota es el conjunto de microorganismos (bacterias, arqueas, virus, hongos y protistas), que residen en nuestro cuerpo. A veces se confunde con el término microbioma, que es mucho más amplio y hace referencia al conjunto de esas comunidades microbianas incluyendo sus genes y metabolitos, así como las condiciones ambientales que les rodean. Estos ecosistemas microbianos se encuentran en el tracto gastrointestinal, genitourinario y respiratorio, la cavidad oral y nasofaríngea, y la piel.

Durante años se ha hecho popular la idea de que tenemos diez veces más bacterias en nuestro cuerpo que células humanas, que el 90% de nuestras células son bacterias. Sin embargo, según los últimos cálculos, aproximadamente la mitad de las células de nuestro cuerpo son microbios: $3,8 \times 10^{13}$ bacterias y 3×10^{13} células humanas, una bacteria por cada célula humana. Esto puede parecer poco, pero tenemos la misma cantidad de bacterias que de células humanas: somos mitad humano mitad bacteria. El ser humano, por tanto, no es una unidad independiente sino que consiste en una comunidad dinámica e interactiva de células humanas y microbianas.

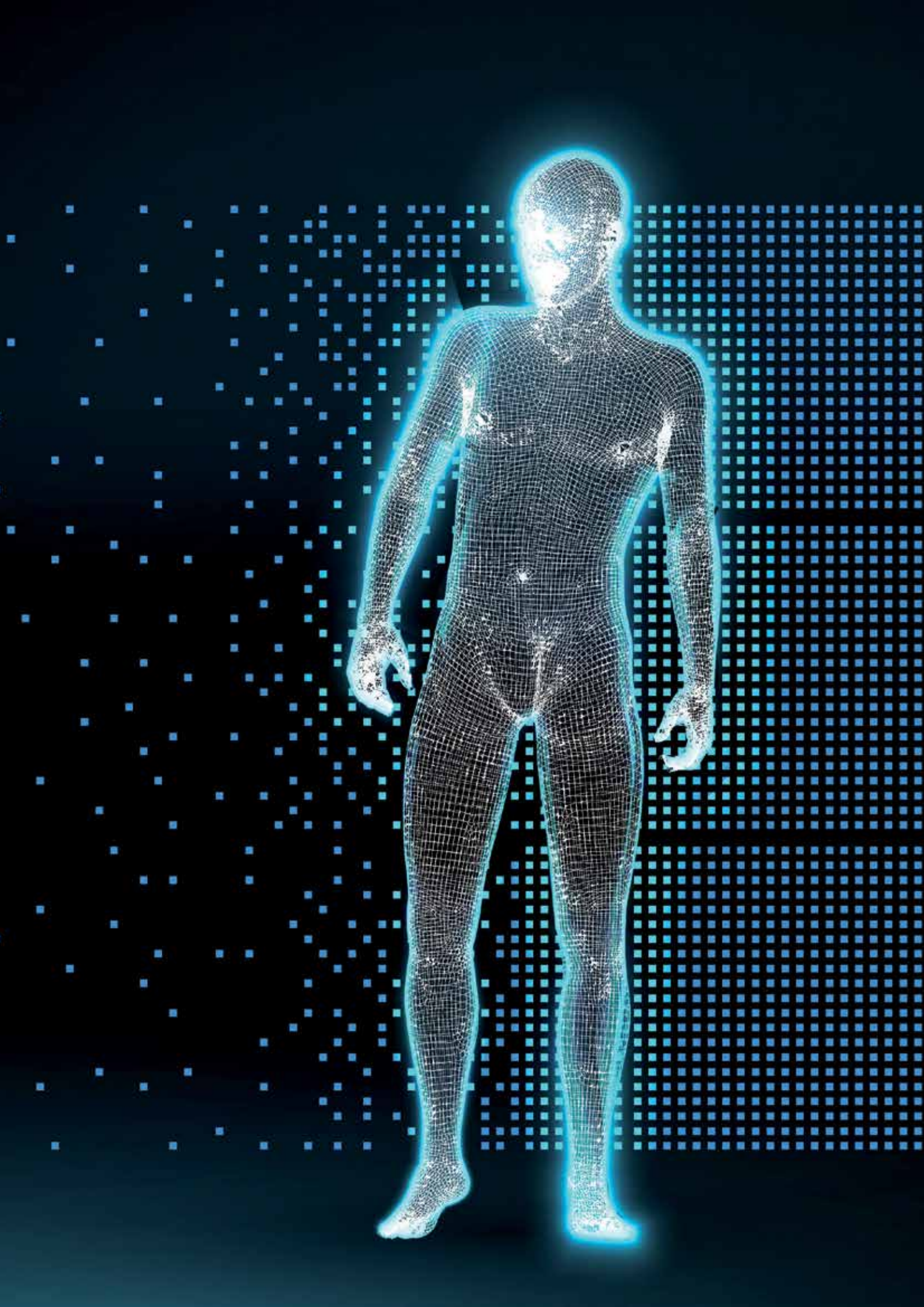
NUESTRA MICROBIOTA EVOLUCIONA A LO LARGO DE LA VIDA

El Proyecto Microbioma Humano comenzó hace ya diez años. Entonces el número de artículos científicos sobre el tema eran poco más de unos cien, hoy se publican miles de artículos cada año. Sabemos que la diversidad de microbios en nuestro organismo es enorme, que la composición es diferente en cada persona y que hay muchos factores que influyen en su evolución a lo largo de la vida. Se estima que en nuestro cuerpo sano habitan más de 10.000

