

La microbiota intestinal: el inicio de una revolución científica

Hannya V. Fuentes

Hannya Fuentes es Licenciada en Nutrición por parte de la Universidad Latino Americana. Esta publicación fue revisada por el comité editorial de la Academia de Ciencias de Morelos.

Los humanos, así como otros organismos multicelulares, tienen un funcionamiento que es el resultado de su metabolismo en conjunto con el de millones de otros microbios huéspedes. Estos microbios incluyen bacterias, hongos, arqueobacterias y virus, cuya abundancia y diversidad varían dependiendo del lugar donde se encuentren dentro de su hospedero. En el caso de los humanos, estos microorganismos se pueden encontrar en muchos lugares del cuerpo como en la boca, la garganta, la nariz, la piel, la vagina, la saliva y los intestinos. En cada lugar, además de formar una barrera física que puede protegernos, tienen diferentes funciones que van desde la síntesis de aminoácidos esenciales, vitaminas, el procesamiento de componentes indigeribles por el humano como polisacáridos de origen vegetal hasta el control de poblaciones de microorganismos patógenos. A este consorcio de microorganismos que cohabitan en un ambiente en específico, se les llama **microbiota** y han evolucionado para vivir cooperativamente y formar un ecosistema muy particular. Aunque conocer la microbiota de cualquier ecosistema es de gran utilidad, los científicos acuñaron el término **microbioma** que se refiere al número total de genomas (y por lo tanto genes) de estos consorcios. Conocer la información genética de dichos microorganismos nos permite entender las funciones que llevan a cabo, además de las interacciones que tienen dentro del ecosistema. Hace apenas 12 años se publicó el primer artículo sobre la **microbiota intestinal** en los humanos que **comprende entre 10^{13} a 10^{14}** microorganismos. Aproximadamente, por cada célula humana, tenemos 10 bacterias pero la información genética contenida en dichas bacterias es más o menos 100 veces más que la contenida en el genoma humano. La alteración en la composición y abundancia de las bacterias que conforman la microbiota se le conoce como **disbiosis** y puede ser la causa de otro tipo de desequilibrios. La mayoría de organismos que componen nuestra microbiota son benéficos e inclusive se pueden considerar fundamentales para nuestra sobrevivencia. Por lo tanto, la idea de que todos

los "microbios" son malignos es equivocada.

Como ya se ha explicado en pasadas publicaciones, los estudios de metagenómica nos permiten estudiar a la microbiota (<http://www.acmor.org.mx/?q=content/la-metagen%C3%B3mica-y-el-mundo-secreto-de-las-bacterias>). Gracias a estos estudios hemos podido descubrir de manera más detallada, la importancia de la relación de la microbiota en el ser humano.

El eje Microbiota-Cerebro

El intestino es un órgano con gran capacidad sensorial en el cuerpo humano en el cual podemos encontrar un tipo de microbiota con funciones muy especiales. En el tejido de nuestro intestino residen células capaces de captar moléculas que actúan sobre el sistema nervioso (como el glutamato) y que activan toda una cascada de señales que son interpretadas por nuestro cerebro. Muchas de estas moléculas son producidas por la microbiota intestinal y se ha demostrado que existe una comunicación de dos vías entre las bacterias del intestino y el cerebro, que modula procesos rápidos de la fisiología del intestino, como la contracción muscular, o bien fenómenos más lentos como la saciedad (Figura 1). A esta comunicación se le denominado **eje microbiota-cerebro**.

