



Revista Chilena de Nutrición

ISSN: 0716-1549

sochinut@tie.cl

Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y
Toxicología
Chile

Mönckeberg B., Fernando; Corsini A., Gino
MICROBIOTA INTESTINAL, METABOLISMO Y BALANCE CALÓRICO
Revista Chilena de Nutrición, vol. 38, núm. 4, diciembre, 2011, pp. 477-481
Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y Toxicología
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=46922443011>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ARTÍCULOS DE ACTUALIZACIÓN

MICROBIOTA INTESTINAL, METABOLISMO Y BALANCE CALÓRICO

GUT MICROBIOTA, METABOLISM AND CALORIC BALANCE

Fernando Mönckeberg B. (1), Gino Corsini A. (2)

(1) Dirección de Investigación, Facultad de Medicina,
Universidad Diego Portales, Santiago, Chile.

(2) Laboratorio de Bacteriología Molecular, Centro de Investigación Biomédica (CIB)
Facultad de Medicina, Universidad Diego Portales. Santiago, Chile.

ABSTRACT

The human metagenome is a composite of Homo sapiens genes and genes present in the genomes of the trillions of microorganism that colonize our bodies (microbiome). Our largest collection of microbes resides in the gut, where an estimated 10–100 trillion organisms reside. The gut microbiome encodes metabolic capacities that remain largely unexplored but include the degradation of otherwise indigestible components of our diet. Obesity results from alterations in body's regulation of energy intake, expenditure, and storage. Comparisons of the distal gut microbiota of genetically obese mice and their lean littermates, as well as those of obese and lean human volunteers have revealed that obesity is associated with changes in the relative abundance of the two dominant bacterial divisions (phylum), the Bacteroidetes and the Firmicutes. Those results suggest that the gut microbiota affects nutrient acquisition and energy regulation. In this article, we review the published evidence supporting the potential role of the gut microbiota in the development of obesity and explore the role that modifying the gut microbiota may play in its future treatment.

Key words: gut microbiota, microbiome, obesity.

Este trabajo fue recibido el 15 de Octubre de 2011 y aceptado para ser publicado el 18 de Noviembre de 2011.

INTODUCCIÓN

Fue después de los descubrimientos de Pasteur, a mediados del siglo XIX, cuando se comenzó a atribuir las enfermedades y las pestes a microorganismos, comenzando a verlos como mortales enemigos; desde entonces les declaramos la guerra. Hemos concentrando todos nuestros esfuerzos en combatirlos, buscando vacunas, antibióticos, drogas antivirales e implementando estrictas medidas sanitarias para mantenerlos a raya. El tiempo nos ha dado la razón, ya que al ir ganándoles sucesivas batallas, hemos logrado vivir más y mejor. Fue mas tarde que hemos comenzado a darnos cuenta que vivimos en un mundo sobresaturados de microorganismos, constituido por bacterias, virus y parásitos y que afortunadamente no todos son enemigos. Incluso, muchos conviven con nosotros en forma armónica. Mas

aún, se ha ido comprobando que esa convivencia va mas allá de albergar inocentes comensales, constatándose ventajosas afinidades de mutuo beneficio, hasta tal punto que muchos investigadores, entre ellos el premio Nobel (2000), Joshua Lederberg (1) afirman que estos microorganismos y nosotros, formamos una gran unidad metabólica, reconociendo que aquellas bacterias que se radican en nuestro organismo, en realidad nos están protegiendo.

A esta comunidad de bacterias es a la que se ha denominado “microbioma humano”, la que reside mayormente en los intestinos. Es allí donde se ha podido evidenciar que forman junto a nuestro organismo un verdadero “super-organismo” en el que el microbioma aporta 10 veces mas células que las que constituye el organismo hospedero, ocupando un volumen que llega

a pesar entre 1 a 1.5 kilos (2). En esta convivencia intestinal es donde se han ido conociendo diversas interacciones beneficiosas entre los genes microbianos y los del genoma humano, que complementándose mediante señales químicas, inducen cambios en los respectivos genomas, hasta el punto de llegar a considerarse que forman un genoma común, que Joffrey Gordon, de la Universidad de Washington, ha llamado un “metagenoma” (3). Así parece haberlo aceptado también nuestro celoso guardián, el sistema inmunológico, quién es el encargado de distinguir lo propio de lo ajeno, el que interactúa con el genoma bacteriano. Si no fuera así, la mucosa de nuestro sistema digestivo tendría que estar luchando en una constante inflamación, produciendo una gran cantidad de anticuerpos. Ello no es así; por el contrario del punto de vista inmunológico, las bacterias que constituyen la flora microbiana son muy bien acogidas y el organismo no reacciona contra ellas, no induce ninguna reacción inflamatoria, ni tampoco desarrolla anticuerpos, esmerándose en protegerlas. Por el contrario, ellas contribuyen a estructurar la apropiada respuesta inmune discriminatoria (4). De este modo, el genoma humano no estaría limitado a 25 mil genes, sino que por un genoma que sería 100 veces mayor, considerando los genes de las diferentes bacterias que habitan en el tubo digestivo (5).

Ha sido posible establecer que en el intestino humano existen más de 2000 especies bacterianas diferentes y se presume que existe una mayor cantidad aún desconocida (6). Queda claro que el microbioma, a lo largo de la evolución, ha ido proveyendo al organismo humano de atributos genéticos y metabólicos que le han permitido irse adaptando, ahorrándose evolucionar por sí mismo, lo que parece constituir un nuevo paradigma de adaptación substitutiva (7).

Ha sido durante los últimos años que se ha podido conocer la variedad de las diferentes especies microbianas que residen en nuestro organismo, lo que ha sido posible mediante la determinación de su DNA. La disminución de los costos del proceso y el progreso tecnológico de los últimos años, ha facilitado que diversos grupos de investigación se hayan interesado en analizar la secuencia de sus genomas. Es así como se han puesto de acuerdo para secuenciar una pequeña subunidad (16S) de su RNA ribosomal de las bacterias que ocupan el tracto intestinal y especialmente aquellas que conviven en el colon (8). Es así como se ha comprobado que el 90% de las bacterias del colon pertenecen sólo a dos tipos filogenéticos, de los 70 conocidos: las Firmicutes y las Bacteroidetes. Por muestras tomadas del colon, se ha comprobado que las diferencias individuales son mayores que las diferencias entre muestras tomadas

en diferentes sitios en un individuo (9). Con todo, las deposiciones son representativas de las diferencias interindividuales (10). De este modo se ha conocido que en los Firmicutes existen más de 200 géneros diferentes, existiendo una gran variabilidad en su filogenia. Los Bacteroidetes son menos, incluyendo sólo 20 géneros, sin embargo son los más abundantes en el tracto digestivo (tabla 1).

Son múltiples las acciones beneficiosas que de ellos ya se conocen. Defienden al organismo contra patógenos, inactivando sustancias tóxicas y destruyendo estructuras vegetales. Por otra parte, mediante diversas señales moleculares, interactúan en el desarrollo de las microvellosidades intestinales y la protección estructural y metabólica del epitelio intestinal, en la fermentación de fibras dietarias no digeribles y de otros nutrientes que el organismo no degrada (almidones resistentes u oligosacáridos) y en la subsiguiente absorción intestinal de los monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta; en su conversión a lípidos mas complejos y en el transporte y depósito en sus adipocitos (11). Intervienen también en la metabolización aeróbica de péptidos y proteínas, la biotransformación de sales biliares conjugadas, la degradación de complejos de oxalatos y en la producción de nutrientes que el organismo necesita, como es el caso de la vitamina K, la vitamina B12 y los isopropanoides (12).

Es así como el conocimiento de esta interrelación del genoma microbiano y de su hospedero, está avanzando muy rápidamente. Hace tres años, se ha constituido un grupo de trabajo denominado “The Human Microbiome Project”, una iniciativa multidisciplinaria de investigadores de diferentes partes del mundo (USA, Europa y Asia), cuyo objetivo es contribuir a conocer la interrelación existente entre la genética humana y el microbioma bacteriano. Como primera etapa se ha comenzado secuenciando el genoma microbiano más relevante, llegando ya a generar 3 giga (Gb) de las bases de su DNA, pertenecientes a 500 genomas microbianos. Estos se han obtenido de muestras provenientes de 33 individuos de Estados Unidos y Japón (13). El objetivo fue individualizar y conocer los genes bacterianos, e individualizar las semejanzas e interacciones con los genes del hospedero.

En este sentido Steven Gill y sus colaboradores de la Universidad de Buffalo, han secuenciado 70 millones de bases de bacterias intestinales, encontrando que muchos de sus genes complementan la función de nuestro genoma. Mientras algunos son capaces de digerir la fibra dietaria en el intestino, otros hidrolizan los amino ácidos de las proteínas, o producen metano o vitaminas o degradan drogas (14). Es así como la com-

binación de bacterias intestinales y el propio genoma parecen tener un rol importante en el metabolismo del hospedero, incluyendo su participación en la patofisiología del mismo (15); proveyendo de vías metabólicas para drogas y dietas, e induciendo incluso el fenotipo metabólico (16).

EL MICROBIOMA, EL BALANCE ENERGÉTICO Y LA OBESIDAD

Durante las últimas décadas la prevalencia de obesidad se ha incrementado notablemente, especialmente en los países emergentes y desarrollados; adquiriendo las características de una verdadera epidemia, ha llegado a constituirse en el mayor problema de salud, llegando a afectar incluso a la población infantil. Sus consecuencias son de un alto costo social, por su relación con enfer-

medades crónicas del adulto (diabetes, enfermedades cardiovasculares, hipertensión pulmonar, entre otras).

La obesidad es el resultado de una alteración del balance energético; en la forma que el organismo regula la ingesta, el gasto y el almacenaje calórico. El desarrollo de la sociedad actual ha llevado, por un lado, a un incremento de la disponibilidad alimentaria con alimentos sabrosos y de alta densidad calórica, y por otro, a un incremento del sedentarismo, aun cuando estos cambios son difíciles de cuantificar (17). Es obvio que el incremento de la ingesta calórica, unida a un menor gasto, contribuyen a la alta prevalencia de la obesidad (18, 19). Seguramente también deben haber otras causas que expliquen el enorme incremento en los tiempos actuales, mas aun conociendo la existencia de un complejo y exquisito sistema central encargado de

TABLA 1

Principales divisiones o phyla del Dominio Bacteria que componen la microbiota del intestino humano.

Phylum	Características	Géneros representativos
Firmicutes	Es una división de las bacterias que agrupa a más de 250 géneros, compuesta por bacterias Gram positivo de bajo contenido en Guanina y Citosina (G+C) en su DNA. Pueden tener forma bacilar o cococaea y se subdivide en dos clases taxonómicas: Bacilli y Clostridia.	<i>Ruminococcus</i> <i>Clostridium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Enterococcus</i>
Bacteroidetes	Esta división incluye alrededor de 20 géneros bacterianos y está compuesta por 3 clases: Bacteroidia, Flavobacteria y Sphingobacteria	<i>Bacteroides</i>
Proteobacterias	Son el grupo o phylum más grande de las bacterias e incluye una amplia variedad de bacterias patógenas. Todos sus miembros son bacterias Gram negativo que poseen una membrana externa y lipopolisacradido. Está dividido en 6 clases: Alphaproteobacteria, Betaproteobacteria, Gammaproteobacteria, Deltaproteobacteria, Epsilonproteobacteria y Zetaproteobacteria.	<i>Desulfovibrio</i> <i>Escherichia</i> <i>Helicobacter</i>
Actinobacteria	Es uno de los grupos dominantes del dominio bacteria. Está compuesto por bacterias Gram positivo de alto contenido G+C de su DNA de hábitat terrestre o acuático.	<i>Bifidobacterium</i> <i>Actinomyces</i>
Verrucomicrobia	Es un grupo o phylum reciente del dominio Bacteria y se han descrito unas pocas especies. Está formado por tres clases: Spartobacteria, Opitutae y Verrucomicrobiae.	<i>Verrucomicrobium</i>

regular el balance energético. Ello justifica una mayor profundización en la etiología de la obesidad (18-22).

Evidencias recientes sugieren que las bacterias que normalmente residen en el tracto intestinal, afectan la extracción de nutrientes y que con ello regulan el balance energético. Mediante enzimas que nuestras células intestinales no poseen, las bacterias optimizan la digestión de los alimentos y obtenemos de ellos un mayor rendimiento calórico (23). Se trata de la digestión de polisacáridos estructurales y fibras dietarias que nuestro organismo no puede realizar por sí mismo, por lo que ello podría significar un mayor incremento calórico de hasta un 30%. Backhed y colaboradores señalan que ratas que se han mantenido sin gérmenes intestinales desde el nacimiento, son resistentes a la obesidad aun cuando se les administre una dieta alta en grasas y azúcares (24). Numerosas investigaciones realizadas por el mismo grupo de Joefreg Gordon (St Louis, Missouri, USA) demuestran que la composición de la flora intestinal influye en la regulación de la homeostasis energética. Ellos han observado que animales obesos tienen un 50% menos de Bacteroidetes y un incremento semejante de Firmicutes (25). El mismo grupo de investigadores ha estudiado la composición de la microbiota de voluntarios obesos que se sometieron a una dieta baja en calorías. Encontraron que antes de la terapia, los obesos tenían niveles más bajos de Bacteroidetes y más altos de Firmicutes, en relación a los individuos normales (26). Sin embargo, en base a estos experimentos realizados tanto en roedores como en humanos, solo demostraban que la obesidad alteraba la composición microbiota intestinal, pero no se podía concluir que era la diferencia relativa de la distribución de la microbiota la que influyó sobre la evolución de su peso.

Para dilucidar este punto, el mismo grupo ideó otra experiencia: colonizar ratas delgadas, libres de gérmenes, con la microbiota de ratas obesas. Después de dos semanas las ratas colonizadas fueron capaces de extraer una mayor cantidad de energía de la dieta y al mismo tiempo tuvieron un moderado incremento de la grasa e incremento de peso. En base a estos dos datos, concluyeron que ambos factores eran atribuibles al cambio de la microbiota intestinal (27). Concluyen que la mayor eficacia de la extracción calórica de la dieta puede estar determinada por la composición microbiótica y que ello puede contribuir a una diferencia en el peso corporal. Por esta composición de la microbiota, tanto las ratas como los humanos obesos serían ricos en genes proporcionados por su microbioma, que codificarían enzimas que podrían digerir los polisacáridos. La persistencia en el tiempo de esta mayor eficiencia en la extracción calórica del alimento, podría ser la causa de un incremento

excesivo del peso. Para la gran mayoría de las personas (incluyendo los obesos) la ingestión excede a los gastos en menos del 1%, pero esta pequeña diferencia, a lo largo de los años puede conducir a un significativo incremento del peso (28).

NUEVAS INVESTIGACIONES EN CAMINO

Para llegar a saber con precisión cual es el verdadero rol de las bacterias intestinales, Gordon y su grupo, están utilizando el intestino de ratones libres de bacterias, como un biorreactor de microbios humanos. Se trata de ratones libres de microorganismos colocados en un ambiente estéril desde el nacimiento, que coloniza con bacterias provenientes del intestino humano. Después de conseguir que esos microorganismos se establezcan, investiga en ellas el efecto de una variedad de dietas humanas, con el objeto de conocer como diferentes dietas afectan la microflora intestinal humana. Gordon no afirma que las bacterias sean la única causa del incremento de la obesidad a nivel mundial. Sería muy simplista pensar que sólo cambiando el tipo de bacterias intestinales, vamos a controlar la obesidad.

RESUMEN

El metagenoma humano es una composición de los genes de las células eucarióticas del *Homo sapiens* y los genes presentes en los miles de millones de genomas de los microorganismos que colonizan nuestro cuerpo (microbioma). La gran colección de microbios que colonizan en nuestro intestino se ha estimado que oscila entre 10 – 100 trillones de organismos. El microbioma intestinal codifica para capacidades metabólicas que se mantienen sin dilucidar pero que incluyen la degradación de componentes indigeribles de nuestra dieta. La obesidad se produce por alteraciones en la regulación de la ingesta, el gasto y el almacenamiento calórico en el organismo (cuerpo). Comparaciones de la microbiota intestinal distal de ratones genéticamente obesos y sus compañeros normales de camada, así como las de voluntarios humanos obesos y delgados han revelado que la obesidad se asocia con cambios en la abundancia relativa de las dos divisiones dominantes de bacterias (phylum), los Bacteroidetes y los Firmicutes. Esos resultados sugieren que la microbiota intestinal afecta a la adquisición de nutrientes y la regulación de la energía. En este artículo se revisa la evidencia publicada que apoya el papel potencial de la flora intestinal en el desarrollo de la obesidad y explora el rol que la modificación de la microbiota intestinal puede jugar en su tratamiento futuro.

Palabras claves: microbiota intestinal, microbioma, obesidad.

Dirigir la correspondencia a:

Dr. Fernando Mönckeberg
Dirección de Investigación
Facultad de Medicina
Universidad Diego Portales
Grajales 1746, Santiago
Chile
Fono: 676 8703
E-mail: fernandomonckeberg@conin.cl
fernando.monckeberg@udp.cl

BIBLIOGRAFÍA

1. Lederberg J. Infectious history. *Science* 2000; 288: 287-93.
2. Shanahan F. The host-microbe interface within the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16:915-31.
3. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JL. Host-bacterial mutualism in human intestine. *Science* 2005; 307, 1915-20.
4. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Natura Rev* 2009, 9: 313-23.
5. Xu J, Gordon JL. Inagural article: Honor thy sym-bions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:10452-9.
6. Kroes I, Lepp PW, Relman DA. Bacterial diversity within the human subgingival crevice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 14547-52.
7. Cani PD, y Delzene NM. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Current Opinion Clin Nutr Metab Care* 2007; 10:729-34.
8. Cole JR y cols. The ribosomal data base Project: sequences and tools for high-throughput rRNA analysis. *Nucleic Acids Res* 2005, 33, D294-6.
9. Eckburg PB y cols. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308,1635-8.
10. Ley RE y cols. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:11070-5.
11. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF y Gordon JL. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-23.
12. O'Hara AM y Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Report* 2006; 7:688-93.
13. Wang J. y cols. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464:59-67.
14. Gill SR, Pop M, DeBry RT y cols. Metagenomic análisis of the human gut microbioma. *Science* 2006; 312:1355-9.
15. Dumas ME y cols. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insuline resistant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:12511-6.
16. Min Li y cols. Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes. *PNAS*. 2008; 105:2117:22.
17. Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. *Endocr Rev* 2006; 27: 750-61.
18. Komer J, Leibel RI. To eat or not to eat-how the gut talks to the brain. *New Engl J Med* 2003; 349:926-8.
19. Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peter GC. Obesity and environment: where do we go from Here? *Science* 2003; 299: 853-5.
20. Huda MS, Wilding JP, Pinkney JH. Gut peptide and the regulation of appetite. *Obs Rev* 2006; 7:163-8.
21. Murphy KG, Dhillo WS, Bloom SR. Gut peptide in the regulation of the food intake and energy homeostasis. *Endocr Rev* 2006; 7:719-27.
22. Camilleri M. Integrated upper gastrointestinal response to food intake. *Gastroenterol* 2006; 131:640-68.
23. Ley RE, Peterson DA, Gordon JL. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in human intestine. *Cell* 2006; 124: 837-48.
24. Backed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JL. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ free mice. *Proc Nat Acad Sc USA* 2007; 104:979-84.
25. Ley RE, Backhed F, Gordon JL. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Nat Acad Sci* 2005; 102:11070-5.
26. Ley RE, Tumbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444:1022-3.
27. Tumbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA y col. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444:1027-31.
28. Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. *Endocr Rev* 2006, 27:750-61.