

La vida interior



Agustín López Munguía

Estamos habitados por cientos de especies de bacterias que viven en nuestro intestino y son indispensables para la salud. Aprendamos a cuidar de ellas.

Foto: Atenayhs Castro



A ESTAS ALTURAS de la historia, los seres humanos hemos recibido innumerables lecciones que ya deberían habernos hecho menos soberbios: dos de las más importantes fueron descubrir que no ocupamos el centro del Universo, y, siglos después, que el ser humano no es el rey de la creación y comparte casi la totalidad de sus genes con animales tan “tontos” como los chimpancés y hasta un 30% con otros tan latosos como las moscas. Como si esto no fuera suficiente para poner a raya nuestro ego, recientemente en la revista *Science* (vol. 312, 2006) se aseguró que hay 100 veces más información genética en nuestros intestinos que en nuestras células. Y se trata de información de otros seres vivos: bacterias. El grupo que realizó la investigación, de la Universidad Estatal de Nueva York, y encabezado por Steven Gill, señaló en *Science* que “somos superorganismos cuyo metabolismo resulta de una amalgama de atributos humanos y microbianos”.

Servicio completo

Mientras hay quienes se preocupan de buscar señales de vida extraterrestre o microorganismos en medios ambientes extremos del planeta, otros se dedican a conocer el “ecosistema” más cercano a nosotros: el grupo de microorganismos que ha evolucionado para adaptarse a vivir en todo nuestro intestino, sobre todo en el colon.

Para hacer este tipo de estudios, anteriormente los microbiólogos sólo podían cultivar microorganismos mediante las técnicas clásicas desarrolladas por Louis Pasteur y Robert Koch en el siglo XIX,

pero actualmente, con las técnicas modernas de la biología molecular, se ha podido descubrir un universo de microorganismos que de plano no se podían cultivar y por lo mismo, nadie sabía que ahí estaban. Ahora su presencia se detecta a través del análisis de su material genético: se habla así del “metagenoma” de un determinado nicho ecológico, caracterizando los genes presentes en ese sistema e indirectamente, los microorganismos a los que esos genes pertenecen (véase recuadro). Es así como en el suelo, el mar, los lagos, en nuestros intestinos o nuestra boca, se ha encontrado una diversidad microbiana desconocida hasta hace poco.

En el colon hay alrededor de 500 especies de bacterias que sobreviven sin oxígeno (anaerobias), y que suman unas 10^{14} células; es decir, 100 veces un millón de millones o, dicho de otra forma, unas 10 veces más células de bacterias que el total de células en nuestro cuerpo. Una persona que pesa 70 kilogramos debe andar cargando unos dos kilogramos de bacterias. Esta *microbiota* (que no microflora o flora intestinal, como se acostumbra decir y que en realidad se refiere a las plantas) está integrada por especies como las *bifidobacterias* o los *lactobacilos*, nombres que vale la pena recordar dada la intimidad que compartimos. Y es que, a cambio de alimento, la microbiota nos paga construyendo en el intestino una barrera de defensa contra los microorganismos patógenos que amenazan permanentemente nuestra existencia, como se describe más adelante. Sus servicios apenas empiezan ahí; también fermenta parte

de los alimentos que no pudimos digerir, incluido el más de un litro de secreciones que producen al día las células epiteliales a lo largo del intestino. Además, como resultado de su metabolismo, la microbiota produce una serie de sustancias ácidas (ácido láctico, acético y butírico) que no sólo nos sirven como fuente de energía, también acidifican el medio (disminuyen el pH) permitiendo la solubilización de minerales como el calcio y el magnesio, y sintetiza para nosotros vitaminas como las del complejo B o la K, así como algunos otros nutrientes. Por último, la microbiota desempeña un papel clave al actuar como un ejército aliado modulando nuestro sistema inmunológico, es decir nuestro propio sistema de defensa, papel que apenas empieza a descifrarse.

