

Microbis

Iepafils i primmirats

Escrit per

Mercè Berlanga¹ i Ricard Guerrero²

¹ Departament de Microbiologia i Parasitologia Sanitàries
de la Universitat de Barcelona

² Departament de Microbiologia de la Universitat de Barcelona

«Ja el naixer és un gran plor», ens canta Raimon. Hi ha dos moments crucials que fiten tota vida humana: el naixement i la mort. La mort arriba de moltes maneres, agònica o tranquil·la, patint lentament o per un gran trauma sobtat, conscients o sense adonar-nos-en. El naixement, però, gairebé sempre va acompanyat d'un gran plor; un plor necessari per respirar de manera autònoma i conseqüència del xoc que ens produeix ser expulsats del confortable úter matern i trobar-nos en un ambient hostil, sec i fred, que no abandonarem fins a la mort. Amb l'excepció dels nostres primers nou mesos (dins de l'úter), tota la nostra vida, i la mort, està acompanyada de microbis. Ja en el moment de naixer, en passar pel canal del part, la nostra pell delicada es va **contaminant** dels microbis de la vagina i la vulva. Immediatament després, continuem incorporant més microbis, aquesta vegada ja a dins de la boca i la resta del tub digestiu, a causa del contacte amb el cos de la mare i de l'ambient.

«Jo (el cos) i les meves circumstàncies (els microbis)»

De tota la nostra existència, només els primers nou mesos (dins de l'úter) estem aïllats del contacte o la interacció amb els microorganismes, excepte en el cas d'uns pocs microorganismes patògens, com ara *Treponema pallidum* (sífilis) o *Listeria monocytogenes* (listeriosi) i el virus VIH (sida), que són capaços de travessar la barrera placentària i penetrar al cos del fetus a través de la sang. D'aquesta manera, el nadó pot tenir una infecció congènita. A més, durant el part també es pot adquirir el gonococ (*Neisseria gonorrhoeae*) en passar la vagina, si la mare n'és portadora, freqüentment asintomàtica. Aquesta infecció gonocòcica en els ulls era una de les principals raons per les quals hi havia nens que naixien cecs.



La colonització microbiana del tub digestiu comença just després del naixement, en un procés caracteritzat per una successió de poblacions. Durant els primers mesos de vida (externa) es van adquirint noves poblacions microbianes. Es passa d'una microbiota constituïda gairebé únicament per lactobacils i bifidobacteris, característica dels primers dies, a una comunitat *adulta*, molt diversa, amb representants de vuit fil·lus de bacteris (el domini *Bacteria*) i un elevadíssim nombre d'espècies. Es calcula que en el cos humà hi ha més de vuit mil espècies bacterianes, set-centes solament a la boca! En individus adults, s'estima que els lactobacils representen aproximadament l'1 % de la població microbiana total. A més, el 10 % del pes sec d'un individu correspon a la microbiota. I, encara que ens pugui sorprendre, tenim aproximadament deu vega-

© Dibuix: Mercè Berlanga

des més cèl·lules microbianes procariotes (10^{14}), que cèl·lules eucariotes pròpies (10^{13}).

La colonització inicial de la microbiota intestinal és un factor molt important per al desenvolupament correcte de la fisiologia i l'anatomia intestinals i del sistema immunitari posteriors del nadó. L'adquisició de la microbiota depèn tan de l'hoste com dels factors ambientals. Dins dels factors ambientals s'inclou la microbiota genital materna, les condicions sanitàries i el tipus de part. Els infants que naixen per cesària tenen diferències en el patró de successió microbiana respecte als nadons que naixen de manera natural —ja que no es produeix el contacte inicial amb la microbiota vaginal de la mare—, i normalment presenten un retard en la colonització microbiana de l'intestí.

Microbis primmirats

El canvi de dieta progressiu en un nen, al llarg dels mesos, determina canvis profunds en la microbiota intestinal, els quals faciliten la digestibilitat dels aliments. Al principi, la microbiota intestinal del nou-nat està constituïda principalment per *Bifidobacterium* spp. i *Lactobacillus* spp., que mantenen un ambient lleugerament àcid dins l'intestí, i el protegeixen de la colonització de possibles microorganismes patògens. Al *Bifidobacterium breve* s'ha identificat un operó que codifica enzims que poden trencar glícids (és a dir, carbohidrats) complexos, com ara el midó, l'amilopectina o els xilans. Aquest microorganisme és un dels bacteris dominants quan el nen comença a ingerir, paral·lelament a la llet materna, diversos aliments triturats. És la primera vegada que el bebè s'exposa a glícids complexos que no es troben a la llet.

