

El microbioma humano: tres enterotipos y un sistema complejo

María Hernández Sierra. Paloma Bardesi Isusi.

Licenciatura de Farmacia. Universidad Complutense Madrid
maria_hs_23@hotmail.com

Carmina Rodríguez Fernández

Departamento de Microbiología II. Facultad de Farmacia. UCM
carmina@farm.ucm.es

Resumen: Considerado como uno de los 10 descubrimientos científicos más notorios de 2011, por la revista científica *Science*, el microbioma humano va adquiriendo, a nivel funcional, categoría de “órgano”. Desde nuestro nacimiento se establece la población bacteriana en el organismo, que es determinante para el desarrollo del sistema inmunitario. Para comprender el funcionamiento de nuestras células se hace necesario conocer su simbiosis con las células bacterianas. Centrándonos en la microbiota del aparato digestivo, se han determinado tres familias o enterotipos en la población humana, estables y definidos, independientes de cualquier factor (sexo, edad, nacionalidad, raza, nivel sociosanitario, etc). Tienen características comunes, son como una “huella biológica”, como el grupo sanguíneo, que permitirá un asesoramiento médico y dietético preventivo y personalizado. Cobra aún más importancia si se considera que los microorganismos causantes de enfermedades transmisibles son, los que algún día, pueden ser protectores frente a enfermedades no transmisibles, con un cierto componente genético, como la diabetes, enfermedad de Crohn o la fibrosis quística. En este trabajo se da una visión general de la microbiota humana, especialmente la intestinal, haciendo hincapié tanto en el estado actual de las investigaciones científicas como en las repercusiones que ésta puede tener en aplicaciones preventivas, diagnósticas y de tratamiento futuras.

Palabras clave: Microbioma. MetaHIT. Enterotipos bacterianos. Enfermedades autoinmunes. Metagenómica.

INTRODUCCIÓN

El microbioma es el conjunto de genomas de los microorganismos que se hallan en el cuerpo humano. Estos microorganismos, que componen la microbiota humana, se pueden encontrar en todo nuestro organismo: piel, boca, oído, tracto digestivo y zonas externas del sistema urinario, aparato reproductor y sistema respiratorio, especialmente en las zonas con alta humedad ⁽¹⁾.

Aunque de menor tamaño, las células bacterianas que nos colonizan son más numerosas que las propias de nuestro organismo (la relación aproximada es de nueve bacterias por cada célula humana) y tienen un cometido fundamental en el desarrollo de las funciones fisiológicas e inmunitarias.

Con el Proyecto Genoma Humano, en las últimas décadas se ha profundizado en el estudio de los genes humanos ⁽²⁾. Con este proyecto como base se desarrollan otros, como el Proyecto Microbioma Humano (USA)⁽³⁾ o el Proyecto MetaHIT (Metagenómica del Tracto Intestinal Humano)^(CORDIS), proyecto europeo con aportación española. Éste último fue seleccionado por la prestigiosa revista científica Science, como uno de los 10 descubrimientos más notorios de 2011. Ambos se encargan de estudiar los microorganismos que habitan en nuestro cuerpo, mediante la metagenómica, que analiza el genoma de todos los microorganismos de una población en su conjunto y cómo éstos pueden reaccionar ante distintos estímulos ^(2,5).

Los avances en este campo abren nuevas perspectivas en el mundo de la biomedicina, donde los microorganismos que nos colonizan tendrán sin duda una función primordial en la regulación de la homeostasis y mantenimiento de la salud⁽⁶⁾.

MATERIALES Y MÉTODOS

En esta revisión bibliográfica se han consultado diversas fuentes: revistas de divulgación científica, bases de artículos científicos como PubMed, Science Direct, Web of Knowledge y libros de Microbiología.

En la preparación del material audiovisual se seleccionaron imágenes con contenido microbiológico. Posteriormente se procesaron para su montaje multimedia con software específico (*Windows Movie Maker, Studio 11 Plus y Pinnacle 11*).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Microbiota y colonización

La colonización del organismo por parte de las bacterias se inicia incluso antes del momento de nacer; existen ciertas bacterias capaces de superar la barrera del útero. La microbiota del neonato depende en gran medida de la forma en la que se produzca el parto, puesto que el primer contacto mayoritario con bacterias será con las procedentes de los órganos genitales y urinarios de la madre, si se trata de un parto natural, o con los microorganismos de la piel de la madre si se produce un parto por cesárea ⁽⁷⁾.

