



# Del microbioma humà al microbioma del planeta. Un mateix sistema a escales diferents

• 12 de maig del 2016 a les 20,00 h  
• Sala d'actes del Centre Cultural La Llacuna,  
Andorra la Vella



## *Ricard Guerrero i Moreno*

*Catedràtic de microbiologia, emèrit, Universitat de Barcelona, president de la Fundació Alsina i Bofill i Director Acadèmic de Barcelona Knowledge Hub - Acadèmia Europaea*

## ▲ Currículum

Catedràtic de Microbiologia a la Universitat de Barcelona (1988-2013), actualment emèrit. Professor adjunt a la University of Massachusetts-Amherst (2001- actualitat).

Anteriorment va ser professor titular de la Universitat Autònoma de Barcelona (1975-1988). Professor visitant a la Universitat de Califòrnia-Davis (1979) i a la Universitat de Boston (1985-1988).

És membre de les acadèmies següents: la Linnean Society, l'Acadèmia Americana de Microbiologia, l'Acadèmia Europaea i l'Institut d'Estudis Catalans.

Medalla Narcís Monturiol al mèrit científic de la Generalitat de Catalunya (2000). Premi de la fundació F. González Bernáldez (2010). President de la Societat Espanyola de Microbiologia, SEM (2007-2014) i vicepresident de la Confederació de Societats Científiques d'Espanya, Cosce (2013- actualitat).

És president de la Fundació Alsina i Bofill, entitat convocant dels congressos de metges i biòlegs de llengua catalana, i va ser el president del XV CMBLC, que es va realitzar a Lleida el 1996.

Els seus estudis sobre l'ecologia microbiana van ser pioners a Europa en què va treballar en les comunitats bacterianes fotosintètiques anoxigèniques de llacs càrstics i tapissos microbians. Ha contribuït significativament a la comprensió dels primers ecosistemes i l'establiment de la vida primitiva a la Terra. Com a conseqüència del seu treball, té més de 400 publicacions sobre la bioquímica, la genètica i l'ecologia dels procarïotes.

A més de la seva activitat en la recerca i l'ensenyament a la universitat, ha treballat en diferents programes i activitats a favor de la comunicació de la ciència a Espanya, Amèrica Llatina i els Estats Units, i de la comprensió pública de la ciència en diferents països. Ha estat comissari de l'exposició permanent del nou Museu de Ciències Naturals de Barcelona.

Actualment és el director acadèmic de l'oficina de l'Acadèmia Europea de la Mediterrània (Barcelona Knowledge Hub), amb seu a Barcelona.

rguerrero@iec.cat

## Introducció

Els microbis són font contínua de sorpreses. La seva *invisibilitat* contribueix a augmentar la nostra sorpresa quan un microorganisme, o la seva activitat, es fan patents per primera vegada. I encara que els microbis són uns organismes molt especials, i per tant interessants per si mateixos, també ho són perquè afecten tots els aspectes de l'existència dels humans i de la resta d'éssers vius amb els seus efectes positius i/o perjudicials. Malauradament, en tenim més presents els aspectes negatius perquè les malalties infeccioses ens han acompanyat en el curs de la nostra història i han tingut efectes decisius en moltes cultures i civilitzacions. S'estima que unes mil cinc-cents espècies (entre prions, virus, bacteris, protistes i fongs, més alguns cucs i artròpodes) són patògens humans. Però és un nombre ínfim en comparació dels milions d'espècies de microorganismes que existeixen, conegudes o per descobrir.

Quan parlem de microorganismes ens referim a organismes molt diferents, generalment, però no sempre, de mida microscòpica, i freqüentment, però no sempre, d'estructura essencialment unicel·lular. Hi ha microorganismes eucariotes, com els protists o els llevats, i microorganismes procariotes, que són els bacteris i els arqueus. Però també hi ha organismes no cel·lulars, com els virus, als quals considerem microorganismes. Els virus representen unes estratègies diferents a les de les cèl·lules i, molt possiblement, no són una etapa intermèdia en el camí evolutiu que va donar lloc a la vida que coneixem avui. En realitat, podríem dir que els virus no són éssers vius sinó éssers viscuts. Aquesta posició ve reforçada pel fet que diferents investigadors consideren que els virus no han d'estar considerats estrictament dins de les grans branques de l'arbre de la vida, sinó que van apareixent dins de cada línia filogenètica i evolucionen a partir dels organismes cel·lulars i dels que viuen.

