

Microbiota: un cambio de paradigma en la medicina personalizada*

Ignacio López-Goñi (ilgoni@unav.es)

Departamento de Microbiología y Parasitología, Universidad de Navarra

Las nuevas técnicas de secuenciación masiva nos permiten estudiar las comunidades microbianas sin necesidad de cultivarlas. Comenzamos así a conocer la inmensidad del mundo microbiano que puebla todos los ecosistemas, nuestro organismo incluido. 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

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, muchas de ellas no cultivables y menos del 1% pueden ser potenciales patógenos. En general, nuestras comunidades microbianas están compuestas de algunos tipos bacterianos (muy pocos) que

* Ponencia presentada en el XX *workshop* "Métodos rápidos y automatización en microbiología alimentaria" – Memorial *DYCFung*, Bellaterra, 22-25 de noviembre de 2022.

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 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 los 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).

Funciones de la microbiota

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

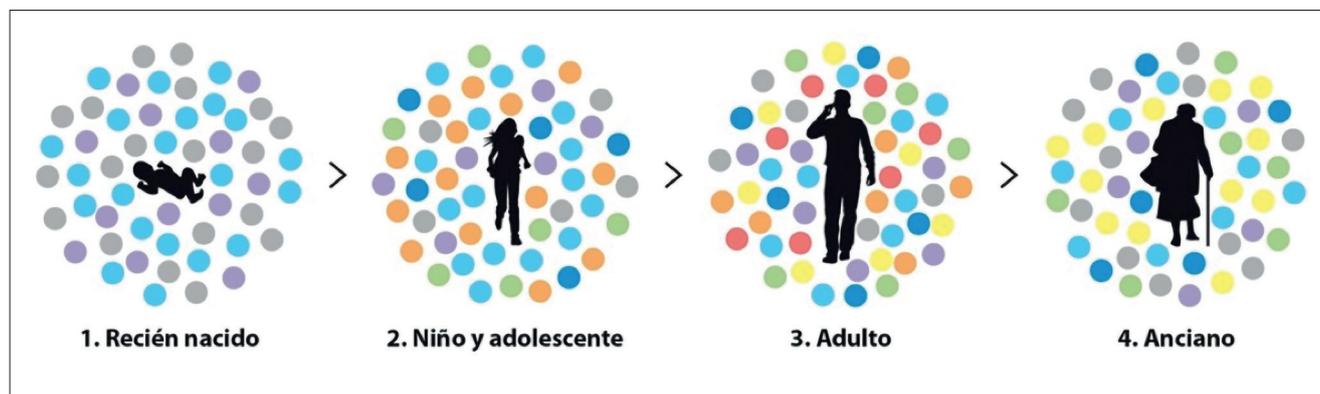


Figura 1: Evolución de la microbiota intestinal con la edad

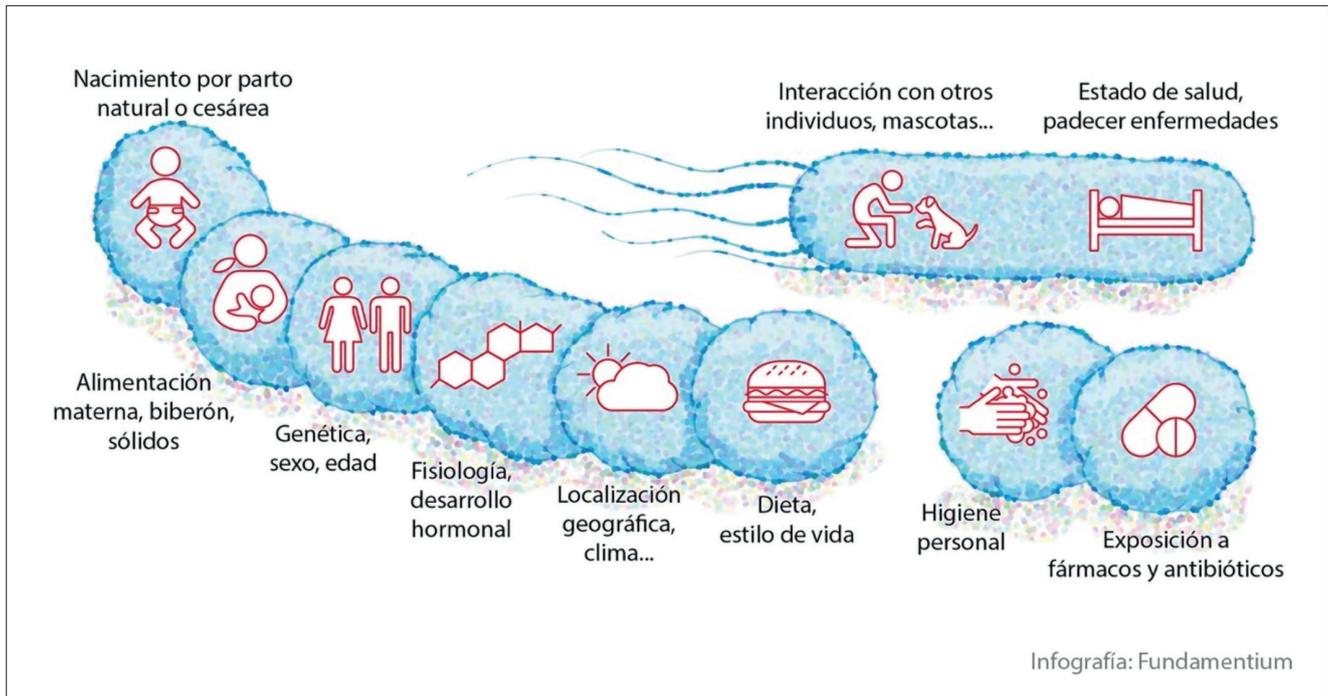


Figura 2: Factores que influyen en la composición de la microbiota

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).

Pero la microbiota también tiene un papel esencial en otros aspectos que tradicionalmente han definido nuestra naturaleza: 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 realiza 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 antiinflamatorias. Además, los ácidos grasos de cadena corta que se producen como productos del meta-

bolismo 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 habiten en el organismo.

En parte, nuestra forma de ser, nuestra personalidad y estado emocional, y nuestra identidad dependen 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 tiene un papel importante en el desarrollo neuronal y en enfermedades neurodegenerativas. De alguna forma existe 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 *Saccha-*

