

# Comunidades microbianas: estudiando la microbiota humana

Antonio T. **Araujo Soto**

La existencia de organismos más allá de los que se podían observar a simple vista fue una idea que acompañó a la humanidad por largo tiempo, tema de filósofos, médicos y naturalistas, aunque su observación ocurrió propiamente en el siglo XVII. El comerciante holandés Anton van Leeuwenhoek fue el primero en apreciar y describir de manera general una variedad de microorganismos que incluían protozoarios, levaduras y bacterias con microscopios que él mismo elaboraba. La caracterización e investigación de microbios adquirió mayor relevancia durante el siglo XIX, cuando se descubrió que varias enfermedades que aquejaban al hombre como la tuberculosis, la peste negra y el botulismo estaban asociadas a las bacterias *Mycobacterium tuberculosis*, *Yersinia pestis* y *Clostridium botulinum*, respectivamente; también se descubrieron *Escherichia coli* y *Streptococcus pneumoniae* que ocasionan diarrea y neumonía, además del protozoario *Plasmodium*, agente causal de la malaria (Prescott y cols., 2004). El descubrimiento de patógenos fue acompañado de nuevos métodos para su estudio que incluyeron la esterilización del material de trabajo (el uso de autoclaves), así como el desarrollo de medios sólidos (placa de Petri) y con nutrientes para su crecimiento. A partir de estos y otros avances, la microbiología se desarrolló en beneficio de nuestra salud, pero también se generalizó una percepción de los microbios como

entidades completamente ajenas o intrusivas a los humanos y asociadas a interacciones perjudiciales, casi siempre a modo de agentes oportunistas causantes de enfermedades. Esta idea común y negativa sobre los distintos microorganismos que habitan en la Tierra fue cambiando en el transcurso del siglo XX y en la primera década del presente. Hoy reconocemos su fundamental participación en la recirculación de la materia (agentes descomponedores), en las cadenas tróficas (fuentes de alimento) y, cada vez más, en nuestra evolución y bienestar.

La exposición a distintos microorganismos ha sido fundamental en nuestro desarrollo. Los microbios “nativos” o “autóctonos” que portamos desempeñan un papel importante en distintos procesos como la síntesis de vitamina K, el metabolismo de nutrientes (*verbi gratia* carbohidratos), de compuestos exógenos (*verbi gratia* medicamentos), en la protección contra patógenos (exclusión competitiva) y en la modulación inmunológica (*verbi gratia* estimulación de células dendríticas) (Manasa Jandhyala y cols., 2015). Este cambio de percepción sobre el papel que juegan los microbios nos ha permitido explorar a fondo las comunidades microbianas que nos acompañan.

## **MICROBIOTA Y MICROBIOMA**

Al conjunto de microorganismos “autóctonos” presentes en el interior y en el exterior de nuestro cuerpo le nombramos microbiota; el término generalmente se emplea como sinónimo de microbioma aunque no representan lo mismo. La microbiota describe colectivamente la diversidad de microorganismos en un ambiente definido que puede ser un cuerpo de agua, suelo, raíces, una planta u otro animal además de nuestra especie. La expresión surgió en la segunda mitad del siglo XX, en un período que significó un nuevo comienzo para el estudio de la microbiota humana y de otros animales.

En años subsecuentes se formaron varios grupos de investigación que identificaron diferentes

bacterias, además de algunos microbios productores de metano del dominio de las arqueobacterias. También se comprobó que las poblaciones de procariontes están formadas por millones de células y que el proceso de colonización comienza en la infancia; se descubrió la condición anaerobia (crecimiento en ambientes libres de oxígeno) de la microbiota intestinal y proveniente de muestras fecales, un aspecto esencial que propició el desarrollo de nuevos métodos para su estudio. No obstante, no todos los microorganismos pueden ser cultivados, por lo que el cultivo microbiológico como herramienta de investigación tiene limitaciones (Savage, 2001).

La implementación de nuevas metodologías como la clonación y secuenciación del DNA en la década de 1970, permitió la identificación y estudio de microorganismos no cultivables. En un principio, utilizando la secuencia de genes individuales como el 16S rRNA (bacterias y arqueobacterias) y el 18S rRNA (eucariontes) y, subsecuentemente, a través de estudios metagenómicos, extrayendo y secuenciando el DNA total de una matriz biológica, sin requerir el cultivo de los distintos microbios presentes. El término de microbioma fue propuesto en este entorno de avances y desarrollo tecnológico para describir “el genoma colectivo de nuestros microbios nativos” (Hooper y Gordon, 2001); sin embargo, el concepto se emplea de distintas maneras y para muchos investigadores envuelve a la comunidad de microorganismos en un ambiente definido, además de sus productos (biomoléculas) y las condiciones abióticas en las que se encuentran. Es un término amplio que no está condicionado a la presencia ni ausencia de las especies.