## Diversitat dels microorganismes

Carl Woese el 1991 va proposar que els éssers vius es poden dividir en tres grans *dominis*: el domini Bacteria, el domini Archaea i el domini Eukarya. Així, ni tots els microbis són invisibles (és a dir, de mida microscòpica, encara que sí la majoria), ni totes les malalties són produïdes per microbis, ni, per descomptat, tots els microbis causen malalties. Els microorganismes fan el que la resta dels organismes volen: créixer, menjar, reproduir-se. Si en el lloc on es troben les condicions els resulten favorables, es quedaran allà; si les condicions són millors en altres llocs, marxaran; si detecten un perill, fugiran; si el món al seu voltant canvia, ells han de canviar. Tot això constitueix la base de la vida: accés als nutrients, consum dels nutrients per al manteniment cel·lular, la reproducció, la dispersió, per fugir dels depredadors i per la diferenciació. Avui, sabem que els *microbis* porten a terme una funció essencial en el manteniment de la vida sobre la Terra: el reciclatge. Nosaltres, com els altres *macrobios*, depenem de les activitats de l'invisible món microbià. La minúscula mida dels membres no ens en deixa veure la gran importància en la biosfera.

Per penetrar en aquest món subvisible, va ser necessari un avanç tecnològic, el microscopi, el qual va permetre observar un enorme conjunt d'éssers vius, que fins ben entrat el segle XVII van ser desconeguts per als humans. A final del segle XIX i principi del XX, altres avanços tecnològics, com ara els autoclaus, les incubadores, i el desenvolupament de les tècniques bàsiques per a l'aïllament i cultiu aèric (o *pur*), van permetre als fundadors de la microbiologia, Louis Pasteur (1822-1895) i Robert Koch (1843-1910), confirmar que els microorganismes eren la causa de

les malalties infeccioses i els agents contaminants dels aliments i de les aigües. En les dècades de 1940 a 1980, els microbiòlegs van adquirir una comprensió detallada del metabolisme, l'estructura i la genètica dels microorganismes gràcies, entre d'altres, als treballs pioners de Martinus W. Beijerinck (1851-1931) i Albert J. Kluyver (1888-1956). Baas Becking (1895-1963) va estar molt influït pels estudis de Beijerinck i va establir la base per a una visió general del paper dels bacteris en el cicle dels nutrients en la biosfera, i per tant de les interaccions entre la vida i la Terra. Va suggerir el concepte de *gaia* més de 30 anys abans de la proposta explícita de Lovelock. Beijerinck va dir que "tot és a tot arreu, però l'ambient selecciona," principi prevalent avui en dia en els estudis moderns de biogeografia microbiana. Kluyver, fundador de la bioquímica comparada, va proposar la idea de la unitat bioquímica de la vida i va utilitzar els microorganismes per elucidar les vies metabòliques i les transformacions energètiques de la matèria. Va suposar que tota la vida estava connectada pel reciclatge de la matèria i que tots els organismes estaven units a través de la xarxa dels ecosistemes. La continuïtat i unitat de la vida que coneixem es posa de manifest en la uniformitat dels sistemes genètics i de la composició molecular que la integren («El que és cert per a l'*Escherichia coli* ho és també per a l'elefant», va dir Jacques Monod [1910 -1976]). A final del segle xx i començament del XXI, les tècniques moleculars (utilització RNA ribosòmic de la subunitat petita) i en especial de les *-òmiques* (metagenòmica, metatranscriptòmica, metaproteòmica, metabolòmica, etc.) han obert perspectives insospitades en la detecció, la identificació i l'estudi funcional dels microorganismes en la natura, on fins fa poc es pensava que eren escassos i indetectables.

