

Coevolución microbiota-humano y sus implicaciones en salud: de cazadores-recolectores a sedentarios industrializados

Coevolution of Gut Microbiota and human health: From Hunter-Gatherers to modern sedentary lifestyle

Isaac G-Santoyo

Laboratorio de NeuroEcología, Facultad de Psicología, UNAM (México)

Héctor Urquiza Marín

Laboratorio de Farmacología, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas,
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (México)

Mariana Martínez-Pelayo

Laboratorio de Atención Plena Compasiva, Facultad de Psicología, UNAM (México)

Francisco Javier Jiménez-Trejo

Instituto Nacional de Pediatría (México)

Hugo Aguilar- Díaz

Unidad de Artropodología, INIFAP (México)

Miguel Tapia Rodríguez

Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM (México)

Recibido: 20 de enero de 2021

Aceptado: 19 de abril de 2021

Publicado: 10 de noviembre de 2021

Resumen

Los seres humanos somos holobiontes, estamos compuestos por los genomas de microorganismos que han coevolucionado con nosotros a lo largo de la historia evolutiva de la especie. El microbioma bacteriano intestinal es el más representativo debido a su gran diversidad de funciones. Los recientes cambios en el estilo de vida de las poblaciones humanas modernas se han convertido en presiones ecológicas

*Email: isantoyo.unam@gmail.com



drásticas para estos microorganismos. Las medidas destinadas a matar o limitar a patógenos, combinadas con otros factores como los alimentos procesados, han tenido consecuencias no deseadas para el ecosistema microbiano humano, incluidos cambios difíciles de revertir. La alteración del microbioma y la consiguiente pérdida de sus atributos funcionales podrían explicar el drástico aumento de enfermedades no transmisibles durante los últimos 30 años. Esta revisión explora las intrincadas conexiones entre la evolución del hombre, sus cambios recientes en las prácticas de vida que han impactado el ecosistema microbiano con el que ha coevolucionado, y sus consecuencias en la salud de las poblaciones modernas.

Palabras clave: Holobionte, enfermedades no transmisibles, coevolución, estilos de vida, evolución del ser humano

Abstract

Us humans are holobionts, biomolecular networks composed of our genome plus associated microbes that have co-evolved with us throughout human evolution. Given their great diversity of functions, the microbiome composed by intestinal bacteria is the most representative. Recent changes in the lifestyle of modern human populations are resulting in drastic ecological pressures for these microorganisms. Measures aimed at killing or limiting pathogens, combined with other factors such as processed foods, have had negative consequences for the human microbial ecosystem, including changes that may be difficult to reverse. The alteration of this microbiome and the consequent loss of its functional attributes could now explain the drastic increase in non-communicable diseases during the last 30 years. Hence, this review explores the intricate connections between human evolution, their recent changes in lifestyle practices impacting the microbial ecosystem, and their subsequent consequences on health for modern populations.

Keywords: Holobiont, Non-communicable diseases, Co-evolution, lifestyle practices, Human evolution

1. De organismos a holobiontes

Hace apenas una década, poco se sabía sobre el gran repertorio de especies de microorganismos que habitan en todas las plantas y animales, sus redes de comunicación en los diferentes niveles de complejidad y la función ecosistémica que aportan al hospedero. Los recientes avances tecnológicos en la colecta y análisis de las secuencias de material genético han permitido el abordaje de estos microorganismos por primera vez en la historia. Resultado de este desarrollo científico, hoy podemos decir que un organismo multicelular ya no puede ser concebido como una entidad autónoma, formada únicamente de células producto de su genoma, sino más bien como redes biomoleculares compuestas por el huésped más sus microbios asociados, los cuales habitan a manera de simbiosis mutualista; es decir, sabemos ahora que somos unidades funcionales llamadas holobiontes (Bordenstein & Teis, 2015; Zilber-Rosenberg & Rosenberg, 2008).

Partiendo de este concepto, cada ser humano es entonces un ecosistema compuesto de millones de individuos pertenecientes a miles de especies de microorganismos, llamados en conjunto microbiota, o microbioma cuando se habla de los genes que conforman todo este ecosistema (Rojo et al., 2017). La mayor parte de esta comunidad de microorganismos son bacterias que residen en el intestino; en conjunto se le llama microbiota intestinal (MI) y puede incluir más de 3000 especies. La abundancia y diversidad varía de persona a persona hasta en 80% (Rojo et al., 2017; Ursell et al., 2012).

