



# 1. Diversidad del microbioma humano

## 1.1. Definiciones básicas

**Ana Agustí Feliu**

Marzo 2022

# Contenido

Introducción.....	1
¿Qué es la microbiota intestinal? .....	2
¿Cómo se descubrió?.....	3
Composición .....	4
Principales funciones .....	5
Donde esta la microbiota .....	6
Mirobiota epitelial.....	6
Microbiota vaginal.....	6
Microbiota oral.....	6
Microbiota leche materna.....	6
Microbiota ocular .....	7

# Introducción

La microbiota es el conjunto de microorganismos vivos que habita en nuestro intestino. Cuando se habla de microbiota, en general, nos referimos a la microbiota intestinal. Sin embargo, de forma habitual, también se encuentran diferentes microorganismos vivos en otras partes del cuerpo humano como son la piel, la vagina, la cavidad oral, los ojos, así como en fluidos corporales como la leche materna y por supuesto en las heces.

En este curso acerca de la MICROBIOTA nos vamos a centrar fundamentalmente en la microbiota intestinal. Estudiaremos cómo se conforma, cuál es su rol en el cuerpo humano, por qué es tan importante, su composición, cuáles son sus principales funciones, en qué sistemas de nuestro organismo tiene un papel especialmente relevante, cómo se puede alterar y cómo se puede modular. Hablaremos también del eje intestino-cerebro, de su papel en distintas enfermedades incluyendo enfermedades metabólicas o mentales y finalmente hablaremos de la microbiota como diana terapéutica y, como no, de los probióticos.



# ¿Qué es la microbiota?

La microbiota, también conocida como flora intestinal, es el conjunto de microorganismos vivos que habita en nuestro tracto gastrointestinal y que forma un ecosistema extremadamente complejo. La microbiota es esencial para la vida de los organismos superiores hasta el punto de que esta no sería posible en su ausencia.

Se estima que aproximadamente entre 1,5 y 2 Kg de nuestro peso corporal son bacterias. Todas ellas tienen funciones diferentes. Hoy sabemos que sus funciones van más allá de ayudarnos meramente a hacer la digestión.

¿Quiénes conforman la microbiota intestinal? Fundamentalmente bacterias anaerobias (que viven en ausencia de oxígeno) aunque también se encuentran virus, arqueas, protozoos, helmintos, levaduras y hongos. Se trata de un ecosistema muy complejo. En particular, la microbiota intestinal humana comprende más de 1.000 especies de bacterias y más de 7.000 cepas diferentes.

El genoma (secuencia total de material genético de un organismo) colectivo de la microbiota se denomina microbioma y supera en tamaño al genoma humano. Por esta razón se considera que la microbiota actúa como un “órgano virtual” y que participa en el funcionamiento fisiológico del hospedador.

Los microorganismos intestinales desempeñan un papel relevante en la fisiología humana a través de diferentes mecanismos de acción incluyendo su contribución al metabolismo de nutrientes, por ejemplo, en la síntesis de las vitaminas K y las del grupo B, en la digestión de oligosacáridos y polisacáridos así como en el metabolismo de xenobióticos, como por ejemplo, la metabolización de fármacos de forma directa a través de las propias enzimas bacterianas o la producción de metabolitos bacterianos, y de forma indirecta por modificación (inducción o inhibición) de los genes que codifican enzimas humanas hepáticas e intestinales.



# ¿Cómo se descubrió el papel de la microbiota?

En 1880 Theodor Escherich realizó diferentes estudios acerca de la microbiota y su papel en la fisiología de la digestión. Por otro lado, en 1892 Albert Döderlein descubrió los lactobacilos vaginales y su papel en la protección frente a infecciones.

En 1885 Louis Pasteur desarrollo el concepto de los germ-free o animales libres de gérmenes, aunque pensó que sería imposible generar un animal de estas características y que además sobreviviera. Unos 10 años después Nuttal y Thierfelder consiguieron el primer animal germ-free.

Los ratones libres de gérmenes permiten estudiar el papel particular de distintas bacterias generando animales gnotobioticos (animales con una flora conocida) ya que, en estos estudios a menudo se emplea una sola bacteria para colonizar el intestino por lo que se sabe qué bacteria esta presente en todo momento. Sin embargo, los ratones germ-free muestran distintas alteraciones por ejemplo en el peso de algunos órganos, alteraciones en el metabolismo basal y la circulación sanguínea (entre otras).

Actualmente, hemos conseguido avanzar mucho en el conocimiento de la microbiota gracias a nuevas técnicas de secuenciación y herramientas bioinformáticas. Las técnicas de secuenciación masiva nos han permitido identificar las bacterias presentes en muestras. Concretamente, la secuenciación del gen 16S ARN ribosómico (ARNr) es una de las técnicas más empleadas para la identificación de bacterias debido a:

- Se encuentra altamente conservada en todas las bacterias y arqueas.
- Su estructura y función se mantiene a lo largo de la evolución.
- Los ARNr poseen suficiente variabilidad para diferenciar organismos alejados, aunque también los más próximos, y es posible diferenciar especies o cepas. Es decir, tienen regiones comunes a todas las bacterias y una región hipervariable característica de cada cepa, lo que permite la identificación de estas.

Esta metodología ha tenido un alto impacto para la reconstrucción de filogenias. Además, ha permitido averiguar que la diversidad bacteriana del intestino grueso es unas 20 veces mayor que la que se había detectado anteriormente con métodos

fenotípicos. También ha permitido descubrir nuevas especies hasta la fecha no conocidas.

## Composición

Alrededor de 100 trillones de microorganismos componen nuestra microbiota. Es aproximadamente una 10 veces más que el número de células que tenemos en nuestro organismo. Tenemos más de 1000 especies diferentes y más de 7000 cepas diferentes. Algunas especies están presentes de forma estable y otras son transeúntes. Normalmente existe un equilibrio entre los microorganismos que componen la microbiota y el hospedador, de forma que existe una relación de simbiosis mutualista en la que ambas partes salen beneficiadas. Sin embargo, este equilibrio puede alterarse bajo determinadas circunstancias.

Unos 2 Kg de nuestro peso corporal se debe a nuestra microbiota. De estos 2 kg, un tercio de las bacterias es común a la mayoría de las personas, mientras que dos tercios son específicos de cada individuo. Por esta razón se dice que la microbiota podría ser una especie de “huella dactilar”, es decir que podrían identificarnos por nuestra microbiota.

Cada persona, por tanto, tiene una comunidad microbiana concreta que depende esencialmente de su genotipo, de la colonización postnatal y de la alimentación que recibió durante los 2 primeros años de vida.

La microbiota intestinal está compuesta por varias especies de microorganismos, como bacterias, levaduras, arqueas, hongos, levaduras, helmintos, protozoos y virus. Desde el punto de vista taxonómico, las bacterias se clasifican por filos, clases, órdenes, familias, géneros y especies. En nuestra microbiota sólo están representados unos pocos filos, con más de 160 especies. Los filos microbianos intestinales dominantes son Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia. De todos estos, hay dos filos Firmicutes y Bacteroidetes que representan el 90% de la microbiota intestinal. El filo Firmicutes está compuesto por más de 200 géneros diferentes, como *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* y *Ruminococcus*. Los géneros de *Clostridium* representan el 95% del filo *Firmicutes*. Las Bacteroidetes están formados por géneros predominantes como *Bacteroides* y *Prevotella*. El filo Actinobacteria es proporcionalmente menos abundante y está representado principalmente por el género *Bifidobacterium*.

# Principales funciones

Las principales funciones de la microbiota intestinal son las siguientes:

1. Función nutritiva y metabólica: las bacterias intestinales son reguladores clave de la digestión a lo largo del tracto gastrointestinal. Podríamos destacar dos funciones dentro de este apartado:
  - a) Fermentación de los hidratos de carbono de la dieta no digeribles (poli y oligosacáridos) y del moco endógeno: los mecanismos microbianos desempeñan un papel importante ya que permiten la degradación de algunos componentes de la dieta, así como su transformación en sustancias absorbibles útiles para el hospedador. Los polisacáridos son degradados en el intestino grueso por la microbiota generando  $H_2O_2$ ,  $CO_2$  y ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el ácido acético, ácido propiónico y butírico que inhiben el crecimiento de organismos patógenos y son una fuente de energía fundamental para los enterocitos.
  - b) Aporte de nutrientes esenciales (vitaminas y aminoácidos): mediante enzimas y otros recursos que no están presentes en el genoma humano las bacterias permiten la extracción, síntesis y absorción de muchos nutrientes y metabolitos incluyendo ácidos biliares, lípidos, aminoácidos, AGCC, así como la producción de ciertas vitaminas como la K, ácido fólico, biotina B12 o ácido pantoténico a partir de urea y amoníaco.
2. Función inmunitaria: La microbiota intestinal tienen una función inmunitaria crucial contra la colonización de bacterias patógenas inhibiendo su crecimiento, consumiendo los nutrientes disponibles y/o produciendo bacteriocinas. La microbiota intestinal también previene la invasión manteniendo la integridad de la barrera intestinal. Los microorganismos impiden la colonización patógena mediante diferentes procesos de competencia: metabolismo de nutrientes, modificación del pH, secreción de péptidos antimicrobianos y efectos en las vías de señalización celular. Además, las bacterias presentan en su superficie polisacáridos y proteínas que actúan como antígenos estimulando la inmunidad innata y la adquirida. Esta exposición continua permite que el

sistema inmunitario maduro ya que ejerce un efecto de “entrenamiento”.

## Dónde está la microbiota

La microbiota la encontramos en mucosas y piel. Cada zona tendrá una microbiota específica que se adapta a las condiciones donde se encuentra.

1. Microbiota de la piel: es la capa más externa y tiene una gran superficie por lo que es fácilmente colonizable. Sin embargo, es seca y libera ácido láctico que es antiséptico, tiene pocos nutrientes y está expuesta al sol por lo que no es un ambiente óptimo para el crecimiento de microorganismos. El 95% de la microbiota de la piel son bacterias. Se encuentra sobretodo el filo Actinobacteria (60% del total) fundamentalmente corinebacterias y propionibacterias y el filo Firmicutes (25%) representado básicamente por *Staphylococcus epidermidis*. También hay hongos, especialmente del género *Malassezia* que son beneficiosos, pero cuya proliferación excesiva es el origen de la caspa y ácaros que viven en los folículos pilosos
2. Microbiota vaginal: predominan fundamentalmente los lactobacilos que producen ácido láctico, lo que hace que el pH vaginal sea 4-4,5. También producen agua oxigenada que eliminan a los microorganismos de origen intestinal y controlan la densidad de potenciales patógenos. En mucho menor porcentaje se pueden encontrar las especies *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* y/o *L. iners*. La microbiota vaginal se va modificando de acuerdo con la edad y el ciclo menstrual.
3. Microbiota oral: en la boca se encuentran una gran cantidad de bacterias, protozoos, levaduras, virus y hongos. Algunas de estas bacterias pueden ser dañinas como los estreptococos ya que pueden generar caries, otras gingivitis o periodontitis. Fundamentalmente encontramos bacterias de los filos Firmicutes, Bacillus, Proteobacteria y Actinomycetes.
4. Microbiota leche materna: el microbioma de la leche está dominado por *Staphylococcaceae* y *Streptococcaceae*, con cantidades menores de *Lactobacillaceae*, *Corynebacteriaceae* y otros organismos. Esta estructura es similar a la composición del microbioma de la piel, y la leche humana es el origen de las cantidades relativamente grandes de estas bacterias que habitan en el intestino neonatal en el primer mes de vida. Sin embargo, la

lactancia materna mantenida en el tiempo reduce la prevalencia de estas bacterias (a favor de Bifidobacterias y Bacteroides), por lo que la importancia de la microbiota de la leche en el desarrollo del lactante más allá de las primeras semanas de vida es difícil de comprender.

5. **Microbiota ocular:** los ojos también presentan microbiota. Se encuentra en la conjuntiva (el tejido que recubre la parte blanca del ojo) y la córnea. La flora que se encuentra en el párpado y en las pestañas se considera parte de la flora del microbioma de la piel. Comparado con otros microbiomas orgánicos, el microbioma de la superficie ocular tiene una escasa población. El núcleo del microbioma de la superficie ocular en la mayoría de las personas tiene apenas cuatro especies: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Propionibacterium* y *Corynebacterium*. Para mantener el equilibrio, la superficie ocular cuenta con una serie de mecanismos que disminuyen la carga bacteriana, entre ellos la lisozima, las mucinas y el parpadeo. Esta población bacteriana es probablemente muy pequeña porque las lágrimas son, en parte, antimicrobianas. Las enzimas de las lágrimas descomponen las paredes de las células bacterianas e impiden su reproducción.

## Bibliografía

1. Gopalakrishna KP, Hand TW. Influence of Maternal Milk on the Neonatal Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020 Mar 20;12(3):823. doi: 10.3390/nu12030823. PMID: 32244880; PMCID: PMC7146310.
2. Agustí A, García-Pardo MP, López-Almela I, Campillo I, Maes M, Romaní-Pérez M, Sanz Y. Interplay Between the Gut-Brain Axis, Obesity and Cognitive Function. *Front Neurosci*. 2018 Mar 16;12:155. doi: 10.3389/fnins.2018.00155. PMID: 29615850; PMCID: PMC5864897.
3. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggianno GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019 Jan 10;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014. PMID: 30634578; PMCID: PMC6351938.