

## VIAJE AL INTERIOR

Pablo Meyer

### AL VENIR A ESTE MUNDO...

Hay que atenerse a una de las primeras disyuntivas, sobre la cual no tenemos poder de decisión alguno: nacer por parto natural o por cesárea. En un hospital privado de Brasil, 82% de los nacimientos son cesáreas, en los países nórdicos no más de 14% y alrededor de 45% en México. Así, el lugar de origen, el nivel socioeconómico, la doctrina en boga y la asistencia de una doula influyen sobre nuestra manera de llegar a este mundo. Entonces, ¿el vuelo importa menos que el aterrizaje? Resulta que los primeros gérmenes que colonizan a un recién nacido con "aterrizaje" vaginal vienen exclusivamente de su madre, mientras que en cesárea provienen de células de la piel,<sup>1</sup> probablemente del personal en la sala de operaciones.<sup>2</sup> Por más limpio que sea un hospital y por más guantes que usen los internos, la contaminación bacteriana es extremadamente común. Sólo ahora, después de haber trabajado un par de décadas en un laboratorio, entiendo por qué de niño me insistían en que me tallara las manos con jabón por ambos lados, pues no sólo la parte en contacto puede infectar, sino toda la superficie.

Todo esto podría quedar en una mera discusión de sobremesa acerca de niveles de higiene, pero un análisis que conglomerara los resultados de 15 estudios y alrededor de 140 mil pacientes de diez países muestra que los bebés nacidos por cesárea padecen 26% más casos de

<sup>1</sup> María G. Dominguez-Bello *et al.*, "Delivery Mode Shapes the Acquisition and Structure of the Initial Microbiota across Multiple Body Habitats in Newborns" en *PNAS*, 2010, 107 (26), pp. 11971-11975.

<sup>2</sup> Hakdong Shin *et al.*, "The First Microbial Environment of Infants Born by C-section: the Operating Room Microbes" en *Microbiome*, 2015, 3, p. 59.



obesidad.<sup>3</sup> Otras publicaciones aúnan deficiencias inmunitarias, asma y alergias. Las diferencias parecen ser tan claras que al entrar en un experimento el cuerpo y cabeza de cuatro bebés de mujeres puertorriqueñas nacidos por cesárea con fluidos vaginales maternos, se logró una distribución bacteriana similar a la de los nacidos vaginalmente. La ciencia se nutre de voces disidentes, y a decir de un estudio reciente, las diferencias ligadas al tipo de llegada al mundo no pasa de las primeras semanas.<sup>4</sup> A pesar de esto, queda claro que factores como lactancia, infecciones tempranas y exposición a antibióticos pueden modificar lo que en nuestros días podríamos llamar “órgano microbial”.

## EL ÓRGANO MICROBIAL

A partir del trabajo del microbiólogo Thomas Luckey, desde 1972 se creyó que el número de bacterias en el cuerpo humano, la mayoría establecidas en el colon, era diez veces superior al de nuestras células. Se pueden encontrar bacterias en las cejas, en las raíces del cabello, donde propician la calvicie, en la piel causan acné y en los dientes caries, y en nuestras glándulas sudoríparas apócrinas de axila y pubis traen mal olor al degradar feromonas. Así es que no sólo las bacterias aparentemente eran supernumerarias, sino también omnipresentes. ¿Acaso está nuestro pobre cuerpo destinado a ser un vivero bacteriano? No hay que sentirse avasallado; aunque su presencia

o ausencia tengan consecuencias ideológicas y fisiológicas importantes, las bacterias del colon son las que dominan nuestra pululante población bacteriana. ¿Sabrán los que han caído en las modas de lavado de colon que, pocos días después de ese gargarismo inverso en pos de recuperar una higiene interna, los microorganismos vuelven a poblar en las mismas densidades su enjuagado interior?