Muchas bacterias son específicas de la especie humana, por lo que se plantea que a lo largo de la historia han coevolucionado el *Homo sapiens* y diferentes especies de microorganismos que conforman la microbiota (Moeller et al., 2016; Davenport et al., 2017). Algunos géneros que forman parte de la MI, aunque no son específicos del *Homo sapiens*, son *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Prevotella*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Blautia*, entre otras (Davenport et al., 2017).

Los miles de años de algunas asociaciones han brindado amplias oportunidades para que nuestra biología y la de los microorganismos hayan coevolucionado (Sonnenburg & Sonnenburg, 2019a). Evidencia de esto son las conexiones íntimas recientemente reveladas entre la MI y diferentes sistemas.

La MI puede sintetizar más péptidos y proteínas que los que están codificados en el material genético humano, superando su capacidad de síntesis en 100:1; participa en la biosíntesis de algunas vitaminas, la fermentación de polisacáridos complejos, la absorción de iones, la síntesis de neurotransmisores y la regulación de rutas metabólicas (Rojo et al., 2017; Guarner & Malagelada, 2003). Además, la MI produce numerosos péptidos antimicrobianos que regulan el crecimiento de las poblaciones de otros miembros del ecosistema, así como de microorganismos patógenos externos, y no solo bacterianos, sino también de parásitos intestinales (Ramírez-Carrillo et al., 2020), o incluso virales como el Sars Cov-2 (Yeoh et al., 2021), el virus que ha puesto en jaque a las poblaciones humanas y los sistemas de salud pública en todo el mundo. Se encontró, por ejemplo, que pacientes infectados con este virus carecían de grupos bacterianos con importantes funciones inmunomoduladoras, como *Faecalibacterim prausnitzii*, *Eubacterium rectale* y distintas especies de *Bifidobacterium spp*; por esto se concluyó que la MI es fundamental para la regulación del virus y de su sintomatología (Yeoh et al., 2021).

Más importante aún, la MI también regula el desarrollo, función y adaptación del sistema inmunológico del hospedero (Negi et al., 2019) y tiene grandes implicaciones en la comunicación y funcionamiento del sistema nervioso central (Borre et al., 2014; Ramírez-Carrillo et al., 2020).

Ahora bien, la MI está configurada como un sistema dinámico, es decir, que es susceptible de modificarse a lo largo del tiempo y que es vulnerable a distintas presiones de selección impuestas por el hospedero a lo largo de su vida (Walter & Ley, 2011). Los primeros pasos que permiten una diversidad ecosistémica microbiana ocurren incluso antes del nacimiento, pero sobre todo al momento del parto, donde estos microorganismos compiten por colonizar las superficies corporales expuestas al medio ambiente. Este proceso de desarrollo y diversificación estará influenciado por muchos factores socio-ambientales; incluidos el modo de nacimiento, la nutrición, la exposición a patógenos y antibióticos y las interacciones sociales del hospedero con otros miembros dentro y fuera de su comunidad (Stewart et al., 2018; Bokulich et al., 2016).

2. Los cambios drásticos en la vida del *Homo sapiens* y sus efectos en la MI

Al inicio de su aparición como especie, hace aproximadamente 200-300 000 años (Richter et al., 2017), los seres humanos vivían en pequeños campamentos de pocos miembros, usualmente familiares, que obtenían sus recursos alimenticios exclusivamente de la caza y la recolección (Hublin et al., 2017). Durante los últimos 10 000 años, a partir del advenimiento de la agricultura, nuestra especie ha experimentado cambios de forma drástica en sus prácticas y estilos de vida, que han resultado en importantes presiones ecológicas para la MI (Snir et al., 2015), que nos ha acompañado durante la mayor parte de nuestra historia evolutiva (Modi et al., 2014; Sonnenburg & Sonnenburg 2019b).