Colonizados

Si bien los psicólogos han establecido la importancia que tiene en nuestro comportamiento la relación con el entorno, particularmente si nos gritan o nos apapachan durante los primeros años de existencia, los ecólogos moleculares han ubicado un evento anterior, que tiene lugar unos días después del nacimiento y define en buena medida nuestro estado de salud en el futuro.

Aunque el tracto intestinal es estéril mientras permanecemos en el vientre materno, en cuanto lo abandonamos somos colonizados por bifidobacterias. De hecho, las bacterias están ahí, esperando a que atravesemos la vagina durante el parto para invadirnos, y después acabar de instalarse una vez que somos amamantados. Como



Foto: Ernesto Navarrete



El estudio del metagenoma bacteriano

Para estudiar a todas las bacterias y la función que realizan en diferentes ambientes se puede realizar un análisis mediante técnicas de metagenómica. La metagenómica es un enfoque nuevo de la biología molecular y consiste en obtener secuencias del genoma de los diferentes microorganismos que forman una comunidad (sean o no cultivables) para lo cual se extrae y analiza el ADN del sistema. El ADN del metagenoma representa a todos los genomas que conforman la población microbiana de ese sistema.

En resumen, el procedimiento consiste en los siguientes pasos:

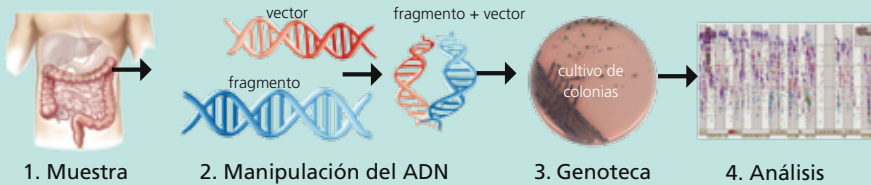
1. **Aislar el material genético.** La muestra a emplear debe representar a la comunidad en estudio. Las células de los microorganismos se rompen y una vez que el ADN de dichas células se encuentra libre, se purifica del resto de los componentes de la muestra.
2. **Manipulación del material genético.** El ADN genómico es relativamente grande, por lo que se corta en fragmentos más pequeños. Posteriormente, estos fragmentos se ligarán a "vectores" que son a su vez fragmentos pequeños de ADN que permiten que la información genética se multiplique en otro microorganismo.
3. **Construcción de "genotecas" de ADN.** Los vectores, que portan los fragmentos de ADN del metagenoma se introducen en organismos de fácil cultivo y manipulación, como *Escherichia*

coli. Esto permite que los genes del ADN de todas las bacterias que había en la muestra puedan reproducirse y ser estudiados. Las células transformadas de *E. coli* se hacen crecer sobre medios selectivos y se consigue así la construcción de una "biblioteca" metagenómica, ya que cada uno de los fragmentos de ADN metagenómico en el vector que se reproduce en *E. coli* tiene información que será como un libro en el que podremos leer y comprender la historia de la vida existente en el sistema estudiado.

4. **Análisis del material genético de las bibliotecas metagenómicas.** Se realizan análisis para identificar las funciones de los fragmentos de ADN que ahora tiene *E. coli*, por ejemplo si se trata de estudiar enzimas podemos hacer ensayos químicos basados en cambios de color en presencia de determinadas sustancias, pero sobre todo podemos establecer la secuencia de esos fragmentos de ADN y compararlos mediante programas de computadora, con las secuencias de miles de millones de genes del ADN microbiano almacenadas en bases de datos. De esta manera se identifica más fácilmente la presencia de microorganismos no cultivables, las funciones de sus genes, e incluso la presencia de nuevas proteínas.

Dr. Luis Treviño

Centro de Ciencias Genómicas, UNAM



es de imaginar, nacer por cesárea o por parto natural, ser alimentado con fórmula o con leche materna, vivir en la ciudad o en el campo, consumir antibióticos o no, todo es clave en el establecimiento de esa microbiota y, por ende, en el desarrollo y maduración de un sistema inmunológico apropiado.