La microbiota del individuo se determina a partir de este momento y durante el primer año de vida. Dependerá diversos factores: consumo de leche materna o leche de fórmula, contacto con antibióticos, agentes infecciosos, vacunas, etc. Tras un año, la microbiota ya está formada definitivamente y solo sufrirá pequeños cambios causados por situaciones de estrés, uso de antibióticos, cambios bruscos en la dieta, etc. ⁽²⁾

Una vez se ha producido la entrada de los microorganismos, éstos se distribuyen en función de su capacidad de adaptación frente una serie de condicionantes: nutricionales (presencia o ausencia de carbono, oxígeno, nitrógeno, fósforo, azufre, hidrógeno y algunos iones metálicos), fisicoquímicos (temperatura, pH, potencial redox, composición atmosférica, actividad de agua, salinidad y luz), determinantes mecánicos (saliva en la boca y parte superior de tracto gastrointestinal, y movimientos peristálticos en la zona inferior, micción en el tracto urinario, mucosa en las vías respiratorias superiores, etc.) y biológicos (sistema inmunitario innato, variación de los niveles hormonales y sustancias antimicrobianas producidas por otros organismos ya presentes). Además existen interacciones entre los propios microorganismos, tanto positivas como negativas con otras especies con las que conviven, que pueden determinar sus posibilidades de supervivencia (metabolismo de nutrientes, producción de toxinas, producción o consumo de O₂ y CO₂, etc) ⁽¹⁾.

Microbiota intestinal

Los avances realizados en las técnicas basadas en la secuenciación del DNA, puntualmente permiten el análisis genético de poblaciones microbianas complejas sin que sea necesario cultivarlas previamente. Estos análisis metagenómicos han puesto de manifiesto una enorme biodiversidad presente en el intestino humano. Se estima que el microbioma gastrointestinal está compuesto por unas 2-4x10⁶ genes (entre 70 y 140 veces más que en el hospedador), correspondientes a unas mil especies bacterianas. Esto representa un enorme potencial como regulador del metabolismo y la inmunidad ^(9, 10, 11).

Las condiciones a lo largo del tracto gastrointestinal varían mucho y éste puede ser colonizado a diversas profundidades (lumen, capa mucosa y superficie epitelial). Ésta es la causa de la gran variedad de géneros que lo colonizan, destacando: *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Helicobacter*, *Enterobacteriaceae*, *Ruminococcus*, *Methanobrevibacter*, *Methanosphaera*, *Desulphovibrio*, *Prevotella*, etc. ^(1, 12)

Enterotipos de la microbiota humana

El equipo de investigación del proyecto MetaHIT ha determinado que se puede clasificar la microbiota intestinal humana, distinguiendo tres enterotipos ^(CORDIS, 13). Ello no quiere decir que tengamos sólo una clase de microorganismos, sino que predomina

una especie sobre las otras y que, por tanto, ejerce una influencia distinta en el intestino.

En el enterotipo 1 predominan las bacterias del género *Bacteroides*, en el enterotipo 2 destacan las del género *Prevotella* y el enterotipo 3 está dominado por el género *Ruminococcus*. Inicialmente se creyó que el género predominante era el 3, aunque las últimas investigaciones en las que se incluye grupos de estudio más amplios, parecen determinar que el grupo más amplio es enterotipo 1.

Estos enterotipos presentan distintas ventajas para el hospedador, como por ejemplo: el enterotipo 1 produce vitamina B2, B7 y C, mientras que el enterotipo 2 produce vitamina B1 y ácido fólico, o el enterotipo 3 que favorece la descomposición de la mucina, estimula las secreciones mucosas en el organismo y favorece la absorción de nutrientes beneficiosos ^(CORDIS).

La distinción de los enterotipos en función de la distinta manera de producir energía, permite separar a los hospedadores en grupos con mayor o menor predisposición para padecer algunas infecciones víricas, bacterianas y enfermedades crónicas, y su estudio puede encaminar los tratamientos médicos ^(CORDIS, 14).

