

MICROBIOMA HUMANO ¿QUIÉNES SOMOS?

Entre los años 1990 y 2000 gran cantidad de los recursos destinados a investigación , se focalizaron en el estudio del Genoma humano. El éxito de este Proyecto significó enormes avances tecnológicos lográndose desarrollar en forma notable los estudios de secuenciación genética, contando con equipamientos cada vez más modernos, rápidos y eficientes.

Con estos avances y dada las observaciones que se habían acumulado en relación a su importancia de inicia en el año 2007 el Proyecto Microbioma humano.

ANTECEDENTES

La tierra tiene 4.5 mil millones de años y el procarionte o bacteria, más antiguo existió hace 3.5 mil millones de años. A través de la evolución, toda forma de vida posterior se originaría a partir de una bacteria. Los eucariontes, células más complejas que componen también nuestro propio organismo, datan desde hace 1.7 mil millones de años. Por lo tanto la tierra fue microbiana por muchos miles de años y los procariontes (bacterias) tuvieron el proceso más largo de evolución logrando gran capacidad adaptativa a diferentes nichos ecológicos. Esto incluye diferente tipo de atmosfera, grandes presiones, condiciones de acidez o temperatura extrema. En este proceso evolutivo se habrían producido interacciones entre ambos tipos de células y se acepta que las mitocondrias de célula humana son bacterias incorporadas tempranamente a la célula eucariota, colaborando en proveerle energía celular.

Microbiota: se ha denominado a los microorganismos que se recuperan en cultivos. Estos habitan en las mucosas del organismo en condiciones de simbiosis, comensalismo o mutualismo. Allí se agrupan en poblaciones y existiría un proceso de autorregulación entre ellas.

Microbioma: se refiere al número total de microorganismos presentes en el ser humano y su material genético. Gran parte de ellos no han sido cultivados y constituye una población de millones de microorganismos .lo que representa la existencia de un segundo genoma en nuestro organismo que tendría influencia en la salud del individuo.

Metagenómica: corresponde al estudio los genomas de todos los microorganismos de un nicho ecológico, incluidos aquellos que no son cultivables.

Metaboloma se refiere al estudio de los productos metabólicos que generan los diferentes filogrupos que constituyen el Microbioma

La Microbiota intestinal es posiblemente la más abundante y la más compleja por sus múltiples interacciones con el organismo humano. Su constitución varía importantemente según zonas geográficas, según hábitos alimenticios y antecedentes genéticos, a lo largo del ciclo vital. La alteración de la microbiota . denominada disbiosis, se asociaría a patologías digestivas, auto-inmunes, inflamatorias, metabólicas y nerviosas. Se plantea entonces que la microbiota intestinal podría ser en el futuro un nuevo blanco terapéutico.

Entre el año 2007 y 2014 se lleva a cabo el Human Microbiome Project, desarrollado con la coordinación del NIH en Estados Unidos y al mismo tiempo inicia el Proyecto Meta HIT en Europa.

Este incluyó la obtención de muestras para determinar la diversidad de microbiota por secuenciación de amplicones de la subunidad 16S del rARN ribosomal para estudiar el metagenoma. Rápidamente se observó la dificultad existente para determinar cual pudiera considerarse una microbiota sana

EL PROYECTO MICROBIOMA HUMANO representa la frontera de la investigación en el siglo XXI y promete alterar radicalmente los principios y prácticas de la medicina. Los primeros resultados se obtuvieron en 242 adultos de los cuales se obtuvieron 4788 muestras a partir de todos los habitats (piel, respiratorio, intestinal, urogenital). De ellos 18 sitios en hombres y 15 en mujeres, encontrándose un total 5.177 perfiles taxonómicos microbianos. Se observó que el Microbioma de grupos sanos era marcadamente diferente entre ellos y en los diferentes territorios, lo que se observa en los registros obtenidos.

FACTORES DE LA VIDA MODERNA QUE ESTABLECEN CAMBIOS O PRESIÓN SELECTIVA SOBRE EL MICROBIOMA INTESTINAL

- Nacimiento por cesárea
- Parto prematuro
- Menor lactancia materna
- Agua clorada
- Dieta
- Contaminantes de alimentos
- Vacunación
- Higiene corporal
- Uso laxantes
- Uso antibióticos
- Estrés

La forma como ocurra el nacimiento de un niño tiene una importancia relevante en la constitución de su microbiota y ello influye en el desarrollo y modelamiento del sistema inmunológico. Se ha visto que la microbiota del niño nacido por parto vaginal se instala precozmente y este tiene menor riesgo de episodios de asma después de los tres años. Uno de los factores más relevantes para lograr una microbiota estable es la dieta. Estudios en paralelo de la microbiota de diferentes regiones del mundo, con diferencias importantes en la dieta muestra diferencias significativas entre ellas en la composición de esta. Posiblemente uno de los factores más negativos para la conservación de una microbiota diversa es el uso de antibióticos.

