

Modelos gnotobióticos: herramientas clave para el estudio de la microbiota y la enfermedad

Miguel E. Rico-Schwarzbauer¹ y Abigail K. Hernández-Munive^{1, 2 *}

¹ Escuela Internacional de Medicina, Universidad Anáhuac, Cancún

² Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México

* Dirección para correspondencia: abihernandez@ifc.unam.mx

Los animales con microbiota conocida han contribuido de manera importante a comprender cómo los microorganismos influyen en enfermedades como la diabetes mellitus, la obesidad, algunas alteraciones inmunológicas e incluso ciertos procesos relacionados con el cáncer. A estos ejemplares se les conoce como animales gnotobióticos.

Cuando pensamos en un ratón de laboratorio, solemos imaginar un roedor de pelaje blanco con ojos rojos; sin embargo, no en todas las investigaciones se utiliza el mismo tipo de ratón. Sin duda, estos animales son un excelente modelo de estudio debido a varias similitudes con el humano: ambos somos mamíferos, compartimos numerosos genes con funciones equivalentes (conocidos como genes ortólogos) y podemos desarrollar procesos fisiológicos y enfermedades con características similares. Además, tienen un tiempo generacional corto (un año de vida puede ser equivalente a 30 años del humano), un tiempo gestacional breve (aproximadamente 21 días) y un tamaño que facilita su manejo y alojamiento. Todo

esto los hace candidatos ideales para el estudio de diversas patologías (Sellers, 2017).

Dependiendo de la investigación, los científicos utilizan distintos tipos de roedores, conocidos como cepas, es decir, grupos de animales con características genéticas particulares. Algunas cepas son más susceptibles a desarrollar enfermedades (como la rata SHR, que es espontáneamente hipertensa, o la rata Zucker propensa a desarrollar obesidad) o incluso modificando su genética (como los ratones *knock out* en los que se inactiva un gen específico, o *knock in*, en los que se introduce o modifica un gen de interés).

Hablemos sobre los animales gnotobióticos

La palabra gnotobiótico proviene de la raíz griega *gnotos* que significa conocido y *bios* que significa vida. Estos animales se caracterizan por tener una microbiota totalmente conocida; esto significa que pueden ser completamente axénicos (es decir, libres de todo germen, bacteria, hongo o parásito), o bien, albergar únicamente microorganismos específicos que los investigadores conocen a la perfección.

La microbiota es un conjunto de microorganismos que residen en nuestro cuerpo; anteriormente era conocida como flora intestinal, sin embargo, se ha visto que la microbiota no se limita únicamente al intestino, también existe en piel, zonas húmedas como axilas, codos, rodillas, ingle, cavidad oral, tracto respiratorio, tracto

urogenital, ojos y oídos, teniendo diferentes funciones, como la modulación del sistema inmune, la regulación del sistema nervioso, la síntesis de vitaminas y la defensa del intestino y sus movimientos peristálticos (Hayes *et al.*, 2020).

Conocer la microbiota de estos animales ha permitido estudiar con precisión cómo diferentes microorganismos influyen en el desarrollo del organismo. Los investigadores introducen cepas bacterianas definidas en estos animales y observan directamente efectos en el sistema inmunológico, el metabolismo y el desarrollo de diversas enfermedades infecciosas.

El mundo de los animales gnotobióticos: un entorno de alta seguridad

Como te imaginarás, es imprescindible que estos animales sean mantenidos en un ambiente completamente controlado, asegurándose de que no tengan contacto con ningún microorganismo ambiental; por lo que su cría y mantenimiento exigen condiciones de alta bioseguridad: deben vivir en ambientes ultra estériles, el aire que ingresa es esterilizado mediante filtros de alta eficiencia conocidos como HEPA, en sistemas de jaulas con ventilación individual que garanticen una barrera física contra la contaminación externa. Todo lo que tocan debe ser exhaustivamente esterilizado, generalmente a través de autoclave (un equipo que esteriliza mediante vapor a alta presión) o irradiación con luz ultravioleta (Zucoloto *et al.*, 2021). El personal que maneja a estos animales debe trabajar con guantes directamente sellados a los aisladores, ¡como si trabajaran dentro de una cápsula!

Ratones gnotobióticos: lienzos en blanco para la ciencia

Los ratones axénicos, al crecer sin microorganismos detectables, funcionan como verdaderos “lienzos en blanco” para la ciencia. A partir de ellos, los investigadores pueden introducir bacterias, hongos o comunidades microbianas específicas y generar modelos gnotobióticos. Debido a que estos ratones crecen sin ninguna bacteria, su sistema de defensa (el sistema inmunitario) es débil por defecto (ya que no ha tenido con quién “entrenar”), lo que permite probar qué sucede cuando introducimos bacterias específicas.

