

Redescubriendo la microbiota

Enrique Santiago López-Loyo

La microbiota se define como el conjunto de microorganismos que reside en el cuerpo en individuos sanos, que a su vez pueden diferenciarse según su comportamiento en comensales, mutualistas y patógenos. Está en relación simbiótica mutualista con el hospedador, es decir, mantiene una interacción biológica, o asociación íntima de organismos de especies diferentes que se benefician mutuamente o no para alcanzar su evolución vital, ya que también se obtienen ventajas de ellos y estos microorganismos la obtienen del individuo. Su presencia favorece la digestión de los nutrientes, producen numerosas vitaminas y generan una barrera que puede impedir la colonización por otros microorganismos lesivos, proceso conocido como “antagonismo microbiano”.

La microbiota intestinal de los humanos es compleja pero estable en composición y función. Las conversiones metabólicas realizadas por los miembros de la microbiota producen compuestos tanto beneficiosos como peligrosos y tienen

un impacto sistemático en la salud humana. Estudios comparativos han demostrado que la microbiota de los pacientes que padecen diversas enfermedades se encuentra en un estado de disbiosis, que se caracteriza por una composición distinta. También se han observado diferencias de composición entre miembros de poblaciones sanas geográficamente distantes (1).

La metaómica se definen como aquellos estudios que tienen como objetivo identificar un panel de organismos microbianos, genes, variantes, vías o funciones metabólicas que caracterizan a la comunidad microbiana que puebla una muestra no cultivada. Es un enfoque de integración innovador que se basa en el análisis en profundidad de los microbiomas humanos, lo que ha impulsado un cambio de paradigma en la comprensión de la salud humana y la detección de enfermedades infecciosas. Consta de un conjunto de tecnologías que permiten comprender sistemas biológicos complejos y dinámicos en su totalidad a partir del análisis de cantidades masivas de datos. La consiguiente acumulación de datos metaómicos proporciona conocimientos sin precedentes sobre la diversidad filogenética y funcional de las comunidades microbianas. Las disciplinas ómicas comprenden la genómica, la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica, refiriéndose al genoma, transcriptoma, proteoma y metaboloma, respectivamente, de una especie, población de especies o comunidad de especies. Los enfoques de metaómica comparativa y funcional han hecho posible obtener una

ORCID: 0000-0002-345-5894

Editor en Jefe de la Gaceta Médica de Caracas. Individuo de Número Sillón XXXI de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela, Caracas 1012, Venezuela. E-mail: lopezloyoe@gmail.com

fotografía molecular de la función microbiana en un momento y lugar determinados. Con este fin, la metagenómica es un enfoque basado en el ADN, la metatranscriptómica estudia el ARN total transcrito, la metaproteómica se centra en los niveles de proteínas y la metabolómica describe los perfiles metabólicos. Estas herramientas en el caso de la metagenómica se desarrollan rápidamente y han generado borradores de secuencias genómicas de más de 1 000 microorganismos asociados a humanos, así como, de forma asombrosa 3,3 millones de genes microbianos derivados del tracto gastrointestinal de más de 100 adultos europeos. Esto ha llevado a describir al menos tres grupos de especies microbianas concurrentes, denominadas enterotipos, que caracterizan la microbiota intestinal en varios continentes. El metagenoma microbiano intestinal humano reveló además funciones únicas que se llevan a cabo en el entorno intestinal y proporcionó la base para mecanismos recientemente descubiertos de señalización, producción de vitaminas y metabolismo de glicanos, aminoácidos y xenobióticos. Ahora también la actividad y composición de la microbiota se ven afectadas por los antecedentes genéticos, la edad, la dieta y el estado de salud del huésped. A su vez, la composición y actividad de la microbiota influyen en el metabolismo del huésped y en el desarrollo de enfermedades. De esta manera, se caracterizan las diferencias en la composición y actividad de la microbiota, por ejemplo, las diferencias en la composición y actividad de la microbiota entre bebés alimentados con leche materna y con fórmula, niños sanos y desnutridos, ancianos con respecto a los jóvenes, humanos que son delgados u obesos y sanos o que padecen enfermedades inflamatorias del intestino (2).