Mentre que la vagina i la cèrvix estan normalment colonitzades per diferents tipus de microorganismes, l'úter i la part superior de l'aparell reproductor (trompes i ovaris) no tenen microorganismes; això és important per mantenir la protecció de l'òvul fecundat. La composició de la microbiota vaginal està molt influenciada per les condicions i l'edat de la dona. Depèn, per exemple: a) de la maduresa sexual, és a dir, de l'estat de premenarquia, menarquia, postmenarquia/premenopausa; b) dins de la menarquia, de la fase del cicle de la menstruació, que és determinada per variacions hormonals; c) també de si està o no embarassada; d) de si és o no és activa sexualment; i e) de si utilitza o no algun tipus de mètode anticonceptiu. No obstant això, sembla que la microbiota dominant en la vagina de do-

nes adultes són els lactobacils, especialment del grup *Lactobacillus acidophilus*, com ara *L. jensenii*, *L. crispatus* i *L. gasseri* (en els resultats de les anàlisis de la microbiota vaginal de les dones adultes encara s'utilitza el nom de *bacil de Döderlein*, pel tocòleg i ginecòleg alemany Albert S. G. Döderlein, 1860-1941).

En el moment del naixement d'una nena, els estrògens de la mare passen a través de la placenta i afavoreixen la colonització inicial dels lactobacils a partir del naixement. Al cap de dues o tres setmanes, la influència dels estrògens materns va disminuint; el revestiment epitelial de la vagina es fa més prim, disminueix el glicogen present, els lactobacils desapareixen i el pH esdevé alcalí. Aquestes condicions es mantenen durant la infància. En la pubertat, augmenten els nivells d'estrògens que estimulen la producció de glicogen per part de les cèl·lules epitelials de la vagina. És probable que el glicogen vaginal sigui convertit en glucosa per les mateixes cèl·lules de l'epiteli; a continuació, els lactobacils consumeixen la glucosa i proliferen. En fer-ho, produeixen àcid làctic, el qual fa baixar el pH vaginal. Els lactobacils mantenen el pH de la vagina a $4,0 \pm 0,5$. L'acidesa protegeix la vagina de ser colonitzada per microorganismes patògens.

La concentració d'oxigen de la vagina canvia durant el cicle menstrual. La tensió d'oxigen més baixa s'observa en la meitat del cicle. La introducció de tamps fa augmentar momentàniament el contingut d'oxigen de la vagina, fins a un nivell semblant al de l'exterior. Però la concentració d'oxigen va disminuint i assoleix els nivells baixos normals després de vuit hores, aproximadament. Atès que les dones es canvien els tamps cada 3-5 hores, les elevades concentracions d'oxigen es mantenen durant 3-5 dies (duració normal de la menstruació). Això pot provocar importants canvis en la microbiota vaginal, que afavoreixen el creixement de microorganismes aerobis com *Staphylococcus aureus*, causants de la síndrome del xoc tòxic, que pot ser mortal. També el pH varia dràsticament durant el cicle menstrual. Durant el flux menstrual, el pH de la vagina és aproximadament neutre. Cap al final de la menstruació, el pH disminueix aproximadament a 5,3, i continua baixant fins a assolir el pH 4-4,5 predominant fins a la menstruació següent. L'embaràs no modifica el pH vaginal, ja que es manté a 4,0. Després de l'ejaculació del semen (molt ric en poliamines), el pH de la vagina pot augmentar fins a 8,0, i triga algunes hores a tornar a recuperar el pH àcid.



Composició gràfica d'un fetus en gestació. © Il·lustració: gentileza del doctor Lorenzo Macerías.

L'associació entre els lactobacils i l'epiteli vaginal forma una biopel·lícula complexa que protegeix la vagina de la colonització de microorganismes indesitjats. S'ha observat que una glucoproteïna de la matriu extracel·lular, la fibronectina, és reconeguda específicament pels lactobacils aïllats de la vagina, i aquesta unió es veu afavorida en pH àcid. A més de mantenir el pH àcid de la vagina, els lactobacils poden sintetitzar i excretar molècules (com ara el peròxid d'hidrogen o bacteriocines) inhibidores d'altres bacteris. Les soques productores de peròxid d'hidrogen (H₂O₂) s'aïllen dels lactobacils de la vagina (*L. crispatus* i *L. jensenii*), però les típiques del tub digestiu (*L. plantarum* i *L. casei*) no la solen produir, fins i tot encara que es trobin a la vagina. L'efecte bactericida del peròxid d'hidrogen està determinat per la capacitat oxidant i per la generació de metabòlits, com ara el radical OH⁻, que danyen el DNA i les proteïnes. Aquest efecte és potenciat per la producció de mieloperoxidasa i radicals halurs, com ara el Cl⁻, que són abundants en les secrecions del mucus dins l'úter, sobretot durant l'ovulació.