El sistema inmunitario es el que de alguna manera delinea los límites del cuerpo, en un delicado y complejo equilibrio entre salvaguardar lo propio y destruir lo ajeno. Aunque los casos de convivencia benigna entre nuestro organismo y sus habitantes son mayoría, las excepciones generan lo que llamamos “enfermedad”. El genoma humano está plagado de virus, exvirus y pseudogenes, es decir, genes que han degenerado. El virus del herpes tiene ocho variantes que infectan a los humanos pero sólo una produce las características erupciones labiales y otra, peor aún, genitales. Análisis de filogenia —árboles genealógicos virales— respaldan una estricta coevolución con sus huéspedes mamíferos. Tal vez este entretejido histórico de millones de años es el que creó el camuflaje mortal de las peores enfermedades crónicas, como la tuberculosis, la malaria o el VIH, donde la bacteria, parásito o virus esconden su identidad, se mimetizan para escapar al sistema inmunitario. El caso más extremo se da en el cáncer, donde la división celular se vuelve incontrollable, las células dejan de pertenecer a un todo equilibrado y al no ser reconocidas por el sistema inmunitario, acaban en frenesí con el organismo. En enfermedades autoinmunes como el lupus, la diabetes de tipo 1 o la enfermedad de Crohn, las células del cuerpo son agredidas por el sistema inmunitario, lo cual

<sup>3</sup> Karthik Darmasseelane *et al.*, “Mode of Delivery and Offspring Body Mass Index, Overweight and Obesity in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis” en *PLoS One*, 2014, 9 (5), p. e97827.

<sup>4</sup> Derrick M. Chu *et al.*, “Maturation of the Infant Microbiome Community Structure and Function across Multiple Body Sites and in Relation to Mode of Delivery” en *Nature Medicine*, 2016, 23, pp. 314-326.

es nocivo para el organismo. De algún modo, la enfermedad es la destrucción del cuerpo vía la pérdida de identidad de sus propias células o la destrucción de la identidad por seres externos.

Acepto con resignación que mi paso por este planeta y la historia de mis antepasados *Homo sapiens* esté estrechamente ligada a la de parásitos virales de mi genoma, pero me cuesta más trabajo pensar en los microbios de mi interior. ¿En verdad el 10% de mi masa son bacterias? ¿En verdad hay diez veces más células bacterianas que propias en mi organismo? Creo que no soy el único que se hace tales preguntas —en ciencia los mitos también existen y son difíciles de derruir—.

En 2016 se revisó el estimado de bacterias en el cuerpo y resultó que no hay diez veces

más que células humanas, sino que existen en cantidad semejante:<sup>5</sup> más de 30 billones o  $3 \times 10^{13}$  —la edad del universo está en el orden de  $10^{10}$  años—. Este nuevo cálculo, aunque alivia un poco el malestar ontológico de sabernos numéricamente inferiores, no resuelve la extraña sensación de sentirse habitado. Mi actitud estoica ante esto se apoya en la biología del desarrollo, que demuestra la continuidad entre nuestra superficie interior —el endodermo que va del orificio superior al inferior— y la exterior —nuestra piel—. El renacido interés por saber cuántos comensales “internos” nos habitan no es una mera

<sup>5</sup> Ron Sender, Shai Fuchs y Ron Milo, “Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body” en *PLoS Biology*, 2016, 14 (8), p. e1002533.



Hieronymus Bosch, detalle de *El jardín de las delicias*, 1490-1510

cuestión maltusiana de control de población o de contabilidad hospitalaria, sino un efecto del avance de las tecnologías de secuenciación del ADN y de la nueva disciplina resultante, la metagenómica.