Uno de los principales factores reguladores de la diversidad y composición de la MI es la dieta (David et al., 2014; Moya & Ferrer, 2016; Shepperd et al., 2018). Ésta se ha modificado sustancialmente con la producción masiva de alimentos, incrementando la disponibilidad de proteína y grasa animal. La industrialización alimentaria incrementó el consumo de sales y azúcares refinados, así como la incorporación de productos químicos coadyuvantes en los alimentos, como lo son los aditivos alimentarios entre los que se encuentran los conservadores y emulsificantes. A estos productos se suma el uso de pesticidas en la producción alimentaria. Todos ellos ejercen un profundo impacto en la dinámica ecosistémica de la MI (Monteiro et al., 2013; Sonnenburg & Sonnenburg, 2019b). Al mismo tiempo, estas dietas han disminuido la cantidad de carbohidratos complejos localizados en las fibras de plantas comestibles, como leguminosas, granos complejos, vegetales o nueces. Estos carbohidratos, conocidos como carbohidratos accesibles para la microbiota, MAC por sus siglas en inglés, son el principal recurso alimenticio y energético para nuestra MI (Sonnenburg & Sonnenburg, 2014). En modelos murinos se ha observado que una disminución de su consumo resulta en una extinción de especies microbianas en el curso de varias generaciones. Esto ilustra la importancia de los MAC en el mantenimiento del MI (Sonnenburg et al., 2016).

El desarrollo de antibióticos fue uno de los grandes avances que revolucionaron la medicina a finales del siglo XVIII y permitieron disminuir drásticamente las muertes ocasionadas por bacterias patógenas. Sin embargo, su uso también afecta a la MI. Se ha descrito que una sola profilaxis antibiótica puede diezmar y remodelar la MI, sobre todo con el uso de antibióticos B-lactámicos, como penicilinas y cefalosporinas (Zhernakova et al., 2016).

A la luz de este nuevo conocimiento, es posible que la guerra en contra de los microbios patógenos necesite reconsiderarse en términos que sean menos combativos. El gran éxito en el desarrollo de fármacos que eliminan de manera efectiva microorganismos patógenos y con mínimos efectos secundarios a corto plazo, ha llevado a su uso excesivo durante los últimos 30 años, lo que pudo haber afectado profundamente las dinámicas en el ecosistema de la MI. Aunado a esto, otras prácticas asociadas a la modernización en nuestro estilo de vida, como el incremento del parto tipo cesárea, la disminución de la alimentación por leche materna, las políticas de desinfección masiva, purificación de agua, drenaje, etc., son también factores que pudieron promover cambios de la MI (Zhernakova et al., 2016).

3. Microbioma ancestral y moderno

Si nuestro estilo de vida ha cambiado drásticamente, ¿debemos asumir que nuestra MI también? ¿En qué dirección? Responder estas preguntas es un gran reto metodológico, pues para hacerlo debemos involucrar el conocimiento histórico sobre la MI de sociedades pre-agrícolas o pre-industriales, lo cual no resulta sencillo de obtener. Una alternativa es mediante el estudio de coprolitos ancestrales localizados en asentamientos humanos que datan de estos periodos. Por ejemplo, uno de los pocos estudios que existen sobre coprolitos datados entre 3000 y 8000 años de antigüedad mostró que la composición de la MI durante estos periodos es más similar a las poblaciones con estilos de vida llamados “no-occidentales” o “no industrializados”, que a las poblaciones de las grandes ciudades industrializadas occidentales (Tito et al., 2012; Tito et al., 2008). Las poblaciones “no-occidentales” han sido definidas como pequeñas comunidades con prácticas sociales más cercanas a los estilos de vida de poblaciones ancestrales pre-industriales. Las características de este tipo de poblaciones incluyen obtención de alimentos mediante agroforestería a baja escala o caza-recolección, ausencia o bajo uso de antibióticos alopatícos, ausencia de mecanismos de sanitización y purificación de agua para consumo, bajo consumo de alimentos ultraprocesados, alimentación por leche materna durante los primeros años de vida, parto de tipo natural, etcétera (Barone et al., 2019). Aunque estas poblaciones tradicionales son de hecho genéticamente tan modernas como las industrializadas, es posible que la ausencia de las fuerzas selectivas para la MI, asociada a la urbanización, haya permitido que estas poblaciones alberguen una MI mucho más similar a la ancestral. Este enfoque de inferir características ancestrales a partir de poblaciones tradicionales toma mayor soporte al comparar poblaciones tradicionales alrededor del mundo que han estado aisladas durante decenas de miles de años (Sonnenburg & Sonnenburg, 2019a).