La microbiota fa referència a la diversitat de microorganismes presents en un ambient determinat, mentre que el microbioma és el conjunt de gens d'aquests microorganismes. S'han proposat més de 60 filums, o divisions, de Bacteria i cinc filums d'Archaea, encara que això només és el principi. Ara s'està estudiant la diversitat (coneguda) de molts hàbitats diferents. Per exemple, la diversitat dels tapisos microbians és molt alta, 42 filums de Bacteria; el sòl pot contenir més de 20 filums; i aproximadament 12 filums el mar dels Sargassos. A la boca d'una persona podem trobar fins a 700 espècies de bacteris. En tot el cos humà hi ha uns 100 bilions ( $10^{14}$ ) de cèl·lules bacterianes, deu vegades més que de cèl·lules del cos mateix.

## **El microbioma del planeta**

La Terra es va formar, com la majoria dels altres cossos del sistema solar, fa uns 4.550 milions d'anys, i la vida va aparèixer sobre la Terra fa uns 3.850 milions d'anys. Durant els primers 2.000 milions d'anys d'evolució, els microorganismes procarïotes (bacteris i arqueus) van ser els únics habitants de la Terra. Van fer possible el desenvolupament dels ecosistemes, o ecopoesi, que va evitar l'esgotament dels elements biogènics de la superfície del planeta, cosa que hauria ocorregut en un temps màxim de 200 o 300 milions d'anys, i que hauria provocat l'extinció primigènia de la vida. Des de llavors, l'establiment de les cadenes tròfiques, en què els productes del metabolisme d'uns organismes serveixen de nutrients per a altres, permet el reciclatge de la matèria. Fins a mitjan segle xx, es pensava que la vida només podria manifestar-se en una estreta capa de la hidrosfera i escorça del planeta, on es donava les condicions òptimes per al desenvolupament dels *macroorganismes* coneguts. La vida depenia exclusivament del Sol. No obstant això, els procarïotes són la millor prova de la gairebé infinita capacitat d'adaptació de la vida a l'enorme varietat de condicions externes que es troben a la

Terra i en alguns casos fins i tot independents de la llum. S'han trobat bacteris a fondàries de 2 o 3 quilòmetres a dins de l'escorça terrestre, al bell mig de granit o basalt; en les fonts termals submarines; en ambients que tenen pH molt àcids o molt alcalins, a elevades concentracions de sals o aigua pràcticament pura, a temperatures molt altes o molt baixes. El descobriment dels microorganismes extremòfils ens ha permès ampliar els límits de la vida i ens ha fet pensar que aquesta *vida* de la Terra podria també haver-se donat en alguna altra part del sistema solar o en planetes (exoplanetes) que orbiten altres estrelles.

Els procarïotes són molt abundants i, tot i ser extremadament petits, contribueixen de manera molt significativa a la biomassa i activitat en els ecosistemes naturals. Per exemple, en sistemes aquàtics es poden trobar, per cada mil·lilitre d'aigua, uns  $10^6$ – $10^7$  bacteris; en sòls i sediments pot haver-hi fins a  $10^9$  bacteris per gram. De fet, s'ha estimat una abundància global a la Terra de  $4$ – $6 \times 10^{30}$  bacteris. Els microorganismes són els principals, si no els únics, responsables de la degradació d'una gran varietat de compostos orgànics, com ara la cel·lulosa, hemicel·lulosa, lignina i quitina (els compostos orgànics més abundants a la Terra). Si no fos per la degradació microbiana, tota aquesta matèria orgànica s'acumularia en els boscos i els sediments. A més, són els principals responsables de la degradació de compostos químics tòxics derivats de l'activitat antropogènica, com ara els policlorurs de bifenil (PCB), dioxines, plaguicides, etcètera. Són els grans recicladors del planeta i, en fer-ho han permès la sostenibilitat de la Terra evitant l'acumulació de biomassa morta.