## **FORMACIÓN DE COMUNIDADES MICROBIANAS:**

### **LA MICROBIOTA INTESTINAL**

Entender la estructura de nuestra microbiota requiere reflexionar acerca de los cambios que experimentamos a través del tiempo, considerando tanto aspectos filogenéticos (historia evolutiva de una especie) como ontogenéticos (desarrollo de un

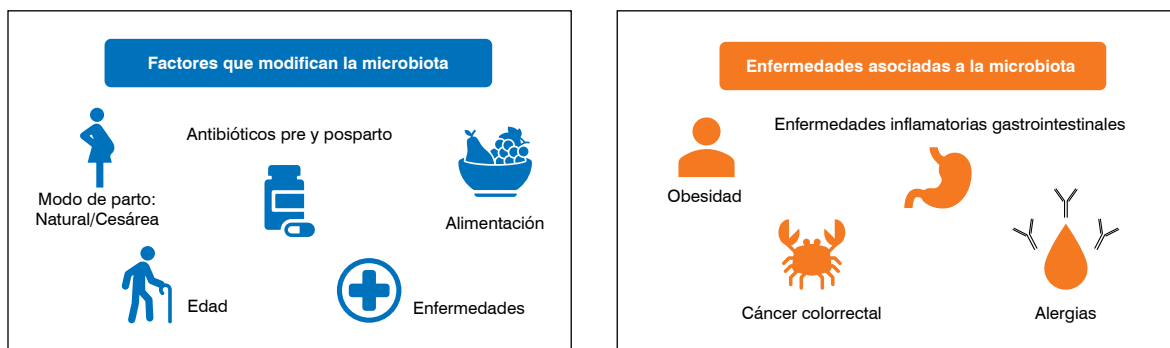
organismo). En términos evolutivos, diferencias en el ambiente y en la alimentación con respecto a otros homínidos debieron promover variaciones en la composición de las comunidades microbianas que nos acompañan, particularmente en la microbiota intestinal. Estos cambios son observados entre nuestra especie y otros homínidos vivos (chimpancé y gorila), que cuentan con una abundancia de microbios especializados en la digestión de productos vegetales propios de su alimentación, mientras que los humanos contamos con una comunidad microbiana asociada a una dieta rica de origen animal (Moeller y cols., 2014).

Por otra parte, la formación de relaciones estables microbio-hospedero a través del tiempo, ha requerido del hospedero el desarrollo de mecanismos de tolerancia inmune. Esta inmunotolerancia propicia interacciones de provecho mutuo para las especies asociadas (mutualismo) o de beneficio parcial, en las que uno de los miembros de la asociación se ve favorecido sin perjudicar al otro (comensalismo) (Belkaid y Harrison, 2017). La presencia de patógenos es transitoria, pero en la comunidad podemos encontrar patobiontes, que son aquellos microbios que pueden promover procesos inflamatorios si la estructura de la colectividad se ve alterada, un estado conocido como disbiosis, el cual puede surgir por el uso de antibióticos o por deficiencias en el sistema inmune, entre otras causas. Un ejemplo propuesto de patobionte es *Clostridium difficile*, una bacteria de la microbiota intestinal frecuente en las primeras semanas de vida, aunque su población disminuye con el tiempo (Zechner, 2017).

Una de las principales características de la microbiota es la variabilidad que muestra entre individuos e incluso en un mismo individuo a través del tiempo. Esto ha llevado a pensar que la comunidad de microorganismos en cada sujeto es única, aunque se han establecido generalidades y conceptos básicos en cuanto a su composición, por ejemplo: sabemos que su formación comienza en el nacimiento y que su estructura cambia con la edad hasta alcanzar una más estable. Al momento del parto, el recién nacido es expuesto

al ambiente extrauterino de la madre en el que se encuentran distintos micrororganismos (anaerobios facultativos) que colonizan y dan forma a la nueva comunidad de microbios en el neonato. Durante la lactancia nuevas especies son aportadas (anaerobios facultativos y estrictos) y la presencia de oligosacáridos en la leche materna promueve su crecimiento. Esta fuente de energía es utilizada por bacterias del género *Bifidobacterium*, entre otras (Mueller y cols., 2015).

