

Bacterias a dieta

S. Vidal y S.T. Tapia-Paniagua

Investigadoras del Departamento de Microbiología de la Universidad de Málaga
vidal@uma.es stapia@uma.es

Los cambios en nuestro estilo de vida de los últimos tiempos, asociados a un mayor acceso a alimentos ricos en calorías, están contribuyendo de forma importante a la aparición de una “epidemia” de diferentes trastornos metabólicos en todo el mundo. La incidencia de algunos de ellos, como la diabetes o la obesidad, se han convertido en un problema social en países desarrollados, siendo la situación aún más dramática en aquellos que están todavía en vías de desarrollo, ya que no pueden hacer frente a los gastos económicos que suponen la prevención y el tratamiento de dichas enfermedades. Por tanto, en zonas donde estos trastornos ya son predominantes, así como en zonas donde están emergiendo con fuerza, es necesario identificar los factores de riesgo y establecer nuevas dianas terapéuticas.

Los diferentes trastornos metabólicos son el resultado de la suma de factores genéticos y ambientales. Se puede estimar que las mutaciones puntuales representan menos del 10% del fenotipo metabólico general. El bajo impacto de la genética en las metabolopatías es un indicativo de que la incidencia de la diabetes y de la obesidad en las últimas décadas está ligada a otras causas. En el caso concreto de la diabetes tipo II es importante tener en cuenta que alcanza una frecuencia del 4,5% en Europa, un 8-10% en EEUU, siendo su incidencia todavía más elevada en el sur de Asia. Estos números se han duplicado en los últimos 20 años sugiriendo que los cambios en nuestro genoma no son el único responsable de este aumento. Se han propuesto numerosas hipótesis para explicar esta tendencia. Entre ellas se encuentra la que sugiere la implicación de la microbiota intestinal del hospedador en estos trastornos metabólicos.

La microbiota intestinal se puede contemplar como un órgano microbiológico, que se compone de diferentes estirpes celulares con capacidad de comunicarse entre sí y con el hospedador. Está formada por una gran cantidad de especies microbianas que pueden llegar a alcanzar unos 100 billones de individuos, diferenciándose en 2000 especies distintas de las cuales el 90% son pertenecientes a los Filos Firmicutes y Bacteroidetes. Además de consumir, almacenar y redistribuir energía, estos organismos median fisiológicamente reacciones químicas importantes y puede mantenerse por sí mismas a través de mecanismos de división celular. A lo largo del tiempo, estas funciones metabólicas y genéticas han hecho que se produzca una co-evolución entre el organismo hospedador y su microbiota, dando lugar a una serie de cambios necesarios para la supervivencia del individuo cuyo control es, además, esencial para la homeostasis del ser humano. Se ha podido calcular que un 50-55% del genoma humano tiene una estrecha relación con la comunidad microbiana, generando una fuerte dependencia genética.

Hay que tener en cuenta que cada bacteria vive, en condiciones normales, en una ecología mutualista con el resto, por lo tanto, un exceso o falta de nutrientes puede cambiar tanto el número como la actividad de una bacteria dada, o producir un metabolito esencial o perjudicial para las bacterias “vecinas”. Un ejemplo bien conocido es la disponibilidad de oxígeno en la parte distal del intestino, debido a que ha sido consumido por los microorganismos presentes en la parte anterior del tracto gastrointestinal. Esto induce un profundo estado anaeróbico en el intestino distal, permitiendo por lo tanto sobrevivir a los anaerobios estrictos. Ya son conocidas algunas de las importantes funciones que la microbiota puede ejercer en el intestino, tales como la defensa contra patógenos e inmunidad, desarrollo de microvellosidades intestinales, fermentación de fibra dietética no digerible (como el almidón u otros oligosacáridos), biotransformación de los ácidos biliares conjugados, síntesis de algunas vitaminas (ej. B12 y K), etc. Pero cada vez son más frecuentes los trabajos científicos que relacionan la microbiota intestinal y su influencia en los distintos procesos metabólicos que suceden en el hospedador, tales como la extracción de energía de los alimentos, por lo que una microbiota determinada puede contribuir al desarrollo de la obesidad, la diabetes y enfermedades cardiovasculares. Otros desequilibrios metabólicos en los que se ha visto que está implicada la microbiota son la celiaquía o intolerancia al gluten, alergias o intolerancias alimentarias.