El microbioma del niño en sus primeros meses de vida es el de la madre, posteriormente se va constituyendo su propio microbioma, individual y único. Este puede variar a lo largo de la vida dependiendo de factores como lactancia materna o fórmulas lácteas, uso de antibióticos, mala

nutrición, obesidad. Los grandes filogrupos que se van modificando proporcionalmente en las diferentes etapas y situaciones son Firmicutes, Bacteroidetes y Proteobacterias

MICROBIOMA ¿QUIÉNES SOMOS?

El número de microorganismos presentes en nuestro organismo es 10 veces mayor que el número de células del cuerpo por lo tanto seríamos 10% humanos en células. Por otro lado el Microbioma humano tiene 3,3 millones de genes frente a los 25.000 genes de las células del cuerpo. Por lo tanto seríamos 1% humanos en genes. A diferencia del genoma humano que muestra una similitud del 99.9%, el microbioma de variable lo que le otorga una complejidad que requiere mucho mayor investigación. Se ha confirmado que nos habitan 40 mil especies diferentes de bacterias con predominio de Firmicutes y Bacteroidetes.

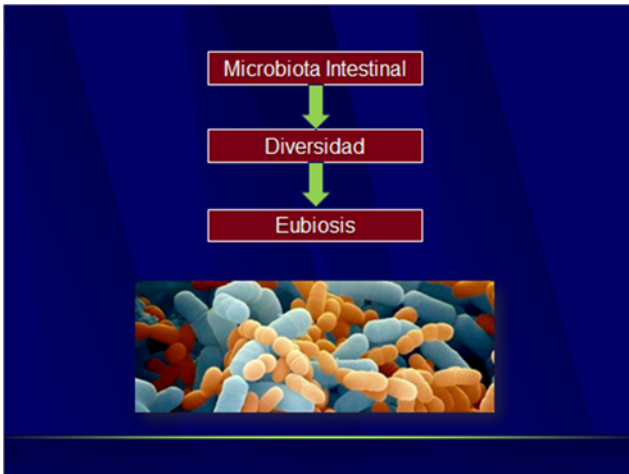
ROL Y BENEFICIOS DEL MICROBIOMA

Desempeña un papel importante en la fisiología normal del organismo humano, entre ellos la modulación del sistema inmune. Los estudios indican que animales de laboratorio nacidos y mantenidos en condiciones de esterilidad y por lo tanto sin microbiota, no son capaces de montar un Sistema inmune.

Es un conjunto de microorganismos que presentan una organización propia y que cumplen planes complejos específicos, la mayoría de las veces en beneficio de nuestro organismo. Poseen sistemas sensoriales que permiten comunicarse, pudiendo organizar comportamientos colectivos. Posiblemente el Microbioma intestinal es la comunidad compleja y ecológicamente dinámica del organismo. Este conjunto de microorganismos asociados a un hospedero han coevolucionado desde comienzos de la especie humana y ellos influyen en el desarrollo, maduración, regulación, estimulación y supresión del sistema inmune. También la microbiota intestinal interactúa y protege superficies intestinales logrando la homeostasis y en definitiva un intestino maduro. Es sabido que en animales estériles, sin microbiota, no existe maduración del intestino, no formándose por lo tanto las vellosidades intestinales y observándose un intestino plano.

La Microbiota intestinal es fundamental en la producción de vitaminas, en el proceso de digestión de alimentos, en la integridad de la barrera intestinal y en la angiogénesis. Los microorganismos producen enzimas capaces de realizar metabolismo de polisacáridos vegetales como también son capaces de convertir el butirato a butiril CoA que es un ácido graso de cadena corta que favorece la existencia de una pared intestinal sana.

Una microbiota intestinal saludable debe ser **diversa**, debe existir un equilibrio en la presencia de los diferentes filogrupos de tal manera que los productos metabólicos que se generan y que pudieran ser deletéreos para el ser humano, alcancen niveles que no impliquen un riesgo. Ello constituye una situación de **eubiosis**