El aporte de la madre a través de la lactancia es fundamental en la nutrición del recién nacido y en su protección. La leche provee lípidos, proteínas, azúcares y vitaminas, al igual que anticuerpos que protegen contra infecciones en una etapa en la que el sistema inmunológico se encuentra inmaduro (Andreas y cols., 2015; Jeurink y cols., 2013). También se ha reportado la presencia de bacterias (por métodos dependientes e independientes de cultivo) que continúan el proceso de sucesión microbiana y coadyuvan en el desarrollo de la propia respuesta inmune, así como a impedir la colonización de patógenos en los epitelios, compitiendo por nutrientes, el espacio en el nicho y mediante la secreción de bacteriocinas (péptidos) que inhiben su crecimiento (Kamada y cols., 2013). Además de la variación normal que se espera en la microbiota desde el nacimiento se pueden presentar diferencias en su composición por distintos factores, de los que destacan tres: el tipo de parto (natural o cesárea), el uso de antibióticos (pre y posparto) y la alimentación (leche materna o fórmula para lactantes) (Figura 1). Se ha documentado que en recién nacidos por cesárea las primeras bacterias provienen principalmente de la piel y del ambiente en el que el neonato es recibido; también se ha observado una menor diversidad y un retraso en la colonización de especies bacterianas aportadas durante la lactancia en estos infantes. El uso de antibióticos en el transcurso del parto o después del alumbramiento altera el perfil de los microorganismos esperados en un inicio, disminuye su diversidad y puede ocasionar la proliferación



**Figura 1.** Factores que modifican la composición de la microbiota y algunas enfermedades asociadas a cambios en su estructura.

oportunista de patógenos (Greenhalgh y cols., 2016; Mueller y cols., 2015).

Con respecto a la alimentación, se ha observado que el uso de fórmulas para lactantes resulta en una microbiota diversa, con bacterias potencialmente dañinas (*Escherichia coli*) y una disminución en especies benéficas (*Bifidobacterium*); por otra parte, la microbiota de infantes que se alimentan por lactancia es menos diversa y variable. Las diferencias reportadas son atribuidas a la falta de oligosacáridos en las formulaciones infantiles, cuya ausencia propicia la adquisición de manera temprana de una comunidad microbiana similar a la de un adulto. La introducción de frutas, cereales y vegetales en la dieta ocasiona cambios en la composición de microorganismos asociados a los nuevos nutrientes aportados, además de un enriquecimiento en funciones metabólicas como la digestión de polisacáridos y la síntesis de vitaminas. La edad en la cual la microbiota alcanza una condición de mayor estabilidad no se conoce con precisión, pero parece ocurrir en los tres primeros años de vida (Greenhalgh y cols., 2016; Mueller y cols., 2015).

Una vez establecida, la variabilidad de la microbiota disminuye y su diversidad aumenta, es una comunidad estable que conserva rutas metabólicas comunes a pesar de las diferencias en su composición entre sujetos. La microbiota intestinal –madura– está formada principalmente por cuatro grupos de bacterias o phyla: Firmicutes, Bacteroides, Actinobacteria y Proteobacteria; los primeros

son representativos en distintas etapas de la vida, mientras que en personas de la tercera edad se observa un decremento en comensales de los phyla Bacteroides y Actinobacteria, y un incremento en miembros del grupo Proteobacteria (enterobacterias), lo que ha sido asociado a un deterioro en la calidad de vida en esta etapa (Greenhalgh y cols., 2016). Sin embargo, se requieren más estudios para conocer a fondo las implicaciones en la salud debido a cambios en su estructura.

Aunque el estudio de la microbiota y el microbioma se han centrado en el sistema gastrointestinal (boca, intestino, estómago, colon) también se han realizado estudios en la piel y en el canal de parto.

#### ESTUDIOS EN MÉXICO Y SU ASOCIACIÓN CON ENFERMEDADES

En México se han llevado a cabo distintos estudios sobre comunidades microbianas en niños, jóvenes y adultos. Las investigaciones tienen dentro de sus objetivos conocer las diferencias en la microbiota entre individuos sanos y enfermos, además de buscar explicaciones razonables de las discrepancias observadas como causa de la enfermedad; no obstante, los estudios con sujetos son de mayor complejidad a diferencia del trabajo de laboratorio, en donde el investigador tiene más control de las variables que se presentan, así como facilidad para conseguir y seleccionar las muestras de trabajo. La falta de participantes al inicio o en el transcurso de un estudio limita su alcance.

