

Microbioma humano: conceito, principais características, e potenciais implicações patológicas e terapêuticas

Human microbiome: definition, characteristics and potential pathological and therapeutic implications

Marcelo Jenné Mimica¹

Resumo

Nesse artigo são discutidos de forma breve o conceito, as principais características, e as potenciais implicações patológicas e terapêuticas do microbioma humano.

Descritores: Microbiota, Trato gastrointestinal/microbiologia, Intestinos/microbiologia, Bactérias, Terapêutica

Abstract

In this article the definition, main characteristics, and potential pathological and therapeutic implications of the human microbiome are briefly discussed.

Keywords: Microbiota, Gastrointestinal tract/microbiology, Intestines/microbiology, Bacteria, Therapeutics

Introdução

Microbioma humano é o conjunto de micro-organismos que reside no *Homo sapiens*, mantendo uma relação simbiótica com o hospedeiro. O conceito que vai além do termo microbiota, incluindo também a relação entre as células microbianas e as células e sistemas humanos, por meio de seus genomas, transcriptomas, proteomas e metabolomas. Diversos estudos têm mostrado nos últimos anos a importante participação do microbioma humano nos processos de saúde e doença. Nesse artigo, serão apresentados de forma breve as principais características do microbioma, assim como suas potenciais implicações

patológicas e terapêuticas já descritas.

O microbioma humano

Presente em diversos sítios orgânicos, incluindo pele, tratos geniturinário, respiratório e digestivo. A maior massa biológica é encontrada no intestino, sobretudo no intestino grosso, e é composta principalmente de bactérias, mas também de fungos, protozoários e até vírus. São aproximadamente 100 trilhões de células bacterianas (em comparação a cerca de 10 trilhões de células humanas) em cada indivíduo, que interagem constantemente com as células do hospedeiro, chegando até a haver troca de material genético interespecie. A disponibilidade recente de ferramentas moleculares, sobretudo sequenciamento genético, tem possibilitado o crescente conhecimento sobre o microbioma humano, já que muitas das espécies se apresentam em pequena quantidade e várias delas não são comumente cultiváveis⁽¹⁾.

Nossa espécie não seria o que é sem a participação desse grande número de micro-organismos, que geram variados benefícios, como a ocupação de nichos, impedindo, dessa forma, a aquisição de bactérias potencialmente mais patogênicas, a indução de imunidade cruzada contra essas mesmas bactérias, além de produção de compostos antimicrobianos, participação nos processos de síntese de vitaminas, entre outros benefícios. Por outro lado, alterações imunes do hospedeiro ou aquisição de micro-organismos mais virulentos podem levar a um desequilíbrio, ocorrendo infecções como desfecho. Outros fatores podem contribuir para esse desequilíbrio, como o uso de antimicrobianos, inibidores de bomba de prótons, jejum ou mudanças prolongadas e significativas de dieta, e exposição ao ambiente hospitalar⁽¹⁾.

A formação do microbioma humano

Por muito tempo se achava que a formação do microbioma se iniciava durante o parto e após o nascimento. Existia o conceito de que o ambiente

1. Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - Departamento de Ciências Patológicas e Departamento de Pediatria e Puericultura

Trabalho realizado: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Ciências Patológicas – Disciplina de Microbiologia

Endereço para correspondência: Marcelo Jenné Mimica. Rua Dr. Cesário Mota Jr, 112 – Vila Buarque – 01221-020 – São Paulo – SP - Brasil

intrauterino, em condições fisiológicas, seria estéril. No entanto, estudos recentes já demonstraram que tal evento ocorre bem mais precocemente, ainda na vida intrauterina⁽²⁾. O feto já começa a ser colonizado antes de qualquer ruptura das membranas ovulares por bactérias oriundas da vagina e que ascendem à cavidade uterina, assim como por bactérias originárias principalmente da cavidade oral materna e que chegam ao útero por via hematogênica⁽³⁾. Já nas primeiras horas de vida, na primeira eliminação de mecônio já é possível comprovar a colonização precoce desses indivíduos⁽⁴⁾. Durante o parto e após o nascimento o microbioma vai crescendo tanto de forma qualitativa (gênero e espécies bacterianas) quanto quantitativa (número de células bacterianas), sendo moldado pelos microbiomas materno, paterno, de outros indivíduos próximos e até ambiental⁽²⁻⁴⁾.