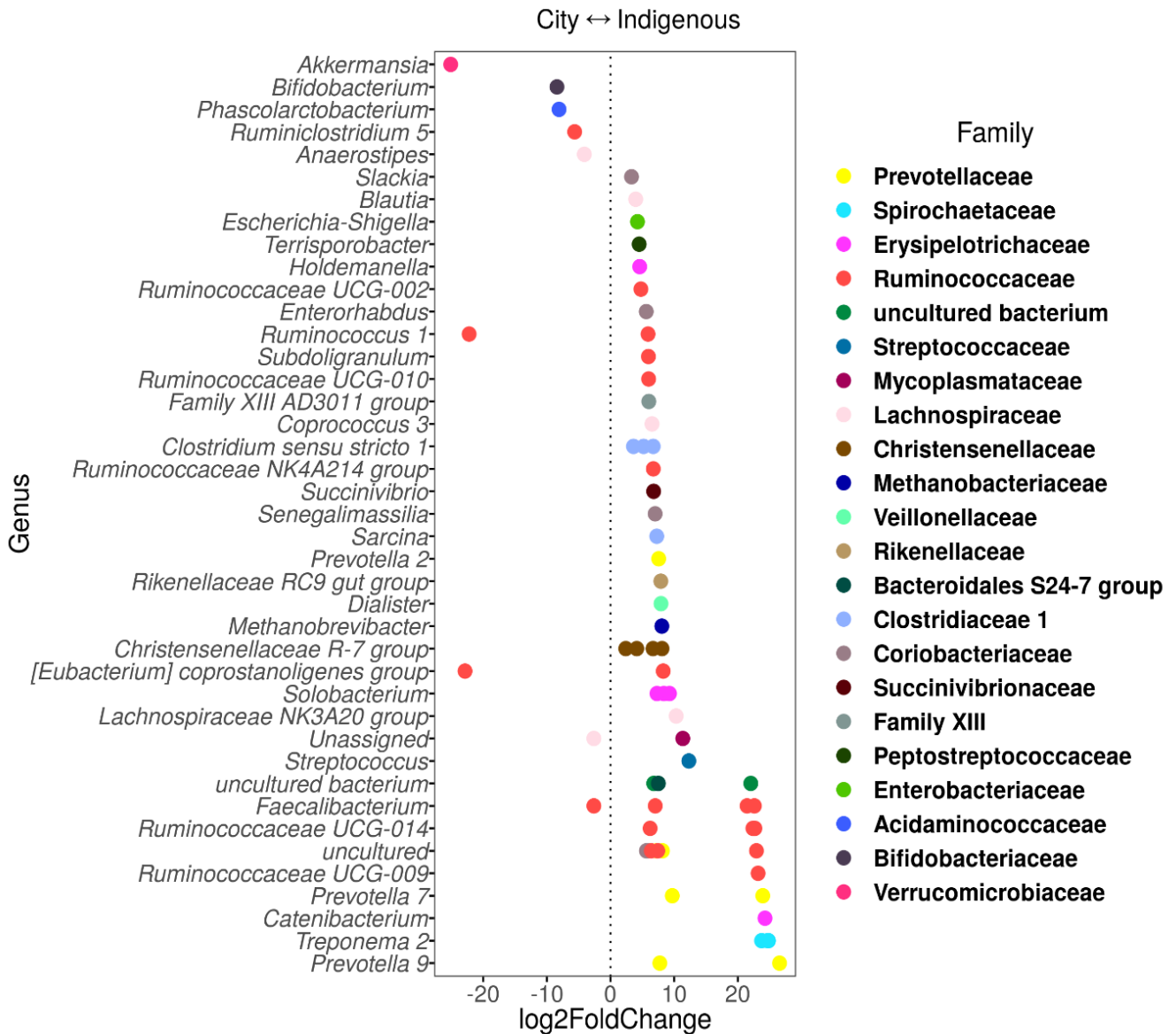
En la actualidad, poblaciones tradicionales con sistemas similares a los pre-agrícolas como los cazadores/recolectores del Pueblo yamomami del Amazonas (Clemente et al., 2015) o los Hadza en Tanzania (Smits et al., 2017) se caracterizan por una mayor diversidad en su MI que las poblaciones urbanas. Además, entre estas sociedades humanas se comparten algunos grupos taxonómicos que no existen en las sociedades industriales. Estos grupos microbianos se llaman volátiles o negativamente asociados con las sociedades humanas industrializadas, VANISH por sus siglas en inglés, se han encontrado de manera abundante tanto en muestras de coprolitos como en estas poblaciones tradicionales. Entre ellos se incluyen miembros de las familias *Prevotellaceae*, *Succinivibrionaceae* y *Spirochataceae* (Sonnenburg & Sonnenburg, 2019b).