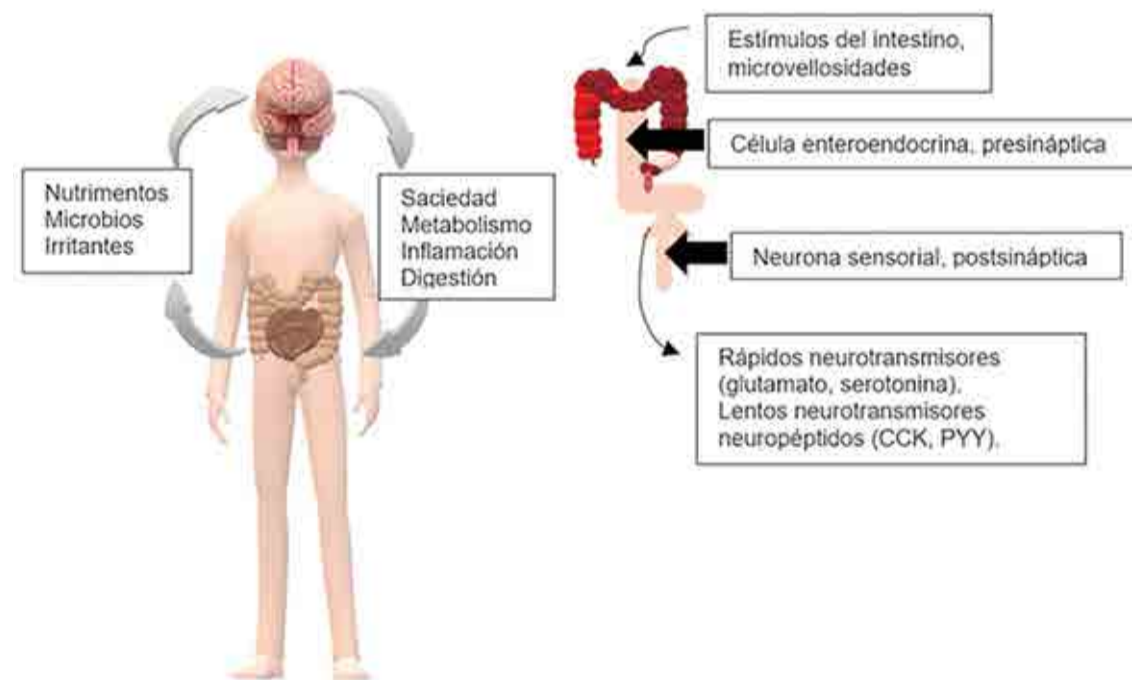


Figura 1. Esquema del eje microbiota-cerebro. Además de secretar neuropéptidos, las células entero endocrinas transmiten rápidamente información sobre los nutrientes en el intestino al liberar neurotransmisores para excitar las neuronas sensoriales del nervio vago y de la medula espinal.

Existen estudios donde se observa que la microbiota humana puede estar asociada a enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. Los pacientes con Parkinson presen-

tan problemas digestivos tales como constipación, mucho antes de que aparezca la enfermedad. Parece ser que las proteínas mal plegadas (amiloides) en el Parkinson aparecen primero en los intestinos. Por lo tanto, las evidencias más recientes apuntan a que la microbiota y el desbalance crónico de la misma, pudiera tener una fuerte correlación con las enfermedades neurodegenerativas. Incluso, enfermedades de tipo psiquiátrico como la depresión y algunas enfermedades cognitivas pudieran tener una relación con las poblaciones bacterianas en nuestro intestino.

La microbiota y la salud humana

Se intuye que un individuo sano tendrá una microbiota sana (Figura 2A), pero también se ha observado que una persona obesa tiende a presentar una microbiota alterada (Figura 2B). Finalmente, individuos con trastornos alimenticios como la anorexia nerviosa, manifiestan una reducción en la diversidad de la microbiota y hay una asociación significativa con depresión, ansiedad, y falta de apetito (Figura 2C). Por lo tanto, las bacterias en nuestro intestino no solo juegan un papel relevante en nuestra digestión, sino también en la generación de moléculas que afectan nuestro sistema nervioso, lo cual se puede ver reflejado en nuestro comportamiento y estado de

dañina con el humano), a estados patogénicos, dependiendo de retos del ambiente y del estado de salud del huésped. Ciertas especies microbianas pueden desaparecer de vez en cuando y la pérdida de diversidad microbiana está asociada a deterioros en la salud, esto en conjunto con ciertos compuestos de nuestro metabolismo.

Como ya se ha sugerido, las bacterias de nuestro intestino no son actores pasivos en nuestra fisiología, ya que nos proveen de niveles adecuados de ciertos compuestos como son las vitaminas del complejo B; pueden convertir la fibra no digerible en metabolitos útiles, como ácidos grasos, propionato, y butirato, que ayudan al sistema inmune; producen hormonas captadas por el sistema nervioso como son dopamina (hormona de la felicidad), serotonina (hormona relacionada con los ciclos de sueño) y catecolaminas (hormonas relacionadas con el estrés). Un buen balance de estas hormonas fortalece el eje intestino-cerebro y mejora entre otras cosas, la motilidad intestinal, el estado de ánimo y la calidad del sueño.