O necrobioma humano

Quando morre um *Homo sapiens*, o sistema imune deixa de funcionar, a temperatura corporal começa a cair, e as bactérias constituintes do microbioma começam a se proliferar como nunca ocorria antes. Algumas espécies minoritárias tornam-se majoritárias e vice-versa. O início da descontinuidade da barreira da pele possibilita a entrada de ar e micro-organismos do ambiente externo, assim como a perda de constituintes internos. O corpo em decomposição libera grandes quantidades de carbono, fósforo e nitrogênio, sobretudo sob a forma de amônia, todos importantes nutrientes para a vida. A morte, do ponto de vista humano, é acompanhada por uma explosão de vida microbiana⁽⁵⁾.

Relação entre microbioma e condições patológicas

Desequilíbrios no microbioma estão associadas a uma ampla gama de doenças, incluindo auto-imunes, metabólicas, neoplásicas, neurológicas, gastrintestinais/digestivas, cardiovasculares, neurológicas e infecciosas.

A obesidade e o diabetes tipo II, por exemplo, estão associados a microbiomas intestinais em que bactérias do Filo *Bacteroidetes* estão depletadas em comparação com bactérias do Filo *Firmicutes*⁽⁶⁻⁹⁾. No diabetes tipo I e em outras doenças com fisiopatologia autoimune, perfis específicos de microbioma funcionam como gatilho e deflagram respostas autoimunes e autoinflamatórias. Essa resposta culmina, no caso do diabetes tipo I, por exemplo, com a destruição das células beta no pâncreas⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Alguns tipos de câncer, como o colorretal, o de mama e o de endométrio, têm sido associados à presença no intestino e até no

próprio tecido neoplásico de algumas bactérias dos gêneros *Fusobacterium*, *Atopobium*, *Gluconacetobacter* e *Hydrogenophaga*^(15,16).

Algumas bactérias, incluindo *Veillonella*, são mais abundantes em placas ateroscleróticas quando o são também no microbioma oral e intestinal⁽¹⁷⁾. Crises de enxaqueca estão correlacionadas com a frequência de algumas bactérias redutoras de nitrito e nitrato na cavidade oral⁽¹⁸⁾. Associações com diferentes microbiomas têm também ficado claras na doença inflamatória intestinal, síndrome do cólon irritável, cólica do lactente e doenças neuropsiquiátricas⁽¹⁹⁻²²⁾. Tem sido entendido cada vez melhor o chamado eixo microbioma-intestino-cérebro. Várias bactérias que são importantes constituintes do microbioma intestinal produzem neurotransmissores (Tabela 1), que poderiam modular a atividade cerebral tanto por meio de ação direta de neurotransmissores como também através do sistema imune e do nervo vago⁽²²⁻²⁴⁾.

Tabela 1

Bactérias produtoras de neurotransmissores

Bactéria	Neurotransmissores
<i>Bacillus</i> spp.	Dopamina, noradrenalina
<i>Bifidobacterium</i> spp.	Ácido gama-aminobutírico (GABA)
<i>Enterococcus</i> spp.	Serotonina
<i>Escherichia</i> spp.	Noradrenalina, serotonina
<i>Lactobacillus</i> spp.	Acetilcolina, GABA
<i>Streptococcus</i> spp.	Serotonina

Adaptado de Dinan et al, 2015⁽²⁴⁾

Impacto do uso de antimicrobianos sobre o microbioma

Vários estudos têm confirmado o grande impacto que a utilização de antimicrobianos tem sobre o microbioma⁽²⁵⁾. Um exemplo clássico e conhecido desse impacto é a infecção pelo *Clostridium difficile*. A utilização de certos antimicrobianos, como a clindamicina, pode levar a uma diminuição de diversas espécies bacterianas que são parte do microbioma intestinal. Esse nicho microbiológico acaba sendo ocupado, em indivíduos colonizados, pelo *C. difficile*, que pode produzir toxinas, culminando, por vezes, em colite pseudomembranosa e outras complicações⁽²⁶⁾.