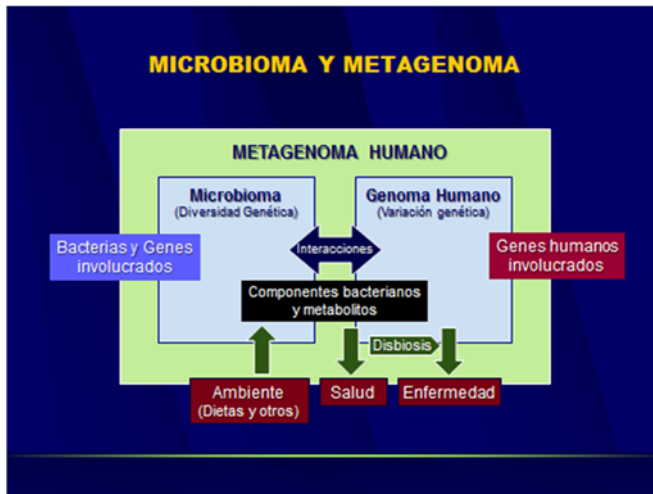


Taur y colaboradores en una publicación en la revista Blood (2014), analiza la diversidad de la microbiota intestinal en pacientes post trasplante alogénico y la clasifica en baja , intermedia y alta a través de estudios de secuenciación genética. Ellos observan que la sobrevivida de los pacientes es significativamente mejor en aquellos que lograron recuperar precozmente una microbiota diversa.

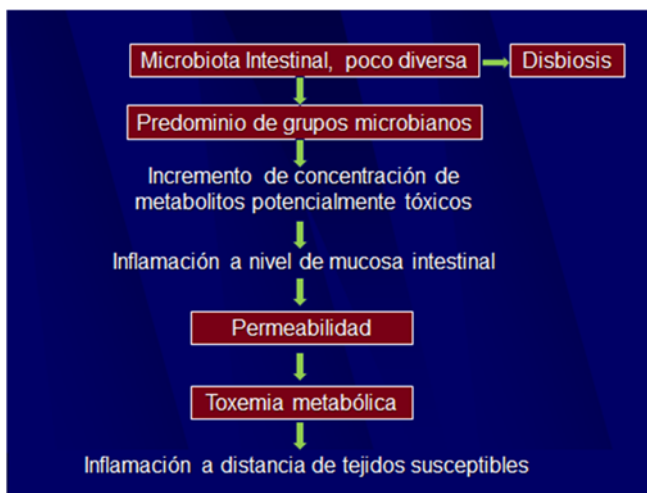


MICROBIOMA Y METAGENOMA HUMANO

El Metagenoma humano está constituido por el Microbioma, que presenta diversidad genética entre los individuos, y que está formado por bacterias y sus genes. Este Microbioma tiene una interacción permanente con el Genoma humano, que tiene escasa variación genética, de hecho somos 99,9% iguales entre nosotros. Esta relación se establece dependiendo del ambiente, en especial de la dieta y los componentes y metabolitos bacterianos. De esta interacción dependería la salud o enfermedad del hospedero.



Cuando existe una Microbiota intestinal poco diversa se traduce en una disbiosis, detectándose el predominio de determinados filogrupos. Ello determina el incremento de la concentración de ciertos metabolitos de origen bacteriano, potencialmente tóxicos, lo que lleva a la inflamación de la mucosa intestinal facilitando su permeabilidad y la producción de una **Toxemia metabólica** que se traduce en inflamación a distancia de tejidos susceptibles a la acción de dichos metabolitos.



ENFERMEDADES CON EVIDENCIA DEL ROL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

La asociación ha sido estudiada y documentada en múltiples publicaciones a partir de del período en que se desarrolló el estudio del Microbioma humano. Se trata de muy diversas patologías, entre ellas:

- Enfermedades alérgicas como asma y eczema
- Obesidad y Diabetes
- Enfermedad cardiovascular
- Hígado graso no alcohólico
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Cancer de colon
- Depresión
- Trastornos del espectro autista

MICROBIOMA Y SINDROME METABOLICO

Sahl y colaboradores(2014) observaron que ratones obesos tenían una reducción en 50% de Bacteroidetes y un aumento de Firmicutes en relación a no obesos. También comprobaron que en pacientes adultos mejoraba la resistencia a la insulina en obesos que recibían Trasplante de microbiota fecal (TMF) proveniente de pacientes delgados.

El Microbioma intestinal se ha asociado a obesidad, diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares, hígado graso no alcohólico

En pacientes obesos existe un aumento de Firmicutes y disminución de Bacteroidetes en relación a no obesos. Este cambio origina inflamación y disfunción de la barrera intestinal facilitando la permeabilidad y toxemia metabólica. Podría existir además una inflamación basal por lipopolisacáridos del filogrupo Proteobacteria. También se ha observado una disminución en la presencia de Bifidobacterium y Faecalibacterium los que tienen efectos antiinflamatorios benéficos anivel de mucosa intestinal. La Microbiota intestinal es capaz de obtener a través de sus enzimas una mayor cantidad de energía de la dieta y tiene un rol crucial en la producción de la masa adiposa y de la homeostasis energética. Los reportes reiteran la asociación entre Microbiota intestinal con obesidad y diabetes tipo 2

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La Microbiota intestinal tiene la capacidad de transformar colina y fosfatidilcolina en N-oxidotrimetilamina (TMAO) metabolito proaterogénico que favorece el depósito de colesterol en los vasos aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares. Especial riesgo tienen las dietas ricas en

colina y L-carnitina. En esta patología existiría una disbiosis con disminución de Bacteroidetes e incremento del filogrupo de Firmicutes.