CONCLUSIONES

Importancia y avances de futuro

El microbioma ejerce una función importante en el metabolismo, almacenamiento de los lípidos de la dieta. El cambio a una dieta rica en grasas provoca un descenso en la población de *Bacteroides* y un aumento en el número de *Firmicutes* y *Proteobacterias*. Se concluye, por tanto, que la dieta afecta a la composición de la microbiota intestinal y puede ser el punto de partida para la búsqueda de dietas de adelgazamiento más eficaces ⁽¹⁵⁾.

El microbioma puede representar una diana terapéutica y punto de partida para descubrir nuevos medicamentos.

La solución a algunas enfermedades crónicas tendrá en cuenta la interacción de la microbiota con el hospedador humano.

El estilo de vida actual y los cambios de dieta interfieren en desórdenes en el microbioma, que es un potente regulador del sistema inmunitario, con lo que pueden aparecer desórdenes inmunológicos íntimamente relacionados con la microbiota intestinal.

La capacidad de manipular el microbioma puede suponer una revolución en el sector farmacéutico y conducir a tratamientos personalizados y a fármacos con menores efectos secundarios o de acción más específica.

Alimentación: además de los conocidos probióticos, han aparecido otros productos lácticos fermentados denominados “de diseño”, con cepas seleccionadas de bacterias que permiten un mecanismo de acción más específico.

En el ámbito biomédico, se han caracterizado varias moléculas producidas por el microbioma digestivo con actividad inmunomoduladora (ácidos nucleicos, proteínas, nucleótidos bacterianos, etc.) que puede desarrollarse como agentes terapéuticos en sí mismos.

La industria farmacéutica puede aprovechar esos estudios a cerca del microbioma como fuente de señales reguladoras del sistema inmunológico para encontrar y desarrollar fármacos inmunomoduladores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson M. *Microbial Inhabitants of Humans*. Cambridge University Press. 1ª ed. Reino Unido. 2005
2. Fanjul S. C. Domadores de microbios. *El País Semanal*. Nº 1849. 2012
3. Turnbaugh P. J, *et al.* The human microbiome project. *Nature*. 449:804-810. 2007
4. Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nature Rev Microbiol*. 9: 279-290. 2011
5. Gupta S. S, *et al.* Metagenome of the gut of a malnourished child. *Gut Pathogens*. 3:7. 2011
6. Bevins C. L, Saltzman N. H. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nature Rev Microbiol*. 9: 356-368. 2011
7. Murgas Torrazza R, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol*. 31: S29-34. 2011
8. González A, *et al.* Our microbial selves: what ecology can teach us. *EMBO reports*. 12: 775-784. 2011
9. Manson J. M, Rauch M, Gilmore M.S. The commensal microbiology of the gastrointestinal tract. *Adv Exp Med Biol*. 635:15-28. 2008
10. Qin J, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 464: 59-67. 2010

11. Canny, GO, MacCormick, BA. Bacteria in the intestine, helpful residents or Enemies from within? *Infect Immun.* 76:3360-3373. 2008
12. Hansen E. E, *et al.* Pan-genome of the dominant human gut-associated archaeon, *Methanobrevibacter smithii*, studied in twins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 108: 4599-4606. 2011
13. Arumugam M, *et al.* Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature Rev Microbiol.* 473: 174-180. 2011
14. Kane M, *et al.* Successful Transmission of a Retrovirus Depends on the Commensal Microbiota. *Science* 334: 245-249. 2011
15. Tilg H *et al.* Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest.* 121: 2126-2132. 2011

RECURSOS ELECTRÓNICOS

Center of Genome Science and Systems. The Gordon Lab. Washington University School of Medicine. St. Louis. MO. 2012. <http://gordonlab.wustl.edu/>

CORDIS: Servicio de información en I+D Comunitario. Las bacterias intestinales se dividen en enterotipos. 2011. <http://www.madrimasd.org>

El microbioma humano y su potencial biotecnológico. Biotech Spain.
<http://www.biotechspain.com/es/tema.cfm?iid=microbioma>

Recibido: 16 marzo 2012.

Aceptado: 16 diciembre 2013.