Importancia de la microbiota para la salud

César Nombela

Catedrático emérito de Microbiología. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense y Área de Biomedicina. IMF, Institución Académica, Madrid

> **«El reto presente es integrar los datos descriptivos del microbioma humano en la funcionalidad del organismo y sus alteraciones patológicas»**

Hace apenas siglo y medio que Pasteur pudo zanjar, con evidencias experimentales, la polémica sobre la existencia de la vida microbiana. Su afirmación «los microbios tendrán la última palabra» se ha ido haciendo real a través de un progreso secuencial y permanente de la microbiología y su impacto en la salud. Etapas sucesivas de protagonismo de la bioquímica o la biología molecular microbianas han conducido al periodo actual, en el que la aproximación ecoevolutiva abre la posibilidad de entender y manejar fenómenos como la actuación colectiva, grupal, de trillones de células de microbios, y su interacción con el medio. Ésta es, quizá, la última palabra elocuente que nos transmiten los microbios: el conocimiento de la microbiota (como una red integrada de organismos microbianos) y del microbioma (que nos informa de sus genes y funciones) nos permite manejar esos fenómenos tan complejos, así como sus implicaciones en la salud.

Microbioma: el último órgano del cuerpo humano

El organismo humano alberga una extensa población de microorganismos. La microbiota humana está integrada por unos 40 trillones de células (40×10^{12}), por lo que superan ampliamente a los 30 trillones de células propias que tiene nues-

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Arkopharma
LABORATORIOS

PÁSATE A LO NATURAL

LA LÍNEA INMUNITARIA MÁS COMPLETA

¿SISTEMA INMUNITARIO A PRUEBA?

PROTECCIÓN 360º PARA TUS CLIENTES

1. El expositor incluye 500ml de gel hidroalcohólico.
2. Regalo mascarilla para tus clientes.

Para más información
contáctanos en el teléfono
91 527 15 12 o en el email
proteccion360@arkopharma.com

COMPLEMENTOS ALIMENTICIOS

@ArkopharmaEsp

ARKOPHARMA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS DE SALUD NATURAL.

tro cuerpo. Procariotas, como bacterias y arqueas, y eucariotas microscópicas como hongos (especialmente levaduras) integran esta población microbiana que habita el cuerpo humano.

El progreso espectacular de las tecnologías de secuenciación de genes es el que ha permitido caracterizar con rigor la microbiota de cualquier área del organismo: la cavidad oral, la piel, la vagina, el intestino, etc. Sin tener que recurrir al cultivo y aislamiento de cada germen, la tecnología metagenómica permite rastrear estas localizaciones corporales extrayendo el ADN para detectar los genes microbianos presentes. Con esos datos se está logrando identificar las especies que integran esa microbiota, pero también sus proporciones relativas, su funcionalidad y su encaje en el organismo humano. Conviene tener en cuenta que la tecnología metagenómica sigue perfeccionándose, tanto en capacidad técnica como en interpretación de resultados; una buena parte de la información sobre los microbios del organismo se sigue ampliando a medida que se detectan cada vez más microorganismos minoritarios.

Hablamos de «microbioma humano», por tanto, para aludir a los genes que nos informan de la microbiota humana, de su naturaleza, composición y hasta de su funcionamiento. En el propio concepto de microbioma, aun cuando se ha utilizado con diferentes acepciones, hay una concepción muy dinámica. El conocimiento de sus genes nos presenta a los microorganismos dentro de su «teatro de operaciones», el ambiente ecológico que supone el organismo humano donde se desarrollan. Todo este conocimiento es el que permite hablar del «microbioma como el último órgano del cuerpo humano», así como del microbioma como nuestro «segundo genoma».

El estudio del genoma humano nos abrió a entender la individualidad genética planteando lo que llamamos «medicina personalizada». El conocimiento más reciente del microbioma de cada cual supone una nueva dimensión de nuestra individualidad genómica, cuyas consecuencias sanitarias apenas están empezando a plantearse.

Se estima que la dotación genética del microbioma humano supone unos tres millones de genes[1], es decir, 150 veces más genes que los del genoma humano, que está integrado por unos 20.000 genes. También se ha de tener en cuenta que los estudios consolidados hasta el momento abarcan tan solo una parte limitada de la diversidad bacteriana y prescinden de otros microbios celulares (*fungi*) y acelulares (virus). Hay un largo camino para innovar en estos estudios.