## LA METAGENÓMICA

En una gris tarde invernal de 2008 asistí al seminario de Rob Knight en la Universidad de Columbia, donde con un aire de misionero mormón y Michael Douglas en *Un día de furia*, vaticinó el recorrido que lo haría volverse el gurú de la metagenómica. Tengo la certeza de que el hoy cuarentón será Nobel, anótenlo. Knight ha sido precursor del uso de innovadoras técnicas de secuenciación de ADN que permiten descifrar la identidad de los microbios asociados con nuestro cuerpo. Logró la identificación de la gran mayoría de nuestros cientos de comensales microbiales —en el intestino, piel, boca, oídos y demás covachas— utilizando una secuencia de ADN que funciona como código de barras y tipifica cada uno de los microbios. De esta manera, la vaga y orgánica noción de que la microbiota es el conjunto de bacterias que vive en nuestro cuerpo daba, gracias al código de barras, el primer paso hacia el mundo de la genómica. A éste le seguiría un paso hacia la metagenómica, la identificación del genoma de nuestros cientos de microbios o el microbioma, el conjunto de genes de la microbiota.

Aunque, como dije antes, el intestino tiene el mayor número de bacterias, el estudio del microbioma humano —al que habría llamado *fecaloma* en honor al Martín Romaña de Bryce Echenique, pero hubiera sido un *faux ami*— trajo algunas sorpresas, como que la mayor diversidad bacteriana se encuentra en la boca, seguida por la piel y las cavidades urogenita-

les; la menos diversa es la famosa flora intestinal. Knight también ha estudiado las causas genéticas y ambientales de la variabilidad del microbioma; descubrió, por ejemplo, que la microbiota de los gemelos es muy diferente, tan disímil como la de los cuates o de la madre, pero existe un conjunto de reacciones químicas codificadas en el microbioma de cada individuo que son iguales y que funcionan como un núcleo metabólico constante. Así, aunque la microbiota sea diferente, existe un núcleo del metagenoma conservado; en otras palabras, la sopa sabe igual aunque los ingredientes sean otros.

## LA VENGANZA DE MOCTEZUMA

Para estudiar la variabilidad debida a la geografía y encontrar, sin querer, la explicación de la diarrea que padecen casi todos los turistas que visitan nuestro país, Knight recolectó especímenes de 34 familias de Malawi, 26 de Venezuela y 98 de Estados Unidos. La distancia entre la microbiota de EUA, Malawi o Venezuela era casi el doble que la distancia entre individuos de una misma población. La famosa resistencia del estómago nacional se basa probablemente en un microbioma mexicano que ayuda a eliminar comensales dañinos. Aún no se han hecho análisis detallados de cómo se asocian la dieta y el microbioma, pero estudios en animales herbívoros, carnívoros y omnívoros muestran una clara adaptación bacteriana a la dieta. De algún modo somos nuestro clima, somos lo que comemos, somos lo que nos rodea.

## EL MICROBIOMA POR DOQUIER

En el mismo estudio de los gemelos, Knight encontró que la microbiota de personas obesas es menos diversa que la de personas del-

gadas. En las muestras de diferente origen geográfico se pudo medir que la diversidad bacteriana de la microbiota en las tres poblaciones aumenta con la edad, pero en los ancianos<sup>6</sup> decae su diversidad hasta llegar a una comunidad más uniforme sujeta a que una especie patógena se vuelva dominante. Al contrario, la disbiosis vaginal se caracteriza por un aumento en la diversidad bacteriana,<sup>7</sup> la desaparición de los cuatro tipos de lactobacilos que en su mayoría viven en la vagina y que, se piensa, eliminan a otros microbios al aumentar la acidez vaginal mediante el ácido láctico.

Varias enfermedades parecen estar asociadas con desequilibrios de la microbiota local, que tienden hacia más o menos diversidad según el lugar afectado. La expansión del campo ha llevado a la creación de CeMeT, una compañía de biotecnología que quiere secuenciar el metagenoma de diez mil voluntarios en Alemania y usarlo como referencia. Cabe señalar que el aislamiento de la microbiota del aparato digestivo se realiza gracias a las heces, lo cual nos conduce naturalmente al tema que sigue.