En los últimos años se ha logrado un amplio conocimiento de un número importante de bacterias que no son cultivables y de la interacción entre los microorganismos que nos habitan y nuestra homeostasis. Por ello se considera que la microbiota es indispensable para el desarrollo de la inmunidad, la nutrición y el correcto crecimiento corporal. Las alteraciones en la microbiota podrían explicar, por lo menos en parte, algunas epidemias de la humanidad como el asma y la obesidad. La disbiosis se ha asociado a una serie de trastornos gastrointestinales

que incluyen el hígado graso no alcohólico, la enfermedad celíaca y el síndrome de intestino irritable, lo cual ha despertado el interés de la medicina moderna en ampliar las fronteras para optimizar el conocimiento cabal de este tema (3).

Ya establecido que la microbiota es un elemento fundamental en el proceso de homeostasis humana, se ha instaurado en muchos centros el trasplante de microbiota fecal, el cual es una alternativa terapéutica real para pacientes con enfermedad recurrente por *Clostridium difficile*. De igual forma se conocen resultados favorables en la colitis ulcerosa, entre otros trastornos de la vía digestiva (4).

En el caso de las enfermedades neurodegenerativas se ha considerado el papel de la microbiota intestinal como mediadores de enfermedades neurológicas, que pueden presentar objetivos futuros para la investigación terapéutica. La microbiota se comunica con el cerebro a través del eje intestino-cerebro y ha sido implicado en diversos trastornos neurológicos. Las alteraciones en el microbioma del intestino se han asociado con numerosas enfermedades neurológicas y de otro tipo, con evidencias basadas en que la restauración del intestino disbiótico mejora las condiciones de la enfermedad. Un método para restaurar un intestino disbiótico es mediante el trasplante de microbiota fecal, recolonizando el intestino “enfermo” con un microbioma normal.

Este ecosistema de microbioma incluye bacterias, hongos, levaduras y arqueas o microorganismos unicelulares de morfología procariota, sin núcleos, los cuales utilizan componentes alimentarios no digeribles y sustratos derivados del huésped, como moco, enzimas y células epiteliales y los convierten en diversos metabolitos. Las condiciones de vida en el tracto gastrointestinal son muy dinámicas, dada la diferencia en la dieta diaria, el rápido flujo de nutrientes especialmente en las partes superiores y el comportamiento del microbioma tiene diferencias en la digestión y absorción de los carbohidratos, las proteínas y las grasas (1).

Una de las causas más estudiadas de la disbiosis es el uso indiscriminado de antibióticos en las terapias convencionales, lo que conduce a una afección en la que la flora intestinal se altera y produce diversas enfermedades como trastornos metabólicos, obesidad, neoplasias hematológicas

y trastornos neurales o del comportamiento, que incluyen enfermedades neurovegetativas, ansiedad, depresión, agravamiento de condiciones de autismo, disparea de enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson y expresión de migraña. Todo ese amplio espectro de patologías ha potenciado el estudio y conocimiento de la microbiota como mediador biológico intrínseco, motivando una especie de redescubrimiento.

Se ha estudiado la patogénesis de la migraña y la participación del microbioma intestinal en conocimiento que sus metabolitos que influyen en el eje cerebral intestinal. Los ácidos grasos de cadena corta se degradan a acetato, butirato y propionato. El butirato bacteriano inhibe la histona desacetilasa y estimula la memoria y la plasticidad sináptica, pero también influye en la liberación de serotonina de las células enterocromafines intestinales. La implicación de la serotonina en la patogénesis de la migraña está bien documentada y sus bajos niveles pueden producir vasodilatación cerebral, lo que inicia la migraña; a este fenómeno se conoce como “migraña serotoninérgica”. Se ha estudiado las capacidades de producción de butirato entre las especies intestinales dominantes, las cuales pertenecen a la familia Firmicutes, como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Coprococcus spp.*, *Roseburia spp.*, *Lachnospiraceae spp.*, *Clostridial Clusters IV y XIVa* y *Eubacterium hallii*.

Por este modelo biológico bien estudiado se considera que las estrategias dietéticas pueden afectar el curso de las migrañas y son herramientas valiosas para mejorar su condición clínica. Los enfoques dietéticos incluyen el consumo de fibra, una dieta de bajo índice glucémico, vitamina D, probióticos y planes dietéticos para bajar de peso en caso de pacientes en condición de obesidad. También se utiliza el trasplante de microbiota intestinal para la restauración microbiana más eficaz y duradera. La restauración de la microflora intestinal puede conducir a la normalización de los mediadores inflamatorios y de la vía de la serotonina, lo que puede influir en la frecuencia e intensidad del dolor de la migraña (5).

