

ANÁLISIS CRÍTICO

*Soledad Andersen¹

¹ Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Correspondencia: sol.andersen@gmail.com

En el presente trabajo de Basnet J *et al.*, destacan de manera enfática la asociación existente entre la microbiota —entendida como el conjunto de microorganismos que habitan principalmente el colon— y diversos procesos relacionados con el metabolismo y la funcionalidad hormonal. Asimismo, se analiza el papel fundamental del microbioma, definido como el conjunto del material genético de la microbiota en la regulación del metabolismo hormonal a través de la síntesis y actividad enzimática llevada a cabo por estos microorganismos¹.

Se estima que la microbiota intestinal humana está compuesta por aproximadamente 100 billones (10¹⁴) de células microbianas. A nivel genético, este conjunto alberga cerca de 3,3 millones de genes microbianos, lo que representa una dotación genética unas 150 veces superior a la del genoma humano, que contiene aproximadamente 20 000 genes. La diversidad bacteriana en el intestino humano incluye más de 1 000 especies, aunque predomina la presencia de dos grandes grupos: Firmicutes y Bacteroidetes (bifidobacterias), los cuales representan más del 90% de la comunidad microbiana total. El resto está conformado por grupos minoritarios, tales como proteobacterias, actinobacterias, fusobacterias y verrucomicrobias^{2,3}.

El microbioma se caracteriza por ser altamente dinámico y susceptible a la influencia de múltiples factores, entre los que destacan el entorno ambiental (ecosistema, hábitos alimentarios, niveles de contaminación) y el estilo de vida. Estas variables generan diferencias significativas en la composición bacteriana incluso entre individuos que residen en diferentes regiones geográficas de un mismo país. Se ha estimado que solo entre el 30% y el 37% de la composición del microbioma es heredada genéticamente, es decir, determinada por los genes transmitidos por los progenitores⁴. Esto explica por qué

los miembros de una misma familia suelen compartir similitudes en su microbiota. No obstante, el porcentaje restante —entre el 63% y el 70%— está influenciado por factores modificables, como el tipo de alimentación, la vía del nacimiento (parto vaginal versus cesárea), el uso de antibióticos y otras condiciones ambientales⁵.

Diversos componentes bioactivos, como los probióticos, los prebióticos y los polifenoles, han demostrado tener efectos beneficiosos en la composición y diversidad de la microbiota intestinal. Estas sustancias contribuyen al equilibrio microbiano y pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de distintas enfermedades.

Está ampliamente documentada la relación entre el desequilibrio de la microbiota intestinal, también conocido como disbiosis, y la asociación con múltiples patologías en el ser humano.

La microbiota intestinal puede influir en el comportamiento del huésped modulando neurohormonas como la serotonina, la dopamina y el ácido gamma-aminobutírico (GABA), así como hormonas del estrés como el cortisol⁶.

Más recientemente, la investigación científica ha comenzado a explorar de forma más profunda la asociación entre la disbiosis y diversas condiciones de salud mental, entre ellas condiciones de neurodivergencia incluyendo el trastorno del espectro autista, así como otras enfermedades de origen sistémico⁷.

Desde la perspectiva genética, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) han comenzado a esclarecer las complejas interacciones entre el genoma humano y la microbiota, así como su influencia conjunta en la salud. Estos estudios se basan en el análisis de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), que representan variaciones comunes en la secuencia del ADN, en las cuales un único nucleótido (A, T, C o G) es sustituido por otro en una posición específica del genoma. Algunos SNPs se han asociado estrechamente con la abundancia de bifidobacterias en el tracto intestinal⁸. Un ejemplo notable es el polimorfismo CC en los genes **APOA5** y **MCM6**, los cuales se han vinculado con una menor concentración de bifidobacterias, lo que sugiere un posible mecanismo genético heredado de regulación de la composición microbiana⁹.

El gen **FUT2** constituye otro ejemplo relevante. Este gen codifica una enzima conocida como fucosiltransferasa-2 cuya función principal es determinar si ciertos oligosacáridos (estructuras asociadas a los grupos sanguíneos) se expresan en los fluidos corporales, como la saliva o la mucosa intestinal. La actividad de esta enzima está estrechamente relacionada con la cantidad de bifidobacterias que una persona puede albergar en su organismo, y también con una mayor incidencia de diabetes tipo 1 en la infancia¹⁰.

Por otra parte, el gen **SLC39A8**, perteneciente a una familia de transportadores de zinc localizados en la membrana plasmática celular, desempeña un papel esencial en la regulación del zinc, un mineral fundamental para el funcionamiento adecuado del sistema inmunológico. La deficiencia de zinc ha sido relacionada con una disminución en la cantidad y eficacia de las células T, componentes críticos de la inmunidad adaptativa. Variantes genéticas de este gen (CT, TC y TT) se han vinculado con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Crohn, así como sobrepeso u obesidad^{11,12}.