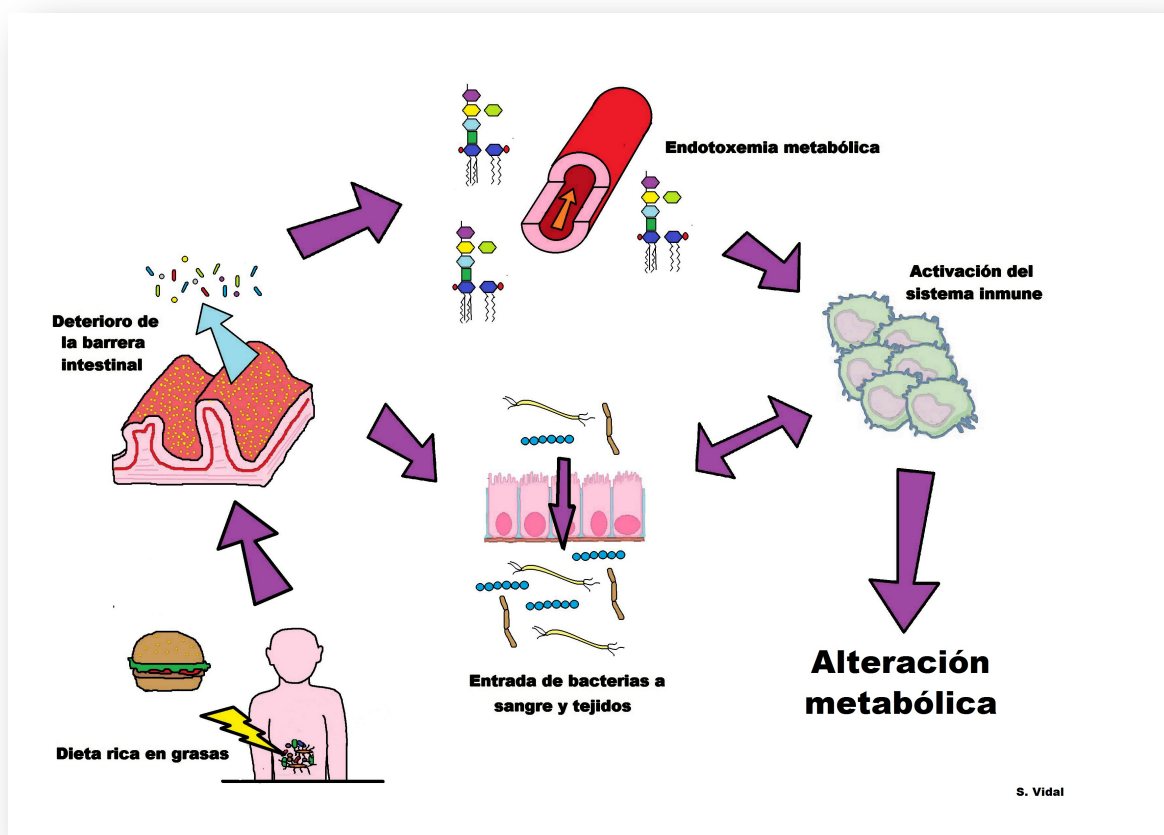
Para el estudio y comprensión de los efectos de la microbiota intestinal en la fisiología y metabolismo de los mamíferos han sido utilizados ratones gnotobióticos o libres de gérmenes. Estos ratones nacen sin microorganismos interstinales permitiendo la manipulación de la misma, y su intestino es colonizado con especies microbianas seleccionadas o comunidades enteras procedentes, incluso, del ser humano. De este modo se intenta examinar la transmisión de fenotipos fisiológicos y patológicos y probar cuál es el papel que tiene la microbiota en un fenotipo particular.