La Terra funciona de manera bastant similar des del principi de la vida; el que ha canviat han estat els taxons que les realitzen. G. Evelyn Hutchinson (1903-1991) va observar que els actors (en el nostre cas, els microorganismes) poden canviar d'un teatre (hàbitat) a un altre, però que la representació a l'escenari (processos fisiològics) serà igual per a la mateixa obra (un ambient determinat, unes relacions específiques).

### **Els biofilms: sistema natural de creixement dels bacteris i arqueus**

En les últimes dècades del segle xx es va posar de manifest que els biofilms predominen en pràcticament tots els ecosistemes naturals, i en els ambients industrials i clínics. Els biofilms estan formats per microorganismes adherits sobre una superfície, encastats per una matriu d'exopolisacàrids, proteïnes i altres constituents produïts pels mateixos microorganismes. La formació de biofilm és una característica universal en bacteris. En un biofilm hi ha poblacions de diferents espècies organitzades espacialment segons els seus patrons metabòlics. Cooperen de manera que funcionen com una comunitat integrada. De fet, els biofilms s'assemblarien als teixits formats per cèl·lules eucariotes en la seva cooperativitat, que estan *protegides* de les variacions brusques de les condicions ambientals mitjançant el manteniment d'una *homeòstasi primitiva* dins de la matriu d'exopolimers. Aquests polimers retenen la humitat i els nutrients, i permeten la formació de microambients dins de la matriu, que distribueixen els organismes en funció de les condicions abiòtiques òptimes o permissives imperants.

És important considerar el valor d'aquesta estratègia a la Terra primitiva. En els primers ecosistemes aquàtics els bacteris eren atrets cap als nutrients que es concentraven de forma natural sobre les superfícies. L'agrupament, en absència de depredació, feia que els bacteris estiguessin protegits de la deshidratació, radiació ultraviolada, dispersió pel moviment de l'aigua, etcètera. La selecció positiva dels biofilms en els ecosistemes actuals es posa de manifest

pel predomini d'aquesta manera de creixement en tots aquells ecosistemes que ho permeten, inclosos els animals i les plantes que tenen molts microorganismes cobrint la superfície del seu cos, i sovint també el seu interior.

És important també determinar la naturalesa fisicoquímica i la interdependència funcional entre els diferents organismes implicats en una simbiosi. Sense aquestes relacions simbiòtiques amb microorganismes, cap planta o animal podria sobreviure en l'ambient natural. Estem acostumats a seguir el procés de canvi d'alimentació en un bebè, des que neix fins que té un any o un any i mig. Però què és el progressiu canvi d'alimentació –llet sola, llet i farinetes, farinetes soles, aliments sòlids esmicolats– sinó la lenta incorporació de diferents poblacions microbianes i l'establiment d'una microbiota intestinal cada vegada més semblant a la de l'adult?

### **El microbioma humà**

Els éssers humans viuen en un estat dinàmic de coexistència amb una miriada de formes de vida microbiana. Des del naixement fins a la mort, i definitivament després d'ella, el nostre cos està colonitzat per molts tipus de virus, bacteris i fongs. Si calculem la relació existent entre l'alçada d'un humà mitjà d'1,70 m i el diàmetre de la Terra, 12.756 km, la relació és de  $7,5 \times 10^6$ . Si fem el mateix càlcul entre l'humà i el bacteri de vida lliure més petit conegut, *Mycoplasma genitalium*, que pot tenir uns 230 nm de longitud, obtenim una relació similar. Per a un bacteri, el cos humà és la seva biosfera; biosfera que, com la de la Terra, conté una enorme diversitat d'hàbitats. La microbiota humana colonitza totes les superfícies externes del cos: l'àrid desert del front, els boscos freds de l'avantbraç, les selves humides de l'aixel·la, els llacs àcids de l'estómac, etc. La distribució dels tàxons no és homogènia, sinó que depèn de quatre factors principals: (1) les variables fisicoquímiques de l'hàbitat (boca, vagina, aixel·les, etc.); (2) la competència biològica amb altres microorganismes presents; (3) les característiques genètiques i metabòliques de cada microorganisme en concret, i (4) el seu grau de tolerància respecte al sistema immunitari de l'hoste.