[1]La página https://hmpdacc.org/, de libre acceso, registra los estudios e investigaciones sobre el microbioma humano que se vienen desarrollando. Los trabajos en curso dan lugar diariamente a nuevos datos, con lo que la envergadura de su manejo requiere la utilización de los sistemas bioinformáticos más avanzados.

Tabla 1. Algunos *phyla* procarióticos comúnmente identificados en microbiomas humanos

Actinobacterias	Especies grampositivas con tendencia a la ramificación (bifidobacterias), que pueden ser anaerobias. Géneros: *Bifidobacterium, Dorea, Eubacterium, Ruminococcus...*
Firmicutes	Significa «cubierta rígida». Estreptococos, lactobacilos. Especies grampositivas
Proteobacterias	Especies gramnegativas. Destacan las clásicas enterobacterias como *Escherichia coli*
Bacteroidetes	Especies gramnegativas anaerobias, abundantes en el intestino
Cianobacterias	Bacterias fotosintéticas
Fusobacterias	Bacterias gramnegativas anaerobias obligadas

La microbiota humana varía notablemente en su composición

La microbiota acompaña al ser humano desde antes de nacer (la del tracto vaginal de la madre puede afectar a la concepción y al desarrollo fetal). La colonización microbiana del recién nacido depende del alumbramiento (parto vaginal o cesárea), y se ve influenciada especialmente por la alimentación (lactancia materna, fórmula o una combinación de ambas). Al cabo de un año, la microbiota tiende, en líneas generales, a ser como la del adulto. La composición de la microbiota, de las distintas superficies y cavidades abiertas, es un reflejo de las capacidades adaptativas de los microorganismos; la microbiota ha coevolucionado con la especie humana. La dotación genética que supone el microbioma refleja capacidades metabólicas en buena medida complementarias a las del organismo humano.

Es habitual que los resultados obtenidos por secuenciación de los microbiomas expresen sobre todo el *phylum*[2] al que pertenece cada una de las especies detectadas. A modo de resumen nada exhaustivo, la tabla 1 muestra los *phyla* bacterianos más comúnmente definidores de la composición de la microbiota humana presentes en distintas localizaciones.

Miles de especies de microbios que se integran de hecho en la propia fisiología humana (con unas doscientas como predominantes) definen la microbiota de distintas localizaciones. La caracterización detallada de cada *phylum* y de las especies que lo forman supone un emprendimiento fundamental en los trabajos actuales sobre microbioma. La mayor parte de los grupos mencionados aparecen en

[2]La taxonomía bacteriana ha ido basándose cada vez más en las secuencias de ARN ribosómico que establecen los linajes (phyla) que han ido dando lugar al dominio Bacteria.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

proporciones muy diferentes en las distintas localizaciones. *Firmicutes*, por ejemplo, es mayoritario en el tracto vaginal, mientras que el grupo Bacteroidetes abunda en el colon y las actinobacterias alcanzan una alta proporción en la piel, y todo ello dentro de la amplia variación individual que se viene constatando en todos los estudios.

Igualmente, cabe señalar también patrones dependientes de la edad o de la procedencia geográfica. Por ejemplo, en el caso del microbioma intestinal (el más complejo y el más caracterizado), algunos estudios muestran que la proporción en intestino del *phylum Firmicutes* en España es del 50%, mientras que en Suecia y Rusia puede superar el 60% y en Estados Unidos no llegar al 30%. Por el contrario, la proporción de *Bacteroidetes* en España es del 40%, mientras que en Rusia es menor del 30% y en Estados Unidos alcanza aproximadamente el 55%.

Son muchos otros los factores que influyen en la composición de la microbiota intestinal. La dieta vegetariana favorece una mayor presencia de *Bacteroidetes* y una menor proporción de clostridios (*Firmicutes* anaerobios). La edad determina también patrones específicos: mientras que la mayor parte de la microbiota del recién nacido está compuesta por bifidobacterias (actinobacterias), en etapas intermedias predominan *Firmicutes* seguidos de *Bacteroidetes*, con una proporción baja de proteobacterias y mucho más baja de actinobacterias. El envejecimiento supone aumentar mucho la proporción de *Bacteroidetes*, al tiempo que la presencia de bifidobacterias se reduce de manera notable.

