



## EDITORIAL

### Desarrollo del microbioma intestinal en niños. Impacto en salud y enfermedad



### Development of intestinal microbiome in children. Impact on health and disease

Carolina A. Serrano y Paul R. Harris\*

*Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile*



La microbiota humana se refiere a la totalidad de microorganismos que conviven con su hospedero, en este caso el humano, ocupando nichos específicos en las superficies mucosales y de piel a lo largo del cuerpo. En una perfecta relación simbiótica, se estima que alrededor de  $10^{14}$  células microbianas (10 veces más que las células humanas propias del organismo) con sobre 3,3 millones de genes únicos (150 veces el genoma humano) colonizan dichas superficies<sup>1</sup>. El genoma colectivo de la microbiota (MT) es denominado microbioma (MB). «El proyecto microbioma humano», completado el 2012, describió la composición del MB de diversos sitios en el cuerpo en adultos sanos provenientes de EE.UU.<sup>2</sup>, estableciendo un punto de inicio para la evaluación del rol potencial de la MT en salud y enfermedad. Hasta la fecha, el estudio de las dinámicas ecológicas de las bacterias

comensales y su hospedero había sido dificultosa mayoritariamente debido a la naturaleza no cultivable de la mayoría de los consorcios bacterianos viviendo en ambientes complejos, pero con el advenimiento de las nuevas tecnologías en secuenciación de última generación que utilizan la filogenia del gen ribosomal 16S en conjunción con complejas plataformas bioinformáticas entre otras técnicas, es que la composición de la MT y su rol en salud y enfermedad ha sido investigado activamente.

En condiciones normales, la MT gastrointestinal y su hospedero prosperan en simbiosis. El intestino fetal sano es considerado esencialmente estéril. En este último ocurre un intenso proceso de colonización que empieza durante el parto o en el útero para dar origen a una sucesión ecológica que termina con el establecimiento de un patrón de colonización caracterizado por la presencia de bacterias mayoritariamente benignas conocidas como la MT comensal observada en adultos.

Durante las últimas décadas, la forma de vida moderna ha contribuido a generar un cambio en los patrones de colonización microbianos alterando la composición de la MT. No solo desórdenes intestinales sino también una serie de enfermedades extragástricas han sido asociadas a cambios en la MT gastrointestinal (alteraciones conocidas como disbiosis). Existe una creciente evidencia proveniente de estudios clínicos, epidemiológicos y en animales explorando la asociación entre la disbiosis de la MT con un riesgo aumentado de enfermedades de tipo inflamatorio, autoinmune y metabólico como asma, diabetes, obesidad y desórdenes gastroenterológicos crónicos, entre los cuales

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pharris@med.puc.cl](mailto:pharris@med.puc.cl) (P.R. Harris).

están la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la enfermedad celíaca y el cáncer colorrectal y gástrico.

La variación contemporánea en la MT humana es generalmente atribuida al incremento en las tasas de nacimientos por cesárea, al uso indiscriminado de antibióticos y a la alimentación por fórmula entre otros<sup>1,3</sup>. Aún más, el concepto dogmático de nichos estériles como la placenta se encuentran en discusión debido a evidencia reciente que apunta a estos sitios como nichos que albergan una baja biomasa bacteriana con una MT única.

Factores que influyen en el establecimiento de la microbiota gastrointestinal en recién nacidos.

La siembra inicial de la MT en el recién nacido ocurre luego de la rotura del saco amniótico proveniente de la MT oral, intestinal, vaginal y del tracto urinario de la madre. Los recién nacidos son inoculados en su paso por el canal del parto (transmisión vertical). Adicionalmente una serie de exposiciones posteriores (transmisión horizontal) establecerán una composición más estable de la MT indistinguible de la de un individuo adulto a la edad de 2 años. Eventos que promueven una disminución en la riqueza y diversidad de la MT han sido clásicamente asociados con un aumento del riesgo de enfermedad. Entender de qué manera las prácticas clínicas actuales y el estilo de vida occidental afecta el desarrollo y la diversidad de la MT es de suma importancia.

**Partos por cesárea.** En los últimos 10 años, se ha descrito un aumento de cerca del 30% en las tasas de cesáreas en EE.UU. y un 40% en Chile. En su paso por el canal del parto, los recién nacidos adquieren bacterias ácido-lácticas del tipo *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Sneathia* spp. de la MT vaginal de la madre. Si bien solo algunos de estos colonizadores pioneros permanecerán en los infantes, la exposición inicial a estos microorganismos es vital para el desarrollo correcto de la MT adulta. En contraste, las comunidades bacterianas pioneras en los recién nacidos por cesárea se asemejan significativamente más a la MT de la piel de la madre caracterizada por bacterias del tipo *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium* spp.

**Antibióticos.** El uso indiscriminado de antibióticos en pediatría parece ser ubicuo en diversos países. Tradicionalmente su uso excesivo ha sido asociado a una promoción de la resistencia bacteriana. Adicionalmente hoy se describe una potente asociación entre el uso de antibióticos en la infancia temprana y las enfermedades crónicas como el asma, la diabetes y la obesidad<sup>4</sup>. La administración de antibióticos durante el primer año de vida puede tener un profundo rol en el desarrollo de la MT a través de 4 grandes mecanismos de disbiosis. La pérdida de taxas claves, la pérdida de diversidad general, los cambios en las capacidades metabólicas de la MT y el sobrecrecimiento de patógenos se constituyen como posibles consecuencias de las disbiosis causadas por antibióticos<sup>5</sup>.