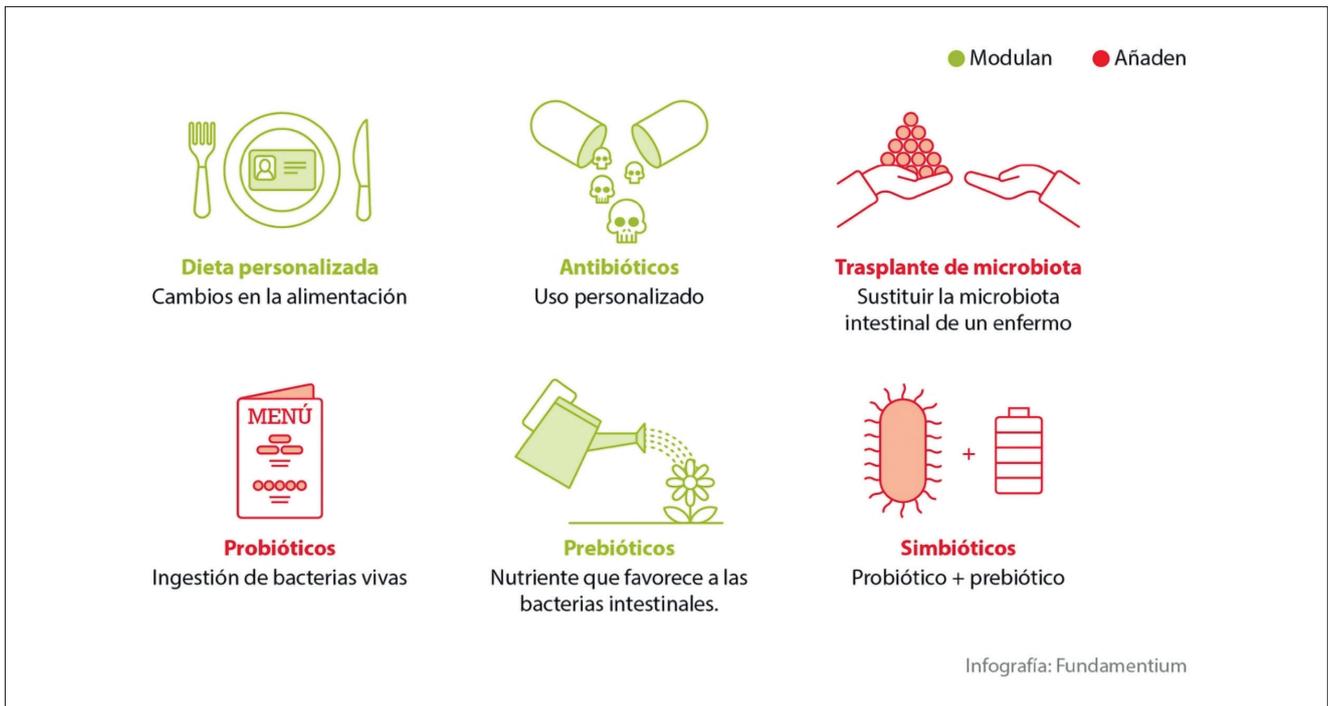


Figura 3: Métodos para modificar la microbiota intestinal

romyces 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. Algunas bacterias, como *Faecalibacterium* y *Coprococcus* se han asociado como indicadores de buena salud. En personas con depresión, por ejemplo, se han comprobado que *Coprococcus* y *Dialister* se ven disminuidas.

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 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 evidencias de alteraciones de la microbiota relacionadas con la enfermedad inflamatoria intestinal, la diarrea por *Clostridioides difficile* (antes *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 re-

ducir o aumentar las complicaciones y efectos tóxicos de los mismos. Por ejemplo, se ha descrito un conjunto de microorganismos intestinales característico y específico de pacientes con cáncer de páncreas que puede servir como indicador o señal de esta patología.

Microbiota y covid-19

La puerta de entrada del virus SARS-CoV-2 al interior de las células es el receptor ACE2. Esta proteína también está presente en la superficie de las células epiteliales intestinales, por lo que el intestino también es un órgano diana del virus. De hecho, uno de los síntomas de la infección por SARS-CoV-2 es la diarrea, el virus se excreta por las heces y puede transmitirse por la ruta de fecal-oral. Se ha comprobado además que los pacientes con covid-19, especialmente los que padecen una covid-19 persistente o duradera, presentan síntomas gastrointestinales, diarrea, dolor abdominal, pérdida de apetito, náuseas y vómitos, y una menor diversidad microbiana.

Se ha comprobado que la covid-19 presenta una mortalidad alta en personas mayores, inmunocomprometidas o con otros problemas de salud o patologías, como la diabetes. Se sabe que las personas con diabetes, por ejemplo, presentan también una menor diversidad microbiana intestinal. Por estas razones, es muy interesante conocer cómo puede influir la diversidad y composición de la microbiota intestinal en la gravedad de la covid-19.