Se ha demostrado que la microbiota va cambiando con el tiempo pero se establece desde el nacimiento. Tanto la microbiota intestinal como la de la piel esta relacionada de manera significativa con la vía de nacimiento.

bacterias muy diferente. La microbiota determina funciones relacionadas con la inducción de la inmunidad. Actualmente, se ha encontrado una relación entre los nacidos por cesárea y ciertas enfermedades que involucran procesos inflamatorios como son las alergias. Como ya se mencionó, la microbiota de nuestro organismo es dinámica y puede ir adaptándose, pero en casos muy drásticos donde las disbiosis son prolongadas, es posible que dichos trastornos se relacionen directamente con males más complejos como son las enfermedades autoinmunes y algunos tipos de cáncer. Es necesario recordar que este tipo de enfermedades son multifactoriales, sin embargo la relación de la microbiota con estas, es cada vez más evidente.



Figura 2. Esquema de un la relación de la microbiota con la salud. En la figura se muestra una persona sana (A); una obesa (B) y una persona con anorexia (C). Cada una de ellas muestra una diversidad y abundancia distinta de las bacterias que conforman su microbiota. La comunicación bi-direccional entre intestinos y cerebro se denota por las flechas. La diversidad bacteriana está representada por distintas formas.

Los trasplantes fecales y sus aplicaciones

De manera interesante, se han encontrado diferencias entre los nacidos por vía vaginal (parto natural) y aquellos por cesárea, donde la microbiota de estos últimos presenta un perfil de

ánimo diario. Típicamente, las comunidades microbianas pueden cambiar sus relaciones ecológicas que van de mutualistas (mutuo beneficio), comensales (relación no

a y biomédica

En los pacientes con disbiosis intestinales se pueden presentar ciertos síntomas como el aumento de grasa en el cuerpo y también un aumento en el volumen promedio de las heces fecales. Estos síntomas son indicativos de un mal funcionamiento del sistema digestivo y por lo regular pueden ser el comienzo de otras complicaciones como son las infecciones intestinales. En particular, las infecciones por bacterias oportunistas como *Clostridium difficile*, que normalmente habita en nuestros intestinos, pueden llegar a comprometer la salud de manera importante. Una de las causas de las disbiosis intestinales es la administración indiscriminada de antibióticos, donde la microbiota se altera y se eleva el riesgo de infecciones por cepas multiresistentes de *C. dif-*

En humanos, el trasplante fecal para el tratamiento de infecciones crónicas de *C. difficile*, ha sido notablemente exitosa y bien tolerada para eliminar a esta bacteria. Sin embargo, los donadores deben cumplir varios requisitos entre los cuales tenemos que no hayan tenido tratamientos con antibióticos en los últimos seis meses, no estar inmunocomprometidos, no haberse realizado tatuajes en los últimos seis meses, no usar drogas y no tener enfermedades como inflamación intestinal crónica.

El trasplante se realiza por colonoscopia y de manera menos usual por intubación nasoduodenal (tubo insertado desde la nariz, hasta el intestino). Una vez que la sonda llega hasta el colon, la muestra fecal del donador es colocada. Este procedimiento ya se lleva a cabo en hospitales de Estados Unidos de América, como en el hospital John Hop-

ero mencionar que no podemos ser solo espectadores de estos avances sobre el estudio y las aplicaciones que tiene la microbiota, así como su relación con la salud, inmunidad, nutrición y enfermedades, sino que debemos apoyar proyectos científicos para participar en esta revolución científica de la biomedicina.

