

4.1 Impacto de los fagos en la microbiota intestinal

Diapositiva 1: Visión general

Esta presentación se centrará en la interacción de los fagos presentes en el intestino y su potencial impacto en la salud humana.

Diapositiva 2: Introducción

1. Los microorganismos que están dentro o sobre el cuerpo humano juegan un papel importante en nuestra salud y bienestar.

Estos microorganismos proporcionan una serie de funciones esenciales tales como: ayudar en la digestión de alimentos, potenciar nuestro sistema inmune y proporcionar protección frente a la invasión de patógenos.

2. El conjunto de microorganismos que crece y vive en la piel humana, el intestino, la sangre o el sistema respiratorio se denomina microbiota.

La microbiota también incluye a los virus bacterianos, los bacteriófagos.

3. Cuando se habla de la población total de virus, o partículas de tipo vírico, asociados a una comunidad microbiana se le denomina viroma.

Si se tiene en cuenta la dominancia bacteriana en la microbiota intestinal, se ve claramente que el viroma intestinal está dominado por virus que infectan procariotas. El tamaño exacto del viroma de mamíferos es desconocido hasta el momento.

Diapositiva 3: Acceso y análisis del viroma intestinal humano

1. Para estudiar la composición del viroma intestinal, se han utilizado principalmente métodos basados en cultivo, microscopía de alta resolución y análisis metagenómico.

2. Las técnicas basadas en cultivo implican el aislamiento de fagos procedentes del ambiente que utilizan un determinado hospedador bacteriano.

Desgraciadamente este método está limitado por el hecho de que más del 99% de las especies bacterianas presentes en el ambiente, en este caso el intestino, no son cultivables.

3. La microscopía de alta resolución se centra principalmente en la ausencia o presencia de partículas víricas o en su morfología, pero no proporciona información sobre la especificidad de hospedador o el número de fagos diferentes presentes en las muestras. La técnica más utilizada es la microscopía electrónica que proporciona información clara sobre la morfología del fago.

4. El análisis metagenómico utiliza las técnicas de secuenciación masiva y métodos bioinformáticos asociados para obtener una visión en profundidad de la estructura y funcionamiento de estas comunidades víricas.

El primer paso en este método es el aislamiento de partículas de tipo vírico. Se habla de partículas de tipo vírico porque solo conocemos su existencia a través de datos genómicos, pero no tenemos ninguna información biológica ya que no sabemos qué hospedador bacteriano utilizan para multiplicarse.

La utilización de un método bioinformático que asume que las secuencias que aparecen repetidamente en distintos metagenomas son probablemente parte del mismo genoma ha revelado la existencia de una secuencia de 92 kb que está presente con una frecuencia elevada en distintos individuos y que se denomina “crAssphage”.

Este método bioinformático se denomina “cross-assembly” (ensamblaje cruzado).

Diapositiva 4: Efecto de los fagos intestinales sobre la salud humana

1. Una de las zonas más densamente pobladas del cuerpo humano es el tracto intestinal, que proporciona una superficie heterogénea para la vida microbiana.

Se estima que el intestino humano contiene entre 30 y 400 trillones de microorganismos.

El número de bacterias varía considerablemente a lo largo del tracto intestinal.

Donde hay bacterias, hay virus. Y el viroma intestinal humano está directamente relacionado con los hábitos alimentarios y el ambiente.

2. El viroma intestinal está dominado por bacterias lisógenas.

Y los estudios demuestran que los individuos que comparten hábitos alimentarios similares tienen poblaciones de virus similares en su viroma intestinal. Se puede, por tanto, considerar que la comida es o bien un reservorio de virus o una herramienta que realiza una presión selectiva.

Diapositiva 5: Efecto de los fagos intestinales sobre la salud humana

1. El intestino humano contiene una capa mucosa. Esta capa tiene dos funciones.

La primera función es la formación de una barrera protectora que dificulta la invasión de las células humanas por bacterias patógenas.

La segunda función de esta capa es la formación de un hábitat para bacterias y fagos comensales residentes.

Estos fagos residentes forman una defensa antimicrobiana no derivada del hospedador a través de la lisis activa de sus bacterias diana.

Diapositiva 6: Interacción de los fagos con el sistema inmune humano

1. Además de regular el microbioma bacteriano, el viroma también puede interactuar directamente con el sistema inmune humano.

Se ha demostrado que los fagos se acumulan en tejidos cancerosos e incluso inhiben el crecimiento tumoral. Se ha demostrado también la unión de fagos a células cancerosas en estudios *in vitro* e *in vivo*.

Además, se ha demostrado que los fagos pueden unirse a la membrana plasmática de linfocitos. Esta interacción ocurre a través de una proteína presente en la membrana plasmática, la integrina beta-3, con una proteína fágica que contiene tres aminoácidos, o un motivo tripeptídico, lisina-glicina-ácido aspártico.

2. La administración oral de fagos a animales ha demostrado que estos fagos pueden pasar a la sangre, lo que indica que hay un mecanismo que permite la translocación del fago desde el intestino a la sangre.

Una vez los fagos pasan a la sangre son capaces de inducir respuestas inmunes tanto innatas como adaptativas.

Estas interacciones con el sistema inmune no son necesariamente negativas para el mamífero hospedador.

Diapositiva 7: Interacción de los fagos con el sistema inmune humano

1. Por un lado, los fagos trabajan en conjunto con el sistema inmune de mamíferos para eliminar completamente la infección bacteriana, en un proceso denominado sinergia neutrófilo-fago.

Los neutrófilos son células que forman parte del sistema inmune innato y juegan un papel fundamental en la eliminación de patógenos.

2. Por otro lado, los fagos pueden reducir o escapar a la respuesta inmune innata. Esta es una propiedad importante porque permite al fago estar presente en la sangre sin inducir una respuesta inmune o ser eliminado rápidamente.

3. Ya que los fagos son básicamente ADN o ARN empaquetado en una cubierta proteica, pueden dar lugar a la producción de anticuerpos en sangre.

Estos anticuerpos inactivarían al fago imposibilitando que infecte a su bacteria diana.

4. Teniendo en cuenta que los fagos no inducen una respuesta inflamatoria pero sí la producción de anticuerpos, se ha utilizado el fago phiX174 para el diagnóstico y seguimiento de deficiencias inmunes.