Una vez que se suspende la lactancia materna, las bifidobacterias llegan a constituir hasta un 95% de los microorganismos de los bebés (aunque en el caso de los alimentados con biberón sólo el 20%) y van disminuyendo para dejar que otros microorganismos se establezcan.

A lo largo de nuestra vida poseemos una microbiota de unas 500 especies, entre las que predominan unas 30 o 40.

Alimentos

Además de los microorganismos que poblarán nuestros intestinos desde que vemos

la luz, también los consumimos. Pero, ¿cuándo empezó esta práctica? Si éstos poblaron el planeta antes que nosotros, podríamos afirmar que desde siempre, ya que están presentes en los productos frescos no cocidos. Los mamíferos de los que ha dependido nuestra alimentación poseen su propia microbiota intestinal, y de hecho se han aislado bifidobacterias de las heces de pollos, conejos, ratas, puercos y borregos, entre otros animales. Nuestra microbiota evolucionó cuando empezamos a consumir productos fermentados, sobre todo los derivados de la leche, pues éstos acumulan millones de células de las bacterias que los fermentan. Aunque, curiosamente, las bacterias características del yogurt, uno de los alimentos

tradicionales en los que las bacterias abundan, *Lacobacilus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*, no son habitantes de la microbiota intestinal pues, dadas sus condiciones de acidez, no resisten el paso por el estómago.

Es muy probable que los antiguos mexicanos, que no consumían leche, se hicieran de lactobacilos con el pozol y el pulque, entre otros muchos productos fermentados, alimentos de los que la Dra Carmen Wachter, microbióloga molecular de la Facultad de Química de la UNAM, ha aislado un sinnúmero de bacterias lácticas con probables efectos benéficos para nuestra salud.

Los probióticos

Elie Metchnikoff fue un cazador de microbios, que recibió el Premio Nobel en 1908 por sus descubrimientos sobre los fagocitos, células del sistema inmunológico humano que "se comen" a los microorganismos nocivos. Trabajó en París en los Laboratorios Pasteur —codo a codo con el padre de la microbiología— y en la última etapa de su vida académica, obsesionado por la lucha contra la vejez y la muerte, empezó a consumir grandes cantidades de yogurt, asegurando que el bacilo búlgaro era responsable de la longevidad de los habitantes de varios pueblos de Bulgaria que supuestamente vivían en promedio más de un siglo. Metchnikoff pensaba que éramos envenenados por las bacterias de la putrefacción que habitaban nuestro intestino y que el bacilo del yogurt las eliminaba.

Al mismo tiempo y en los mismos laboratorios Henry Tissier observó la ausencia de bacterias bífidas (en forma de Y) en la diarrea de niños, lo que implicaba una modificación de las bacterias intestinales con la enfermedad, perdiéndose la microbiota benéfica. Sin embargo, hubo un retraso en el estudio y administración de *probióticos*,



Foto: Ernesto Navarrete



probablemente porque uno de los tratamientos que Metchnikoff proponía era extirpar el intestino grueso para eliminar la microbiota nociva; es decir, las bacterias relacionadas con la putrefacción, causando la burla de la gente que sin embargo seguía sus consejos de consumir el famoso bacilo.

No fue sino hasta las últimas décadas del siglo pasado que se empezó a pensar en el papel vital de la microbiota intestinal en la salud, surgiendo así el concepto de *probiótico*, aplicado a microorganismos que, cuando se consumen adecuadamente, confieren beneficios a la salud.