Aparte de las circunstancias que afectan a la composición de la microbiota humana, en diversos órganos y aparatos, en condiciones fisiológicas, hay otras muchas que pueden modificarla aunque sea de forma transitoria. Por ejemplo, los tratamientos con antibióticos van a determinar profundas variaciones en su composición, variaciones que pueden ser reversibles o suponer cambios mucho más permanentes.

Con todo esto, el reto presente es integrar los datos descriptivos del microbioma humano en la funcionalidad del organismo y sus alteraciones patológicas. Será necesario avanzar en ello con el empleo de modelos experimentales (fundamentalmente en ratones) para trasladar los datos a la medicina humana y derivar conocimiento con el que corregir alteraciones.

Relevancia funcional de la microbiota humana

Es el aspecto funcional del microbioma el que emerge como relevante. Aun cuando los estudios de microbiomas han comenzado hace poco más de una década, mucho tiempo antes se habían estudiado a los animales gnotobióticos (libres de gérmenes) criados y mantenidos en ambientes es-

Tabla 2. Catalogando el microbioma intestinal: desde los genes a las especies y sus capacidades

- Los genomas de la microbiota aportan algunas funciones ausentes del genoma humano, entre ellas:
  - Biodegradación y fermentación de azúcares y polisacáridos complejos presentes en la dieta (pectina, rhamnosa, sorbitol, manosa, fructosa, sacarosa, celulosa, etc.), generando energía a partir de algunos sustratos
  - Ácidos grasos de cadena corta, como acetato (fundamentales para corazón, músculo y cerebro), propionato (gluconeogénesis hepática). Suponen 50-10 mmoL/L/día
  - Biosíntesis de diversos aminoácidos (triptófano) y vitaminas (biotina, vitamina K)
  - Degradación de xenobióticos (compuestos aromáticos, entre los que se incluyen algunos halogenados, benzoato...)
  - Modificación de compuestos bioactivos como los flavonoides
  - Desarrollo de la madurez inmunitaria para una respuesta humoral y celular normal
  - Activación de respuestas tolerogénicas vía células dendríticas
  - Aportación de señales y metabolitos importantes para el sistema hematopoyético
  - La funcionalidad del microbioma intestinal se basa en la combinación de capacidades, más que en una composición concreta de especies
- El «genoma microbiano mínimo» codifica funciones de crecimiento microbiano y de supervivencia en el tracto intestinal de cada especie (adhesión a colágeno, fibrinógeno, fibronectina y captación de azúcares de glucolípidos complejos de plasma o células epiteliales)
- El «metagenoma microbiano mínimo» nos informa de las funciones necesarias para el conjunto de las especies intestinales de cada individuo

tériles. Su traslado a ambientes normales apenas les permite una vida precaria por la total inmadurez de su sistema inmunitario; la microbiota resulta vital para su normal desarrollo.

No parece que haya ninguna colonización microbiana en la etapa fetal del ser humano, si bien algunos estudios empiezan a valorar esta idea. De lo que no cabe duda es de que el desarrollo de nuestra microbiota comienza con intensidad en el momento de nacer.

La microbiota resulta específica para cada hospedador, humano o animal, porque hay una correspondencia que se ha ido perfilando en el curso de la evolución. Naturalmente, la transmisión de cada microorganismo supone además un control, una selección mutua, de manera que cada especie se adapta a los nichos del cuerpo humano que le resultan específicos. Los datos que se van obteniendo revelan el papel que cada uno puede desempeñar; el conocimiento nos permite encajar no solo especies bacterianas clásicas, sino también otras conocidas más recientemente, como las arqueas o las levaduras.

Aun así, tan importante como conocer la naturaleza de la microbiota humana es entender cómo y por qué se adapta y las aportaciones que el organismo humano recibe de ella. De nuevo sin ser exhaustiva, la tabla 2 enumera algunos aspectos de cómo se integra la microbiota y por qué resulta tan relevante para la fisiología del organismo, y para su salud en definitiva. La funcionalidad del microbioma se basa por tanto en las capacidades que aporta el conjunto, más que en una composición concreta de especies.