La desaparició dels lactobacils vaginals és la causa de la proliferació de microorganismes patògens? La disminució del nombre de lactobacils en l'epiteli vaginal i de l'acidesa vaginal s'ha relacionat amb determinades alteracions, com ara la vaginitis bacteriana (produïda per *Gardnerella vaginalis* i *Prevotella*, principalment), la candidosi (*Candida albicans*, en el 85 % dels casos), i la tricomonosi (*Trichomonas vaginalis*). Tanmateix, no és fàcil establir una relació causa-efecte ferma, ja que l'hàbitat vaginal experimenta canvis freqüents, com s'ha esmentat. D'altra banda, l'alcalinització de l'ambient vaginal pot no ser la causa, sinó la conseqüència, del desenvolupament excessiu d'alguns patògens, per exemple, de *G. vaginalis* i *T. vaginalis*, que poden descarboxilar els aminoàcids i produir amines biògenes, la qual cosa eleva el pH i afavoreix la proliferació d'aquests organismes i la inhibició dels lactobacils. En qualsevol cas, ningú no dubta que els lactobacils tenen un paper important en el manteniment de l'estat de bona salut de la vagina.

Microbis llepafils

Els bacteris de l'àcid làctic són un grup heterogeni de bacteris grampositius fermentadors, bacil·lars o coccoides. Pertanyen al filum dels Firmicutes. Els gèneres que comprenen són, principalment, *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Aerococcus*, *Carnobacterium*, *Enterococcus*, *Oenococcus*,

L'origine du monde

Gustave Courbet (1819-1877)

Museu d'Orsay, París

El 1865 es va exposar per primera vegada al públic, després d'haver estat ocult durant cent trenta anys en mans de col·leccionistes privats. Sense títol ni signatura de l'artista, se suggereix que la model és Joanna Hifferman, irlandesa i pel·l-roja; la suposició ve del color del pell públic i pel fet d'haver estat retratada en altres quadres de Courbet, com ara *Ja, la belle Irlandaise*, o *Le sommeil*. Jo era la companyia d'un altre pintor, James Whistler, amic durant un temps de Courbet. Durant els anys 1865 i 1866, va ser la model preferida de Courbet. El mateix any que va pintar el quadre, encara innominat, el 1866, Jullien-Hay, ambador de Turquia a París, va visitar el taller de Courbet, que tenia fama de pintar temes provocadors. Volla adquirir un quadre escandalós, *Vénus et Psyche* (el tema lúdic, com també ho és *Le sommeil*), però la pintura ja tenia

comprador. Finalment, va aconseguir un petit quadre (oli sobre tela) de 55 x 46 cm, que reproduïa, en un escorç forçat, una part del cos d'una dona sense cara (les cuïnes, la vulva, el pubis i el ventre, en primer pla, i els pits, a la part superior). Sembla que el quadre va estar ocult dos anys darrere d'una cortina a la cambra de bany de l'ambador. Entre 1868 i els primers anys de la dècada de 1950-1959 va passar per molts propietaris particulars. El 1935, Charles Léger, especialista en Courbet, es refereix per primer cop a l'obra com *Origine du monde*. L'últim propietari va ser Jacques Lacan, que el va adquirir el 1955. A la mort de Lacan, el 1981, el quadre va passar a ser propietat de l'Estat francès com a pagament dels impostos successoris. Des del 1995 s'exposa al Museu d'Orsay de París, juntament amb altres obres de Courbet.