especies bacterianas diferentes, de las que menos del 1% pueden ser potenciales patógenos. En general, nuestras comunidades microbianas están compuestas de algunos tipos bacterianos (muy pocos) que son muy abundantes y frecuentes, junto con muchas bacterias distintas pero representadas en pequeño número. Cuando se compara la microbiota en distintas zonas del cuerpo, se observa que las bacterias de cada parte son muy diferentes. La mayor diversidad microbiana la encontramos en el tracto intestinal y en la boca, la piel tiene una diversidad media y donde menos tipos distintos de bacterias hay es en la vagina.

La microbiota cambia con la edad. Desde el mismo momento del nacimiento, comenzamos a reunir a nuestros propios microbios. La composición de nuestra microbiota va a depender de muchos factores, de cómo hayamos nacido, de la dieta que tuvimos cuando éramos bebés, del uso de antibióticos cuando éramos pequeños, del ambiente en el que crecimos e incluso de los que vivían con nosotros o de si tuvimos mascotas. El primer contacto con los microbios lo heredamos de nuestra propia madre. Durante más de un siglo hemos aceptado como un dogma que los bebés nacen estériles y adquieren sus microbios de forma vertical (directamente de la madre conforme pasan por el canal del parto) y horizontalmente (de otros humanos y del ambiente después de nacer). Sin embargo, algunos estudios recientes empleando técnicas moleculares sugieren que existen comunidades bacterianas en la placenta, líquido amniótico, cordón umbilical y el meconio en embarazos sanos sin signos de infección o inflamación. Estos descubrimientos, aunque controvertidos, cambian radicalmente nuestra idea de cómo adquirimos nuestros primeros microbios: quizá no nacemos estériles, sino que ya desde que estábamos en el útero materno teníamos microbios que, lógicamente, los heredamos de nuestra madre.

El modo en el que nacemos también influye en nuestra microbiota, sobre todo en las bacterias que primero colonizan nuestro intestino. Se ha comprobado que la microbiota intestinal de bebés que nacen por cesárea es más parecida a los microbios de la piel de la madre. Por el contrario, la microbiota de los niños que nacen de forma natural por vía vaginal es más parecida a los microbios de