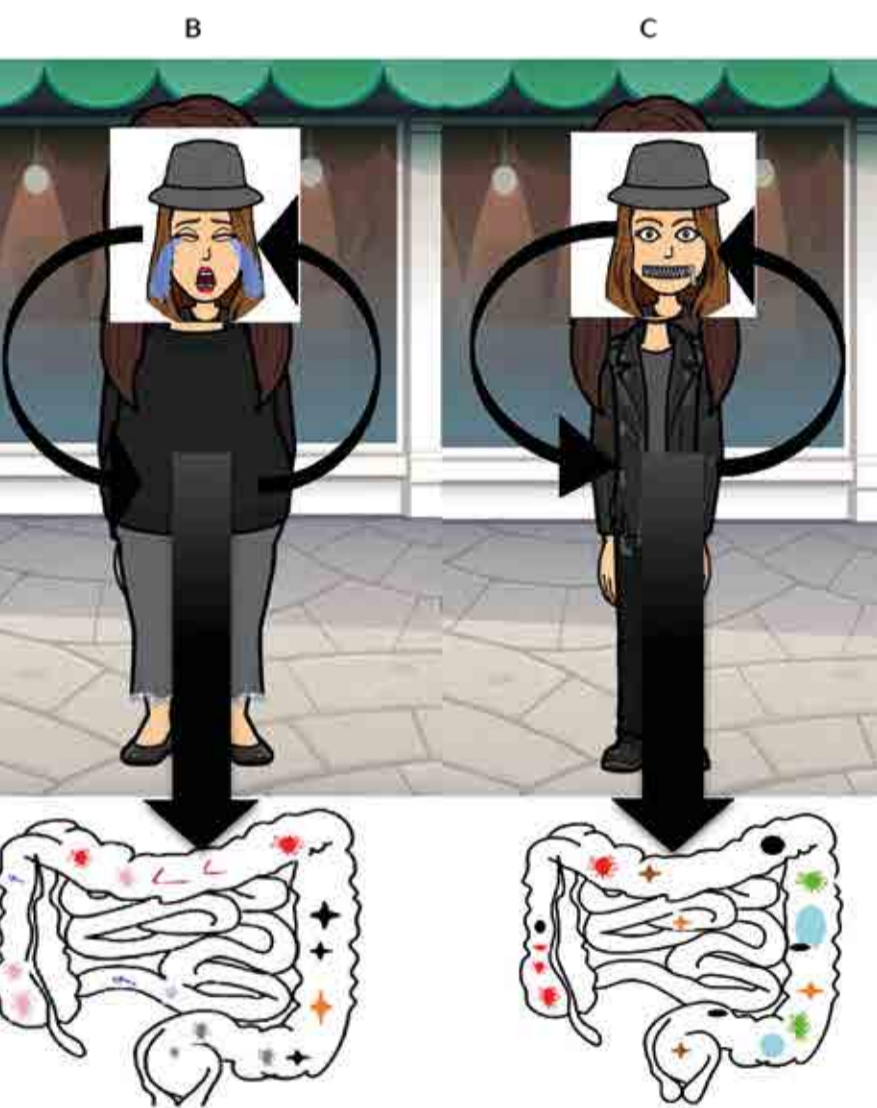
Esta columna se prepara y edita semana con semana, en conjunto con investigadores morelenses convencidos del valor del conocimiento científico para el desarrollo social y económico de Morelos. Desde la Academia de Ciencias de Morelos externamos nuestra preocupación por el vacío que genera la extinción de la Secretaría de Innovación, Ciencia y Tecnología dentro del ecosistema de innovación estatal que se debilita sin la participación del Gobierno del Estado.

Referencias

1. The Human Microbiome Project Consortium. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 486: 207-214. doi:10.1038/nature11234.
2. Gill SR, et al. (2006). Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. *Science* 312 (5778), 1355-1359 DOI: 10.1126/science.1124234.
3. Hooks KB, O'Malley MA. (2017). Dysbiosis and its discontents. *mBio*, 8:e01492-17 (https://doi.org/10.1128/mBio.01492-17).
4. Kaelberer MM, et al. (2018). A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science* 361, eaat5236. DOI:10.1126/science.aat5236.
5. Su Z, Alhadeff AL, Betley JN. (2017). Nutritive, Post-ingestive Signals Are the Primary Regulators of AgRP Neuron Activity. *Cell Rep.* 21, 2724. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.11.036
6. Torres-Fuentes, C.; Schellenkens, H.; Dinan, T.G.; Cryan, J.F. The microbiota-gut-brain-axis in obesity. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 2017, 2(10), 747-756.
7. Kleiman SC, Watson HJ, Bulik-Sullivan EC, Huh EY, Tarantino LM, Bulik CM, Carroll IM. (2015). The Intestinal Microbiota in Acute Anorexia Nervosa and During Renourishment: Relationship to Depression, Anxiety, and Eating Disorder Psychopathology. *Psychosom Med.* 77(9): 969-981. doi:10.1097/psy000000000000247
8. Zhao, Q.; Elson, C.A. Adaptive immune education by gut microbiota antigens. *Immunology*, 2018, 154(1), 28-37.
9. Greer, J.B.; O'Keefe, S.J. Microbial induction of immunity, inflammation, and cancer. *Front Physiol (Review)*, 2011, 1, 168.
10. LeChatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumudam M, Batto

J-M, Kennedy S. et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 2013, 500, 541-546.