Así como se muestra una disminución de estos grupos VANISH, las poblaciones industriales se han caracterizado por el aumento de otros grupos que generalmente no están o sólo se encuentran en bajas abundancias en poblaciones tradicionales. A estos grupos se les conoce como florecientes o seleccionados en sociedades de urbanización o modernización, BloSSUM por sus siglas en inglés, e incluyen a miembros de las familias *Bacteroidaceae* y *Verrucomicrobia* (Sonnenburg & Sonnenburg, 2019b), asociados a las dietas con alto contenido de azúcares refinados o a la exposición de antibióticos (Kindaichi et al., 2016). Estas diferencias también se han observado a nivel genómico, ya que muchos taxa VANISH presentan un gran repertorio de enzimas activas digestivas de carbohidratos (CAZymes) que se encargan de digerir polisacáridos complejos presentes en las fibras dietéticas. Por ende, parece ser que la escasez de MAC entre otras prácticas sociales en poblaciones urbanas disminuye la diversidad de la MI, extingue ciertos grupos taxonómicos, y promueve el aumento de otros (Sonnenburg et al., 2016).

En México, a pesar de contar con más de 56 grupos étnicos precolombinos con estilos de vida similares a los considerados tradicionales de otras partes del mundo, es muy poco lo que se ha estudiado sobre su MI en comparación con la población con estilos de vida occidentalizados. El único estudio realizado comparó un grupo indígena Me'phaa de la Montaña alta de Guerrero con una población urbana de la Ciudad de México. Aquí se encontró que la composición y abundancia depende de la población a la que se pertenece, así como del sexo y su grupo etario (Sánchez-Quinto et al., 2020). En general, la diversidad total es mayor en las poblaciones indígenas estudiadas que en la ciudad, además, presentan grupos exclusivos, lo que es especialmente evidente entre la cohorte de niños (Fig. 1; Sánchez-Quinto et al., 2020). Además, los niños de la ciudad presentan una fuerte dominancia de algunos grupos bacterianos asociados positivamente al metabolismo de azúcares refinados y a la exposición constante de antibióticos, como es el caso *Saccharibacteria* o miembros del filo *Verrucomicrobia* (Fig.1; Sánchez-Quinto et al., 2020). También se encontraron importantes diferencias en cuanto a los taxa VANISH, siendo el género *Prevotella* el de mayor abundancia en estas comunidades indígenas (Fig. 2).

Figura 1

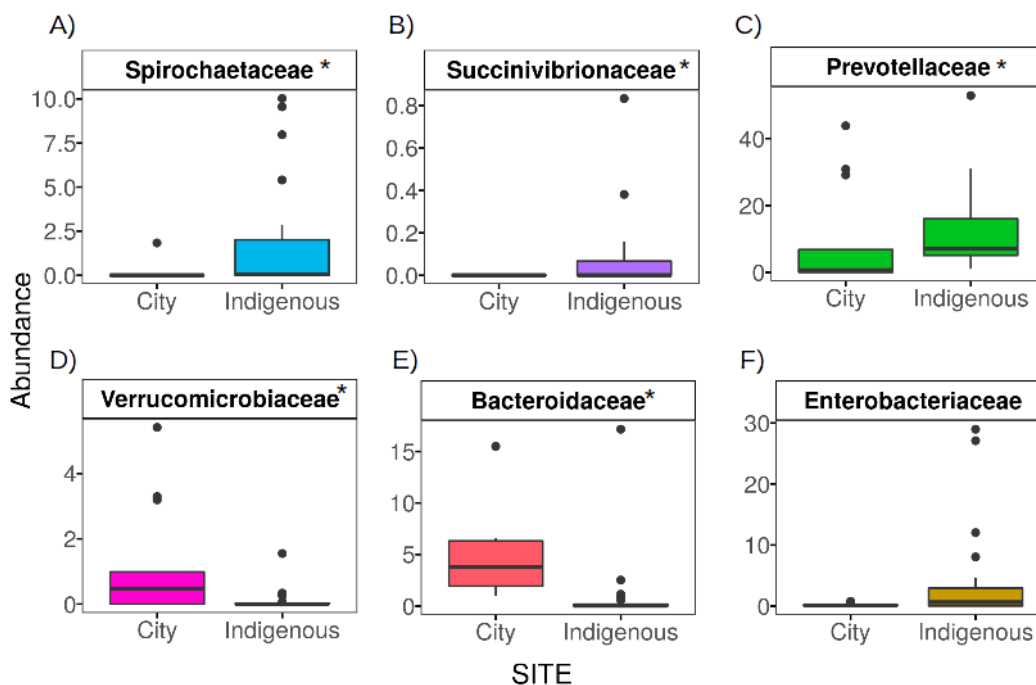
Análisis Log₂ fold-change de niños indígenas Me'phaa y niños de la Ciudad de México.