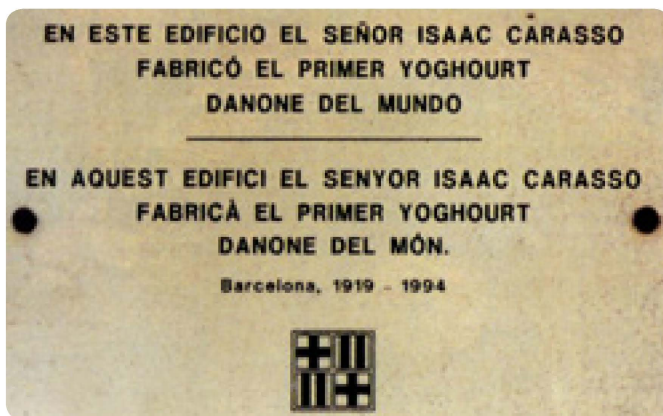
La guerra del iogurt

Ilia Iltix Metxnikov (1845-1916) va treballar per popularitzar el consum de iogurt a Europa. L'empresari barceloní, jueu d'origen turc, Isaac Carasso, va ser el primer a industrialitzar la producció de iogurt. El 1919 va iniciar la fabricació comercial de iogurt al carrer dels Àngels, a Barcelona. La marca es deia Danone, en honor al seu fill Daniel. En la producció de iogurt s'utilitzen habitualment els microorganismes *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* (*Lactobacillus bulgaricus*) i *Streptococcus thermophilus*.

Setanta anys després de la iniciativa de Carasso, durant la dècada de 1990-1999, a Espanya els productors de iogurt es dividien entre els que volien reservar la denominació de iogurt per als productes en què es mantenen els microorganismes vius, i els que volien introduir el producte pasteuritzat, és a dir, amb els bacteris morts per calor. El producte pasteuritzat té un període de conservació de mesos i no necessita refrigeració, amb evidents benefi-

cis econòmics per al fabricant. Tanmateix, deixa de tenir els efectes beneficiosos que aporta el consum de bacteris làctics vius, que es poden reproduir a l'intestí.

Aquesta guerra del iogurt dura més que la guerra de Jugurta, entre Numídia i Roma (anys 112-105 aC), és comparable quant a maniobres polítiques, però encara no ha acabat. Des del 1994 l'empresa pasteuritzadora maldava per aconseguir la legitimació del seu producte, però la proposta no va reeixir durant anys. Finalment, el Govern espanyol, el juny del 2002, va autoritzar, en contra de l'opinió majoritària dels científics, posar en l'etiqueta «yogur pasteurizado» a aquesta classe de producte, en comptes de l'anterior «postre láctico». Però la guerra del iogurt, inconclusa, presenta ja resultats en l'aspecte més important, el volum de consum. El mercat del iogurt a Espanya en distribueix unes 700.000 tones/any, de les quals solament 30.000 tones corresponen a vendes de *iogurt pasteuritzat*.



Placa commemorativa de la fabricació del primer iogurt comercial, que estava al carrer dels Àngels, de Barcelona.

Teragenococcus, *Vagococcus* i *Weissella*. Tots aquests bacteris comparteixen unes característiques comunes, com ara que tenen un baix contingut en % G+C (32-53%), són anaerobis o anaerobis aerotolerants, i presenten un metabolisme fermentatiu obligat. Són incapaços de dur a terme un metabolisme respiratori (aerobi o anaerobi) perquè no poden sintetitzar compostos porfirínics (p. ex., citocroms) i no tenen cadenes de transport d'electrons. Segons els compostos produïts, la fermen-

tació dels bacteris de l'àcid làctic es divideix en homofermentativa (produeix únicament àcid làctic, i es troba en *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *L. acidophilus*, etc.), i heterofermentativa (produeix àcid làctic, etanol i CO₂, i es troba en *Leuconostoc*, *Lactobacillus brevis*, *L. buchneri*, etc.).

Hi ha una fermentació especial observada en *Bifidobacterium* que produeix àcid làctic i



© Elena Fernández de Castilla

© Danone Espanya. Imatge de recurs: www.soc.hu/propolis/skzof

àcid acètic. Encara que durant molt de temps es van considerar una espècie del gènere *Lactobacillus* (*L. bifidus*), els bifidobacteris estan allunyats filogenèticament dels lactobacils: són bacils grampositius irregulars, freqüentment ramificats (d'aquí el nom de *bifids*), d'elevat % G+C (55-67 %), que pertanyen al filum dels Actinobacteris i són molt freqüents en l'intestí dels nounats lactants de llet materna.

Els lactobacils presenten genomes petits (la major part, al voltant de dos milions de bases), i han perdut gens necessaris per sintetitzar molts metabòlits. Per tant, són molt exigents nutricionalment i solament poden créixer en medis de cultiu que continguin aminoàcids, pèptids, àcids grassos, cofactors i vitamines. Els lactobacils tenen poca activitat proteolítica, creixen en un marge de pH de 3,5 a 6,8, i contribueixen amb l'àcid làctic que produeixen a baixar el pH de l'hàbitat on es troben. La temperatura de creixement és de 15 °C a 45 °C. Els bacteris làctics, a més de produir àcid, que té un efecte inhibidor per a la major part de bacteris patògens i alteradors dels aliments, poden excretar substàncies inhibidores, com les esmentades bacteriocines (compostos generalment de baix pes molecular que ataquen grups específics de bacteris), peròxid d'hidrogen i altres molècules.