Mesmo quando não há infecção pelo *C. difficile* ou tampouco qualquer manifestação clínica, algum desequilíbrio sempre ocorre com o uso de antimicrobianos. O impacto sobre o microbioma diminui quando cessa o seu uso, havendo o reestabelecimento de parte das espécies que tiveram sua quantidade reduzida. No entanto, já é claro que parte delas acaba sendo totalmente erradicada pela droga e não retorna

mais, mesmo meses e até anos depois da exposição ao antimicrobiano⁽²⁷⁻³⁰⁾. Assim, esse é um efeito adicional que deve ser levado em conta para o uso racional dessas drogas.

Outra questão importante que envolve antimicrobianos e microbioma é a possibilidade deste último servir de reservatório para marcadores genéticos que codificam mecanismos de resistência bacteriana, constituindo o chamado resistoma humano⁽³¹⁻³³⁾.

Por último, o próprio microbioma pode ser uma fonte extremamente promissora para a descoberta de novos antimicrobianos, produzidos pelos seus próprios constituintes para garantir o seu equilíbrio e a sua sobrevivência. Recentemente, utilizando uma abordagem de pesquisa que seria propriamente denominada antimicrobiologia reversa (em paralelo à vacinologia reversa), alguns pesquisadores conseguiram identificar uma nova classe de antimicrobianos, as humimicinas, com ação inclusive contra bactérias multirresistentes, como os *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina (ORSA ou MRSA), a partir de sequências primárias do microbioma humano⁽³⁴⁾.

Potenciais aplicações terapêuticas da manipulação do microbioma

Em situações clínicas como as que ocorrem durante a infecção por *C. difficile*, a manipulação da microbiota intestinal, inclusive por meio de transplantes fecais, tem sido demonstrada como muito eficaz em casos refratários e é cada vez mais usada na prática clínica⁽³⁵⁾. Existem estudos com transplante fecal, administração de prebióticos ou probióticos e/ou mudanças dietéticas, além da utilização de antimicrobianos, também em outras diversas doenças metabólicas, inflamatórias, neuropsiquiátricas e oncológicas⁽³⁶⁻⁴⁰⁾. Os resultados de pesquisas nessas entidades, ainda que promissores, ainda necessitam de confirmação para serem mais largamente aplicados na clínica.

Conclusões

Novas ferramentas moleculares têm permitido conhecer a microbiota e o microbioma humano como nunca antes. Diferenças no microbioma têm sido relacionadas a diversos estados de saúde e doença em nossa espécie, abrindo possibilidades de manipulação terapêutica.

Referências

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*. 2007; 449(7164):804-10.
2. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, et al. Succession of microbial consortia in the developing in-