Funciones de la microbiota	Enfermedades relacionadas
• Evitar la colonización de patógenos	• Obesidad, diabetes tipo 2
• Mantener la barrera intestinal: uniones entre células, mucina...	• Enfermedades autoinmunes, alergias, asma
• Modular el sistema inmune	• Enfermedad inflamatoria intestinal
• Maduración de linfocitos, inducir producción de IgA...	• Enfermedad de Crohn
• Balancear el proceso inflamatorio	• Cáncer colorrectal
• Degradación sales biliares, proteínas, polisacáridos...	• Depresión, estrés
• Producción de ácidos grasos de cadena corta	• Esclerosis múltiple
• Producción de cofactores y vitaminas	• Alzheimer, Parkinson, autismo
• Degradación de drogas y toxinas	• EPOC, fibrosis pulmonar
• Producción de neurotransmisores, neuromoduladores y hormonas	• Caries
	• Cáncer

Tabla 1: Funciones y enfermedades relacionadas con la microbiota

Aunque no se conoce el mecanismo molecular concreto de cómo podría relacionarse la microbiota intestinal con la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, existen algunas hipótesis. El genoma del virus se detecta en heces en más del 85% de los pacientes infectados, incluso más de 30 días después del comienzo de la infección. Se ha demostrado además que existe multiplicación viral en la mucosa del intestino delgado. Aunque no se ha encontrado daño tisular, el virus puede causar un daño indirecto. La unión del virus al receptor ACE2 intestinal puede generar una respuesta de aumento de la inflamación por estimulación de citoquinas proinflamatorias y desregulación del sistema inmunitario. Esto podría alterar la viabilidad de los enterocitos, generar una disfunción en la barrera intestinal e influir en la ecología de la microbiota. Todo esto puede generar dolor, aumento de la permeabilidad intestinal y diarrea.