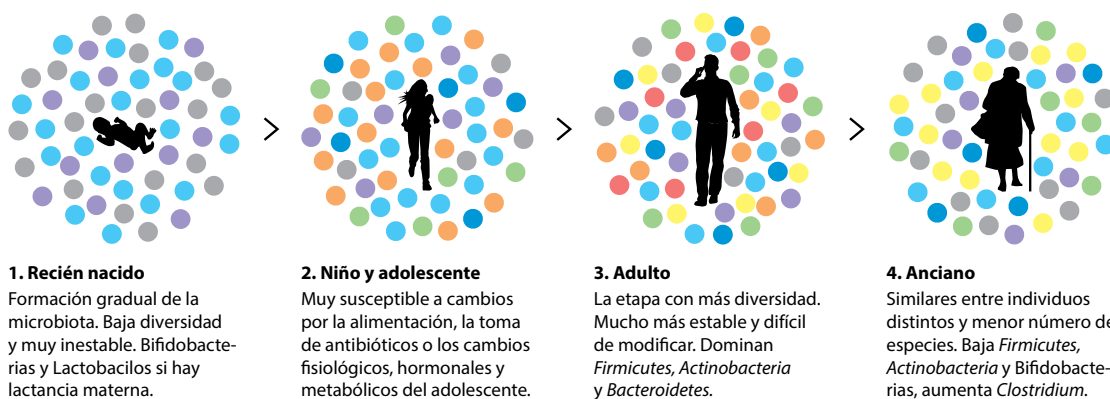


Figura 1

Evolución de la microbiota intestinal con la edad.

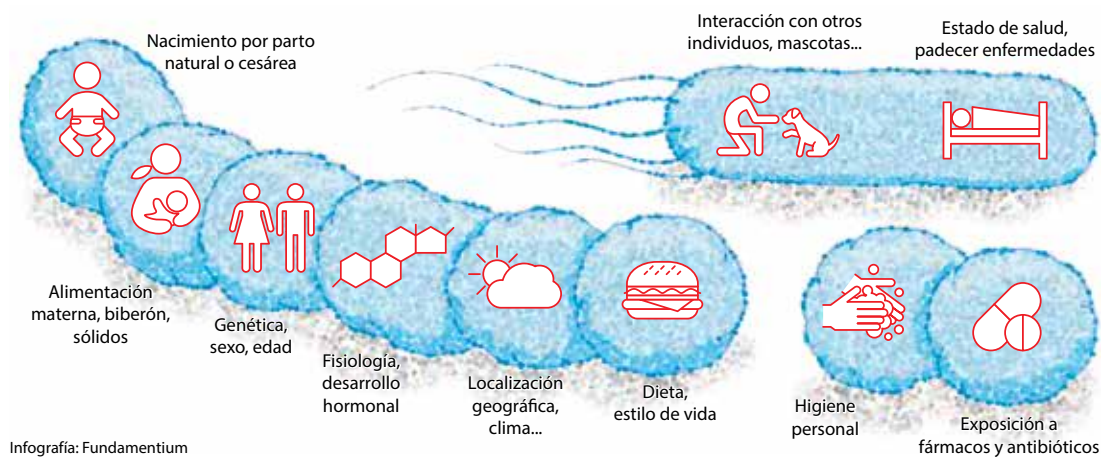


Figura 2

Factores que influyen en la composición de la microbiota.

la vagina de la madre, en la que domina la bacteria *Lactobacillus*. Se ha demostrado que la edad de gestación puede influir en la microbiota intestinal del bebé: la estructura de la microbiota es diferente en los bebés prematuros que la de los bebés que nacen al final del embarazo. También influye el tipo de alimentación del bebé, los alimentados con leche materna tienen una microbiota enriquecida en Bifidobacterias y Lactobacilos, mientras que los que toman biberón tienen una comunidad bacteriana más diversa. Se ha comprobado además que las bacterias que se aíslan de la leche de la madre y de las heces del bebé son semejantes. Cerca del 30% de las bacterias intestinales del bebé vienen de la leche materna y otro 10% de la piel de la madre.