Aunque el trasplante fecal lleva más de 50 años de práctica, no fue hasta el 2013<sup>8</sup> cuando se publicó el primer estudio clínico comprobado en que se eliminó la molesta bacteria *Clostridium difficile*, causante de colitis aguda y sin tratamiento antibiótico efectivo, mediante el trasplante. Un detalle curioso es que el

trasplante no se realizó vía enema, sino por una sonda nasal. Más allá de lo repulsivo del procedimiento, lejos estamos de embarrar líquido vaginal en el recién nacido. En otro caso, el perfil de la microbiota asociada a diabetes tipo 1, una enfermedad que se declara a corta edad, parece sustentar la hipótesis de un microbioma "autoinmune" que lleva a los glóbulos blancos a destruir las células beta del páncreas. Se piensa que la prevalencia hasta diez veces mayor de diabetes tipo 1 en niños estadounidenses que en mexicanos se debe a diferencias en la dieta, y la duplicación en la última década de casos en niños sonorense que viven cerca de la frontera sostiene esta etiología.<sup>9</sup> Tanto aquí como en el síndrome metabólico —dolencia que precede a la diabetes tipo 2—, el trasplante fecal podría ser una solución. La popularidad de la técnica parece no tener límites y se han asociado deficiencias cognitivas con el microbioma e inclusive se ha logrado un alargamiento de la vida de peces ancianos a los que se transfirieron heces de ejemplares jóvenes.<sup>10</sup> Si se hiciera un estudio del lavado de colon, tal vez retiraría mi escepticismo ante estos resultados.

¿Cómo comprobar qué tan estables son estos injertos fecales? Una colega argumenta que las etiquetas de ADN no describen adecuadamente la microbiota y pueden confundir bacterias de diferentes especies. Otro afirma que para cientos de miles de muestras las etiquetas dan una buena idea de la diversidad, pero para entenderlas mejor conviene secuen-

<sup>6</sup> Paul W. O'Toole et al., "Gut Microbiota and Aging" en *Science*, 2015, 350, pp. 1214-1215.

<sup>7</sup> Andrew B. Onderdonk et al., "The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis" en *Clinical Microbiology Reviews*, 2016, 29, pp. 223-238.

<sup>8</sup> Els van Nood et al., "Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*" en *The New England Journal of Medicine*, 2013, 368, pp. 407-415.

<sup>9</sup> María Esther Mejía-León et al., "Fecal Microbiota Imbalance in Mexican Children with Type 1 Diabetes" en *Scientific Reports*, 2014, 4, p. 3814.

<sup>10</sup> Ewen Callaway, "'Young Poo' Makes Aged Fish Live Longer" en *Nature*, 2017, 544, p. 147.



Hieronymus Bosch, detalle de *El jardín de las delicias*, 1490-1510

ciar los genomas de cada bacteria presente en un reducido número de muestras. Así, en un estudio reciente, el laboratorio de Peer Bork secuenció por completo el microbioma de cinco pacientes tres meses después de haber recibido un trasplante fecal,<sup>11</sup> al compararlo con el microbioma del donante pudo comprobar que las mismas cepas bacterianas estaban presentes: el injerto había pegado.

Ante esta explosión de prácticas poco ortodoxas, pero al parecer efectivas, la metagenómica me da un ápice de tranquilidad al recordar que el metabolismo, como el ADN, une a todos los seres vivos de este planeta, pues las reacciones químicas que generan en cada organismo energía, grasas y aminoácidos son básicamente las mismas. Los *metas* se unen en el verdadero *meta*órgano digestivo que es la flora intestinal, así establece una simbiosis semejante a la que existe entre las mito-

condrias —productoras de energía— y las células que las contienen.

## MICROBIOTA JUNGLAR

En marzo de 2004 emprendí un viaje a la frontera entre Bolivia y Brasil, al Parque Nacional del Madidi. La razón era visitar el pueblo de San José de Uchupiamonas, en la zona de bosque nublado al pie de los Andes desde donde se extiende un pantanal hacia el Brasil. Gary Strobel, mi guía y gurú, era un verdadero mormón, especialista en bioprospección y profesor de la Universidad de Montana; él ha viajado a los lugares más recónditos del planeta, desde los tepuyes venezolanos hasta la isla de Socotra, verdadera Galápagos del Océano Índico, y las junglas perdidas de Indonesia. A Gary lo contacté después de haber leído un perfil suyo en la revista *Science*, donde contaban cómo había logrado aislar de una planta una cepa microbiana que producía la famosa molécula de taxol con propiedades anticancerígenas. La idea detrás de la investigación y los viajes de Strobel era que, como