En pacientes con covid-19 se ha observado, por ejemplo, una disminución de la diversidad bacteriana intestinal: disminuyen algunos grupos y géneros beneficiosos como *Bacteroides*, *Roseburia*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Lachnospiricaea*, mientras que aumentan otros como *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella*, *Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus*, *Bacteroides nordii* y otros patógenos oportunistas que se sabe que causan infecciones bacterianas en el hospedador. Estos cambios pueden persistir incluso más de 30 días después de haber eliminado totalmente el virus. Estos resultados no significan que los cambios en la microbiota sean la causa de una covid-19 más grave, pero sí pueden contribuir a un mejor o peor pronóstico, o a explicar una diferente susceptibilidad individual según la persona. Por ejemplo, una condición preexistente de disbiosis intestinal podría explicar por qué respondemos de forma distinta a la enfermedad.

Manipular la microbiota

Estamos viendo cómo 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 pa-

rece efectivo es el trasplante fecal para la infección recurrente por *Clostridioides difficile*.

En el caso de los probióticos y prebióticos, se ha sugerido que su efecto beneficioso podría estar relacionado con la modulación de la respuesta inmunitaria y la inflamación, la normalización de la microbiota original, el bloqueo de la colonización por patógenos oportunistas, la estabilización de la barrera epitelial, la promoción de secreción de moco o la elevación de los niveles de butirato. Por eso se han publicado cantidad de trabajos que los relacionan con un efecto preventivo o terapéutico de problemas de salud muy variados: desde diarreas agudas por consumo de antibióticos, síndrome de colon irritable, enterocolitis neonatal, infecciones por *Helicobacter pylori*, infecciones respiratorias, dermatitis atópica, hasta riesgo cardiovascular, depresión o ansiedad. Sin embargo, un número similar de estudios ponen en duda su efecto beneficioso, por lo que, de momento, ninguno de estos tratamientos se puede considerar válido para curar o prevenir enfermedades, desde un punto de vista clínico. El problema radica en la enorme variabilidad y heterogeneidad de los estudios publicados: no existe consenso en los protocolos y formulaciones y faltan ensayos clínicos objetivos, bien diseñados y multicentro. Además, el efecto de los probióticos depende del tipo de bacteria o levadura que se emplee, no solo del género y especie sino probablemente del tipo de cepa, y de la combinación entre ellas. Por otra parte, se ha comprobado que la colonización y permanencia de un probiótico depende no solo del tipo de cepa que se ensaye, sino también de la variabilidad individual y de hecho se ha demostrado que hay personas más o menos permisivas o resistentes a la colonización. En el futuro los probióticos y prebióticos personalizados permitirán su aplicación terapéutica.

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 que 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 autotrasplante 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.

No es que el microbioma 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.

Bibliografía recomendada

- Abbasi, J. Are probiotics money down the toilet? or worse?. 2019. *JAMA*. 321(7):633-635.
- Almeida, A., y col. A new genomic blueprint of the human gut microbiota. 2019. *Nature*. 568(7753):499-504.
- Chakrabarti, A., y col. The microbiota-gut-brain axis: pathways to better brain health. Perspectives on what we know, what we need to investigate and how to put knowledge into practice. 2022. *Review Cell Mol Life Sci*. 79(2):80.
- Cryan, J.F., y col. Microbiota-brain axis: context and causality. 2022. *Science*. 376(6596):938-939.
- Galloway-Peña, J., y col. Impact of the microbiota on bacterial infections during cancer treatment. 2017. *Trends in Microbiology*. 25(12):992-1004.
- Kartal, E., y col. A faecal microbiota signature with high specificity for pancreatic cancer. 2022. *Gut*. 71(7):1359-1372.
- López-Goñi, I. 2018. *Microbiota: los microbios de tu organismo*. Guadalquivir, Córdoba.
- Rees, T., y col. How the microbiome challenges our concept of self. 2018. *PLoS Biol*. 16(2):e2005358.
- Rocchi, G., y col. Gut microbiota and COVID-19: potential implications for disease severity. 2022. *Pathogens*. 11(9):1050.
- Tremlett, H., y col. The gut microbiome in human neurological disease: A review. 2017. *Annals of Neurology*. 81(3):369-382.
- Young, V.B. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. 2017. *British Medical Journal*. 356:j831.
- Valles-Colomer, M., y col. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. 2019. *Nat Microbiol*. 4(4):623-632.
- Wilson, B.C., y col. The super-donor phenomenon in fecal microbiota transplantation. 2019. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 9:2.