De igual forma los tractos respiratorios superior e inferior presentan entornos y respuestas distintas que afectan la colonización microbiana y recientemente un estudio buscó identificar las

relaciones entre los taxones que los colonizan y su influencia con el desarrollo durante la infancia. Emplearon la secuenciación de ADN ribosomal para perfilar hisopos nasofaríngeos y aspirados traqueales recolectados de 183 sujetos entre 20 semanas y 18 años de edad en un Hospital de Filadelfia en el año 2020, de sujetos por lo demás sanos inscritos en un estudio que investigó reservorios potenciales de SARS-CoV-2. La evaluación reveló que la nasofaringe está colonizada por unos pocos taxones o grupos de microorganismos muy abundantes, mientras que los aspirados traqueales presentan un conjunto diverso de microbios. Los grupos de microbiomas del tracto respiratorio superior se correlacionan con grupos de microbiomas el tracto inferior y se estableció que los grupos identificados en el tracto superior se correlacionan con la edad del sujeto a lo largo del desarrollo infantil. Se sugirió una influencia mutua de un tercer sitio, como la orofaringe y también la influencia de características ambientales extrínsecas del huésped. La identificación de un patrón de desarrollo de la microbiota de las vías respiratorias superiores a lo largo de los primeros 18 años de vida sugiere que los patrones observados en la primera infancia pueden extenderse más allá de la ventana de la vida temprana. Estos ensayos ponen a las puertas de la investigación biomédica, posibles herramientas basadas en el control de los microbiomas de las vías respiratorias, para potenciar terapias biológicas futuras eficaces para combatir las patologías de esta localización que ocupan los primeros lugares entre las causas de morbilidad mundial (6).

Todos estos avances sugieren que la microbiosis se sitúa entre las primeras estrategias a desarrollar en la aplicación de terapias inducidas por los fenómenos intrínsecos fisiológicos basados en los principios de la homeostasis orgánica.

REFERENCIAS

1. Rajilić-Stojanović M. Function of the microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(1):5-16.
2. Ottman N, Smidt H, M. de Vos W, Belzer C. The function of our microbiota: Who is out there and what do they do? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2012;2:104.

EDITORIAL

3. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol Méx.* 2013;78(4):240-248.
4. García-García-de-Paredes A, Rodríguez-de-Santiago E, Lara Aguilera-Castro L, Ferre-Aracil C, López-Sanromán A. Trasplante de microbiota Fecal microbiota transplantation. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38(3):123-134.
5. Kappéter Á, Sipos D, Varga A, Vigvári S, Halda-Kiss B, Péterfi Z. Migraine as a Disease Associated with Dysbiosis and Possible Therapy with Fecal Microbiota Transplantation. *Microorganisms.* 2023;11:2083.
6. Hernández-Leyva AJ, Rosen AL, Tomera CP, Lin EE, Akaho EH, Blatz AM, et al. Developmental progression of the nasopharyngeal microbiome during childhood and association with the lower airway microbiome. *medRxiv.* 2023;09(18):23295747.

Rediscovering the microbiota

Enrique Santiago Lopez-Loyo

The microbiota can be defined as the microorganisms frequently found in various body parts in healthy individuals. It is in a mutualistic symbiotic relationship with the host; that is, it maintains a biological interaction or intimate association of organisms of different species that mutually benefit or not to achieve their vital evolution since advantages are also obtained from them, and these microorganisms obtain it from the individual. Their presence favors the digestion of nutrients; they produce numerous vitamins and generate a barrier that can prevent colonization by other harmful microorganisms, a process known as “microbial antagonism.”

The human gut microbiota is complex but stable in composition and function. Metabolic conversions carried out by members of the microbiota produce both beneficial and hazardous compounds and have a systematic impact on human health. Comparative studies have shown that the microbiota of patients suffering from various diseases is in a state of dysbiosis

characterized by a different composition. Compositional differences have also been observed between members of geographically distant healthy populations (1).