11. LeBlanc JG, Milani C, de Giorgi CG, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. (2013). Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2013, 24(2), 168-168.
12. Smith PM, Howitt MR, Panikoff N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, Glickman JN, Garrett WS. (2013). The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*, 341, 569-573.
13. Petrof EO, Khoruts A. (2014). From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. *Gastroenterology*, 146, 1573-1582.
14. Tsai et al. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases (2019). *Journal of Biomedical Science* 26:3. https://doi.org/10.1186/s12929-018-0493-6
15. Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K, Koga Y, Sudo N. (2012). Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *AJP Gastrointest. Liver Physiol.*, 2012, 303, G1288-G1295.
16. Buffie C, Jarchum I, Equinda M, Lipuma L, Gobourne A, Viale A, Ubeda-Morant C, Xavier J, Pamer E. (2011). Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis. *Infect. Immun.* 80, 62-73.
17. Yan F, Polk B. (2004). Commensal bacteria in the gut: learning who our friends are. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 20, 565-571.
18. Keen EC. (2012). Phage therapy: concept to cure. *Frontiers in Microbiology* 3(238): 1-3. doi: 10.3389/fmicb.2012.00238.
19. Friedland RP, Chapman MR. (2017). The role of microbial amyloid in neurodegeneration. *PLoS Pathog* 13(12): e1006654. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006654.
20. Uesaka T, Young HM, Pachnis V, Enomoto H. (2016). Development of the intrinsic and extrinsic innervation of the gut. *Dev Biol.* 2016; 417(2):158±67. https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.04.016. PMID: 27112528.
21. Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. (2017). Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nature Medicine* 23(3): 314- 328. doi:10.1038/nm.4272
22. Guerrero R, Margulis L, Berlanga M, et al. (2013). Symbiogenesis: the holobiont as a unit of evolution. *Int Microbiol* 16(3):133e143. doi: 10.2436/20.1501.01.188.



ficile, causando diarreas crónicas y muy difíciles de tratar. Investigaciones recientes en modelos animales como ratón, han demostrado que es posible transferir las bacterias que habitan el intestino de un organismo sano, a otro que presenta alguna disbiosis, resultando en el restablecimiento de la salud. A esta transferencia de bacterias extraídas de la materia fecal de un individuo sano a otro enfermo, se le ha denominado como **trasplante fecal**.

kins en Baltimore, Maryland.

Otras maneras de regular la microbiota

En la actualidad, podemos encontrar productos comerciales los cuales contienen probióticos que esencialmente son bacterias beneficiosas que mejoran la salud general del organismo. Sin embargo, su utilidad ha sido discutida recientemente, ya que precisamente su uso después de un tratamiento por antibióticos,

En resumen, la coexistencia del organismo hospedero y su microbiota se le define como el **holobionte**, el cual debe ser considerado como una unidad ecológica y evolutiva. De la misma manera, la salud y enfermedad, la fisiología y la nutrición de un individuo no pueden entenderse del todo sin considerar su microbiota y la dinámica de la misma. La microbiota es parte inherente de los organismos, contribuyendo en algunos, al desarrollo del sistema inmune determinada en conjunto por la genética del individuo. Existen otros factores que contribuyen a la dinámica de la microbiota como las variaciones debido a las regiones geográficas, la edad de los individuos y la alimentación, así como varias enfermedades no solo gastro-intestinales (diarreas) y nutricionales (obesidad, diabetes, anorexia). Todo esto puede a su vez estar asociado (o ser la causa) de varias enfermedades neurodegenerativas y otras enfermedades como el cáncer de colon.

Por lo tanto, la medicina y la nutrición personalizada deben entenderse bajo la premisa de que somos holobiontes. Es necesario desarrollar nuevos métodos de diagnóstico y de tratamiento que incluyan la consideración de la diversidad y composición de la microbiota. Finalmente, qui-