- fant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(Suppl 1):4578-85.
3. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol*. 2013; 11(8):e1001631.
4. Hansen R, Scott KP, Khan S, Martin JC, Berry SH, Stevenson M, et al. First-pass meconium samples from healthy term vaginally-delivered neonates: an analysis of the microbiota. *PLoS One*. 2015; 10(7):e0133320.
5. Metcalf JL, Carter DO, Knight R. Microbiology of death. *Curr Biol*. 2016; 26(13):R561-3.
6. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(31):11070-5.
7. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444(7122):1022-3.
8. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444(7122):1027-31.
9. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009; 457(7228):480-4.
10. Proal AD, Albert PJ, Marshall TG. The human microbiome and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25(2):234-40.
11. Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013; 5;2:e01202.
12. Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature*. 2008; 455(7216):1109-13.
13. Dunne JL, Triplett EW, Gevers D, Xavier R, Insel R, Danska J, et al. The intestinal microbiome in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2014; 177(1):30-7.
14. Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature*. 2016; 535 (7610):65-74.
15. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012; 22(2):292-8.
16. Hieken TJ, Chen J, Hoskin TL, Walther-Antonio M, Johnson S, Ramaker S, et al. The microbiome of aseptically collected human breast tissue in benign and malignant disease. *Sci Rep*. 2016; 6:30751.
17. Koren O, Spor A, Felin J, Fåk F, Stombaugh J, Tremaroli V, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(Suppl 1):4592-8.
18. Gonzalez A, Hyde E, Sangwan N, Gilbert JA, Viirre E, Knight R. Migraines Are Correlated with Higher Levels of Nitrate-, Nitrite-, and Nitric Oxide-Reducing Oral Microbes in the American Gut Project Cohort. *mSystems*. 2016; 1(5). pii: e00105-16.
19. Ahmed I, Roy BC, Khan SA, Septer S, Umar S. Microbiome, metabolome and inflammatory bowel disease. *Microorganisms*. 2016; 4(2). pii: E20
20. Collins SM. A role for the gut microbiota in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):497-505.
21. de Weerth C, Fuentes S, de Vos WM. Crying in infants: on the possible role of intestinal microbiota in the development of colic. *Gut Microbes*. 2013; 4(5):416-21.
22. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012; 13(10):701-12.
23. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012; 10(11):735-42.
24. Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, Cryan JF. Collective uncon-

- scious: how gut microbes shape human behavior. J Psychiatr Res. 2015; 63:1-9. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.02.021. [In Press]
25. Tosh PK, McDonald LC. Infection control in the multidrug-resistant era: tending the human microbiome. Clin Infect Dis. 2012; 54(5):707-13.
 26. Abt MC, McKenney PT, Pamer EG. *Clostridium difficile* colitis: pathogenesis and host defense. Nat Rev Microbiol. 2016; 14(10):609-20.
 27. Jernberg C1, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. ISME J. 2007; 1(1):56-66.
 28. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. Microbiology. 2010; 156(Pt 11):3216-23.
 29. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108 (Suppl 1):4554-61.
 30. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. Cell. 2014; 158(4):705-21.
 31. Moore AM, Ahmadi S, Patel S, Gibson MK, Wang B, Ndao MI, et al. Gut resistome development in healthy twin pairs in the first year of life. Microbiome. 2015; 3:27.
 32. Vaz-Moreira I, Nunes OC, Manaia CM. Bacterial diversity and antibiotic resistance in water habitats: searching the links with the human microbiome. FEMS Microbiol Rev. 2014; 38(4):761-78.
 33. van Schaik W. The human gut resistome. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2015; 370(1670):20140087.
 34. Chu J, Vila-Farres X, Inoyama D, Ternei M, Cohen LJ, Gordon EA, et al. Discovery of MRSA active antibiotics using primary sequence from the human microbiome. Nat Chem Biol. 2016; 12(12):1004-6.
 35. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis. 2011; 53(10):994-1002.
 36. Hudson LE, Anderson SE, Corbett AH, Lamb TJ. Gleaning insights from fecal microbiota transplantation and probiotic studies for the rational design of combination microbial therapies. Clin Microbiol Rev. 2017; 30(1):191-231.
 37. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature. 2014; 505(7484):559-63.
 38. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. Nature. 2014; 514(7521):181-6.
 39. Thaiss CA, Itav S, Rothschild D, Meijer M, Levy M, Moresi C, et al. Persistent microbiome alterations modulate the rate of post-dieting weight regain. Nature. 2016. doi: 10.1038/nature20796. [In Press]
 40. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. Genome Med. 2016; 8(1):39.

Trabalho recebido: 02/03/2017
Trabalho aprovado: 27/04/2017