



Repercusión de la nutrición en la promoción de la salud

Simbiosis en el tracto gastrointestinal humano

Symbiosis in the human gastrointestinal tract

Francisco Guarner

Fisiología y Fisiopatología Digestiva. Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR). Barcelona

Resumen

El cuerpo humano es un planeta poblado por miríadas de microorganismos en toda su superficie y en las cavidades conectadas con el exterior. La investigación experimental y clínica está demostrando que los colonizadores microbianos constituyen parte *funcional y no prescindible* del organismo humano. El ecosistema microbiano que se aloja en el tracto gastrointestinal aporta un "metagenoma": genes y funciones adicionales a los recursos genéticos de la especie, que participan en múltiples procesos fisiológicos (desarrollo somático, nutrición, inmunidad, etc.). El intestino humano alberga estructuras linfoides especializadas en la inducción y regulación de la inmunidad adaptativa. Asimismo, la interacción de la microbiota intestinal con el sistema inmunitario de la mucosa digestiva juega un papel clave para la homeostasis del individuo con el mundo exterior. Algunas enfermedades inflamatorias crónicas no transmisibles de la sociedad desarrollada se asocian a disbiosis: pérdida de riqueza de especies en la microbiota intestinal y desviación del entorno microbiano ancestral. Generar y mantener diversidad en la microbiota intestinal es un nuevo objetivo clínico para la promoción de salud y prevención de enfermedades.

Palabras clave:

Disbiosis.
Microbioma.
Microbiota.
Probióticos.
Prebióticos.

Abstract

The human body is a planet populated by myriads of microorganisms all over its surface and in cavities connected to the outside. Experimental and clinical research is showing that microbial colonizers are a functional and essential part of the human organism. The microbial ecosystem, which is housed in the gastrointestinal tract, provides a "metagenome": genes and additional functions to the genetic resources of the species, which are involved in multiple physiological processes (somatic development, nutrition, immunity, etc.). The human intestine houses lymphoid structures specialized in the induction and regulation of adaptive immunity, and the interaction of the intestinal microbiota with the immune system of the digestive mucosa plays a key role for the individual's homeostasis with the outside world. Some chronic non-communicable inflammatory diseases in developed society are associated with dysbiosis: loss of species richness in the gut microbiota and deviation from the ancestral microbial environment. Generating and maintaining diversity in the gut microbiota is a new clinical goal for health promotion and disease prevention.

Keywords:

Dysbiosis.
Microbiome.
Microbiota. Probiotics.
Prebiotics.

Guarner F. Simbiosis en el tracto gastrointestinal humano. Nutr Hosp 2020;37(N.º Extra 2):34-37

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03354>

Correspondencia:

Francisco Guarner. Fisiología y Fisiopatología Digestiva.
Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Passeig Vall
d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
e-mail: fguarner@telefonica.net

INTRODUCCIÓN

El papel de la microbiota intestinal en la salud y la enfermedad del ser humano ha entrado en la vanguardia de la medicina del siglo XXI (1). La colonización microbiana del tracto digestivo fue demostrada hace casi 300 años mediante observaciones de microscopía óptica, pero atrajo poca atención científica durante los siglos XIX y XX. La identidad y funcionalidad de los colonizadores permaneció sin explorar debido a las dificultades para cultivar una gran mayoría de las especies microbianas. Pero hoy se sabe que nuestros huéspedes microbianos no son simples espectadores inocuos o invasores potenciales.

Durante mucho tiempo, el interés en el mundo microbiano asociado a los seres humanos se centró principalmente en su potencial patogénico. Louis Pasteur es recordado por sus notables avances en la demostración de la teoría de los gérmenes como causa de enfermedad. Su trabajo confirmó que muchas enfermedades son el resultado de una infección por un agente microbiano específico. Pasteur desarrolló con éxito estrategias, como las vacunas o las técnicas de "pasteurización", para prevenir y combatir infecciones. Sin embargo, en 1885, el mismo Pasteur publicó una carta enfatizando la necesidad de desarrollar modelos animales libres de gérmenes para investigar el papel fisiológico de los microbios comensales no patógenos, a los que denominaba "microbios comunes" (2). Expresó su opinión de que, en condiciones de asepsia absoluta, los animales no serían capaces de sobrevivir, ya que consideraba que los "microbios comunes" participan en múltiples procesos fisiológicos. También propuso el uso de microorganismos en los alimentos con el fin de mejorar las funciones digestivas, un concepto similar a lo que hoy llamamos probióticos.