Otro concepto emergente y en creciente investigación es el de la permeabilidad intestinal, que se refiere a la disminución de la capacidad intrínseca de la barrera intestinal para restringir el paso de toxinas, microorganismos y sustancias potencialmente dañinas desde el lumen intestinal hacia el torrente sanguíneo. Esta disfunción ha sido implicada en una variedad de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. En este contexto, se han identificado polimorfismos genéticos en genes clave que contribuyen al control

de la permeabilidad intestinal. Un ejemplo notable es el gen **NOD2**, que ha sido fuertemente vinculado con la susceptibilidad a la enfermedad de Crohn y otras condiciones inflamatorias intestinales^{13,14}.

Cabe destacar, que muchos de estos SNPs anteriormente descritos están incluidos en múltiples perfiles genéticos de nutrigenética y predisposición a enfermedades que actualmente se ofrecen en laboratorios de genética a la población general.

En síntesis, la interrelación entre la microbiota intestinal y el metabolismo humano constituye un eje fundamental en la comprensión de múltiples procesos fisiológicos, inmunológicos y hormonales. La evidencia científica demuestra que la microbiota no solo participa activamente en la homeostasis metabólica sino que su desequilibrio —conocido como disbiosis— puede tener consecuencias directas sobre la salud física y mental del individuo. Factores genéticos, ambientales y dietéticos configuran una red compleja de influencias que determinan la composición microbiana y, por ende, su funcionalidad. De manera particular, los avances en genómica y los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han permitido identificar variantes genéticas asociadas a alteraciones en la microbiota, la permeabilidad intestinal y la predisposición a enfermedades crónicas como la diabetes tipo 1, la enfermedad de Crohn y trastornos del neurodesarrollo. En este contexto, la comprensión integral del microbioma y sus moduladores representa una prometedora vía para el desarrollo de estrategias terapéuticas personalizadas y preventivas en medicina de precisión.

Referencias bibliográficas

- 1 Kho ZY, Lal SK. The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front. Microbiol.*, 2018; 9:1835. doi: 10.3389/fmicb.2018.01835
- 2 Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 2012; 486(7402): 207–214. <https://doi.org/10.1038/nature11234>
- 3 Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*, 2017; 474 (11): 1823–1836. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>
- 4 Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nature Medicine*, 2018; 24 (4): 392–400. <https://doi.org/10.1038/nm.4517>
- 5 Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A, Korem T, Zeevi D, *et al.* Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*, 2018; 555(7695): 210–215. <https://doi.org/10.1038/nature25973>
- 6 Mehta I, Juneja K, Nimmakayala T, Bansal L, Pulekar S, Duggineni D, *et al.* Gut Microbiota and Mental Health: A Comprehensive Review of Gut-Brain Interactions in Mood Disorders. *Cureus*, 2025; Mar 30;17(3): e81447. doi:10.7759/cureus.81447. PMID: 40303511; PMCID: PMC12038870.
- 7 Ortega MA, Álvarez-Mon MA, García-Montero C, Fraile Martínez Ó, Monserrat J, Martínez-Rosa L, *et al.* Microbiota-gut-brain axis mechanisms in the complex network of bipolar disorders: potential clinical implications and translational opportunities. *Mol Psychiatry*, 2023; 28:2645–2673. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01964-w>

- ⁸ Lim MY, You HJ, Yoon HS, Kwon B, Lee JY, Lee S, *et al.* The effect of heritability and host genetics on the gut microbiota and metabolic syndrome. *Gut*. 2017 Jun;66(6):1031-1038. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311326. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27053630.
- ⁹ Ortega-Vega EL, Guzmán-Castañeda SJ, Campo O, Velásquez-Mejía EP, de la Cuesta-Zuluaga J, Bedoya G, *et al.* Variants in genes of innate immunity, appetite control and energy metabolism are associated with host cardiometabolic health and gut microbiota composition. *Gut Microbes*, 2020 May 3;11(3):556-568. doi: 10.1080/19490976.2019.1619440. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31154934; PMCID: PMC7524339.
- ¹⁰ Giampaoli O, Conta G, Calvani R, Miccheli A. Can the FUT2 Non-secretor Phenotype Associated With Gut Microbiota Increase the Children Susceptibility for Type 1 Diabetes? A Mini Review. *Front Nutr*. 2020 Dec 23;7:606171. doi: 10.3389/fnut.2020.606171. PMID: 33425974; PMCID: PMC7785815.
- ¹¹ Nakata T, Creasey EA, Kadoki M, Lin H, Selig MK, Yao J, *et al.* A missense variant in SLC39A8 confers risk for Crohn's disease by disrupting manganese homeostasis and intestinal barrier integrity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020; Nov 17;117(46):28930-28938. doi: 10.1073/pnas.2014742117. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33139556; PMCID: PMC7682327.
- ¹² Li D, Achkar JP, Haritunians T, Jacobs JP, Hui KY, D'Amato M, *et al.* A Pleiotropic Missense Variant in SLC39A8 Is Associated With Crohn's Disease and Human Gut Microbiome Composition. *Gastroenterology*, 2016 Oct;151(4):724-32. doi: 10.1053/j.gastro.2016.06.051. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27492617; PMCID: PMC5037008.
- ¹³ Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, *et al.* Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001; May 31;411(6837):599-603. doi: 10.1038/35079107. PMID: 11385576.
- ¹⁴ Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, *et al.* A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001; May 31;411(6837):603-6. doi: 10.1038/35079114. PMID: 11385577.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.