<sup>11</sup> Tanya Lewis, "Transplanted Fecal Microbes Stick Around" en *The Scientist*, 2016, consultado el 1 de agosto de 2017 en [www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/45970/title/Transplanted-Fecal-Microbes-Stick-Around/](http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/45970/title/Transplanted-Fecal-Microbes-Stick-Around/)

en el caso del taxol, bacterias y hongos comensales llamados endófitos podían adquirir las propiedades medicinales de las plantas. Bastaba pues buscar plantas medicinales e intentar extraer sus endófitos para encontrar el grail farmacológico. A principios de siglo, en la prehistoria genómica, el problema principal de la microbiología ambiental era similar al del estudio de la microbiota humana: las bacterias no se podían aislar y reproducir en el laboratorio, por lo que no había manera de identificarlas. Por ello, la hoy difunta empresa Diversa tenía una estrategia complementaria a la de Strobel y buscaba genes interesantes secuenciando muestras de suelo con el argumento de que “hay más genes en un puñado de tierra que en el genoma humano”. La empresa estimaba que su biblioteca de ADN contenía más de tres millones de secuencias únicas, muchas más que los diez mil microorganismos conocidos en ese entonces. El problema principal de Diversa fue que debido a las restrictivas leyes de bioprospección y al no poder utilizar más que muestras nacionales, el oro genético del subsuelo estadounidense no fue suficiente para que la empresa soportara las leyes del mercado. Diversa necesitaba a un Strobel para sobrevivir.

Un reciente estudio publicado en la revista *Nature* conjunta las ideas de Diversa y Strobel al mostrar que entre más diversidad haya en el microbioma de las hojas de una planta, más productiva se vuelve ésta.<sup>12</sup> La idea es que la microbiota vegetal induce resistencia a patógenos al permitir una mejor producción de moléculas antibióticas, pero también influye

en hormonas vegetales y permite fijar el nitrógeno, ayudando así al crecimiento. Mi viaje río arriba, que pensaba experimentar como el personaje de Conrad en *El corazón de las tinieblas*, resultó ser más parecido a la película sesentera de Richard Fleischer *Viaje fantástico*, en la que unos cuantos investigadores empuñan rifles para explorar el cuerpo humano; yo diminuto, rodeado por la biodiversidad de la invisible microbiota en el organismo junglar. A pesar de ello, no me sentí disminuido al verme rodeado, atravesado y colonizado por microorganismos. Aunque está claro que no basta con secuenciar nuestro genoma para comprendernos, y que necesitamos también secuenciar el genoma de nuestros habitantes para tener un panorama de cómo interactuamos con el ambiente, el ejemplo del “niño burbuja” David Vetter demuestra que también podemos vivir sin huéspedes. David sufría una severa enfermedad del sistema inmunitario que le impedía desarrollar anticuerpos y su única manera de sobrevivir fue aislado en una burbuja aséptica. Así, nuestro microbioma es un testigo de la larga historia de la especie *homo* en el planeta Tierra, de nuestra adaptación y de la actual interacción con el medio ambiente.

## POSTDATA:

### MUERTE Y DESCOMPOSICIÓN

Un artículo reciente de Rob Knight muestra que el origen de la comunidad bacteriana que descompone los cadáveres proviene en su mayoría del subsuelo, pero algunos elementos clave son ubicuos, aunque poco abundantes. El proceso de descomposición es suficientemente reproducible como para ser utilizado para investigar casos forenses. Así, el reino bacteriano domina del Alfa al Omega. **U**

<sup>12</sup> Isabelle Laforest-Lapointe *et al.*, “Leaf Bacterial Diversity Mediates Plant Diversity and Ecosystem Function Relationships” en *Nature*, 2016, 546, pp. 145-147.