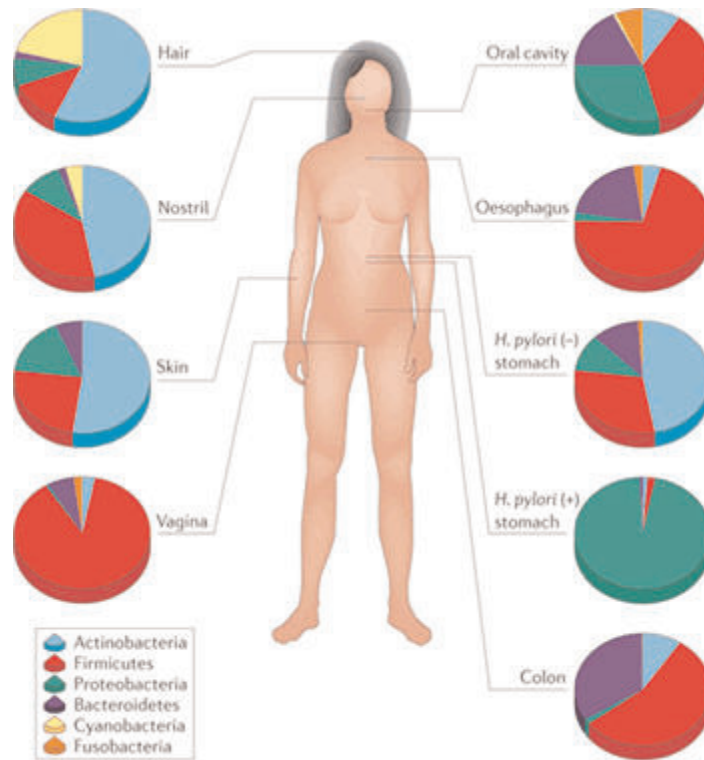


Naturalment

Article

Microbioma humà i salut



Nature Reviews | Genetics

Presentació

En biologia s'organitza l'estudi dels organismes mitjançant els nivells d'organització: atòmic-molecular, cel·lular,... fins arribar a l'ecosistema o al conjunt de tota la biosfera. Es diu que en el nivell d'individu els organismes adquireixen la seva independència i que són autosuficients. Els estudis actuals sobre els microorganismes que ens acompanyen posen en dubte aquesta independència. No just són molt abundants, sinó que de cada vegada més es descobreixen noves interrelacions entre l'organisme i el microbioma que conviu amb nosaltres. Les xifres impressionen, si es diu que estam formats per un bilió de cèl·lules, el nombre de microorganismes és cent vegades superior. El metagenoma intestinal, conjunt de genomes dels microorganismes que habiten a l'intestí és 100 vegades superior al genoma

humà. Se'ls relaciona amb la digestió, paper conegut des de temps enrere, però també intervien en el metabolisme, en el sistema immunitari o el cervell. Podem començar a pensar en l'individu humà no com un ésser independent, sinó més bé com un ecosistema format per multitud d'organismes complint una gran pluralitat de funcions.

Ara és un moment idoni per estudiar els microbis que estan associats al cos: el microbioma humà. Primer es conegueren els efectes perjudicials, encara que els efectes beneficiosos d'alguns d'aquests microbis fa anys que es coneixen. Recentment els avanços tecnològics han permès iniciar experimentacions que aporten nova llum sobre aquesta relació.