**Patrones de alimentación.** El consumo de leche materna o fórmula en recién nacidos genera cambios en el microambiente intestinal, que a su vez conduce a cambios en la composición y diversidad de la MT del recién nacido. Este último es colonizado en su intestino por proteobacterias y firmicutes, seguido por la colonización por actinobacteria, lactobacillo, bifidobacteria y estreptococo al entrar en contacto con la leche materna. Las potenciales fuentes de bacterias en la leche materna son la MT intestinal de la

madre a través de la vía entero-mamaria, la MT de la piel y la MT oral del lactante. Adicionalmente, la composición y la diversidad de la MT, presente en la leche materna, difiere de acuerdo a la edad gestacional, el peso de la madre, la vía de parto y la etapa de la lactancia<sup>6</sup>.

En contraposición a los recién nacidos alimentados con leche materna, los recién nacidos alimentados por fórmula presentan una colonización bacteriana caracterizada por la predominancia de enterococci y enterobacteria.

Con la inclusión de la alimentación no láctea y la presencia de hidratos de carbono, la MT nuevamente varía de manera que bacteroidetes sobrecrecen en cantidad a las proteobacteria y actinobacteria evidenciando una predominancia de bacteroides y firmicutes al final del primer año de vida<sup>7</sup> para llegar al establecimiento de una MT intestinal de tipo adulto a los 2-3 años de edad.

## Microbiota gastrointestinal y desarrollo de la inmunidad

La MT que coloniza a los recién nacidos puede tener un rol crítico en la educación del sistema inmune. Alteraciones en las interacciones tempranas entre estos microorganismos comensales y su hospedero han sido asociadas con efectos a largo plazo en el desarrollo de la inmunidad y del metabolismo del hospedero.

En humanos, la disbiosis de la MT gastrointestinal ha sido asociada con enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome de colon irritable y el cáncer gástrico y colorrectal. Estas condiciones han sido tradicionalmente descritas como enfermedades caracterizadas por una respuesta excesiva o aberrante de los linfocitos T *helper* efectoros (T<sub>h</sub>1, T<sub>h</sub>2, T<sub>h</sub>17) y/o una reducida respuesta de los linfocitos T reguladores (Treg) y tienen raíces conocidas en las épocas tempranas de la vida<sup>4</sup>. Componentes de la MT colónica, en particular *Clostridium* de los clústeres IV, XIVa y XVIII, además de metabolitos secundarios como ácidos grasos de cadena corta producidos por dichos microorganismos inducen respuestas Treg en la mucosa colónica de animales de experimentación (modelo murino). Se ha demostrado que especies seleccionadas de clostridia, aisladas desde deposiciones humanas e inoculadas en ratones, son capaces de inducir respuestas Tregs en la mucosa colónica de estos animales, capaces de suprimir la colitis experimental. Es más, especies clostridiales son capaces de regular la función de células linfoides innatas y la permeabilidad epitelial intestinal mediante la inducción de IL-22, que se asocia con un aumento en la producción de *mucus* y la secreción de proteínas antibacteriales en el intestino. Dado que las Treg tienen un rol fundamental en la mantención de la homeostasis de la mucosa suprimiendo la inflamación, componentes de la MT que alteran el balance entre células efectoras y reguladoras son de vital importancia en lo que puede ser considerado como el estado sano del intestino y representan un probable punto de intervención para las enfermedades relacionadas a la microbiota y/o inmunidad. Existe evidencia prometedora con respecto al rol de la MT en el desarrollo de respuestas inmunes tolerogénicas, y su rol modulador en la expresión de manifestaciones alérgicas más tarde en la vida.

De este modo, en los próximos años asistiremos a una explosión en la literatura de estudios clínicos y

experimentales orientados no solo a describir los efectos de la MB en respuestas fisiológicas de los hospederos, sino también estudios intervencionales para producir modificaciones o recuperar desbalances como una poderosa y costo-efectiva herramienta terapéutica. No está lejos el momento donde tendremos disponible perfiles de microbiota que den cuenta de aspectos metabólicos o terapéuticos órgano o función específica. Mientras tanto, es necesario alentar el estudio serio y colaborativo entre investigadores, para potenciar este desarrollo y participar del mismo, como una comunidad de investigación activa desde nuestro país.

### Financiación

Financiado por FONDECYT (#1130387), FONDECYT INICIACIÓN (#11140232) Chile.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Referencias

1. Cho I, Blaser M. The human microbiome: At the interface of health and disease. *Nat Review Genetics*. 2012;13:260–70.
2. Turnbaugh PJ, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449:804–10.
3. Domínguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:11971–5.
4. Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: Its role in health and disease. *Eur J Pediatr*. 2015;174:151–67.
5. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe*. 2015;17:553–64.
6. Moles L, Manzano S, Fernández L, et al. Bacteriological, biochemical, and immunological properties of colostrum and mature milk from mothers of extremely preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60:120–6.
7. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:544–51.