¿Alguna vez imaginaste que la obesidad podría ser contagiosa? Suena a ciencia ficción, pero los estudios con animales gnotobióticos han demostrado que nuestras bacterias influyen en nuestro metabolismo. Por años hemos pensado que el aumento de peso se debe únicamente al consumo excesivo de calorías; sin embargo, los modelos gnotobióticos mostraron que la microbiota intestinal juega un papel importante. El grupo de Ridaura y colaboradores (2013) trasplantó la microbiota de parejas de gemelas (donde una era delgada y la otra presentaba obesidad) a ratones gnotobióticos. Todos los animales consumieron la misma dieta baja en grasas en cantidades similares, pero aquellos a los que se les aplicaron las bacterias de la gemela con obesidad desarrollaron un mayor aumento de masa corporal y tejido adiposo (grasa corporal) en comparación con los que recibieron la microbiota de la gemela delgada. El estudio demostró que estas diferencias en el peso no dependían de cuánto comían los animales, sino de cómo sus bacterias

procesan la energía. La clave fue la eficiencia: la microbiota “delgada” fermentaba mejor la fibra para producir sustancias beneficiosas, mientras que la microbiota asociada a la obesidad alteraba el metabolismo del huésped. Incluso se observó que, al convivir ratones de ambos grupos, las bacterias del grupo “delgado” lograban establecerse en los ratones con obesidad, protegiéndolos de ganar peso excesivo, siempre y cuando siguieran una dieta saludable (Ridaura et al., 2013). Esto nos dice que no solo somos lo que comemos, sino también lo que nuestras bacterias hacen con lo que ingerimos.

En otros casos, un desequilibrio bacteriano —llamado disbiosis— puede conducirnos al desarrollo de enfermedades como la diabetes mellitus tipo II (DM2), mediante un fenómeno llamado endotoxemia metabólica (un estado en el que toxinas de origen bacteriano ingresan al torrente sanguíneo). Cuando nuestra dieta es rica en grasas y pobre en fibra, el equilibrio bacteriano se rompe, la barrera de nuestro intestino se vuelve más permeable. Esto permite que ciertos fragmentos de la pared exterior de las bacterias, llamados lipopolisacáridos (LPS), se filtren hacia la sangre. El sistema inmune detecta estos fragmentos como una amenaza constante, generando una microinflamación crónica de bajo grado. Esta inflamación silenciosa interfiere directamente con los receptores de insulina en las células; es como si “bloqueara la cerradura” de la célula, impidiendo que la glucosa entre. Como resultado, el azúcar se queda en la sangre y el cuerpo empieza a desarrollar resistencia a la insulina, el paso previo a la DM2.

¿Cómo se relacionan las bacterias con la salud mental?

Esta es la frontera más nueva y fascinante de la investigación con los gnotobióticos, ya que diversos estudios sugieren que la microbiota puede influir en ciertos aspectos del comportamiento social y en procesos relacionados con la salud mental. Por ejemplo, al estudiar la microbiota de ratones con comportamiento “sumiso” (vulnerables al estrés), se observó que poseían una microbiota significativamente menos diversa. Lo sorprendente es que, tras un trasplante de microbiota fecal, los ratones receptores empezaron a replicar una menor sociabilidad y síntomas de desesperanza en pruebas de laboratorio (Agranyoni *et al.*, 2021).

Este fenómeno se explica por la comunicación en el eje intestino-cerebro, una vía bidireccional que utiliza señales metabólicas, inmunológicas y neuronales principalmente a través del nervio vago (un nervio que conecta el cerebro con diversos órganos internos, incluido el intestino). Aunque se estima que una gran proporción de la serotonina corporal se produce en el intestino (Eisenstein, 2016), esta serotonina es principalmente periférica y no actúa de manera directa sobre el cerebro, ya que no cruza libremente la barrera hematoencefálica. Por ello, la relación entre microbiota y estado de ánimo no depende de un solo neurotransmisor, sino de múltiples mecanismos que pueden modular la inflamación, la producción de metabolitos bacterianos y la comunicación entre el intestino y el sistema nervioso central.