Con la intención de buscar evidencias del papel de la microbiota intestinal en la regulación de la homeostasis energética del hospedador, se llevaron a cabo los primeros experimentos con estos ratones para ver cómo se veían afectados por una dieta alta en calorías. Se comprobó que los ratones gnotobióticos desarrollaron un 40% menos de grasa corporal que los controles, mientras que éstos desarrollaban obesidad, intolerancia a la glucosa, y un patente cambio en la microbiota intestinal acompañado de una endotoxemia metabólica e hipersensibilidad a la insulina. Además, la inducción de la endotoxemia metabólica por inoculación de lipopolisacáridos o LPS de forma externa, los ratones control acumulan triacilglicéridos hepáticos, y desarrollan resistencia a la insulina, diabetes de tipo II y arteriosclerosis. Por otra parte, hay estudios que demuestran que, ratones alimentados con fibras prebióticas incrementan significativamente las concentraciones de *Bifidobacterium* spp. y presentan una mejor tolerancia a la glucosa, probablemente por una mejor secreción de insulina inducida por la misma, así como una disminución del fenómeno de endotoxemia.

Otros estudios similares se están llevando a cabo en organismos modelos como el cerdo, debido a que tienen tractos gastrointestinales y dietas parecidas a las de los seres humanos. En estos estudios se intenta manipular la microbiota intestinal con vistas a una mejora de la salud y una mejor prevención de las enfermedades. Los datos obtenidos hasta ahora indican que la microbiota podría convertirse en diana para el tratamiento de muchas enfermedades metabólicas añadiendo en la dieta probióticos, que producen sustancias antimicrobianas (bacteriocinas) y que compiten por el mismo nicho biológico que los patógenos, previniendo la replicación de microorganismos no deseables, o ingredientes alimentarios no digeribles (o prebióticos), que estimulan la expansión de microorganismos específicos que mejoran la regulación metabólica. En humanos, las investigaciones deben centrarse en las especies de la microbiota intestinal que mayor beneficio implican para la salud. Sin embargo, este trabajo no es fácil porque la relación de la microbiota con algunas de las enfermedades mencionadas no están del todo claras; también debido a que en una misma alteración pueden estar implicados multitud de factores y porque las condiciones experimentales son de muy difícil control, ya que el uso de antibióticos, la actividad física, la dieta, el contenido de endotoxinas en el alimento ingerido e incluso la frecuencia de comidas, puede afectar a la microbiota intestinal, al balance energético, y en última

instancia, al metabolismo del individuo. Por todo ello, es muy complicado conseguir una población homogénea sobre la que estudiar los efectos individuales de la microbiota. Además, los muestreos se basan en técnicas no invasivas por lo que las muestras más comunes, sobre todo en humanos, se llevan a cabo mediante el estudio de la microbiota fecal. Sin embargo, muchas de las funciones metabólicas se producen en el propio epitelio del intestino delgado. Es precisamente en este tejido dónde se deberían analizar marcadores biológicos microbianos presentes en estados saludables y en aquellos que sufren alguna alteración metabólica para, una vez identificados, estudiar por qué están presentes en uno u otro estado y a qué propiedades se debe esa situación con el fin de encontrar una aplicación médica futura.

Hoy en día nos enfrentamos a una nueva era en la que tendremos que entender el papel de un órgano que tiene más de 3 millones de genes: la microbiota intestinal. Es indudable que descifrar este metagenoma será la base de muchos de los nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento y la prevención de las enfermedades metabólicas y las correspondientes consecuencias cardiovasculares, identificando nuevas estrategias ecológicas basadas en el uso de prebióticos, probióticos o incluso a través del uso de antibióticos específicos. La identificación de los genes eucariotas regulados por la microbiota intestinal también debe ser un objetivo fundamental en el que centrarse para diseñar nuevas estrategias. Finalmente, la microbiota intestinal debe ser considerada como un gran conjunto de antígenos y algunos de ellos podrían servir como la base de las estrategias inmunoterapéuticas para prevenir o tratar estas enfermedades metabólicas.



S. Vidal

Figura 1: Representación esquemática de algunos de los procesos en los que está implicada la microbiota intestinal.

Bibliografía citada:

- 1. Fredrik Bäckhed. Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine *Science*, 307, 1915 (2005).
- 2. Giovanni Musso, Roberto Gambino, Maurizio Cassader. Obesity, Diabetes, and Gut Microbiota. *Diabetes Care*, 33:2277–2284 (2010).
- 3. Patrice D. Cani and Nathalie M. Delzenne. The Role of the Gut Microbiota in Energy Metabolism and Metabolic Disease. *Current Pharmaceutical Design*, 15, 1546-1558 (2009).
- 4. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 13;489(7415):242-9 (2012).