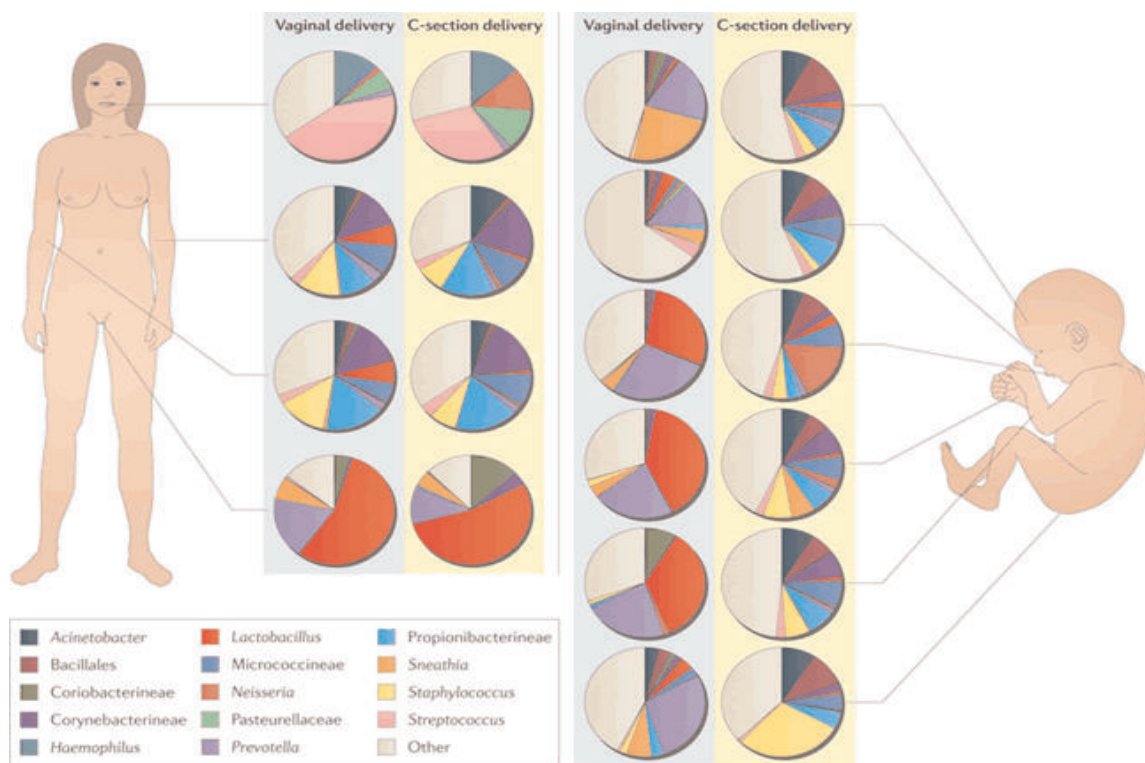
Formació del microbioma

L'únic moment en que els humans estem lliures de microbis és durant l'embaràs. A partir del part, els nadons ja queden exposats a la diversitat del microbiota, tant de la mare com de l'ambient amb el qual conviuran al llarg de la vida. Això passa perquè, tot i que els nadons nascuts de cesàries adquireixen les espècies bacterianes típiques del microbioma dominant adult, ho fan d'una manera més lenta que els nascuts per via vaginal. Per contra, de mare a fill en els nadons lliurats via vaginal, adquireixen aquestes espècies de la mare. El posterior, i ràpid contacte amb la pell de la mare els fa adquirir els microorganismes de l'epidermis. Per tant, el primer contacte podria ser determinant, és a dir, les espècies pioneres bacterianes podria tenir efectes substancials i duradores en la resposta immune.

El microbioma neonatal varia erràticament fins al voltant del primer any d'edat en que s'estabilitza, i s'estableix un consorci que s'assembla al dels adults. Durant aquest període inicial, el sistema immunitari neonatal madura ràpidament sota la influència de la microbiota. Tot i que els factors ambientals com la dieta, l'exposició a microbis nous, tenen un paper important en la formació de la composició del microbioma durant aquesta finestra de maduració sembla que els primers contactes són fonamentals.

Microbioma i intestí

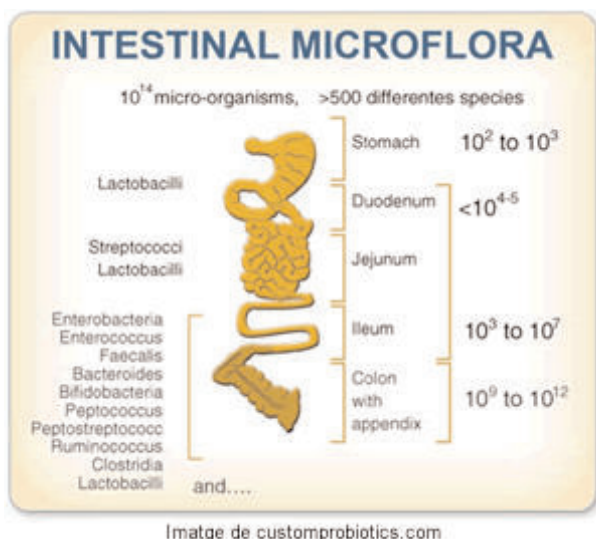
Milions de microbis habiten l'intestí humà interactuant amb l'hoste. Formen una comunitat ecològica complexa que té influència sobre la fisiologia normal participant d'activitats metabòliques o modificant la susceptibilitat a malalties. La majoria dels microbis del intestí són innocus o beneficiosos per a l'hoste. El microbiota intestinal protegeix contra els enteropatògens, extreuen nutrients i vitamines de les nostres dietes i contribueixen a un funcionament normal del sistema immunitari. Interrupcions en l'equilibri normal entre el microbiota intestinal i el hoste han estat associats a l'obesitat, malnutrició, malaltia inflamatòria de l'intestí (IBD), problemes neurològics i càncer. Entendre els factors subjacents als canvis en la composició i funció dels microbis intestinals ajudaran en el disseny de teràpies adequades. Aquest objectiu representa un repte important i un canvi en l'enfocament del problema. El microbiota intestinal és immensament divers i varia entre individus i pot canviar amb el pas del temps. Observant el microbioma des de una perspectiva ecològica podria proporcionar una visió nova sobre com promoure la salut, focalitzant tractaments clínics sobre la comunitat de microbis.



