

Entre mitos y conceptos erróneos: el caso del microbioma

Between myths and misconceptions: the case of the microbiome

En años recientes he notado un aumento en el uso del término “microbioma” tanto en revistas científicas como en conversaciones, redes sociales y noticieros. Pero, ¿qué es el microbioma y por qué es relevante? Mas allá de su indiscutible importancia en diversos ámbitos de la biología, desde la ecología hasta la salud humana, una publicación reciente resalta que este campo de estudio también sirve como ejemplo de las falacias y errores que se propagan en torno a la ciencia (Walker & Hoyles, 2023).

El estudio de un microbioma es complejo, porque busca entender los microorganismos como comunidades y no de forma aislada. Las comunidades microbianas, que habitan toda suerte de ambientes: desde aquellos con condiciones extremas hasta los hospederos humanos, generalmente se componen de múltiples especies que interactúan y se comunican entre sí. Por ello, su estudio requiere estrategias capaces de descifrar complejidades taxonómicas y funcionales, como la secuenciación masiva, el análisis bioinformático y la metabolómica, entre otras. Estas tecnologías complementan las técnicas de cultivo y aislamiento en el laboratorio constitutivas de la microbiología clásica.

La palabra “microbioma” se ha utilizado para designar ideas que no son necesariamente equivalentes, razón por la cual un grupo de investigadores se puso a la tarea de unificar conceptos en este campo (Berg *et al.*, 2020). Los autores definen “microbioma” como la comunidad de microorganismos que ocupa un nicho de propiedades físico-químicas distintivas que interactúan entre sí y con su entorno y, por lo tanto, comprende los microorganismos y también el lugar en donde actúan (Berg *et al.*, 2020; Konopka, 2009). Una comunidad microbiana, gracias a sus propiedades, actividades e interacciones, existe en un hábitat con nichos ecológicos específicos. Tales nichos incluyen ácidos nucleicos, proteínas, metabolitos y otras moléculas que hacen parte del entorno. La microbiota se distingue del microbioma, puesto que hace referencia a los organismos vivos que componen el microbioma. Se incluyen bacterias, arqueas, hongos, algas y protistas, pero quedan por fuera elementos como plásmidos, además de fagos, virus y priones ya que muchos investigadores no los consideran como organismos vivos. Sin embargo, estos elementos son parte del entorno y hacen parte del microbioma. El metagenoma microbiano, expresión muy empleada en los estudios de ecología microbiana, se refiere a la colección de genomas y genes presente en el microbioma. Se entiende, entonces, que el microbioma es más que la sola composición del material genético de un ecosistema, pues incluye a todos los miembros que viven o interactúan en un mismo hábitat para formar un nicho ecológico.

El conocimiento científico se construye de forma sistemática y gradual, en un proceso que implica cambios en nociones y paradigmas que, cuando son interpretados equivocadamente, se perpetúan como conceptos erróneos (*misconceptions*), que convertidos en mitos, se propagan sin mayor cuestionamiento. El estudio de los microbiomas no ha sido ajeno a esta tendencia.

Contrario a lo que se cree, la investigación en torno a los microbiomas no es reciente. Es cierto que los avances tecnológicos, especialmente la secuenciación masiva, han revelado con gran detalle la complejidad de la composición y la función de estas comunidades, pero hay estudios sobre ellas y su comportamiento en el ambiente y en los humanos que datan del siglo pasado, o son incluso anteriores. Otra idea que se ha propagado es que el término “microbioma” se usó por primera vez en el año 2001, pero, al igual que el de microbiota, se vienen utilizando desde mucho antes.

Además de estas inexactitudes, se han divulgado otros conceptos erróneos que merecen mención. Muchos creen, por ejemplo, que la microbiota es heredada de la madre al nacer, una simplificación que no hace justicia al proceso de desarrollo y cambio que resulta en la microbiota única de un individuo. Esta diferencia es evidente incluso en gemelos que crecen en el mismo hogar. Otra idea que campea en la literatura científica tiene que ver con la cantidad de bacterias que alberga un individuo. En los cálculos iniciales se estimaba que había aproximadamente 10^{12} bacterias por gramo de heces y un peso total de 1 a 2 kg de bacterias por individuo. Hoy se cree que estos valores son bastante menores y que el número oscila entre 10^{10} y 10^{11} bacterias/g, la mayoría en el colon.