Conforme vamos creciendo nuestra microbiota también va evolucionando (Figura 1). En los bebés la microbiota es bastante uniforme, la diversidad microbiana es baja y muy inestable y fácilmente susceptible a cambios, dependiendo de la dieta y del ambiente. Conforme el niño va creciendo, la microbiota va también madurando y se va diversificando, el número de especies bacterianas se multiplica y aumentan las diferencias entre personas distintas. Durante

la infancia la microbiota sigue siendo muy susceptible a cambios: la fiebre, el tomar antibióticos, los cambios en hábitos alimenticios, el contacto con otras personas, los cambios fisiológicos y hormonales del niño-adolescente, todo ello produce alteraciones en la composición de la microbiota que pueden durar toda la vida, incluso influir en la salud posterior del individuo. En el adulto, la microbiota es cada vez más diversa, pero mucho más estable y más difícil de modificar. Y ya en la tercera edad, el número de especies microbianas disminuye y la microbiota se hace más similar entre individuos. Las especies microbianas que tenemos y el número de ellas no solo cambia con la edad, sino que se ve influenciados según seamos hombre o mujer, nuestra genética, el tipo de dieta, el clima y la localización geográfica, la exposición a fármacos, los tratamientos con antibióticos, la ocupación o la interacción con otros individuos (Figura 2).

LA MICROBIOTA PUEDE INFLUIR EN CÓMO SOMOS

Cada vez reconocemos más el papel crítico que juega la microbiota en la biología y la salud de la persona. Quizá

lo más evidente sea su papel nutricional y en la defensa contra los patógenos. Los microbios intestinales degradan sales biliares, proteínas y polisacáridos, producen vitaminas, cofactores y ácidos grasos de cadena corta y pueden degradar toxinas y drogas. Por otra parte, la microbiota puede evitar la colonización de microorganismos patógenos, mantiene las barreras intestinales, refuerza las uniones entre las células epiteliales y contribuye a la producción de mucina (*Tabla 1*).

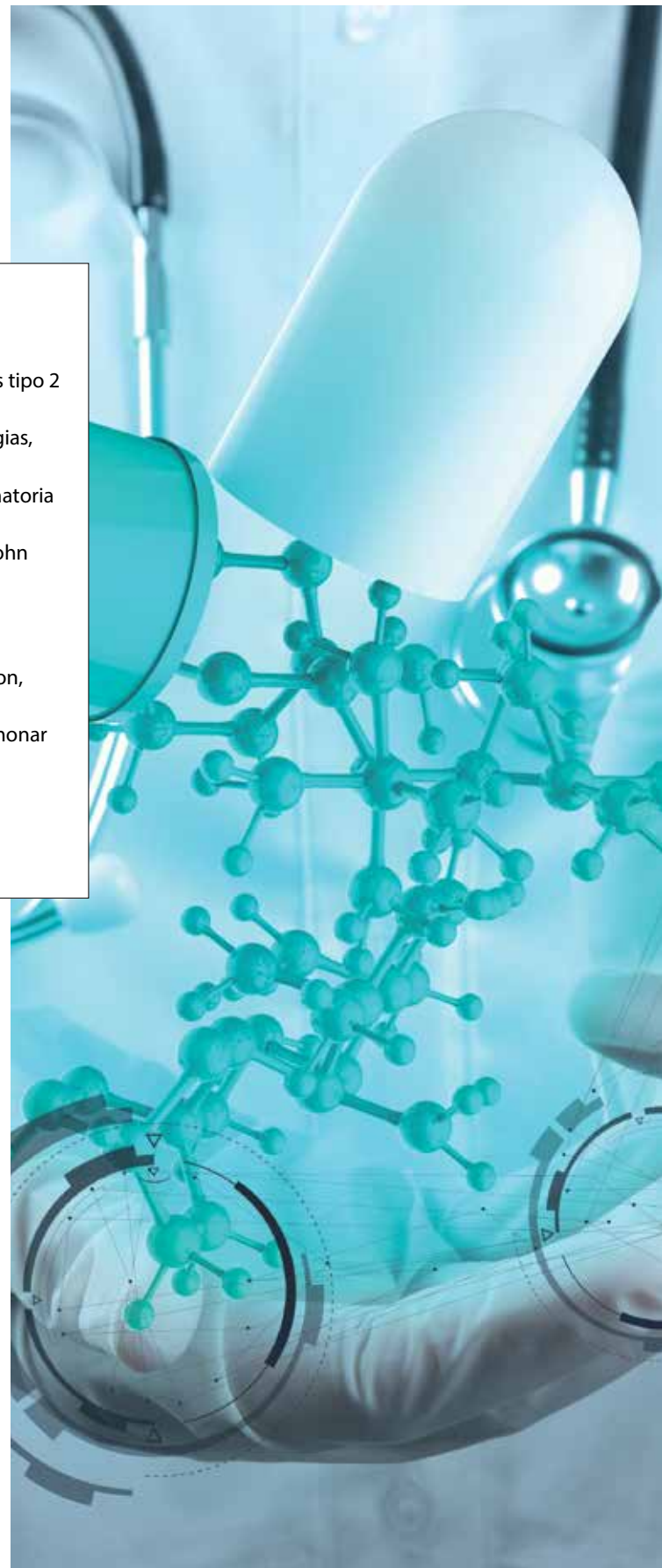
Funciones de la microbiota	Enfermedades relacionadas
<ul style="list-style-type: none"> • Evitar la colonización de patógenos • Mantener la barrera intestinal: uniones entre células, mucina... • Modular el sistema inmune • Maduración de linfocitos, inducir producción de IgA... • Balancear el proceso inflamatorio • Degradación sales biliares, proteínas, polisacáridos... • Producción de ácidos grasos de cadena corta • Producción de cofactores y vitaminas • Degradación de drogas y toxinas • Producción de neurotransmisores, neuromoduladores y hormonas 	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad, diabetes tipo 2 • Enfermedades autoinmunes, alergias, asma • Enfermedad inflamatoria intestinal • Enfermedad de Crohn • Cáncer colorrectal • Depresión, estrés • Esclerosis múltiple • Alzheimer, Parkinson, autismo • EPOC, fibrosis pulmonar • Caries • Cáncer