La diversitat taxonòmica a l'intestí sà

El primer pas és entendre la relació simbiòtica entre els microbis i el seu hoste, caracteritzant com són els microbiomes no patògens i les diferències que presenten respecte dels que estan associats a malalties. Però la complexitat del microbiota, la variació entre organismes i dins un mateix individu i la variació en el temps d'aquestes comunitats compliquen la idea sobre quin pot ser l'estat ideal d'una població o d'un individu.

Abans de les tècniques aportades per la genòmica, qüestions bàsiques com quantes espècies diferents, quanta diversitat genètica i quins organismes són únics d'un individu a l'intestí sà, no tenien resposta. Els estudis basats en la cultius microbiològics suggerien que tots els adults sans compartien la majoria del microbiota intestinal, l'anomenat nucli microbiota. Un exemple seria *Escherichia coli*, el qual pot ser aïllat de la majoria de les persones.



Però, actualment, gràcies a la metagenòmica se sap que aquesta diversitat varia molt al llarg del temps i a través de les poblacions, tant que cadascú de nosaltres pot arribar a tenir fins a uns 1000 filotips diferents.

Al microbiota adult sol dominar-hi *Bacteroidetes* i Firmecutes però també hi podem trobar *Antiobacteria*, *Proteobacteria* i *Verrucomicrobateria* en constituents menors. Però tampoc s'ha d'oblidar que arquees, fongs o certs virus, també hi són presents.

A partir d'aquests estudis i mentre el conjunt de dades segueix expandint-se s'ha vist que la idea que es tenia sobre un conjunt bàsic de microorganismes compartit per tots els individus de l'espècie és cada vegada més improbable.

A arrel del desenvolupament del sistema immune adaptatiu dels vertebrats s'han desenvolupat moltes relacions de mutualisme entre el microbiota intestinal, principalment, i l'hoste gràcies a l'especificitat i la memòria que caracteritzen la immunitat adaptativa. Però aquests mateixos atributs poden propiciar el desenvolupament de malalties immunes cada vegada més relacionades amb el microbiota intestinal.

Relació amb el sistema immune

La interacció que s'estableix entre el microbiota i l'hoste humà és el resultat de milions d'anys de coevolució, que amb ajuda del sistema immune aquesta relació ha estat sempre moderada i tolerant. L'evidència d'aquesta interacció és el tracte intestinal, on hi podem trobar gairebé la major diversitat i abundància del microbis, però per fer-nos una idea més aproximada s'estima que, en tot el cos, hi ha uns bilions d'organismes, la majoria dels quals són bacteris.

Un aspecte que crida l'atenció en la relació entre organisme i microbioma és com ha estat possible la convivència entre microorganismes possiblement patògens i l'hoste. La resposta segurament està en la immunitat adaptativa que s'ha produït entre microbis i hoste al llarg de molts d'anys d'evolució conjunta. Segurament hi ha hagut una selecció favorable per aquells organismes que ha estat capaços d'aprofitar la capacitat metabòlica dels microorganismes que eren capaços d'induir millores metabòliques o d'altres tipus a l'hoste. L'enfrontament entre sistema immunitari i colonitzadors s'ha equilibrat de tal manera que l'hoste ofereix un hàbitat adequat als microorganismes al mateix temps que pot controlar la seva capacitat patològica i els bacteris aporten avantatges pel portador. Però, encara hi ha més, sembla que hi ha bacteris que participen afavorint directament l'activitat del sistema immunitari. Així s'ha demostrat en experiments realitzats en rates que estaven lliures de microorganismes i s'ha pogut comprovar que el seu sistema immunitari és més deficient.

I encara més

De cada vegada s'amplia més el coneixement sobre noves relacions dels microorganismes en l'organisme humà, patològiques i beneficioses. S'està estudiant la relació entre aquests organismes intestinals i el cervell, sembla que existeix una connexió que té

influència sobre el desenvolupament del cervell i el comportament. Es relaciona també amb malalties com l'esclerosi múltiple o certs trastorns psiquiàtrics. Les rates lliures de gèrmens, comparades amb altres de microbioma normal sense patògens presenten una activitat motora més elevada. Les investigacions lliguen aquesta acció amb l'alteració de gens implicats en la síntesi de neurotransmissors. Seria interessant veure aquest estudis sobre l'espècie humana.