Els processos de fermentació dels lactobacils no solament serveixen per conservar els aliments, sinó també per obtenir *nous* productes amb propietats organolèptiques (sabor, olor i textura) característiques. En el procés fermentatiu, un aliment determinat es pot convertir en un aliment utilitzable per individus que no toleraven la presència de determinats compostos presents inicialment; per exemple, les persones que no toleren la lactosa poden menjar generalment formatges o iogurts, ja que els bacteris làctics han consumit la lactosa i han produït per fermentació diferents àcids i altres substàncies que han donat lloc a l'aliment amb unes característiques típiques.

Els lactobacils formen part de la microbiota habitual de plantes, animals i aliments fermentats, com ara el iogurt, el formatge, les olives, els embotits, etc. Els lactobacils, en els humans, s'han trobat en la cavitat oral, el tub digestiu i la vagina (en aquesta és el microorganisme predominant). Els lactobacils tenen un interès especial per les propietats de mantenir el bon estat de salut dels hostes humans. Aquesta propietat beneficiosa en permet la utilització com a probiòtics.

Probiòtics i prebiòtics

Un *probiòtic* és un microorganisme viu que, ingerit en determinades quantitats, produeix un efecte beneficiós per a la salut del consumidor. El pioner d'aquesta utilització dels lactobacils va ser Iliia Ilitx Metxnikov (1845-1916), Premi Nobel de Fisiologia o Medicina el 1908 (compartit amb Paul Ehrlich, 1854-1915, pels estudis sobre la immunitat cel·lular i la fagocitosi). Metxnikov va observar que l'intestí es podia mantenir lliure de bacteris patògens amb la ingestió regular de iogurt i altres llets àcides. Fins i tot va pensar que el iogurt podria prolongar la vida humana atesa l'observació de la longevitat dels pastors búlgars i altres poblacions que prenen iogurt habitualment al llarg de la vida. Metxnikov va estudiar l'efecte beneficiós dels productes fermentats en la microbiota intestinal, i les seves observacions van portar a establir el concepte de *probiòtic*. La major part de probiòtics contenen lactobacils, bifidobacteris i estreptococs, i s'han utilitzat principalment en el tractament d'infeccions gastrointestinals, o com a teràpia de reposició de la microbiota després de tractaments prolongats amb antibiòtics.

Una altra estratègia per aconseguir efectes beneficiosos per a la salut és la ingestió de prebiòtics. Els *prebiòtics* són productes alimentaris no assimilables directament a través de l'epiteli intestinal, però que serveixen per estimular el creixement de determinats grups de bacteris simbiotes intestinals. La ingestió de probiòtics i prebiòtics és recomanable en qualsevol dieta, però especialment després d'un tractament intensiu amb antibiòtics.

Les ciències microbiològiques estan actualment en expansió contínua en tot el món, en la que s'ha denominat la Tercera Edat d'Or de la microbiologia. Després dels grans descobriments de Pasteur i Koch al segle XIX, que ens han permès lluitar contra les malalties infeccioses (Primera Edat d'Or), i dels enormes avenços en genètica i biologia molecular dels anys seixanta i setanta del segle XX (Segona Edat d'Or), vivim ara una època de grans avenços en el coneixement de la genòmica i dels processos vitals dels microorganismes. Els microbis, especialment virus i bacteris, ens serviran per curar malalties infeccioses i per corregir errors genètics. Aquestes són fites fonamentals de la nova ciència de la biotecnologia microbiana, que només es poden assolir a partir d'un coneixement i d'un estudi profund de la microbiologia fonamental. Però això serà una altra història. |



Per saber-ne més

- MARTÍN, R. [et al.] (2008). «La microbiota vaginal: composició, papel protector, patologia associada y perspectivas terapéuticas». *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, núm. 26, p. 160-167.
- SELA, D. A. [et al.] (2008). «The genome sequence of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* reveals adaptations for milk utilization within the infant microbiome». *PNAS*, núm. 105, p. 18964-18969.
- VENTURA, M. [et al.] (2008). «Genome-scale analyses of health-promoting bacteria: probionomics». *Nat. Rev. Microbiol.*, DOI: 10.1038/nrmicro2047.
- WILSON, M. (2004). *Microbial inhabitants of humans*. Cambridge: Cambridge University Press.