Fins fa poc el coneixement de la microbiota (conjunt de microorganismes que conté un organisme animal o planta) era limitat, principalment a causa de la utilització de mètodes dependents de cultiu axènic de microorganismes en el laboratori. El desenvolupament recent de tecnologies de seqüenciació massiva, basades principalment en el gen 16S rRNA, ha permès caracteritzar la microbiota de diferents zones del cos humà. El Projecte Microbioma Humà (HMP) pretén estudiar l'estructura, la funció i la diversitat del microbioma humà en persones sanes, i buscar les correlacions entre els canvis en el microbioma i la salut i la malaltia humanes (<http://hmpdacc.org/>). Així mateix, el Projecte MetaHIT (metagenoma del tracte intestinal humà; <http://www.metahit.eu/>) estudia el perfil metagenòmic del tracte intestinal en persones sanes, amb sobrepès i obesitat, i amb malaltia inflamatori intestinal.

La microbiota exerceix un paper en la immunomodulació i la regulació positiva de gens citoprotectors, la digestió i el metabolisme, la inflamació, la proliferació cel·lular, la prevenció i regulació de l'apoptosi, i el manteniment de la funció de barrera intestinal. És capaç igualment de la comunicació no només amb l'epiteli intestinal, sinó també amb altres òrgans distants, com ara el desenvolupament i funció del sistema nerviós central. Canvis en la composició de la microbiota s'han associat a malalties del sistema digestiu (diarrea, diferents tipus d'inflamació intestinal), del sistema immunitari (al·lèrgia, atòpia, asma, diabetis tipus 1, càncer), del sistema

nerviós central (autisme, esquizofrènia), metabòliques (obesitat, diabetis tipus 2, síndrome metabòlica) i de malalties cardiovasculars i dislipèmia.

La microbiota d'un individu adult depèn del tipus de dieta i de les seves condicions genètiques, hormonals i fisiològiques, però sembla també condicionada per aquella adquirida durant els primers anys de vida. Fins fa poc es creia que el fetus es trobava en un ambient totalment estèril dins la cavitat amniòtica durant l'embaràs. No obstant això, la detecció per mètodes moleculars de seqüenciació massiva de bacteris en la placenta, les membranes fetals, el líquid amniòtic, la sang del cordó umbilical i el meconi suggereix que els microbis materns estan presents en el medi intrauterí i que la colonització de microorganismes en el fetus ja podria tenir lloc a l'úter. El tipus de part pot influir en la transmissió vertical de la microbiota de mare a fill. En examinar la microbiota dels nounats es va observar que en els nens nascuts per via vaginal la seva microbiota es relacionava amb la microbiota de la vagina de la mare, mentre que els nadons nascuts per cesària tenien una microbiota que es podria relacionar amb la microbiota de la pell de la mare. La diversitat de la microbiota disminueix en els nadons nascuts per cesària en comparació dels nadons nascuts per via vaginal, tot i que després d'unes setmanes i amb el mateix tipus d'alimentació tornen a ser més semblants. A més del tipus de part, l'alimentació per lactància materna o artificial ha demostrat que té un gran impacte en la microbiota del nounat. La composició bacteriana del tracte intestinal d'un nadó una setmana després d'haver nascut és complexa, dinàmica i fluctuant, i no assoleix una microbiota equilibrada d'individu adult (i dones embarassades durant el primer trimestre) fins al voltant dels 1 a 3 anys d'edat.

Potser un dels grans desafiaments de l'ecologia microbiana actual és poder entendre la dinàmica temporal de la comunicació bioquímica entre l'hoste i la seva microbiota, no només en l'escala de temps d'una vida humana, sinó també en l'escala de temps evolutiu, en relació amb els canvis globals en la dieta i els factors ambientals estressants.