EJE INTESTINO-CEREBRO

La relación intestino cerebro es ampliamente conocida y se asocia a la existencia de un rico sistema nervioso a nivel de la pared intestinal. Entre otras enfermedades, se ha relacionado con depresión y es sabido que el microbioma intestinal influenciaría la química cerebral. Se sabe que uno de los microorganismos *Oscillibacter*, perteneciente al filogrupo Firmicutes, produce de Ac. valérico como metabolito final y este es homólogo del ácido Gama aminobutírico (GABA) que es un neurotransmisor inhibitorio. El ácido valérico se une a los receptores de GABA bloqueándolos y liberando la expresión de ansiedad y depresión.

El Microbioma intestinal produce inflamación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y en pacientes con depresión se ha detectado valores elevados de IgA-IgM, IL6 y TNF alfa en relación a controles. Asociado a esta patología se observan que los Bacteroidetes están disminuidos

AUTISMO Y MICROBIOMA INTESTINAL

Hsiao y cols. estudiando ratones con trastornos del espectro autista (TEA) han observado una Microbiota intestinal alterada y una permeabilidad aumentada de mucosa intestinal en relación a controles. En su investigación han detectado que la molécula 4 etilfenil sulfato, metabolito de la Microbiota intestinal, está aumentada 46 veces en sangre en ratones con TEA y como también su concentración en orina. Si se procedía a la inoculación de 4-EFS en ratones normales se manifestaban síntomas de conducta de TEA. En el estudio por secuenciación comprobaron una disminución en la cantidad de *Bacteroides fragilis* y se elaboró un probiótico que incluyó este microorganismo, al administrarlo se observó una normalización de los niveles de 4 EFS.

MICROBIOMA INTESTINAL Y ARTRITIS REUMATOIDE

En situación de autoinmunidad con títulos elevados de autoanticuerpos y citoquinas proinflamatorias circulando, la microbiota como ambiente interno gatillaría la inflamación articular. En ello están implicadas la microbiota intestinal, respiratoria y periodontal existiendo una disbiosis asociada a Artritis reumatoide con el predominio de *Prevotella copri*. El hallazgo de este microorganismo es más frecuente en AR no tratada y su presencia es baja en AR crónica y similar a la existente en individuos sanos

En este caso el rol de la microbiota intestinal está establecido en modelo animal

EL MICROBIOMA Y EL SER HUMANO

El cuerpo humano no es una isla autosuficiente, es por el contrario un ecosistema con trillones de bacterias. El microbioma no es una amenaza, sino parte fundamental de nuestros procesos fisiológicos como la digestión y desarrollo del aparato inmune, importante en la producción de IgA y CD8 entre otros. El Sistema inmune mantiene homeostasis con la comunidad microbiana y las bacterias modulan la inmunidad corporal (cel. linfoides de tracto gastrointestinal) Sin embargo el sistema inmune está alerta frente al ingreso de microorganismos patógenos. Como ya se ha dicho un Microbioma alterado participa en patogenia de diferentes enfermedades, entre ellas patologías autoinmunes y alérgicas en sitios distantes.

RECONSTITUCIÓN DEL MICROBIOMA

¿Es posible la manipulación de la Microbiota intestinal , que pueda modificar el curso de infecciones y enfermedades humanas?

Prebióticos son oligosacáridos de fructuosa y sacarosa que tiene un efecto positivo en regular la constitución y equilibrio de la microbiota

Probiótico tiene incorporado *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* que tienen un rol de regulación de la microbiota y un efecto protector en la mucosa intestinal.

Simbióticos es la combinación de pre y probiótico y tiene el beneficio que permite que las bacterias incluidas en el probiótico permanezcan por un período más prolongado.

Transplante Microbiota Fecal. Es uno de los aportes más notables a la rápida recuperación de una microbiota sana y diversa. Muchos de los estudios asociados a enfermedades han incorporado esta herramienta terapéutica con buenos resultados. Se realiza a partir de deposición de individuos sanos que son los donadores, los cuales son estudiados para descartar el riesgo de transmisión de infecciones. A la muestra de deposición se agrega 500 cc de suero fisiológico estéril. Se utiliza el sobrenadante y se administra a través de sonda nasoyeyunal. Existe actualmente bancos de microbiota para acortar el inicio del procedimiento de TMF.

A futuro se abre un camino de enorme interés científico en la medida de que a través de secuenciación de genes sea posible detectar bacterias específicas cuya disminución o aumento esté asociada a la manifestación de determinadas enfermedades.

El Microbioma es una huella digital única y el desafío para los próximos años es conocer más de esa individualidad.