Metaomics is defined as the studies performed to identify a panel of microbial organisms, genes, variants, pathways, or metabolic functions characterizing the microbial community populating an uncultured sample. It is an innovative integration approach that is based on the in-depth analysis of human microbiomes, which has spurred a paradigm shift in understanding human health and detecting infectious diseases. It consists of a set of technologies that allow us to understand complex and dynamic biological systems in their entirety from the analysis of massive amounts of data. The accompanying accumulation of meta-omics data provides unprecedented insights into the phylogenetic and functional diversity of microbial communities. Omics disciplines comprise genomics, transcriptomics, proteomics as well as metabolomics, referring to the genome, transcriptome, proteome, and metabolome, respectively, of a species, population of species, or community of species. Comparative and functional metaomics approaches have made it possible to obtain a molecular snapshot of microbial function at a given time and place. To this end, metagenomics is a DNA-based approach, metatranscriptomics studies total transcribed RNA, metaproteomics focuses on

ORCID: 0000-0002-345-5894

Chief Editor of the Gaceta Médica de Caracas. Chair Number Individual XXXI of the National Academy of Medicine of Venezuela, Caracas 1012, Venezuela. E-mail: lopezloyoe@gmail.com.

protein levels, and metabolomics describes metabolic profiles. In the case of metagenomics, these tools are developing rapidly and have generated draft genomic sequences of more than 1 000 human-associated microorganisms, as well as an astonishing 3.3 million microbial genes derived from the intestinal tract of more than 100 European adults. This has led to describing at least three groups of concurrent microbial species, called enterotypes, that characterize the intestinal microbiota on several continents. The human intestinal microbial metagenome further revealed unique functions carried out in the intestinal environment. It provided the basis for newly discovered mechanisms for signaling, vitamin production, and glycans, amino-acid and xenobiotic metabolism. It is known also that the activity and composition of the microbiota are affected by the genetic background, age, diet, and health status of the host. In its turn the microbiota composition and activity influence host metabolism and disease development. In this way, differences in the composition and activity of the microbiota are characterized, for example, the differences in microbiota composition and activity between breast- as compared to formula-fed babies, healthy and malnourished infants, elderly as compared to youngsters, humans that are either lean or obese and healthy or suffering of inflammatory bowel diseases (2).

In recent years, extensive knowledge has been achieved of a significant number of bacteria that are not culturable and of the interaction between the microorganisms that inhabit us and our homeostasis. For this reason, the microbiota is considered essential for developing immunity, nutrition, and correct body growth. Alterations in the microbiota could explain, at least in part, some epidemics of humanity, such as asthma and obesity. Dysbiosis has been associated with a number of gastrointestinal disorders, including non-alcoholic fatty liver, celiac disease, and irritable bowel syndrome, which has sparked the interest of modern medicine in expanding the frontiers to optimize the complete understanding of this theme (3).

Once it has been established that the microbiota is a fundamental element in the process of human homeostasis, fecal microbiota transplantation has been based in many centers, which is a real therapeutic alternative for patients with recurrent

Clostridium difficile disease. Likewise, favorable results are known in ulcerative colitis, among other digestive tract disorders (4).

In the case of neurodegenerative diseases, the role of the intestinal microbiota has been considered as a mediator of neurological diseases, which may present future objective for therapeutic research. The microbiota communicates with the brain through the gut-brain axis and has been implicated in various neurological disorders. Alterations in the gut microbiome have been associated with numerous neurological and other diseases, with evidence being that restoration of the dysbiotic gut improves disease conditions. One method to restore a dysbiotic gut is through fecal microbiota transplantation, recolonizing the “diseased” gut with a normal microbiome.

This microbiome ecosystem includes bacteria, fungi, yeast, and archaea or single-cell microorganisms with prokaryotic morphology, without nuclei, which use indigestible food components and host-derived substrates, such as mucus, enzymes, and epithelial cells and convert them into various metabolites. The living conditions in the gastrointestinal tract are very dynamic, given the difference in the daily diet, the rapid flow of nutrients, especially in the upper parts, and the behavior of the microbiome, which has differences in the digestion and absorption of carbohydrates, proteins, and fats (1).