Supervivencia misteriosa

Sin embargo, aún no hay certidumbre sobre muchos aspectos de cómo se establece y se controla la microbiota en el organismo. Algo de suma importancia para quienes producen alimentos que suministran probióticos es cómo mantenerlos vivos durante su producción y almacenamiento, pero sobre todo a su paso por el sistema digestivo hasta llegar al intestino. Una vez ahí, se requiere que adopten mecanismos adecuados para colonizar el intestino y no sean desechados. Se han aislado genes que permiten suponer que estos mecanismos implican fenómenos tales como: la adhesión al colágeno, adhesión a las capas S (capas de una sola proteína que cubren las células), induciendo una mayor síntesis de moco intestinal —compuesto fundamentalmente de la proteína mucina— e inhibiendo así la adhesión de patógenos, por agregación, o simplemente mediante altas velocidades de crecimiento, si bien aún no es claro cuál es el mecanismo que predomina.

Por esta razón los productores de bebidas que contienen probióticos no sólo no garantizan en la etiqueta el contenido de bacterias viables, es decir, vivas, pues se sabe poco sobre su estabilidad y condiciones de supervivencia, sino que además tampoco indican cuántos botes de producto se deben beber al día para asegurar que se instalen en el colon: sólo se sugiere que un

producto probiótico debería tener más de un millón de bacterias viables por gramo o por mililitro.

Según un estudio reciente de la Procuraduría del Consumidor, la bebida Kultai tiene de 150 000 a seis millones de bacterias, LC1 de 500 a 3 200 millones, Bio4 (de la empresa Lala) de 11 a 17 millones, y Yakult de 239 a 420 millones. Sería interesante pasar una mañana analizando el número de bacterias que adquirimos con este tipo de productos en el supermercado y calculando cuánto cuesta hoy en día alimentar nuestro colon.

Finalmente, quedan aún muchas interrogantes no sólo sobre la viabilidad y la capacidad de colonización de estas bacterias, sino también sobre las consecuencias de que con la globalización se tiende a globalizar también la microbiota intestinal de la población. Esto podría ser nocivo, en la medida en que con la pérdida de ciertos microorganismos podríamos perder también la capacidad de digerir eficientemente ciertos alimentos específicos de nuestra dieta, como es el caso de los frijoles, cuyos azúcares com-

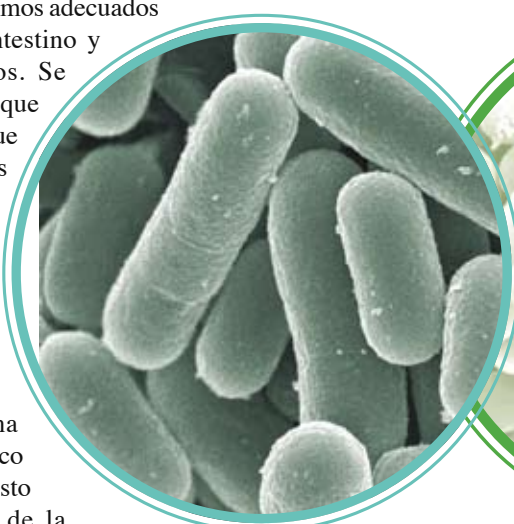
Probióticos de supermercado

Actualmente se consumen en todo el mundo bifidobacterias y lactobacilos en cientos de productos: yogurts, cremas, leches, postres, barras, o simplemente bebidas activas. Yakult es una de las leches con probióticos más consumidas en México, con un mercado de 2.5 millones de botecitos al día, 70% de los cuales se distribuyen casa por casa. Otros productos comerciales son Soful, Bifiel y Mil-mil (de la misma empresa, aunque los dos últimos sólo se venden en Japón), y Chamito (Nestlé), Bonacult (Unifoods), Activia y Actimel (Danone), así como decenas de marcas de yogurt y leches fermentadas a las que se ha agregado *Lactobacillus acidophilus* y desde luego bifidobacterias para darles carácter probiótico.

se han aislado proteínas con actividad bactericida conocidas como bacteriocinas; tal es el caso de la nisina que produce *L. lactis* y que incluso se comercializa como una alternativa natural al uso de conservadores en alimentos. Otro ejemplo es *Lactobacillus reuteri*, que produce reuterina, una sustancia inhibidora de las bacterias patógenas.

Quizá una de las aplicaciones más importantes de las bifidobacterias en particular y de las lácticas en general, sea el tratamiento y prevención de la diarrea que resulta de la infección con rotavirus; un problema que afecta a millones de niños, sobre todo en países en desarrollo. Su consumo es incluso una manera juiciosa de prevenir las enfermedades que afectan a los viajeros cuando cambian de dieta, como aquella maldición con el nombre del emperador azteca.

Los probióticos permiten también restablecer el equilibrio intestinal que rompe el consumo de antibióticos (curiosamente antibiótico es un término que significa “antagónico a la vida”), que si bien combaten la infección por un determinado agente, también destruyen parcialmente la microbiota benéfica abriendo la posibilidad de que se establezcan bacterias de la putrefacción como *Clostridium* o *Klebsiella*, que causan diarrea. Además, el consumo de bifidobacterias permite una mayor tolerancia a la lactosa, el azúcar de la leche, que muchas personas no pueden digerir. Este azúcar es



Lactobacillus reuteri.



Lactobacillus fermentum.

plejos no todos logramos fermentar adecuadamente.

Beneficios múltiples

Es un hecho bien establecido que hay mecanismos que provocan un efecto antagónico entre probióticos y bacterias infecciosas, por ejemplo, *Salmonella*, *Listeria*, *Shigella* o *Campilobacter*, como la producción de sustancias de defensa, la ocupación de receptores específicos en las células del intestino, o la estimulación de nuestro sistema inmunológico. De cultivos de bacterias lác-

Promesas

Los alimentos colónicos prometen:

- Aliviar la intolerancia a la lactosa de la leche.
- Prevenir las infecciones intestinales.
- Evitar la diarrea del viajero.
- Controlar el crecimiento de *Helicobacter pylori*, bacteria asociada con la úlcera estomacal.
- Modular el sistema inmunológico.
- Prevenir alergias y proteger de eventos cancerígenos, particularmente de colon.
- Regular el movimiento intestinal evitando la constipación.
- Reducir el colesterol sérico.
- Prevenir hipertensión.
- Prevenir infecciones urinarias.
- Auxiliar en el tratamiento del proceso inflamatorio intestinal.
- Tener una mejor nutrición en general.
- Promover un sentimiento de bienestar.

hidrolizado por las bacterias y asimilado en el intestino sin causar molestias.

Hay múltiples evidencias que sugieren también que consumir bifidobacterias y lactobacilos previene o retrasa el cáncer colorrectal, la segunda forma de cáncer más frecuente en hombres después del cáncer de pulmón, y en mujeres después del cáncer de mama. Este cáncer está asociado a cambios en la dieta moderna, en la cual se ha disminuido el consumo de fibra al sustituir los cereales por carnes rojas, ricas en grasa saturada. Asimismo, se ha demostrado que el consumo de bifidobacterias y lactobacilos remueve directamente compuestos cancerígenos o evita que éstos sean activados por enzimas como la glucuronidasa, la azoreductasa y la nitroreductasa. Son también auxiliares en el tratamiento de la colitis, y en general de la inflamación intestinal y la constipación (sobre todo acompañados de ciruelas). Por último, se ha encontrado que reducen el colesterol del suero, quizá por su degradación mediante una enzima capaz de hidrolizar las sales biliares. Tan sólo entre 1999 y 2003 se dieron a conocer 240 estudios clínicos, 200 realizados con cepas de lactobacilos y 40 con bifidobacterias, para el tratamiento de diversos padecimientos.

Genómica, obesidad y microbiota

Diversos grupos de investigación han analizando el efecto que produce a animales de

laboratorio el dejarlos sin microbiota. El doctor Jeffrey Gordon, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington, ha reportado que ratones con el sistema digestivo estéril requieren 30% más calorías para subsistir que los normales. Pero lo más importante que se ha descubierto es la comunicación entre la microbiota y los intestinos: *Bacteroides thetaiotamicron*, una bacteria prominente de la microbiota del adulto humano, induce a las células del ratón a producir su alimento favorito: la fucosa, un azúcar que deja de producirse en la superficie de las células del ratón estéril.

En un estudio con microarreglos —que son sistemas de análisis consistentes en placas con infinidad de pozos en los que se colocan, uno por uno, todos los genes del sistema que se estudia— se analizó el efecto que causa en los genes de las células intestinales del ratón la presencia de *B. thetaiotamicron* y se halló que un centenar de los 25 000 genes del animalito se activan o se inhiben, lo que demuestra la influencia de las bacterias en el nivel más básico del funcionamiento celular. Entre los genes activados hay uno que tiene que ver con la síntesis de los vasos sanguíneos que son cruciales para la absorción de nutrientes; esto explica por qué hay una mejor absorción de nutrientes en presencia de bacterias. Otro de los genes activados es el responsable de la síntesis de la proteína angiogenina-4, a la que *B. thetaiotamicron* es resistente, pero que destruye hongos y bacterias dañinos para mamíferos. Además, cuando a un ratón colonizado con *B. thetaiotamicron* se le administra también *Bifidobacterium longum*, la transcripción de genes de la primera bacteria cambia, aumentando la capacidad de degradación de azúcares. Ésta es una de las razones por las que el grupo de Gordon también ha estudiado el efecto de la microbiota en la obesidad, la madre de todas las enfermedades, y encontró que hay diferencias en la microbiota de personas obesas y las de peso regular.

La microbiota de las personas obesas es rica en enzimas que permiten asimilar azúcares complejos no digeribles para la gente de peso normal; con ellas se logra extraer un máximo de calorías de los alimentos, echándole más gasolina al fuego. En un experimento muy interesante Gordon introdujo la microbiota de ratones obesos en ratones normales y observó que con la mi-



Foto: Ernesto Navarrete

crobiota de los obesos extraían un mayor número de calorías del alimento. Por extraño que parezca, la microbiota no parece actuar con lógica: extrae más energía de los alimentos cuando el huésped no la necesita y viceversa; esto está relacionado con la respuesta a hormonas como la leptina, un tema actualmente en estudio.

Huéspedes entrañables

Al descifrar el genoma completo de *B. longum* y de varios probióticos, incluido *B. thetaiotamicron*, se puso de manifiesto la existencia de muchos genes regulados por sustancias presentes en el intestino; es decir, es posible que los probióticos detecten lo que hay en el ambiente para que en esa parte del organismo se desarrolle la maquinaria molecular adecuada. Dado que no hablamos de dos, sino de cientos de especies en el intestino humano, es muy probable que mucha de nuestra biología dependa de las características metabólicas de nuestros entrañables huéspedes, por lo que debemos cuidarlos.

Una sana recomendación es empezar el día alimentando nuestra vida interior, enriqueciendo la presencia de nuestros huéspedes con el consumo de las especies microbianas que hoy abundan en el mercado, o mejor aún, proporcionándoles su alimento favorito: azúcares no digeribles como la inulina y los fructooligosacáridos, que abundan en los vegetales. Y claro, la próxima vez que vayas al mercado, piensa en tu colon. 👁

Para nuestros suscriptores

La presente edición va acompañada por una guía didáctica, en forma de separata, para abordar en el salón de clases el tema de este artículo.

Agradezco a las doctoras Carmen Wachter y Amelia Farrés y al doctor Mariano García Garibay los comentarios al manuscrito.

Agustín López Murguía es investigador del Instituto de Biotecnología de la UNAM, miembro del consejo editorial de *¿Cómo ves?* y autor de varios libros de divulgación.