Tabla 1

Funciones y enfermedades relacionados con la microbiota.

Pero la microbiota también juega un papel esencial en otros aspectos que tradicionalmente han definido nuestra naturaleza como seres humanos: el sistema inmune que discrimina entre lo que somos y no somos con una precisión molecular exquisita; las funciones cerebrales que influyen en la personalidad y conocimiento humano; y la secuencia de nuestro genoma que guía de forma única nuestro fenotipo. Desde un punto de vista exclusivamente biológico, podríamos decir que cada uno es como es por el sistema inmune, el cerebro y el genoma. Pues nuestra microbiota puede influir a esos tres niveles, y puede por tanto influir en cómo somos.

El sistema inmune adaptativo es un reconocimiento molecular que diferencia lo propio de lo ajeno, único de cada organismo. La microbiota juega un importante papel en modular la abundancia y actividad de distintos tipos de células del sistema inmune. La composición de la microbiota intestinal puede determinar el perfil de la población





de linfocitos T CD4 en el intestino, e inducir determinados tipos de células T reguladoras con funciones anti-inflamatorias. Además, los ácidos grasos de cadena corta que se producen como productos del metabolismo de la microbiota intestinal, pueden promover la diferenciación de células B en plasmáticas, la secreción de IgA protectora, o inhibir la IgE que media en reacciones alérgicas y enfermedades autoinmunes. Aunque todavía no entendemos completamente esta relación o comunicación cruzada entre el sistema inmune y la microbiota, no podemos ignorar que la microbiota estimula y entrena nuestro sistema inmune contra los patógenos, al mismo tiempo que le enseña a tolerar a nuestros propios microbios. Desde el punto de vista inmunológico, la respuesta inmune es el producto de un conjunto de interacciones muy complejas entre las células humanas y la multitud de células microbianas que habitan en el organismo.