En primer lugar, se deben buscar personas dispuestas a participar o a donar una muestra biológica con fines de investigación, informando acerca de los propósitos del estudio y el motivo de su colaboración. Los participantes requieren cumplir ciertos criterios de inclusión, que dependen de los objetivos planteados, también proporcionar información de sus hábitos y estado de salud, además de la muestra biológica que varía en el grado de invasión para obtenerla, de una muestra de heces (la de menor invasión) a una muestra de tejido. Además de la complejidad que representa la búsqueda de participantes y su manejo, la falta de recursos económicos es la principal limitante para este tipo de estudios, debido a los costos del material y procedimientos, que continúan siendo altos, aunque accesibles. A continuación, se describirán algunos trabajos realizados en nuestro país.

#### MICROBIOTA Y DIABETES MELLITUS

En un estudio dirigido por investigadores del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD), en Sonora, se encontraron diferencias entre sujetos (7-18 años) sanos y con diabetes mellitus tipo 1 (con predisposición genética). En los individuos sin diabetes se encontró una mayor abundancia del género *Prevotella*, similar a lo reportado en amerindios de Venezuela y en residentes rurales de Malawi, pero diferente a lo observado en niños de Estados Unidos; por otra parte, en los enfermos predominaba el género *Bacteroides* y una estructura microbiana más inestable. Sin embargo, no fue posible determinar si estas variaciones son la causa de la enfermedad. (Mejía-León y cols., 2014).

#### MICROBIOTA Y OBESIDAD

En el tema de la obesidad, investigadores del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) y de la UNAM (Facultad de Química), en colaboración con otras instituciones, estudiaron la composición de la microbiota en sujetos con peso normal y con obesidad, entre los 6 y 12 años. Sus resultados

muestran diferencias en la abundancia de *Bacteroides spp* en los grupos estudiados; mientras que la especie *B. eggerthii* fue hallada en todos los participantes con obesidad, en los niños con peso normal se presentó en el 30 % de su muestra (López-Contreras y cols., 2017). En otro estudio, científicos del CINVESTAV-IPN, del Instituto Nacional de Perinatología y de la UNAM, investigaron el microbioma de niños entre los 9 y 11 años. Al igual que en el trabajo anterior, lo que encontraron fue una comunidad de microorganismos similar entre los grupos (con y sin obesidad), pero con variaciones en el género *Bacteroides*; en particular, en niños no obesos se encontró una abundancia de *B. ovatus* y *B. xylanisolvens*. La diversidad de especies en este grupo se encuentra asociada a la conservación de un peso adecuado en humanos y ratones. Por otra parte, en los obesos se observaron cambios en la abundancia de arqueobacterias del género *Methanobrevibacter*, como *M. smithii*, relacionada con un mayor riesgo de sobrepeso en niños holandeses (Maya-Lucas y cols., 2019).

En este trabajo también se estudió la abundancia de vías metabólicas (comparando los genes secuenciados con bases de datos), y lo que se encontró fue una mayor representación de genes asociados a la glucólisis en sujetos con peso normal. La glucólisis consiste en la ruptura de la glucosa en dos moléculas de piruvato y en muchos microorganismos anaerobios es la única vía para obtener energía.

#### MICROBIOTA Y CÁNCER CERVICOUTERINO

Investigadores del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) en colaboración con otras instituciones evaluaron la diversidad de la microbiota cervical en diferentes etapas de cáncer cervicouterino. Sus resultados muestran una estructura microbiana diferente entre mujeres con cáncer y sin lesiones en el cuello del útero (independientemente de la presencia del virus del papiloma humano); en el primer grupo, la diversidad de microorganismos

fue mayor, así como la abundancia de *Fuseobacterium spp*, mientras que en mujeres sin lesiones predominaron especies del género *Lactobacillus*. La abundancia de *Lactobacillus spp* y otras bacterias favorece un ambiente ácido (pH 4) que inhibe la colonización y proliferación de microbios potencialmente patógenos, también segregan bacteriocinas y producen peróxido de hidrógeno que ayudan a prevenir infecciones (Audirac-Chalifour y cols., 2016).