Más allá de las bacterias: el impacto de hongos y virus

Nuestro cuerpo es en realidad una compleja “selva” de microorganismos (bacterias, virus, hongos y parásitos). En un intestino saludable, las bacterias dominan el ecosistema y mantienen a los hongos (como la *Candida albicans*) en un estado inofensivo. Al eliminar las bacterias y colonizar a ratones gnotobióticos solo con hongos, estos crecen sin control, ya que las bacterias dejan de producir metabolitos que inhiben la transformación de los hongos hacia formas invasivas llamadas hifas (estructuras alargadas que les permiten perforar tejidos) (Fan *et al.*, 2015), sin esta “policía bacteriana”, los hongos pueden perforar los tejidos y causar infecciones sistémicas.

Algo curioso ocurre con los virus, ya que no todos se comportan de la misma forma; se ha descubierto que ciertos virus intestinales necesitan “pegarse” a las bacterias para infectar nuestras células con éxito, mientras que, en otros casos, la presencia de bacterias comensales (bacterias que viven normalmente en el cuerpo sin causar daño), prepara a nuestras defensas para frenar una invasión viral (Kernbauer *et al.*, 2014).

Sembrando salud: probióticos y prebióticos

Pero no te preocupes, existen formas de mejorar la microbiota intestinal. Una estrategia es el uso de probióticos, los cuales son microorganismos vivos que, al

administrarse en las cantidades adecuadas, tienen un efecto benéfico en nuestro cuerpo. A diferencia de lo que se suele pensar, la mayoría de los probióticos no coloniza nuestro intestino de forma permanente, sino que tiene efectos transitorios. Por ello, su beneficio depende de un consumo continuo, apoyado por factores como la dieta. Aquí es donde entran los prebióticos, que son el "fertilizante" para que los probióticos puedan desarrollarse, ya que nuestro cuerpo no puede digerirlos, pero alimentan a estas bacterias buenas. Los probióticos nos ayudan a fortalecer la barrera intestinal, a mantener alerta a nuestro sistema inmunológico y a mejorar la digestión (Markowiak *et al.*, 2017).

Una nota de cautela: del ratón al humano

A pesar de los importantes hallazgos, es crucial recordar que los modelos gnotobióticos tienen limitaciones. Viven en un entorno artificial y sus sistemas inmunológicos se desarrollan de manera alterada debido a la falta de exposición microbiana natural. Por ello, los resultados obtenidos en ratones no siempre pueden extrapolarse de manera directa al humano, y representan apenas la punta del iceberg en la investigación médica.

En conclusión, los modelos gnotobióticos se ha consolidado como herramientas experimentales valiosas que abren una ventana hacia la comprensión de las relaciones entre el humano y su microbiota. A través de ellos, se ha logrado conocer cómo los microorganismos influyen en el sistema inmunológico, el

comportamiento y los procesos asociados con diversas enfermedades, lo que nos recuerda que el equilibrio de nuestra "selva interior" es fundamental para la salud.

Referencias

Agranyoni O, Meninger-Mordechay S, Uzan A *et al.* (2021). Gut microbiota determines the social behavior of mice and induces metabolic and inflammatory changes in their adipose tissue. *NPJ Biofilms and Microbiomes* 7(1):28. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00193-9>.

Ballesteros Pomar MD y González Arnaiz E (2018). Papel de los prebióticos y los probióticos en la funcionalidad de la microbiota del paciente con nutrición enteral. *Nutrición Hospitalaria* 35(Espec. 2).

Eisenstein M (2016). Microbiome: bacterial broadband. *Nature* 533(7603):S104-S106. DOI: <https://doi.org/10.1038/533S104a>.

Fan D, Coughlin LA, Neubauer MM *et al.* (2015). Activation of HIF-1 α and LL-37 by commensal bacteria inhibits *Candida albicans* colonization. *Nature Medicine* 21(7):808-814. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3871>.

Hayes W and Sahu S (2020). The human microbiome: history and future. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* 23:406-411. DOI: <https://doi.org/10.18433/jpps30433>.

Kernbauer, E., Ding, Y., & Cadwell, K. (2014). An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature*, 516(7529), 94-98. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature13960>.

Markowiak P and Śliżewska K (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients* 9(9):1021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9091021>.

Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE *et al.* (2013). Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 341(6150):1241214. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1241214>.

Sellers RS (2017). Translating mouse models: immune variation and efficacy testing. *Toxicologic Pathology* 45(1):134-145. DOI: <https://doi.org/10.1177/0192623316675327>.

Zucoloto AZ, Yu IL, McCoy KD and McDonald B (2021). Generation, maintenance, and monitoring of gnotobiotic mice. *STAR Protocols* 2(2):100536. DOI: <https://doi.org/10.1177/0192623316675767>.

Manuscrito aceptado