En parte, nuestra forma de ser, nuestra personalidad y estado emocional, nuestra identidad depende del cerebro. Puede resultar en parte inquietante, pero la microbiota puede tener un papel crucial en funciones nerviosas relacionadas con el comportamiento. En roedores se ha comprobado que cambios en la microbiota intestinal se correlacionan con funciones cognitivas, comportamientos sociales y respuestas relacionadas con el estrés, la ansiedad y la depresión. También se ha demostrado que la microbiota juega un papel importante en el desarrollo neuronal y en enfermedades neurodegenerativas. De alguna forma

existen una compleja comunicación entre productos de la microbiota intestinal y las funciones del sistema nervioso central, lo que se ha denominado el eje cerebro-intestino. Se ha demostrado que bacterias intestinales como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son capaces de producir GABA, *E. coli*, *Bacillus* o *Saccharomyces* puede producir noradrenalina; *Candida*, *Streptococcus* y *Enterococcus*, serotonina; *Bacillus*, dopamina y *Lactobacillus*, acetilcolina. Estos neurotransmisores pueden atravesar la mucosa intestinal e influir de alguna forma en las funciones cerebrales. Se ha sugerido que esta comunicación es probable que se realice por medio del nervio vago.

La secuencia del genoma de cada individuo es fija y única (con algunas excepciones). También la microbiota de cada individuo es única, es como una huella dactilar microbiana. El conjunto de genes de esa microbiota, el microbioma, también es único y contribuye con más genes que el propio genoma humano, y puede influir en muchos aspectos del hospedador, desde aspectos nutricionales y metabólicos hasta cómo responde a una terapia concreta.

MICROBIOTA Y ENFERMEDAD

Cada vez son más numerosas las evidencias que relacionan alteraciones en la microbiota con diversas patologías, aunque no siempre tenemos una certeza plena de esta asociación (*Tabla 1*). Aunque es difícil detectar una comunidad microbiana concreta asociada con la enfermedad, sí

Cómo puede modificarse

Tipos de estrategias:

- Modulan la microbiota existente
- Añaden nuevos microorganismos



Dieta personalizada

Cambios en la dieta modifican la microbiota de forma temporal. Se podrán personalizar dietas para conseguir cambios permanentes.



Probióticos

Ingestión de bacterias vivas. En el futuro, nuevos microorganismos podrán depredar a bacterias patógenas o portar moléculas bioactivas.



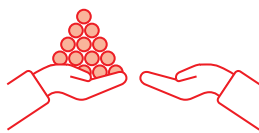
Antibióticos

Se debe pasar del uso indiscriminado que altera la microbiota a un uso personalizado basado en cada microbiota y sus resistencias.



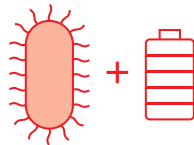
Prebióticos

Nutriente no digerible por el sistema digestivo humano pero que estimula y favorece el crecimiento y la actividad de las bacterias intestinales.



Trasplante de microbiota

Se puede sustituir la microbiota intestinal de un enfermo por la de donantes sanos, cultivos controlados o autotrasplante.



Simbióticos

Ingerir un microorganismo probiótico junto con un carbohidrato prebiótico para obtener un beneficio nutricional.

Infografía: Fundamentum

Figura 3

Métodos para modificar la microbiota intestinal.

que parece que existen pérdidas o ganancias de funciones del microbioma asociadas con enfermedades particulares.

La relación de la microbiota intestinal con diversas patologías ha sido la más estudiada. Hay muchas evidencias de alteraciones de la microbiota relacionadas con la enfermedad inflamatoria intestinal, la diarrea por *Clostridium difficile*, el cáncer colorrectal, enfermedades metabólicas, alergias y asma o enfermedades del sistema nervioso central. Un desequilibrio de la microbiota puede desencadenar un proceso patológico también