## CONCLUSIONES

El estudio de la microbiota ha recibido considerable atención en los últimos años. Es un tópico en constante desarrollo e interdisciplinario, en el que convergen disciplinas como microbiología, bioquímica, genética, bioinformática y nutrición. Con el progreso tecnológico en el análisis masivo del ADN y otras biomoléculas (proteínas, ARN), es posible la identificación de muchos microorganismos no cultivables, así como el estudio de su metabolismo y su interacción con el nuestro. México no ha estado ajeno a estos avances y en distintas instituciones se llevan a cabo investigaciones para conocer el papel de la microbiota en la salud. En algunos trabajos ya publicados, se han encontrado diferencias en la composición microbiana en sujetos sanos y enfermos, aunque en nuevas investigaciones deberá profundizarse en la caracterización de perfiles o taxones específicos y su función en el bienestar de las personas, identificando los beneficios que aportan o el efecto dañino que ejercen.

Por otra parte, el trabajo con las tecnologías “ómicas” (genómica, proteómica, metabolómica) es indispensable, pero no se debe olvidar el desarrollo de nuevos métodos de cultivo, los cuales pueden complementar nuestro conocimiento de la microbiota y su aprovechamiento en el avance de alimentos funcionales con probióticos. Finalmente, debe hacerse una reflexión sobre el alcance y la aplicación de estas investigaciones y la manera de hacerlas llegar a la sociedad.

Andreas NJ, Kampmann B y Le-Doare KM (2015). Human breast milk: a review on its composition and bioactivity. *Early Human Development* 91(11):629-635.

Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, Téllez-Sosa J, Martínez-Barnetche J, Cortina-Ceballos B, López-Estrada G, *et al* (2016). Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: a pilot study. *Plos One* 11(4):1-24.

Belkaid Y y Harrison OJ (2017). Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity* 46(4):562-576.

Greenhalgh K, Meyer KM, Aagaard KM y Wilmes P (2016). The human gut microbiome in health: establishment and resilience of microbiota over a lifetime. *Environmental Microbiology* 18(7):2103-2116.

Hooper LV y Gordon JI (2001). Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 292(5519):1115-1118.

Jeurink PV, van Berghenhenegouwen J, Jiménez E, Knippels LMJ, Fernández L, Garssen J, Knol J, Rodríguez JM y Martín R (2013). Human milk: a source of more life than we imagine. *Beneficial Microbes* 4(1):17-30.

Kamada N, Chen GY, Inohara N y Núñez G (2013). Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nature Immunology* 14(7):685-690.

López-Contreras BE, Morán-Ramos S, Villarruel-Vázquez R, Macías-Kauffer L, Villamil-Ramírez H, León-Mimila P, Vega-Badillo J, *et al* (2018). Composition of gut microbiota in obese and normal weight Mexican school-age children and its association with metabolic traits. *Pediatric Obesity* 13(6):381-388.

Manasa Jandhyala S, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M y Nageshwar Reddy D (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal Gastroenterology* 21(29):8787-8803.

Maya-Lucas O, Murugesan S, Nirmalkar K, Alcaraz LD, Hoyo-Vadillo C, Pizano-Zárate ML, García-Mena J (2019). *The gut microbiome of Mexican children affected by obesity* 55:11-23.

Mejía-León ME, Petrosino JF, Ajami NJ, Domínguez-Bello MG, Calderón de la Barca AM (2014). Fecal microbiota imbalance in Mexican children with type 1 diabetes. *Scientific Reports* 4(3814):1-5.

Moeller AH, Li Y, Mpoudi-Ngole E, Ahuka-Mundeye S, Lonsdorf EV, Pusey AE, Peeters M, Hahn BH y Ochman H (2014). Rapid changes in the gut microbiome during human evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111(46):16431-16435.

Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z y Dominguez-Bello MG (2015). The infant microbiome development: mom matters. *Trends in Molecular Medicine* 21(2):109-117.

Prescott LM, Harley JP y Klein DA (2004). *Microbiología*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana (pp. 1-12).

Savage DC (2001). Microbial biota of the human intestine: a tribute to some pioneering scientists. *Current Issues in Intestinal Microbiology* 2(1):1-15.

Zechner EL (2017). Inflammatory disease caused by intestinal pathobionts. *Current Opinion in Microbiology* 35:64-69.

**Antonio T. Araujo Soto**  
tonosp@live.com