Participen en l'estructura del sistema digestiu. En experiències realitzades en rates s'ha comprovat com la recuperació de la mucosa intestinal i la renovació del teixit epitelial de l'intestí és molt més ràpida quan els organismes tenen un microbioma normal en front dels que estan lliures de microorganismes. També mostren influència sobre el sistema circulatori ja que les rates lliures de gèrmens presenten un cor de mida inferior al que tenen un microbioma normal.

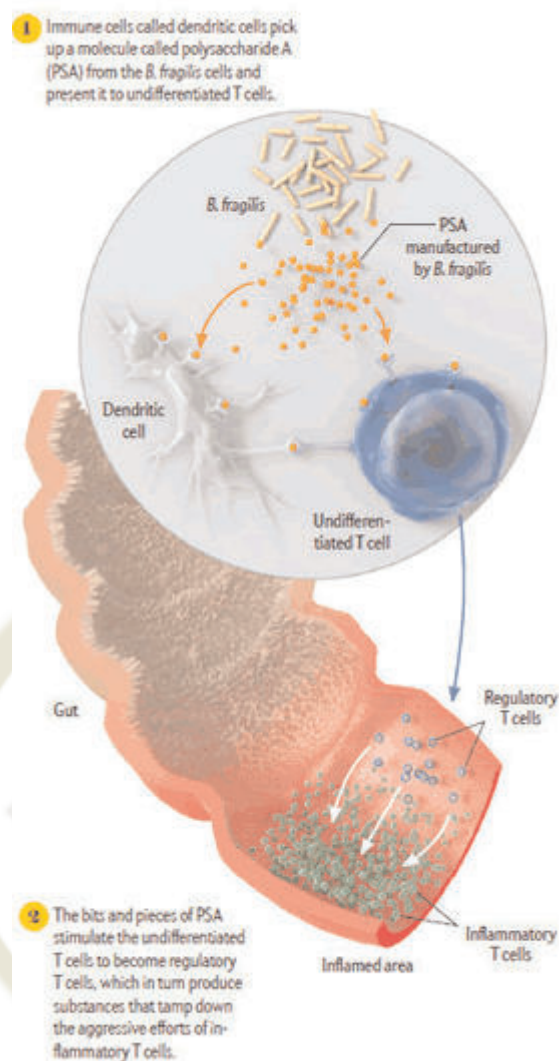
Si bé la importància del microbioma humà és conegut des de molts temps enrere, tant en la seva vesant simbiòtica com la patològica les noves contribucions en el seu estudi van afegint sorprenents accions que abans no es coneixien o s'interpretaven malament. Serveixi d'exemple el *Helicobacter pilory*, bacteri que se'l feia responsable de les úlceres d'estómac. I no és que no ho sigui, ho és, però en casos ben especials. Aquest bacteris es present a totes les persones. La sensació de gana i de sacietat està controlada, respectivament, per dues hormones: grelina i leptina. *H. pilory* compleix la funció de controlar els nivells de leptina. En cas d'absència del bacteri a l'estómag els nivells d'aquesta hormona són inferiors provocant problemes d'augment de pes. Convé cridar l'atenció en aquest punt sobre l'ús desmesurat d'antibiòtics que en els darrers anys i, especialment, en els països desenvolupats s'ha fet. El seu excés fa que a l'organisme humà desapareixin molts de microorganismes que ens són molt útils.

Davant aquesta situació arreu del món es dediquen notables esforços econòmics i d'investigació a conèixer amb detall les funcions del microbioma. Es poden citar el projectes que es comenten a l'apartat de webs d'aquesta revista com a testimoni d'aquesta preocupació, així com la feina a molts de laboratoris de tots els continents. Mostra d'aquesta feina és la contínua aparició de nous articles científics a les

revistes especialitzades del món, així com a les generalistes. El microbioma és una frontera més en el coneixement de la biologia que poc a poc va desvetllant els seus secrets.

Bibliografia

- Ackerman, J. (2012). El ecosistema microbiano humano . *Investigación y Ciencia*. Agost. 18-23.
- The Human Microbiome Project (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. Vol. 486. 204-212. DOI: 10.1038/nature 11324.
- The Human Microbiome Project (2012). A framework for human microbiome research. *Nature*. Vol. 486. 215-221. DOI: 10.1038/nature 11209.



Imatge d'Ackerman, 2012