Alteraciones patológicas de la microbiota humana

El capítulo de situaciones en que la ruptura de equilibrios conlleva aliteraciones patológicas de la microbiota en el organismo humano resulta muy amplio. El concepto de «disbiosis», que ya se manejaba hace tiempo, cobra ahora una dimensión más precisa, al hacer referencia a la alteración de la microbiota que favorece la emergencia o el predominio de algunas especies que pueden ser patógenas y que normalmente están en proporción muy limitada.

> «Tan importante como conocer la naturaleza de la microbiota humana es entender cómo y por qué se adapta, y las aportaciones que el organismo humano recibe de ella»

Las mencionadas variaciones en la composición del conjunto de las especies que nos habitan (ya sea por la dieta, la edad o la procedencia geográfica) pueden dificultar el establecimiento de lo que podemos llamar «microbiota normal». Las variaciones a veces llegan a ser tan sutiles como las que pueden determinar los cambios metabólicos, incluso las que determinan los ritmos circadianos, que también se ha demostrado que afectan a la actividad de la microbiota.

En estas condiciones, establecer la relación entre microbiota y salud (y, en definitiva, determinar y diagnosticar cambios patológicos en la microbiota) constituye un objetivo cuyas posibilidades se van perfilando cada vez más y mejor.

En la tabla 3 se recoge un número muy pequeño de ejemplos en los que se ha detectado una asociación entre patología y composición de la microbiota. La elección es del autor de estas líneas, así que los ejemplos podrían ser otros muchos.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

NUTRIBIÓTICA

¿Hinchazón, gases, malestar intestinal?

Las cepas de Enterelle Plus y Adomelle pueden ayudar a equilibrar tu microbiota

BROMATECH
INTEGRATORI MICRO-BIOMEDIATI

Tabla 3. Algunas situaciones patológicas que se han asociado a alteraciones en la microbiota intestinal humana

Obesidad y trastornos relacionados	• Liberación de inmunomoduladores afectada • Inflamación crónica del tejido adiposo blanco • Resistencia a la insulina • Alteración del metabolismo energético • Diabetes, etc.	• Múltiples especies implicadas • En diabetes, posible implicación de *Prevotella copri* y *Bacteroides vulgatus*
Trastornos de la función hepática	• La disbiosis con endotoxemia puede conducir a insuficiencia hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular	• Disminución de bifidobacterias • Incremento de enterobacterias
Conexión microbiota intestinal-SNC	• Microbiota implicada en esta conexión • La regulación cerebral de la actividad digestiva afecta a los microbios • Las señales de microbiota intestinal afectan a nivel de neurotransmisores con efectos en cognición, estado de ánimo...	
Infecciones (p, ej., COVID-19)	• El receptor ACE-2 del virus SARS-Co-V2, presente en el pulmón, también en el intestino y otros. La infección neutraliza los efectos de ACE-2, con alteración de la barrera intestinal	
Cáncer (p. ej., cáncer colorrectal)	• Diversas disbiosis asociadas a progresión de adenoma y carcinoma • Microbiota con alta proporción de patógenos potenciales y baja proporción de bacterias beneficiosas, como las que producen butirato	• *Fusobacterium nucleatum* implicado en progresión tumoral

El primer ejemplo que puso de manifiesto la relevancia de la microbiota en la patología fue resultado del trabajo de J. Gordon sobre la obesidad. La microbiota intestinal de personas obesas, trasplantada a ratones, provocaba obesidad en estos animales. El fenómeno se podía corregir trasplantando la microbiota de personas delgadas. En definitiva, el modelo experimental de trasplante de microbiota (sobre todo en ratones) se ha convertido en el patrón para demostrar la implicación de la microbiota en algunas patologías. No basta con analizar las alteraciones en la microbiota.

> «Las terapias basadas en trasplante de microbiota compleja tienen muchas posibilidades, pero ahora mismo donde mejor se ejemplifican es en el abordaje de los problemas intestinales»

La microbiota en las terapias y en la alimentación

Con todos estos avances, ya hemos empezado a recorrer el camino para plantear tratamientos farmacológicos microbianos tendentes a restablecer la salud, o una alimentación orientada al desarrollo de una microbiota funcional optimizada (aunque apenas ha empezado a recorrerse con fundamento).

Las terapias basadas en trasplante de microbiota compleja tienen muchas posibilidades, pero ahora mismo donde mejor se ejemplifican es en el abordaje de problemas intestinales, desde la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn hasta la infección intestinal por *Clostridium difficile* subsiguiente a terapias antibióticas largamente mantenidas. Son ejemplos en los que la abundancia relativa de especies bacterianas en el microbioma intestinal se ve altamente modificada.