En este mismo sentido, un estudio en el que se estimó que en nuestro cuerpo hospedamos 10 veces más células bacterianas que células propias obtuvo mucha publicidad. Al reevaluar estas cifras, resultó que el número de las células propias del individuo y las bacterianas parece ser equivalente, con una relación cercana a 1:1 (Sender *et al.*, 2016). Lo que sí es cierto es que la cantidad de información génica en el microbioma supera la información de nuestro genoma, lo que constituye una riqueza funcional y metabólica que robustece las propiedades del hospedero humano. Otro concepto que persiste es que hay grupos de microorganismos o “patobionomas” que determinan la aparición de algunas enfermedades. Hoy se sabe que la realidad es más compleja y el efecto de los microorganismos depende, en gran parte, de su contexto ambiental y de las interacciones entre ellos y con su hospedero. Así, los humanos podemos albergar patógenos como *Clostridiodes difficile* o *Escherichia coli* sin mostrar síntomas de enfermedad. La clave residiría, entonces, en mantener un equilibrio sano (cuya definición, aún vaga, dificulta posibles terapias) entre los múltiples organismos del microbioma.

Gracias a los avances tecnológicos y metodológicos, hoy podemos analizar centenares de muestras simultáneamente, cuando antes sólo se podían estudiar y comparar unos pocos microbiomas. Estas metodologías, aunque más poderosas y sensibles, no están exentas de sesgos y limitaciones. La secuenciación masiva de ácidos nucleicos, ampliamente usada para explorar la composición de una comunidad microbiana, involucra diversos pasos experimentales que generan sesgos. Es el caso del método de obtención y preservación de muestras, la extracción del ADN, la plataforma de secuenciación y las herramientas bioinformáticas utilizadas para la interpretación y el análisis de los datos. Por este motivo, casi cualquier cambio en el flujo de trabajo, incluidas las variaciones en las cohortes de individuos, las condiciones de estudio y las aproximaciones metodológicas, se refleja en los resultados y dificulta su reproducibilidad (Schloss, 2018). Algunos investigadores han sugerido que deben implementarse protocolos estandarizados para minimizar las diferencias experimentales y facilitar las comparaciones. Sin embargo, la estandarización no elimina los sesgos y no es siempre posible, dado el gran número de estudios sobre microbiomas a nivel global y la variedad de diseños experimentales empleados. Es imprescindible, por lo tanto, el rigor en los ensayos y la transparencia en los reportes, desde el montaje experimental hasta el análisis de datos, información que debería quedar abierta y disponible para análisis posteriores, comparaciones y validaciones.

Las innovaciones tecnológicas también tienen impacto en los resultados, a veces, incluso, contradiciendo conclusiones anteriores. Por ejemplo, la observación original sobre los cambios en las familias bacterianas Firmicutes y Bacteroidetes dependiendo del estado de obesidad de un individuo, no necesariamente se mantiene en los metaanálisis recientes de datos provenientes de múltiples estudios independientes. En otro caso, los avances en las técnicas de cultivo de microorganismos han permitido recuperar algunos antes considerados no cultivables, con lo que se desnudó el mito, que todavía se mantiene, sobre la imposibilidad de cultivar la gran mayoría de microorganismos de la microbiota humana. Estos cultivos permiten estudiar el crecimiento, las interacciones y los posibles efectos de microorganismos específicos en su hospedero.

Es preocupante la propagación de información errónea, de mitos o, peor aún, de desinformación, en particular la que se disemina de forma deliberada, ya que puede amplificarse y perjudicar la credibilidad de los avances científicos. Todos tenemos la

responsabilidad de combatirla (**Waldrop**, 2023). La verificación previa de la información que circula, desde la literatura científica hasta las redes sociales, es una tarea necesaria para mitigar el efecto nocivo de la desinformación en los avances científicos y su impacto en la toma de decisiones.

✉ **María Mercedes Zambrano, Ph. D.**
Editora asociada, ACCEFYN

Referencias

- Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M.-C. C., Charles, T., Chen, X., Cocolin, L., Eversole, K., Corral, G. H., Kazou, M., Kinkel, L., Lange, L., Lima, N., Loy, A., Macklin, J. A., Maguin, E., Mauchline, T., McClure, R., ... Schloter, M.** (2020). Microbiome definition re-visited: Old concepts and new challenges. *Microbiome*, 8(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>
- Konopka, A.** (2009). What is microbial community ecology? *The ISME Journal*, 3(11), 1223-1230. <https://doi.org/10.1038/ismej.2009.88>
- Schloss, P.D.** (2018). Identifying and Overcoming Threats to Reproducibility, Replicability, Robustness, and Generalizability in Microbiome Research. *MBio*, 9(3), e00525-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.00525-18>
- Sender, R., Fuchs, S., Milo, R.** (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology*, 14(8), e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- Waldrop, M.M.** (2023). How to mitigate misinformation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 120 (36), e2314143120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2314143120>
- Walker, A. W. Hoyles, L.** (2023). Human microbiome myths and misconceptions. *Nature Microbiology*, 8(8), 1392-1396. <https://doi.org/10.1038/s41564-023-01426-7>