Bernard S. Wostmann, del Laboratorio Lobund de la Universidad de Notre Dame, citó las palabras de Pasteur un siglo después (3). Los investigadores en Lobund y otras instituciones científicas desarrollaron instalaciones y tecnologías para criar animales en condiciones libres de gérmenes. Wostmann y sus colegas concluyeron que, contrariamente a la presunción de Pasteur, la vida animal es posible en ausencia de colonización microbiana. Sin embargo, un desafío importante para lograr la supervivencia en el estado libre de gérmenes fue desarrollar dietas adecuadas para cumplir con los requisitos nutricionales extraordinarios de los llamados animales axénicos (libres de organismos "contaminantes"). En comparación con los controles colonizados, los axénicos necesitan comer grandes cantidades de alimentos que contengan una rica diversidad de nutrientes, y aun así no logran un crecimiento y desarrollo corporal adecuados. El peso de los órganos (corazón, pulmón e hígado), el gasto cardíaco, el grosor de la pared intestinal, la motilidad gastrointestinal, los niveles séricos de gammaglobulina y los ganglios linfáticos, entre otras características, están todos reducidos o atróficos (3). La reconstitución de animales axénicos con microbiota fecal restaura la mayoría de estas deficiencias, lo que sugiere que los microbios intestinales proporcionan tareas importantes y específicas para la homeostasis del hospedador. La colonización microbiana puede no ser esencial para la vida, pero es fundamental para la nutri-

ción, el crecimiento corporal, la inducción y la regulación de la inmunidad, la homeostasis endocrina, la maduración del sistema nervioso central y el comportamiento.

El conocimiento adquirido a partir de modelos animales libres de gérmenes se está traduciendo actualmente a la fisiología y la medicina humanas (4). El tracto gastrointestinal humano es nicho ecológico de una serie de comunidades microbianas que han evolucionado con el ser humano y los estudios por resonancia magnética indican que el intestino grueso de una persona adulta sana alberga casi un litro de biomasa microbiana (5). El anfitrión humano proporciona hábitat y nutrición que permite la sostenibilidad del ecosistema microbiano y, a cambio, obtiene beneficios de sus *simbiontes* microbianos, sus socios en la simbiosis.

COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA

El término microbiota se refiere a la colección de comunidades microbianas que colonizan un nicho ecológico particular y el microbioma es el genoma colectivo de los simbiontes microbianos.

Solo de siete a nueve de las 55 divisiones del dominio Bacteria se han detectado en muestras del intestino humano, ya sea en heces o en biopsias de la mucosa intestinal (6). Alrededor del 90 % de todos los miembros de la microbiota intestinal humana pertenecen a dos divisiones: Bacteroidetes y Firmicutes. Proteobacterias, Actinobacterias, Fusobacterias y Verrucomicrobia completan el 10 % restante junto con pocas especies del dominio Arquea (principalmente *Methanobrevibacter smithii*) (7,8).

También es posible estudiar todo el material genético de las muestras por un procedimiento conocido como "secuenciación *shotgun*". La información resultante consiste en un inventario de todos los genes presentes en la comunidad microbiana, desde el cual se pueden inferir redes funcionales y metabólicas. La secuenciación del genoma completo proporciona datos sobre los miembros no bacterianos en la comunidad (virus, levaduras y protistas). Se han identificado hasta diez millones de genes microbianos no redundantes en muestras del intestino humano (9).

Hay diferencias en cuanto a la composición microbiana entre las muestras de heces y las biopsias de mucosa intestinal en un mismo individuo, y también entre los distintos tramos del tubo digestivo (10). A nivel de cepa, cada individuo alberga un patrón distintivo de comunidades microbianas y alberga cepas únicas que no se encuentran en otros individuos, pero las diferencias entre distintos sujetos son mucho mayores que las variaciones intraindividuales (6). Los estudios longitudinales demuestran que factores tales como la dieta, la ingesta de fármacos, los viajes o el tiempo de tránsito colónico generan variabilidad en la composición microbiana de las muestras fecales de un mismo individuo (4,6,11). Las fluctuaciones intraindividuales en la composición de la microbiota pueden ser notables, pero el ecosistema microbiano tiende a volver a su patrón típico. La resiliencia es una característica importante de un ecosistema microbiano intestinal sano y consiste en la capacidad de volver al estado previo a la

perturbación, por ejemplo, después de un episodio de diarrea aguda o después de un tratamiento con antibióticos.

La diversidad de especies en la microbiota intestinal cambia con la edad, aumentando desde la infancia hasta la edad adulta y disminuyendo durante la vejez. Existen notables diferencias en la composición y diversidad de especies en la microbiota intestinal de la sociedad industrializada en comparación con las comunidades indígenas de África o Suramérica (12).

ESTRUCTURA

Aunque a nivel de cepa cada individuo alberga una composición distintiva, la estructura global conforma unos patrones o modelos ecológicos que se repiten en distintos individuos y se definieron como enterotipos. Se han identificado tres enterotipos según la similitud en la composición a nivel de género. La agrupación de distintos individuos en un mismo enterotipo no se correlaciona con edad, género, nacionalidad o índice de masa corporal, sino por la abundancia del género dominante, que es *Bacteroides* en el enterotipo 1, *Prevotella* en el enterotipo 2 y *Ruminococcus* en el enterotipo 3 (13).

El concepto de enterotipo sugiere que el ecosistema microbiano en el intestino humano conforma estados internos de simbiosis entre los distintos miembros de la comunidad microbiana, probablemente determinados por las propias redes metabólicas o sociales en las que se integran, más que por las características genéticas o fenotípicas del individuo hospedador. La estructura fundamental de la microbiota intestinal humana está determinada principalmente por las interacciones entre los miembros de la comunidad. Esta estructura explica la estabilidad y la resistencia de un ecosistema que está sujeto a fluctuaciones (alimentos, medicamentos, enfermedades, etc.) pero es capaz de recuperar el equilibrio después de la perturbación.

FUNCIONES

Las funciones primarias de la microbiota intestinal se distribuyen en tres categorías, es decir, funciones metabólicas, defensivas y tróficas (14).

Las funciones *metabólicas* consisten en la fermentación de sustratos dietéticos no digeribles para recuperar energía y nutrientes. La digestión de alimentos vegetales no procesados, incluidos verduras, hortalizas, frutas, frutos secos, cereales integrales, etc., se lleva a cabo principalmente por recursos enzimáticos propios de la microbiota intestinal. La diversidad genética entre la comunidad microbiana proporciona una variedad de enzimas y vías bioquímicas que se suman a los propios recursos constitutivos del anfitrión.

Las funciones *defensivas* consisten en el efecto de barrera de los miembros residentes que impiden la invasión de patógenos externos y el crecimiento excesivo de residentes oportunistas (levaduras o bacterias con potencial patógeno, como *Candida*, *Clostridiodes difficile* y otros).

La microbiota intestinal proporciona una variedad de efectos *tróficos* tanto en el tracto gastrointestinal (proliferación y diferenciación de células epiteliales, actividad motora intestinal, vías neuroendocrinas de origen intestinal) como en tejidos y órganos distantes (inducción y regulación homeostática del sistema inmunitario, maduración de órganos distantes, incluido el sistema nervioso central) (15).

Una función trófica importante de la microbiota es la inducción y regulación de la inmunidad adaptativa. Al menos el 80 % de la producción de anticuerpos en humano adulto tiene lugar localmente en la mucosa intestinal (16). El sistema inmunitario de la mucosa digestiva ha evolucionado para proporcionar defensa contra los patógenos pero tolerancia a los antígenos de la dieta y de los microbios comensales no patógenos. La clara discriminación entre patógenos y antígenos inofensivos es fundamental para la salud, ya que las reacciones inmunoinflamatorias contra estructuras extrañas pueden dañar los tejidos del anfitrión (17).

DISBIOSIS

La disbiosis es una alteración de la composición y funciones de la microbiota a consecuencia de factores ambientales que perturban el ecosistema microbiano en un grado que excede sus capacidades de resistencia y resiliencia (18). Se piensa que la disbiosis desempeña un papel importante en el origen de las enfermedades inflamatorias crónicas no transmisibles, o al menos en la perpetuación a cronicidad de algunas de estas afecciones. Patologías como la diarrea recurrente por *C. difficile*, las enfermedades inflamatorias del intestino, algunos trastornos funcionales del intestino, el cáncer colorrectal, la diabetes de tipo 2, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y otras se han relacionado con cambios en la composición de la microbiota intestinal (19,20).

La consistencia entre los estudios aún es deficiente para algunos de estos ejemplos, posiblemente debido a la falta de una metodología completamente estandarizada. Además, tales asociaciones no indican necesariamente un papel causal de la microbiota en la patogénesis de la enfermedad, ya que podrían ser consecuencia de la enfermedad. Se necesitan estudios de seguimiento de cohortes y, en particular, estudios de intervención destinados a restaurar la composición normal de la microbiota intestinal para entender mejor la relevancia de los cambios disbióticos.

La pérdida de riqueza en el ecosistema microbiano intestinal parece ser una característica común de la microbiota intestinal poco saludable, tal y como se ha descrito en la mayoría de las enfermedades mencionadas. La baja diversidad se asocia a un desequilibrio entre las especies proinflamatorias y antiinflamatorias, lo que puede desencadenar inflamación intestinal y alterar la función de la barrera mucosa. Los individuos con baja riqueza microbiana se caracterizan por adiposidad, resistencia a la insulina, resistencia a la leptina, dislipemia y un fenotipo inflamatorio más pronunciado en comparación con los individuos con mayor riqueza (21). Desde un punto de vista funcional, la baja diversidad se asocia con una reducción en las bacterias productoras

de butirato, producción reducida de hidrógeno y metano con más producción de sulfhídrico (21).

La microbiota pobre en especies, por lo tanto, parece ser menos saludable en términos de fracaso para producir ácidos grasos de cadena corta para el organismo anfitrión. De esta manera, la disbiosis se ha descrito como la ruptura del equilibrio simbiótico entre la microbiota y el anfitrión. La falta de producción de butirato aumenta el flujo de oxígeno hacia la mucosa y perturba el microecosistema de una manera que favorece la supervivencia de las bacterias resistentes al oxígeno e impide la recuperación de anaerobios estrictos (22). Dichos cambios afectan críticamente la resiliencia del ecosistema y perpetúan el desequilibrio hacia la cronicidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Ananthkrishnan AN, Singal AG, Chang L. The gut microbiome and digestive health - A new frontier. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(2):215-7.
- Pasteur L. Observations relatives à la note précédente de M. Duclaux. *Comptes Rendus l'Académie des Sciences* 1885;100:68-9.
- Wostmann BS. The germfree animal in nutritional studies. *Annu Rev Nutr* 1981;1:257-79.
- Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, et al. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med* 2018;24(4):392-400.
- Bendezú RA, Mego M, Monclus E, et al. Colonic content: effect of diet, meals, and defecation. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29(2):e12930.
- Allaband C, McDonald D, Vázquez-Baeza Y, et al. Microbiome 101: studying, analyzing, and interpreting gut microbiome data for clinicians. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(2):218-30.
- Dethlefsen L, Eckburg PB, Bik EM, et al. Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends Ecol Evol* 2006;21(9):517-23.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308(5728):1635-8.
- Li J, Wang J, Jia H, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol* 2014;32(8):834-41.
- Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2016;14(1):20-32.
- Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(1):35-56.
- Sonnenburg JL, Sonnenburg ED. Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science* 2019;366(6464):eaaw9255.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473(7346):174-80.
- Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;361(9356):512-9.
- Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest* 2015;125(3):926-38.
- Brandtzaeg P. Function of mucosa-associated lymphoid tissue in antibody formation. *Immunol Invest* 2010;39(4-5):303-55.
- Guarner F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, et al. Mechanisms of disease: the hygiene hypothesis revisited. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3(5):275-84.
- Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2017;17(4):219-32.
- Duvallet C, Gibbons SM, Gurry T, et al. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun* 2017;8(1):1784.
- Wirbel J, Pyl PT, Kartal E, et al. Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer. *Nat Med* 2019;25(4):679-89.
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013;500(7464):541-6.
- Litvak Y, Byndloss MX, Bäumlér AJ. Colonocyte metabolism shapes the gut microbiota. *Science* 2018;362(6418):1-15.