El predominio intestinal de *C. difficile* altamente resistente a los antibióticos amenaza la vida del paciente, puesto que no es viable el habitual tratamiento con antimicrobianos. El trasplante de heces de donantes sanos a estos enfermos se ha demostrado como eficaz en situaciones en las que se tiene que renunciar a combatir con antibióticos ese predominio de este clostridio multirresistente. Su empleo implica que el contenido intestinal de un donante sano se introduzca en el afectado, tratando de hacerlo llegar a una localización más conveniente de su intestino.

La terapia basada en modificar la microbiota intestinal mediante trasplante de heces dista mucho de estar resuelta, a pesar de que la experiencia en su manejo sigue aumentando. Se han producido accidentes por trasplante de microbiota intestinal portadora, por ejemplo, de bacterias resistentes a los antibióticos. Las autoridades regulatorias tratan de afinar en los criterios de elección (aún muy empírica) de donantes, al tiempo que se constituyen bancos de heces con el fin de disponer de materiales adecuados para el tratamiento.

En cualquier caso, el camino abierto hace mucho tiempo para aislar y cultivar estirpes microbianas (probióticos) que puedan tener aplicaciones terapéuticas o alimentarias resulta muy prometedor. Son muy comunes los preparados a base de uno o múltiples probióticos; aun así, no son muchos los que han sido caracterizados a fondo, tanto en su

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

naturaleza y propiedades como en ensayos clínicos en humanos. Entre ellos destacan bacterias de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, o levaduras como *Saccharomyces*.

Pero este capítulo se ampliará sin duda en un futuro próximo. Las investigaciones sobre el microbioma revelan, por ejemplo, efectos beneficiosos de *Faecalibacterium* en trastornos hepáticos o cardiovasculares, o de *Akkermansia* en la diabetes. Todo ello abre la posibilidad de explorar el desarrollo de otros muchos probióticos, lo que sin duda desembocará no solo en identificar estirpes beneficiosas, sino también en establecer qué productos microbianos son los responsables, por ejemplo, de efectos antiinflamatorios o antioxidantes.

Algo similar podría llevarse a cabo a la hora de establecer la relevancia de los probióticos en la alimentación. La microbiota irrumpe también en los estudios de nutrición y alimentación; ya se habla incluso de una alimentación orientada por la microbiota en función de una aproximación holística para el desarrollo de los alimentos del futuro próximo. Se podrá plantear desde la corrección de algunas deficiencias que tengan determinados alimentos (como la carencia de algunos aminoácidos en cereales o legumbres), hasta una alimentación adecuada para países en desarrollo cuyas dietas sean deficientes. No en vano vamos aprendiendo cada vez más sobre la aportación de la microbiota a la salud en el sentido más global.

El empleo terapéutico o alimentario de probióticos tampoco puede prescindir de otras circunstancias ecológicas, como la necesidad de ciertos compuestos, generalmente complejos, para la implantación de microorganismos en el ambiente intestinal, oral, vaginal, etc. Son los llamados prebióticos, por ejemplo, los polisacáridos no-digestibles, los fructanos como la inulina, los fructooligosacáridos, los oligosacáridos derivados de la leche y otros muchos. Su papel, que puede llegar a ser modificador de la microbiota en un grado importante, también será determinante en toda intervención que pretenda corregir alteraciones o mejorar la funcionalidad de la microbiota.

De todo lo anterior podemos adivinar un panorama en el que el papel de la microbiota en la salud forme parte de esas estrategias que llamamos de «medicina personalizada». La evaluación de riesgos en el inicio de la vida, como puede ser la propensión a la obesidad, a las alergias, al asma o a la diabetes; la consideración de circunstancias individuales en la juventud para valorar la propensión a desarrollar también algunas patologías como las anteriores; las posibilidades de verse afectado en etapas más avanzadas por enfermedades como el cáncer, los trastornos autoinmunitarios o las patologías neurodegenerativas: todo ello podrá ser abordado también desde la individualidad del microbioma, y ser objeto de intervenciones basadas en la microbiota, con sus efectos fisiológicos y terapéuticos. ●

ODAMIDA

LA PE Laboratorio Químico Biológico Pelayo

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados