

# Grao en Bioloxía

## Memoria do Traballo de Fin de Grao

**Revisión bibliográfica: O microbioma humano**

**Revisión bibliográfica: El microbioma humano**

**Literature review: The human microbiome**



**Ana María Castro Reigía**

Xuño, 2018

*Director: María Concepción Herrero López*

## RESUMO

O microbioma humano é o conxunto dos xenomas dos microorganismos individuais que medran na superficie do corpo humano ou ben no seu interior. Esta asociación supón a formación dunha especie de supraorganismo onde os microbios superan en 10 veces a cantidade de células do propio hospedador ( $10^{14}$ ).

Ten unha orixe moi controvertida e recibe diferentes nomes según a súa localización no corpo. Na última década aumentou moito o interese polo estudo do microbioma humano como unha nova liña de investigación. Isto débese ó aumento das enfermidades non transmisibles que son as responsables de máis do 68% das mortes anuais de todo o mundo.

Nos estudos realizados tense en conta principalmente a composición ou núcleo central de microorganismos que serán utilizados como biomarcadores para detectar a disbiose producida durante as enfermidades. Tamén se ten en conta a utilización de probióticos e prebióticos como posible solución e estes procesos de alteración da composición ou función bacteriana.

## PALABRAS CLAVE

Microbioma humano, enfermidades non transmisibles, disbiose, probióticos, prebióticos.

## RESUMEN

El microbioma humano es el conjunto de los genomas de los microorganismos individuales que crecen en la superficie del cuerpo humano o en su interior. Esta asociación supone la formación de una especie de supraorganismo donde los microbios superan en 10 veces la cantidad de células del propio hospedador ( $10^{14}$ ).

El microbioma humano tiene un origen muy controvertido y recibe diferentes nombres según su localización en el cuerpo. En la última década aumentó mucho el interés por su estudio como una nueva línea de investigación. Esto es debido al aumento de las enfermedades no transmisibles que son las responsables de más del 68% de las muertes anuales de todo el mundo.

En los estudios realizados se tiene en cuenta principalmente la composición o núcleo central de microorganismos que serán utilizados como biomarcadores para detectar la disbiosis producida durante las enfermedades. También se tiene en cuenta la utilización de probióticos y prebióticos como posible solución a estos procesos de alteración de la composición o función bacteriana.

## **PALABRAS CLAVE**

Microbioma humano, enfermedades no transmisibles, disbiosis, probióticos, prebióticos.

## **SUMMARY**

The human microbiome is the set of genomes of individual microorganisms that grow on the surface of the human body or inside it. This association involves the formation of a kind of supraorganism in which the microbes exceed 10 times the number of cells in the host itself ( $10^{14}$ ).

The human microbiome has a very controversial origin and receives different names according to its location in the body. In the last decade, interest in its study has increased greatly as a new line of research. This is due to the increase in non-communicable diseases that are responsible for more than 68% of annual deaths worldwide.

The studies carried out mainly take into account the composition or main nucleus of microorganisms that will be used as biomarkers to detect dysbiosis produced during diseases. The use of probiotics and prebiotics as possible solutions to these processes of alteration of the bacterial composition or function is also taken into account.

## **KEY WORDS**

Human microbiome, non-communicable diseases, dysbiosis, probiotics, prebiotics.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. OBXECTIVOS .....	1
3. METODOLOXÍA.....	2
3.1 DESEÑO .....	2
3.2 ESTRATEXIA DE BUSCA.....	2
3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN E EXCLUSIÓN.....	3
3.4 EXTRACCIÓN DE DATOS .....	3
4. MICROBIOMA HUMANO E ORIXE .....	3
5. LOCALIZACIÓNS DO MICROBIOMA .....	4
5.1 MICROBIOMA DA PEL.....	4
5.2 MICROBIOMA ORAL.....	5
5.3 MICROBIOMA DAS VÍAS RESPIRATORIAS.....	6
5.4 MICROBIOMA VAXINAL.....	6
5.5 MICROBIOMA DO TRACTO DIXESTIVO.....	7
5.5.1 COMPOSICIÓN E FACTORES INFLUÍNTES .....	7
5.5.2 MICROBIOMA INTESTINAL.....	8
6. ENFERMIDADES NON TRANSMISIBLES ASOCIADAS Ó MICROBIOMA INTESTINAL E A DISBIOSE .....	9
6.1 OBESIDADE.....	9
6.2 ENFERMIDADES CARDIOVASCULARES (ECV) .....	11
6.2.1 ARTERIOSCLEROSE .....	11
6.2.2 HIPERTENSIÓN.....	13
7. ALGUNHAS SOLUCIÓNS PARA PREVIR A DISBIOSE ASOCIADA A ENT.....	14
7.1 PREBIÓTICOS.....	14
7.2 PROBIÓTICOS .....	15
8. CONCLUSIÓNS.....	15
8. CONCLUSIONES .....	16
8. CONCLUSIONS.....	17
9. BIBLIOGRAFÍA.....	17



## 1. INTRODUCCIÓN

Nos últimos anos, o aumento das enfermidades non transmisibles (ENT), como a obesidade ou as enfermidades cardiovasculares, levou ós investigadores a buscar novas liñas de tratamento.

Según a Organización mundial da Saúde, as ENT son as responsables de máis do 68% das mortes anuais en todo o mundo e substitúen ás principais causas de mortalidade de hai uns 100 anos, as enfermidades infecciosas (Organización Mundial de la Salud, 2014; Remais *et al.*, 2013).

Esta transición epidemiolóxica débese ós avances médicos e tecnolóxicos das sociedades desenvoltas (emprego de vacinas e antimicrobianos) así como á mellora nas condicións hixiénico-sanitarias que contribuíron á redución das epidemias. Asemade, tamén está influenciada polos factores que aumentan a existencia das ENTs. As presións contemporáneas, como o cambio climático, a degradación ambiental, a rápida urbanización, o estilo de vida (sono, estrés, tempo de exposición á pantalla), o tipo de alimentos consumidos (ultraprocesados) ou a maneira de preparalos (calor intensa en ausencia de auga) así como o tabaquismo ou o alcohol inducen a disbiose microbiana. Esta é a perturbación no equilibrio das comunidades do microbioma humano tanto na composición (pola perda de diversidade, de microorganismos beneficiosos ou aumento de patóxenos) como na actividade funcional ou metabólica, que está correlacionada co padecemento de ENTs (Prescott *et al.*, 2018). As máis estudadas son as producidas pola disbiose intestinal.

## 2. OBXECTIVOS

- Organizar e resumir os principais coñecementos actuais sobre o microbioma humano.
- Contribuír a coñecer a composición normal dos diferentes nichos corporais en ausencia de disbiose.

- Discutir evidencias sobre como a disbiose producida no microbioma intestinal podería ter un papel profundo no desenvolvemento de enfermidades non transmisibles como a obesidade e os padecementos cardiovasculares.

### **3. METODOLOXÍA**

#### **3.1 DESEÑO**

A realización deste traballo é o resultado da revisión bibliográfica realizada a través de diferentes bases de datos co obxectivo de recopilar artigos científicos de distintas revistas e xornais así como información de libros, páxinas web e informes de diferentes organizacións sobre o tema a tratar.

#### **3.2 ESTRATEXIA DE BUSCA**

Utilizouse a base de datos Web of Science para realizar unha primeira busca sen restricións de datas de publicación nin de tipo de documento. A busca realizouse principalmente en inglés aínda que tamén se consideraron os artigos escritos en español. Utilizáronse palabras clave como “microbioma humano” e “enfermidades non transmisibles”. Neste caso tivéronse en conta os artigos con maior número de citacións xa que serían os máis relevantes no tema.

Unha vez feita esta selección e debido a abundancia de artigos realizouse unha segunda busca. Esta foi máis específica, limitándoa por data e por tipo de documento pero tendo en conta información xeral. Os artigos considerados máis importantes foron os máis recentes (debido a que os contidos estarían máis actualizados) e os de revisión bibliográfica (xa que recopilarían información de diferentes publicacións).

Por último, realizouse unha busca máis concreta centrada en aspectos máis específicos utilizando palabras clave como “disbiose”, “obesidade”, “enfermidades cardiovasculares” e “pro e prebióticos”.

Como apoio a estes artigos de revistas e xornais utilizouse un libro de información xeral sobre a microbioloxía e un informe da Organización Mundial da Saúde con respecto ó estado das enfermidades non-transmisibles.

### 3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN E EXCLUSIÓN

Os criterios de inclusión ou de exclusión foron nun primeiro momento o número de citacións dos artigos, debido a súa relevancia. Seguidamente nunha segunda busca incluíronse as revisións e excluíronse o resto dos documentos. Tamén se excluíron os artigos máis antigos por data de publicación xa que estes estarían máis desactualizados.

### 3.4 EXTRACCIÓN DE DATOS

O método de selección de datos baseose na revisión dos resumos dos diferentes artigos para decidir se estes serían adecuados para abordar o tema do traballo a realizar.

## 4. MICROBIOMA HUMANO E ORIXE

O microbioma humano é o conxunto dos xenomas dos microorganismos individuais que medran na superficie do corpo humano ou ben no seu interior. Esta asociación supón a formación dunha especie de supraorganismo onde os microbios superan en 10 veces a cantidade de células do propio hospedador ( $10^{14}$ ) (Madigan *et al.*, 2014).

A orixe do microbioma humano supón unha gran controversia. Desde hai varios anos, vense defendendo a idea de que a colonización do corpo humano polos microorganismos comeza no momento do parto. Pero recentemente propúxose a idea de que o microbioma comeza a formarse incluso antes deste (Willyard, 2018). A responsable disto foi Indira Mysorekar, unha microbióloga da Universidade de Washington, ó analizar unhas mostras de 200 placentas e comprobar a existencia de bacterias non patóxenas nun tercio delas. Esta idea gañou especial atención no ano 2014 cando un equipo de científicos lograron identificar ADN bacteriano neste tecido. Se este fora o caso, seguramente o microbioma inicial sería moi importante para a configuración do sistema inmunolóxico e, como consecuencia, para a predisposición a enfermidades.

Ademais disto, numerosos estudos indican que o parto por cesárea implicaría no recién nacido unha microbiota diferente á do parto natural, que suporía un



maior risco a padecer enfermidades non transmisibles (Stinson *et al.*, 2018). Por este motivo, cada vez é máis usual o sementado vaxinal, consistente en pasar un hisopo de gasa con bacterias vaxinais polo neonato para fomentar o restablecemento do microbioma normal. Aínda así, en moitos casos, explícase que non é a falta de exposición a microbiota vaxinal da nai a que produce a disbiose, senon que esta é producida pola exposición á microbiota da pel durante a cesárea (haberá máis cantidade de *Clostridium difficile* e menos de *Bifidobacteria*) ou por factores como a idade xestacional, a obesidade materna ou a administración de antibióticos durante o embarazo e primeira idade (Ajslev *et al.*, 2011).

## 5. LOCALIZACIÓNS DO MICROBIOMA

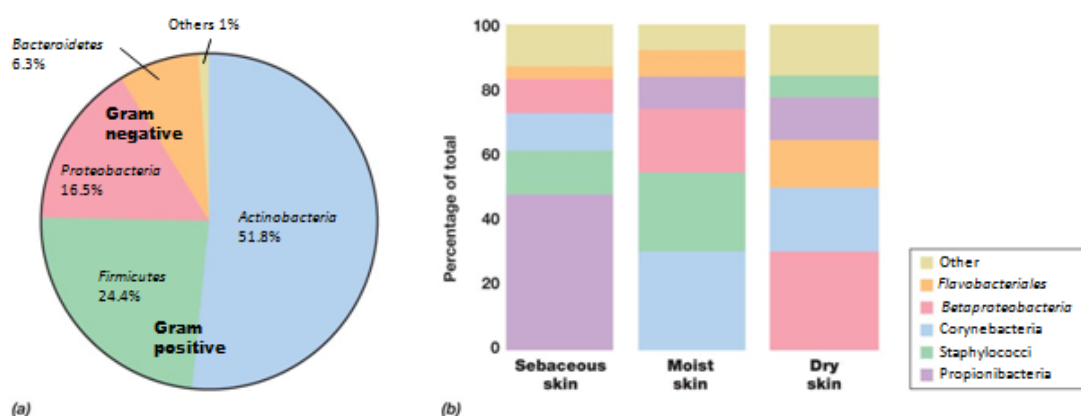
A caracterización do microbioma como saudable pode facerse en base á súa composición de xeito que se poida identificar un eixe central de taxóns microbianos en ausencia de enfermidade. É dicir, a falta dalgún grupo principal do conxunto normal pode producir disbiose, o que axudará a diagnosticar enfermidades, a previlas ou a mellorar o seu diagnóstico (Lloyd-Price *et al.*, 2016).

Según isto, e considerando que o corpo humano non é uniforme, polo que proporcionará diferentes nichos con características físicas e químicas diferentes que permitirán o asentamento duns microorganismos e impedirán o doutros, podemos falar de varias localizacións do microbioma.

### 5.1 MICROBIOMA DA PEL

A pel é un ecosistema complexo e dinámico onde as interaccións hóspede-microorganismo estarán determinadas en gran medida polo contexto, é dicir, pola predisposición xenética do hospedador, polo estado da pel como barreira ou polo tipo de microorganismo que vai estar presente (Erin Chen *et al.*, 2018). Isto último vai depender do nicho ecolóxico onde se atope xa que a pel inclúe zonas húmidas, secas e sebáceas.

A análise desta microbiota pódese levar a cabo por comparación de secuencias de xenes de ARN<sub>r</sub> 16S. Neste caso, os catro filas máis abundantes son *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacterias* e *Bacteroidetes* (Fig. 1a). Dependendo da zona da pel, a cantidade destes vai variar. *Cutibacterium* tamén coñecido como *Propionibacterium* (*Actinobacteria*) e *Staphylococcus* (*Firmicutes*) son xéneros que dominan as áreas sebáceas como zonas próximas o nariz ou posteriores ó coiro cabeludo. Pola contra, *Betaproteobacteria* (*Proteobacteria*), *Corinebacteria* (*Actinobacteria*) e *Flavobacteriales* (*Bacteroidetes*) predominan na seca, é dicir, nas Palmas das mans ou antebrazos por exemplo. Mentras, nas axilas ou embigo (ambiente húmido) predominan de novo *Corinebacterias* e *Staphylococcus* (Fig. 1b) (Madigan et al., 2014).

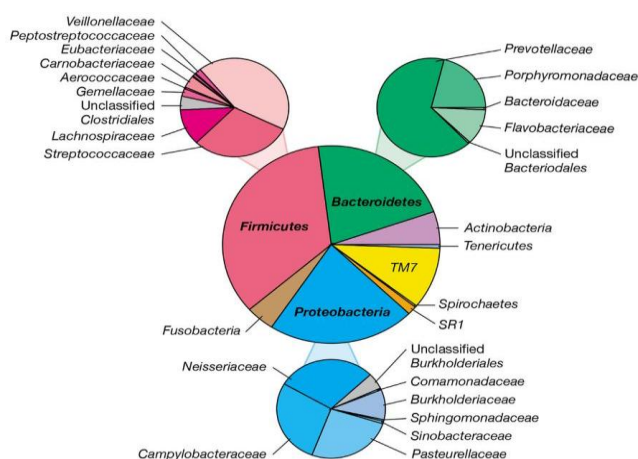


**Fig 1. Microbiota normal da pel.** (a) Catro filas de bacterias predominantes. (b) Poboacións de bacterias divididas nos diferentes microambientes da pel. (Madigan et al., 2014).

## 5.2 MICROBIOMA ORAL

A cavidade bucal ofrece unha gran variedade de hábitats (lingua, tecidos duros, dentes) para as bacterias, que medrarán normalmente constituíndo biopelículas. Estes microorganismos asentaranse maioritariamente nos entornos próximos ós dentes ou enxivas onde os restos celulares e de alimentos lle proporcionan un ambiente adecuado para o seu crecemento a pesar das substancias antimicrobianas presentes na saliva (Park & Lee, 2018).

Os fillos predominantes de bacterias son *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacterium*, e *Proteobacteria* (Fig. 2), representados no microbioma salival que se utiliza como o máis indicativo da cavidade (Madigan et al., 2014).



**Fig. 2. Microbioma salival.** Fillos representativos da cavidade bucal. (Madigan et al., 2014).

### 5.3 MICROBIOMA DAS VÍAS RESPIRATORIAS

O tracto respiratorio inclúe as vías respiratorias superiores (nasofarixe, cavidade bucal, larinxe e farinxe) e as inferiores (tráquea, bronquios e pulmóns). Nos individuos sans, as primeiras presentan unha gran cantidade de microorganismos (maioritariamente estafilococos, cocos gramnegativos, estreptococos e bacilos difeteroides) ó contrario que as segundas. Isto débese a que moitos microorganismos quedan atrapados nas mucosas das vías respiratorias superiores. Ademais, a medida que o aire pasa cara o tracto inferior, a velocidade de entrada redúcese e as bacterias depositaranse nas paredes das vías, que ó estar dotadas de células epiteliais ciliadas, empuxarán os microbios cara as vías altas para ser eliminados nas secrecións nasais ou saliva (aclaramento mucuciliar) (Schenck et al., 2016).

### 5.4 MICROBIOMA VAXINAL

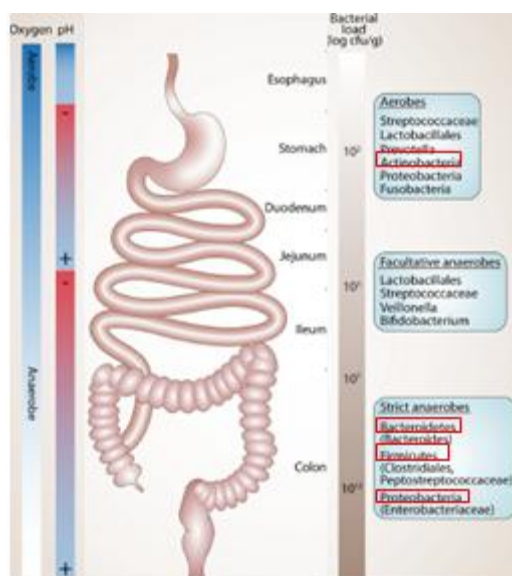
O microbioma normal da vaxina dunha muller en idade reproductiva é un dos máis estruturados, con cinco tipos de comunidades diferentes. Catro destas

comunidades están dominadas por unha especie de *Lactobacillus* distinta (*L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. crispatus*, *L. iners*) e a quinta está composta por unha mestura de microorganismos anaerobios estrictos aínda que tamén posúe especies de *Lactobacillus* non dominantes. Mesmo así, todas as comunidades son produtoras de ácido láctico o que proporciona un pH ácido adecuado para evitar infeccións (Ravel *et al.*, 2011; Zhou *et al.*, 2007). Despois da menopausia o microbioma vaxinal volve semellarse ó anterior á puberdade xa que o pH aumenta.

## 5.5 MICROBIOMA DO TRACTO DIXESTIVO

### 5.5.1 COMPOSICIÓN E FACTORES INFLUÍNTES

A composición e densidade bacteriana ó longo do tracto gastrointestinal vai variar. Isto débese a que este está composto por diferentes seccións (estómago, intestino delgado e grosso) que proporcionaran un ambiente diferente para o asentamento microbiano. Os principais factores involucrados son o pH e os gradientes de O<sub>2</sub> (Fig. 3), ademais da presenza de péptidos antimicrobianos, de ácidos biliares e da velocidade de tránsito dos nutrientes (Gorkiewicz & Moschen, 2017).



**Fig. 3. Distribución da microbiota do tubo dixestivo.** Diversidade representativa e densidade presente nas diversas seccións do tracto dixestivo según o gradiente de osíxeno e o pH sendo os fillos máis abundantes os resaltados en vermello (Gorkiewicz & Moschen, 2017).

O pH, moi ácido no estómago (debido a presenza de HCl), irá aumentando cara o íleon. No cego presenta unha pequena diminución para logo volver a aumentar cara o colon distal.

O gradiente de osíxeno diminuirá en dirección estómago-intestino grosso e iso implicará que os primeiros microorganismos presentes no tracto sexan aerobios seguidos polos anaerobios facultativos e finalmente os estrictos.

Polo tanto o pH ácido e o ambiente osixenado no tracto gastrointestinal superior permitirá a colonización de bacterias como *Streptococcus* ou *Lactobacillus* mentras que no intestino grosso, as distintas condicións implicarán que o fluxo sexa máis lento e favorecerá a existencia de microorganismos que permitan un metabolismo fermentativo. Isto resulta nunha maior riqueza de especies e densidade nesta sección do tubo dixestivo con dominancia de *Bacteroidales* e *Clostridiales*.

### 5.5.2 MICROBIOMA INTESTINAL

O microbioma intestinal humano coevoluciona durante miles de anos co hospedador polo que estará implicado en procesos esenciais deste como a dixestión, a absorción ou a defensa (Liang *et al.*, 2018). Ademais é un dos máis estudados xa que presenta xenes que codifican proteínas necesarias para a supervivencia do hóspede e que non están presentes no xenoma humano (D'Argenio & Salvatore, 2015), e unha gran cantidade de factores hormonais (Brown & Hazen, 2015).

O seu estudo levouse a cabo nun primeiro momento a través de técnicas de cultivo e illamento pero estes métodos presentaron limitacións. Do mesmo xeito procesos como a PCR cuantitativa e a separación por electroforese supuxeron a detección de microorganismos específicos e non do microbioma completo. Por este motivo, nos últimos anos as técnicas máis usadas son as tecnoloxías de secuenciación de nova xeración (NSG) como a metatranscriptómica, a secuenciación de ARN, 16S e a secuenciación “shotgun” (The Human Microbiome Project Consortium, 2012).

Mediante estes estudos determinouse que os catro filotipos presentes no intestino son *Firmicutes* (bacterias Gram+ cuxos xéneros representativos son *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Lactobacillus* e *Enterococcus*), *Bacteroidetes* (bacterias Gram- onde o xénero representativo é *Bacteroides*), *Proteobacteria* (son o filo máis grande con presenza de bacterias Gram- dos xéneros *Escherichia* e *Helicobacter*) e *Actinobacteria* (bacterias Gram+ cuxos xéneros dominantes son *Bifidobacterium* e *Actinomyces*) sendo dominantes os dous primeiros (Mönckeberg & Corsini, 2011).

Tamén se propuxo a existencia de tres tipos de comunidades bacterianas equilibradas (enterotipos) basados na composición do microbioma. A asociación dun individuo con un enterotipo é independente da etnia, nacionalidade e xénero pero podería estar influenciado pola dieta, utilización de antibióticos e estado xeral de saúde (Bäckhed *et al.*, 2012).

A disbiose intestinal pode alterar a composición das comunidades intestinais e as funcións homeostáticas do corpo humano polo que se asocia cada vez máis ás enfermidades non transmisibles (Prescott *et al.*, 2018).

## **6. ENFERMIDADES NON TRANSMISIBLES ASOCIADAS Ó MICROBIOMA INTESTINAL E A DISBIOSE**

### **6.1 OBESIDADE**

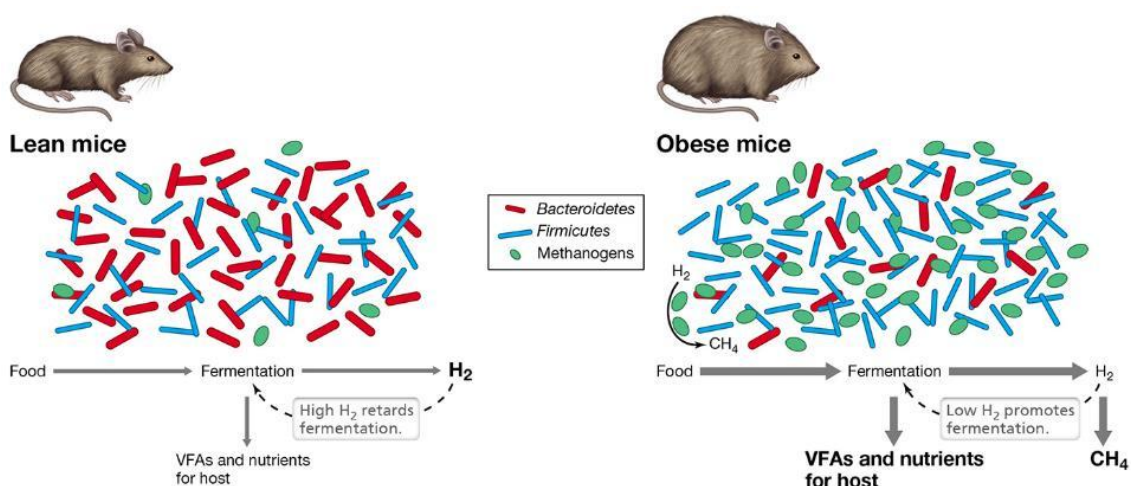
A obesidade é o resultado dunha alteración no balance enerxético, é dicir, na forma na que organismo regula a inxesta, o gasto e a almacenaxe calórica (Mönckeberg & Corsini, 2011).

O aumento do sedentarismo (que diminúe o gasto calórico) e da dispoñibilidade de alimentos de alta densidade calórica fan que a obesidade prevaleza. Aínda así hai estudos que suxiren que as bacterias do microbioma intestinal afectan a extracción de nutrientes e que polo tanto interveñen no balance enerxético. Isto débese a presenza de enzimas bacterianas que o corpo humano non posúe e que permiten a degradación de polisacáridos e fibras dietarias aumentándoo nun 30% (Mönckeberg & Corsini, 2011).

As maiores evidencias de que a obesidade está relacionada cos microorganismos intestinais proveñen de estudos de roedores libres de xermes, que nacen e viven nun ambiente sen bacterias. Estes animais (sendo alimentados coas mesmas racións cós animais que posúen microorganismos) son resistentes a obesidade. Mentras, os outros, posúen unha maior porcentaxe de graxa corporal (Turnbaugh *et al.*, 2006).

Coas mesmas condicións de alimento se os ratos desprovistos de microbiota son inoculados con material do cego dun roedor normal, desenvolverán o microbioma intestinal e, a graxa corporal aumentará (Tilg & Kaser, 2011).

Por outra parte, sábese que nos ratos que son xeneticamente obesos prodúcese un fenómeno de disbiose (debido á dieta rica en graxas e azucres) polo cal diminúe nun 50% a cantidade de *Bacteroidetes* e aumenta na mesma medida a cantidade de *Firmicutes* (Fig. 4) que supoñen un cambio no potencial metabólico e polo tanto na capacidade de extracción de enerxía (Tilg & Kaser, 2011). Ademais tamén haberá unha maior cantidade de *Archaea* metanoxénica (Fig.4) nos animais obesos. Isto permite unha maior fermentación debido ó consumo do  $H_2$  para a transformación do  $CO_2$  en  $CH_4$  (o que aumentará a cantidade de ácidos graxos de cadea corta (VFAs) e os nutrientes, que estarán máis dispoñibles para a absorción e polo tanto contribuirán a obesidade).



**Fig. 4. Diferencias entre as comunidades intestinais de ratos obesos e delgados.** Os obesos presentan unha maior cantidade de *Firmicutes* e de *Archaea* metanoxénica cós delgados (Madigan *et al.*, 2014).

Malia que isto mesmo ocorre nas análises das feces dos humanos e que ademais se comprobou que a medida que as persoas obesas van perdendo peso, a cantidade de *Firmicutes* se aproxima a das persoas delgadas (Bibiloni *et al.*, 2009), as inferencias dos modelos animais nos seres humanos son máis difíciles demostrar. Por iso, non se teñen tanto en conta as diferencias a nivel filo e considéranse máis importantes as diferencias funcionais (Tilg & Kaser, 2011).

## 6.2 ENFERMIDADES CARDIOVASCULARES (ECV)

A disbiose intestinal pódese considerar como unha vía de investigación para tratar as enfermidades cardiovasculares xa que está implicada no desenvolvemento de dous factores de risco (arteriosclerose e hipertensión) (Lau *et al.*, 2017).

### 6.2.1 ARTERIOSCLEROSE

A arteriosclerose implica a formación de placa nas arterias. Esta formarase principalmente pola acumulación de lípidos e pola infiltración de inmunocitos (como células espumosas ou monocitos) que implican o endurecemento e a perda de elasticidade das paredes arteriais (Gui *et al.*, 2012). A disbiose pode influír por vía metabólica independente ou dependente.

No caso da primeira está influenciada por unha dieta rica en graxas que implica unha diminución no número de bifidobacterias (que previñan a translocación bacteriana e funcionaban de barreira reducindo a permeabilidade) e polo tanto inducen a endotoxemia metabólica. Esta consiste nunha maior presenza de lipopolisacáridos (LPS) na circulación (que proveñen da translocación dos LPS da membrana externa das bacterias Gram- intestinais) que provocan a inflamación e a produción de células espumosas. Ademais, a endotoxemia evita o transporte inverso do colesterol ó fígado para transformar o mesmo en ácidos biliares. Desta forma, o colesterol, acumularase nas arterias (Lau *et al.*, 2017).



No caso da vía dependente do metabolismo, contribúese á aterosclerose a través de alteracións inducidas por disbiose nos niveis de OTMA, ácidos biliares secundarios e butirato.

A OTMA (N-óxido de trimetilamina) é un composto formado no intestino pola degradación bacteriana de fosfatidilcolina ou L-carnitina procedentes novamente dunha dieta rica en graxas. Este metabolito interfere no transporte reverso do colesterol e fai que este se acumule. Polo tanto, unha composición intestinal disbiótica (provocada pola dieta) que favoreza a un enterotipo que conteña máis cantidade de bacterias produtoras de TMA (precursor de OTMA) como *Prevotella*, suporía un maior risco de padecer ECV (Koeth *et al.*, 2013; Tang *et al.*, 2013)

O butirato é un ácido graxo de cadea curta (AGCC) producido no intestino pola fermentación bacteriana dos carbohidratos non dixeribles. Este é capaz de reducir os efectos ateroscleróticos diminuindo a adhesión de monocitos ó endotelio que favorecería á formación de placa arterial (Brown & Hazen, 2015). Así, a disbiose que reduza o número de bacterias produtoras de butirato como as dos xéneros *Eubacterium* y *Roseburia* provocará o desenvolvemento da arteriosclerose (Lau *et al.*, 2017).

Os ácidos biliares (AB) sintetizados a partir do colesterol no fígado poden ser transformados no intestino pola actividade bacteriana da hidrolasa do sal biliar (HSB) en ácidos biliares secundarios. Estes, como son pouco solubles, non se reabsorberán, polo que serán excretados. Isto supón unha vía de eliminación do colesterol. Mentras, os AB primarios reabsórbense e recíclanse no fígado para ser secretados de novo. Por conseguinte, un proceso disbiótico que reduza a actividade HSB evitará a transformación a AB secundarios reducindo a súa excreción por un lado e aumentando a reabsorción AB primarios por outro. Isto último fará que haxa unha maior cantidade destes ácidos no fígado e polo tanto se inhiba a transformación do colesterol (que se acumulará no sangue aumentando a formación de placa aterosclerótica) (Brown & Hazen, 2015; Lau *et al.*, 2017).

### 6.2.2 HIPERTENSIÓN

A hipertensión é a posesión dunha presión sanguínea excesivamente alta debida ó aumento da resistencia vascular periférica e á redución da luz arterial. Neste caso a disbiose contribúe á hipertensión cando se induce a vasoconstrición por LDLox (proteínas de alta densidade oxidadas) (Li *et al.*, 2017).

A endotoxemia (producida pola translocación de lipopolisacáridos) ademais de inducir á inflamación e a formación de células espumosas, vai promover o estrés oxidativo. Este pode estimular a oxidación das LDL, que actuarán de dous xeitos (Lau *et al.*, 2017)

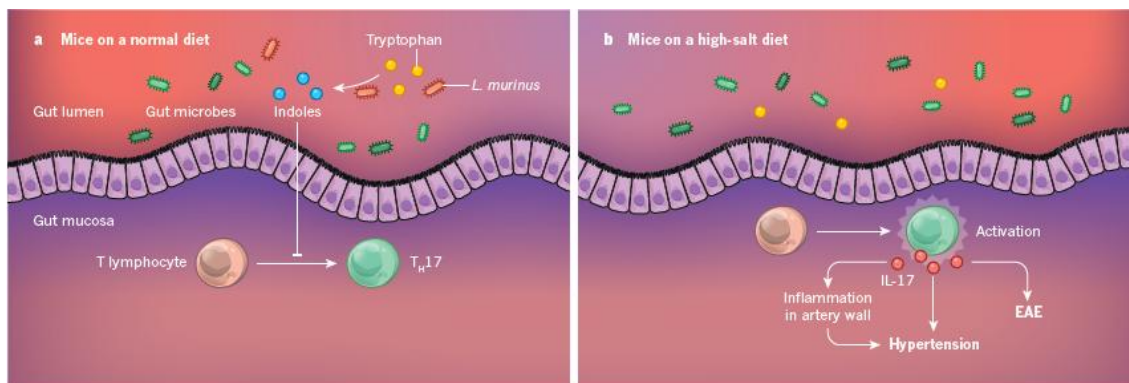
No primeiro caso, poden inhibir a actividade da NO sintasa para evitar a oxidación da L-arginina a óxido nítrico, un vasodilatador moi importante (Lau *et al.*, 2017; Schiffrin, 2018)

No segundo, actúan estimulando a produción de endotelina-1. As endotelinas son péptidos secretados por diferentes tecidos corporais que interveñen no mantemento do tono vasomotor basal (Schiffrin, 2018). Estas poden actuar de forma autocrina nas células endoteliais (a través dos receptores ET<sub>B</sub>) para inducir a liberación de NO e provocar a vasodilatación. Tamén poden actuar de forma paracrina nas células vasculares do músculo liso (activadas pola acción das LDLox) a través dos receptores ET<sub>A</sub> e así inducir a vasoconstrición e por conseguinte a hipertensión (Speed & Pollock, 2013).

Varios estudos levados a cabo en ratos, determinan que unha dieta rica en sal, tamén pode ter consecuencias disbióticas que conducen á hipertensión. Concretamente vaise reducir a cantidade de *Lactobacillus murinus* (Relman, 2017).

O *Lactobacillus murinus* no lumen intestinal é capaz de transformar o aminoácido triptófano en indoles. Estes inhibirán na mucosa do intestino a transformación dos linfocitos T a T<sub>H</sub>17 (Fig. 5a). Un efecto disbiótico producido pola dieta rica en sal, diminuírá a cantidade dos *L. murinus* que se asociará coa activación e o aumento de células T<sub>H</sub>17 debido á ausencia de indoles (Fig. 5b). As T<sub>H</sub>17 producen a interleucina-17, unha molécula proinflamatoria que

promove a inflamación arterial e dá lugar á hipertensión. Ademais, nos ratos tamén inflúe na aparición da encefalomielite autoimune experimental.



**Fig. 5. Posible papel dos microorganismos intestinais na regulación da presión arterial nun modelo de roedor.** (a) Dieta sen exceso de sal e sen presenza de disbiose nin hipertensión. (b) Dieta rica en sal con presenza de disbiose e hipertensión. (Relman, 2017).

Aínda que no ser humano a dieta alta en sal tamén produce a diminución de diferentes especies de *Lactobacillus*, as implicacións que supón isto na hipertensión requirirían máis estudos (Relman, 2017).

## 7. ALGUNHAS SOLUCIÓNS PARA PREVI R A DISBIOSE ASOCIADA A ENT

### 7.1 PREBIÓTICOS

Os prebióticos son ingredientes alimentarios non dixeribles que estimulan o crecemento ou á actividade das bacterias intestinais para provocar efectos beneficiosos no hóspede como a redución do risco de padecer enfermidades cardiovasculares (Markowiak & Slizewska, 2017).

Debido ó seu alto consumo na sociedade actual, as mazás utilízanse nestes casos debido ó seu alto contido en polifenoles que reducen a inflamación producida durante a arteriosclerose e o contido total de colesterol. Tamén se utilizan outras froitas e verduras (Koutsos *et al.*, 2015)

A oligofructosa é un frutano que tamén contén propiedades prebióticas. Esta expresa a enzima  $\beta$ -fructofuranosidasa provocando a despolimerización dos frutanos a monosacáridos que inducirán o crecemento de *Bifidobacterium*. Isto é moi relevante xa que as bifidobacterias interveñen no mantento da barreira intestinal que podía previr a endotoxemia e polo tanto os padecementos

cardiovasculares (durante os cales a cantidade destas se ve reducida) (Lau *et al.*, 2017).

Ademais, a disbiose producida durante a arteriosclerose podía reducir a cantidade de ácidos graxos de cadea curta coma o butirato, que posúen efectos ateroprotectores. A fermentación de frutanos introducidos na dieta aumenta a cantidade destes ó restaurar as bacterias produtoras (Markowiak & Slizewska, 2017).

## 7.2 PROBIÓTICOS

Os probióticos son organismos vivos beneficiosos que permiten restaurar a composición do microbioma intestinal estable e regular as funcións microbianas cando se suministran nunha cantidade adecuada. Por iso nos últimos anos aumentou o seu estudo co fin de previr efectos disbióticos (Bäckhed *et al.*, 2012).

O efecto dos probióticos depende da cepa sendo as máis comúns as de *Lactobacillus* (*Firmicutes*) e *Bifidobacterium* (*Actinobacteria*). Os lactobacilos son moi importantes xa que a súa diminución durante un proceso disbiótico supón a diminución da actividade da hidrolasa do sal biliar (HSB) podendo producir arteriosclerose (Lau *et al.*, 2017).

## 8. CONCLUSIÓNS

O estudo do microbioma humano é moi recente pero en pouco tempo supuxo unha gran abordaxe por parte dos investigadores de xeito que cada vez hai máis estudos sobre diferentes temas no que o microbioma está implicado.

O caso das enfermidades non transmisibles é un deles xa que canto máis coñecemento se ten sobre o microbioma mellor se entenden os mecanismos que provocan as enfermidades, podendo usar a composición microbiana como un biomarcador para o seu prognóstico. Así, permitírase coñecer os fenómenos de disbiose e adoptar novas estratexias para o tratamento das enfermidades. A pesar disto sábese que a dieta é unha variable moi importante polo que se debería ter en conta á hora de previr moitas delas.

Con todo, os diagnósticos non son de todo acertados xa que cando se realizan os estudos, na maioría dos casos, só se ten en conta a composición central do microbioma pasando por alto a función microbiana. Ademais, non se considera a dinámica temporal, é dicir, analízase únicamente a composición do microbioma nun momento dado sen considerar que este poida presentar cambios co tempo. Polo tanto, os estudos futuros deberían centrarse neste aspecto.

## **8. CONCLUSIONES**

El estudio del microbioma humano es muy reciente pero en poco tiempo supuso un gran abordaje por parte de los investigadores de forma que cada vez hay más estudios sobre diferentes temas en los que el microbioma está implicado.

El caso de las enfermedades no transmisibles es uno de ellos ya que cuanto más conocimiento se tiene sobre el microbioma mejor se entienden los mecanismos que provocan las enfermedades, pudiendo usar la composición microbiana como un biomarcador para su pronóstico. Así, se permitirá conocer los fenómenos de disbiosis y adoptar nuevas estrategias para el tratamiento de las enfermedades. A pesar de esto se sabe que la dieta es una variable muy importante por lo que se debería tener en cuenta a la hora de prevenir muchas de ellas.

Con todo, los diagnósticos no son de todo acertados ya que cuando se realizan los estudios, en la mayoría de los casos, solo se tiene en cuenta la composición central del microbioma pasando por alto la función microbiana. Además, no se considera la dinámica temporal, es decir, se analiza únicamente la composición del microbioma en un momento dado sin considerar que este pueda presentar cambios con el tiempo. Por tanto, los estudios futuros deberían centrarse en este aspecto.

## 8. CONCLUSIONS

The study of the human microbiome is very recent but in a short time it was a great approach by the researchers so that there are more and more studies on different topics in which the microbiome is involved.

The case of non-communicable diseases is one of them because the more knowledge we have about the microbiome, the better we understand the mechanisms that cause the diseases, and we can use the microbial composition as a biomarker for its prognosis. Thus, it will be possible to know the phenomena of dysbiosis and to adopt new strategies for the treatment of diseases. Despite this, it is known that diet is a very important variable, and should be taken into account when preventing many of them.

However, the diagnoses are not entirely accurate because in most cases, only the central composition of the microbiome is taken into account, overlooking the microbial function, when studies are carried out. Furthermore, temporal dynamics are not considered, that is, only the composition of the microbiome at a given time is analyzed without considering that it may change over time. Therefore, future studies should focus on this aspect.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- Ajslev, T. A., Andersen, C. S., Gamborg, M., Sørensen, T. I. A., & Jess, T. (2011). Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: The role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *International Journal of Obesity*, 35(4), 522–529. doi:10.1038/ijo.2011.27
- Bäckhed, F., Fraser, C. M., Ringel, Y., Sanders, M. E., Sartor, R. B., Sherman, P. M., ... Finlay, B. B. (2012). Defining a healthy human gut microbiome: Current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host and Microbe*, 12(5), 611–622. doi:10.1016/j.chom.2012.10.012
- Bibiloni, R., Membrez, M., & Jason, C. (2009). Microbiota intestinal , obesidad y diabetes. *Annales Nestlé*, 67(1), 39–48. doi:10.1159/000225915
- Brown, J. M., & Hazen, S. L. (2015). The Gut Microbial Endocrine Organ: Bacterially-Derived Signals Driving Cardiometabolic Diseases. *Annual Review of Medicine*, 66(1), 343–359. doi:10.1146/annurev-med-060513-093205

- D'Argenio, V., & Salvatore, F. (2015). The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clinica Chimica Acta*, 451, 97–102. doi:10.1016/j.cca.2015.01.003
- Erin Chen, Y., Fischbach, M. A., & Belkaid, Y. (2018). Skin microbiota-host interactions. *Nature*, 553(7689), 427–436. doi:10.1038/nature25177
- Gorkiewicz, G., & Moschen, A. (2017). Gut microbiome: a new player in gastrointestinal disease. *Virchows Archiv*, 472(1), 159–172. doi:10.1007/s00428-017-2277-x
- Gui, T., Shimokado, A., Sun, Y., Akasaka, T., & Muragaki, Y. (2012). Diverse roles of macrophages in atherosclerosis: From inflammatory biology to biomarker discovery. *Mediators of Inflammation*, 2012, 693083. doi:10.1155/2012/693083
- K Koeth, R., Wang, Z., Levison, B. S., Buffa, J. A., Org, E., Sheehy, B. T., ... Hazen, S. L. (2013). Intestinal microbiota metabolism of *L*-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine*, 19(5), 576–585. doi:10.1038/nm.3145
- Koutsos, A., Tuohy, K. M., & Lovegrove, J. A. (2015). Apples and cardiovascular health—is the gut microbiota a core consideration? *Nutrients*, 7(6), 3959–3998. doi:10.3390/nu7063959
- Lau, K., Srivatsav, V., Rizwan, A., Nashed, A., Liu, R., Shen, R., & Akhtar, M. (2017). Bridging the gap between gut microbial dysbiosis and cardiovascular diseases. *Nutrients*, 9(8), 859. doi:10.3390/nu9080859
- Li, J., Zhao, F., Wang, Y., Chen, J., Tao, J., Tian, G., ... Cai, J. (2017). Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*, 5(1), 14. doi:10.1186/s40168-016-0222-x
- Liang, D., Leung, R. K.-K., Guan, W., & Au, W. W. (2018). Involvement of gut microbiome in human health and disease: Brief overview, knowledge gaps and research opportunities. *Gut Pathogens*, 10(1), 3. doi:10.1186/s13099-018-0230-4
- Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G., & Huttenhower, C. (2016). The healthy human microbiome. *Genome Medicine*, 8(1), 51. doi:10.1186/s13073-016-0307-y
- Madigan, M. T., Bender, K. S., Martinko, J. M., Buckley, D. H., & Stahl, D. A. (2014). *Brock Biology of Microorganisms* (14th ed.). Madrid: Pearson
- Markowiak, Paulina; Slizewska, K. (2017). Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*, 9(9), 1021. doi:10.3390/nu9091021
- Mönckeberg, F., & Corsini, G. (2011). Microbiota Intestinal , metabolismo y balance calórico. *Revista Chilena de Nutrición*, 38(4), 477–481. doi:10.4067/S0717-75182011000400011
- Organizacion Mundial de la Salud (OMS). (2014). Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles. (WHO/NMH/NVI/15.1). Recuperado de <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/es>

- Park, Y. J., & Lee, H. K. (2018). The role of skin and orogenital microbiota in protective immunity and chronic immune-mediated inflammatory disease. *Frontiers in Immunology*, 8, 1955 doi:10.3389/fimmu.2017.01955
- Prescott, S. L., Wegienka, G., Logan, A. C., & Katz, D. L. (2018). Dysbiotic drift and biopsychosocial medicine: how the microbiome links personal, public and planetary health. *BioPsychoSocial Medicine*, 12(1), 7. doi:10.1186/s13030-018-0126-z
- Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G. M., Koenig, S. S. K., McCulle, S. L., ... Forney, L. J. (2011). Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(S1), 4680–4687. doi:10.1073/pnas.1002611107
- Relman, D. A. . (2017). Microbiota: A high-pressure situation for bacteria. *Nature*, 551(7682), 571–572. doi:10.1038/nature24760
- Remais, J. V., Zeng, G., Li, G., Tian, L., & Engelgau, M. M. (2013). Convergence of non-communicable and infectious diseases in low- and middle-income countries. *International Journal of Epidemiology*, 42(1), 221–227. doi:10.1093/ije/dys135
- Schenck, L. P., Surette, M. G., & Bowdish, D. M. E. (2016). Composition and immunological significance of the upper respiratory tract microbiota. *FEBS Letters*, 590(21), 3705–3720. doi:10.1002/1873-3468.12455
- Schiffrin, E. L. (2018). Does endothelin-1 raise or lower blood pressure in humans? *Nephron*, 139(1), 47–50. doi:10.1159/000487346
- Speed, J. S., & Pollock, D. M. (2013). Endothelin, kidney disease, and hypertension. *Hypertension*, 61(6), 1142–1145. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00595
- Stinson, L. F., Payne, M. S., & Keelan, J. A. (2018). A Critical Review of the Bacterial Baptism Hypothesis and the Impact of Cesarean Delivery on the Infant Microbiome. *Frontiers in Medicine*, 5, 135. doi:10.3389/fmed.2018.00135
- Tang, W. W. H., Wang, Z., Levison, B. S., Koeth, R. A., Britt, E. B., Fu, X., ... Hazen, S. L. (2013). Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *The New England Journal of Medicine*, 368(17), 1575–1584. doi:10.1056/NEJMoa1109400
- The Human Microbiome Project Consortium. (2012). A framework for human microbiome research. *Nature*, 486(7402), 215–221. doi:10.1038/nature11209
- Tilg, H., & Kaser, A. (2011). Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(6), 2126–2132. doi:10.1172/JCI58109
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444, 1027–1031. doi:10.1038/nature05414



- Willyard, C. (2018). Could baby's first bacteria take root before birth? *Nature*, 553(7688), 264–266. doi:10.1038/d41586-018-00664-8
- Zhou, X., Brown, C. J., Abdo, Z., Davis, C. C., Hansmann, M. A., Joyce, P., ... Forney, L. J. (2007). Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *The ISME Journal*, 1(2), 121–133. doi:10.1038/ismej.2007.12