por alteración del sistema inmune: metabolitos tóxicos que generen una respuesta inmune exagerada o una inflamación mantenida. Las alteraciones de la microbiota pueden inducir efectos a largo plazo en la fisiología que pueden derivar en trastornos como la depresión, autismo o enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, Parkinson o esclerosis múltiple. Una pérdida de diversidad de la microbiota respiratoria se ha relacionado con la gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o algunos tipos de fibrosis pulmonar. En muchos casos todavía no sabemos si las alteraciones de la microbiota son la causa o el efecto de la enfermedad, pero cada vez hay más datos que relacionan ambos factores. Por ejemplo, la presencia de *Streptococcus dentisani* en la placa dental se ha relacionado con una buena salud bucodental; *Fusobacterium nucleatum* es frecuente en tejidos de cáncer colorrectal y puede ser un biomarcador de esta patología; y la reducción de *Faecalibacterium prausnitzii* en pacientes con enfermedad de Crohn se relaciona con una mejoría de la mucosa intestinal. Además, aunque la relación entre microbiota y cáncer todavía se conoce poco, la microbiota puede amplificar o mitigar la carcinogénesis, y puede también ser responsable de la efectividad de algunos tratamientos y reducir o aumentar las complicaciones y efectos tóxicos de los mismos.

MANIPULAR LA MICROBIOTA

Estamos viendo como la microbiota puede influir en muchos aspectos de nuestra biología y nuestra salud. Por eso, existen distintas estrategias para intervenir en la estructura y función de la microbiota para mantener la salud, prevenir enfermedades o incluso mejorar los pronósticos (Figura 3). Este es el objetivo de los probióticos (suplementos alimenticios que contienen cepas de bacterias y levaduras vivas), prebióticos (nutrientes no digeribles que estimulan el crecimiento y actividad de nuestras propias bacterias), o incluso el trasplante de microbiota (trasplante de materia fecal, TMF) aprobado por la FDA desde 2013. Sin embargo, manipular la microbiota o restaurarla en caso de alguna enfermedad es mucho más complicado de lo que podríamos imaginar. La razón es que la microbiota es un complejo consorcio de millones de interacciones entre los propios microbios y las células del huésped. De momento, el único tratamiento que parece efectivo es el trasplante fecal para la infección recurrente por *Clostridium difficile*.

EL FUTURO: LA TRASLACIÓN A LA APLICACIÓN CLÍNICA

Uno de los grandes problemas es que la composición de la microbiota cambia no solo entre individuos distintos, sino incluso a lo largo del tiempo en un mismo individuo. Esta fluidez en la relación hospedador-microbio tiene una consecuencia importante: la medicina de precisión basada en el genoma necesita ajustarse a la interacción con el microbioma. En un futuro próximo el análisis del microbioma humano se incorporará



a los protocolos de medicina personalizada de precisión. Una medicina a la carta propondrá un tratamiento personalizado teniendo en cuenta los millones de datos no solo del genoma, del metabolismo y del sistema inmune del paciente, sino también del microbioma: estudiará la composición de la microbiota y su función, identificará microorganismos oportunistas potencialmente patógenos, posibles deficiencias y cómo los microbios pueden afectar al tratamiento. Con todos esos datos, podrá estudiar la susceptibilidad genética a padecer una enfermedad, podrá predecir la respuesta a un tratamiento y posibles reacciones adversas, incluso recomendar un cóctel de microbios concreto, una nutrición o probióticos personalizados o un autotransplante de microbiota intestinal, por ejemplo.

Para ello, necesitamos conocer mejor la composición e interacciones de nuestra microbiota, descubrir los mecanismos bioquímicos y moleculares que relacionan la microbiota con la enfermedad, y desarrollar tratamientos personalizados de modulación o modificación

de la microbiota. El objetivo es desarrollar medidas preventivas, diagnósticas y terapéuticas basadas en la microbiota.

El microbioma no es que influya en nuestra biología, es que es constitutivo del metaorganismo que somos. Somos más que simples humanos. No somos individuos, sino entidades discretas con un sinfín de interacciones siempre cambiantes con nuestros microbios.

PARA LEER MÁS

Galloway Peña J y col. Impact of the microbiota on bacterial infections during cancer treatment. *Trends in Microbiology* 25(12) (2017) 992-1004.

López Goñi I. Microbiota: los microbios de tu organismo. Guadalmezán, Córdoba, 2018.

Rees T y col. How the microbiome challenges our concept of self. *PLoS Biol.* 16(2) (2018) e2005358.

Tremlett H y col. The gut microbiome in human neurological disease: A review. *Annals of Neurology* 81(3) (2017) 369-82.

Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *British Medical Journal* 356 (2017) j831.