One of the most studied causes of dysbiosis is the indiscriminate use of antibiotics in conventional therapies, which leads to a condition in which the intestinal flora is altered and produces various diseases such as metabolic disorders, obesity, hematological malignancies, and neural or neurological disorders of behavior, including neurovegetative diseases, anxiety, depression, aggravation of autism conditions, triggering of Alzheimer’s disease, stroke, Parkinson’s disease and expression of migraine. This broad spectrum of pathologies has enhanced the study and knowledge of the microbiota as an intrinsic biological mediator, motivating a kind of rediscovery.

The pathogenesis of migraine and the participation of the intestinal microbiome have been studied in the knowledge that its metabolites influence the intestinal brain axis. Short-chain fatty acids are degraded to acetate, butyrate, and

propionate. Bacterial butyrate inhibits histone deacetylase, stimulates memory and synaptic plasticity, and influences serotonin release from intestinal enterochromaffin cells. The involvement of serotonin in the pathogenesis of migraine is well documented, and its low levels can produce cerebral vasodilation, which initiates migraine. This phenomenon is known as “serotonergic migraine.” The butyrate production capacities have been studied among the dominant intestinal species, which belong to the Firmicutes family, such as *Faecalibacterium prausnitzii*, *Coprococcus spp.*, *Roseburia spp.*, *Lachnospiraceae spp.*, *Clostridial Clusters IV* and *XIVa*, and *Eubacterium hallii*.

Due to this well-studied biological model, it is considered that dietary strategies can affect the course of migraines and are valuable tools to improve their clinical condition. Dietary approaches include fiber consumption, a low-glycemic index diet, vitamin D, probiotics, and weight-loss diet plans for obese patients. Intestinal microbiota transplantation is also used for the most effective and long-lasting microbial restoration. Restoration of intestinal microflora can normalize inflammatory mediators and the serotonin pathway, influencing the frequency and intensity of migraine pain (5).

Likewise, the upper and lower respiratory tracts present different environments and responses that affect microbial colonization, and recently, a study sought to identify the relationships between the taxa that colonize them and their influence on development during childhood. They used ribosomal DNA sequencing to profile nasopharyngeal swabs and tracheal aspirates collected from 183 subjects between 20 weeks and 18 years of age at a Philadelphia Hospital in 2020 from otherwise healthy subjects enrolled in a study that investigated potential reservoirs of SARS-CoV-2. The evaluation revealed that the nasopharynx is colonized by a few highly abundant taxa or groups of microorganisms, while tracheal aspirates present a diverse set of microbes. The microbiome groups of the upper respiratory tract correlate with the microbiome groups of the lower tract. It was established that the groups identified in the upper tract correlate

with the subject’s age throughout childhood development. A mutual influence of a third site, such as the oropharynx, and the influence of extrinsic host environmental characteristics was suggested. Identifying a developmental pattern of the upper respiratory tract microbiota across the first 18 years of life suggests that patterns observed in early childhood may extend beyond the early life window. These trials placed at the door of biomedical research possible tools based on controlling the respiratory tract microbiomes to enhance effective future biological therapies to combat the pathologies of this location that occupy the first places among the causes of global morbidity (6).

All these advances suggest that microbiosis is among the first strategies to be developed in applying therapies induced by intrinsic physiological phenomena based on the principles of organic homeostasis.

REFERENCES

1. Rajilić-Stojanović M. Function of the microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(1):5-16.
2. Ottman N, Smidt H, M. de Vos W, Belzer C. The function of our microbiota: Who is out there and what do they do? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2012;2:104.
3. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol Méx.* 2013;78(4):240-248.
4. García-García-de-Paredes A, Rodríguez-de-Santiago E, Lara Aguilera-Castro L, Ferre-Aracil C, López-Sanromán A. Trasplante de microbiota Fecal microbiota transplantation. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38(3):123-134.
5. Kappéter Á, Sipos D, Varga A, Vigvári S, Halda-Kiss B, Péterfi Z. Migraine as a Disease Associated with Dysbiosis and Possible Therapy with Fecal Microbiota Transplantation. *Microorganisms.* 2023;11:2083.
6. Hernández-Leyva AJ, Rosen AL, Tomera CP, Lin EE, Akaho EH, Blatz AM, et al. Developmental progression of the nasopharyngeal microbiome during childhood and association with the lower airway microbiome. *medRxiv.* 2023;09(18):23295747.