Fecal-prokaryotic ASVs agrupados por género y coloreado por familia (etiquetas). Los valores de Log₂ fold-change indican la fuerza y dirección de la asociación hacia la ciudad (<0) y hacia los grupos Me'phaa (>0). Los géneros observados en esta figura fueron estadísticamente diferentes entre poblaciones a $p < 0.01$ corregido por el método FDR (false discovery rate). Reproducción de imagen autorizada explícitamente por los autores (Sanchez-Quinto et al., 2020).

Figura 2

Abundancia Relativa de los Grupos Bacterianos VANISH y BloSSUM entre niños de la Ciudad de México y Niños Indígenas (Me'phaa).



Los grupos VANISH se conformaron por las familias *Spirochaetaceae*, *Succinivibrionaceae* y *Prevotellaceae* (A–C); mientras que los grupos BloSSUM por las familias *Verrucomicrobiaceae*, *Bacteroidaceae* y *Enterobacteriaceae* (D–F).

* Corresponde a diferencias significativas entre poblaciones a nivel de $p < 0.01$. Reproducción de imagen autorizada explícitamente por los autores (Sanchez-Quinto et al., 2020).

Por otro lado, las diferencias observadas entre sexos y edades en las comunidades indígenas se presentan en los grupos fuertemente vinculados al metabolismo de los MAC que se obtienen de dietas similares, por lo que se podría hablar de una redundancia funcional (Moya & Ferrer, 2016) presente en los indígenas, y que se ha perdido en la Ciudad de México (González-Santoyo et al., en preparación), es decir que los grupos indígenas presentan diferentes configuraciones de la MI pero que aportan las mismas funciones al hospedero. Los resultados de este estudio presentan importantes similitudes con lo observado en otras poblaciones tradicionales en el mundo y hacen suponer nuevamente este proceso coevolutivo entre la MI y *Homo sapiens* (Sánchez-Quinto et al., 2020).

4. Cambios en el MI y sus implicaciones en salud

¿Cuáles son las consecuencias de perder microorganismos que han sido nuestros simbioses a lo largo de la mayor parte de nuestra historia evolutiva y que probablemente dieron forma a nuestra biología? ¿Podrían los microorganismos adquiridos recientemente, o aquellos con una mayor representación, conferirnos funciones redundantes o mejoradas en el contexto de nuestro entorno cambiante, en lugar de aquellos taxones ancestrales faltantes?, o ¿acaso este fenómeno generará nuevas interacciones que resulten en desafíos para la salud humana? Aún falta mucho por explorar para poder contestar de forma contundente cualquiera de estas preguntas. No obstante, cada vez se hace más necesario considerar a nuestra microbiota y sus genomas asociados, como un eje fundamental para la salud humana.

A la luz de este nuevo conocimiento, es claro que todos los cambios comportamentales en los estilos de vida moderna han limitado sustancialmente la exposición a microorganismos patógenos, han permitido el soporte alimenticio de una creciente población mundial y, en general, han promovido una mayor esperanza de vida. Sin embargo, y aunque resulte paradójico, estos beneficios pueden verse opacados por los costos en la calidad de vida en términos de salud. Como se ha mencionado antes, es necesario reconsiderar la guerra en contra de los microbios patógenos, ya que la aparición de superbacterias que son resistentes a los antibióticos y bactericidas químicos revelan ahora que hay un costo importante en nuestras estrategias para luchar contra estos microbios (Roca et al., 2015). Además, a largo plazo, y menos obvio, las alteraciones continuas en la MI debido a estas prácticas puede resultar en otros padecimientos crónicos no transmisibles (ENT, enfermedades crónicas no transmisibles) en la población humana, especialmente en edades adultas, el grupo poblacional que se vuelve mayoritario debido al incremento de la expectativa de vida (Sonnenburg y Sonnenburg, 2019a). Por ejemplo, a la fecha se han identificado al menos cincuenta ENT asociadas a cambios en la abundancia, composición y dinámicas de comunicación de la MI (Moya & Ferrer, 2016).

Estas ENT son consideradas una emergencia global, ya que son las responsables de 71% de las muertes que se producen en el mundo y el principal reto para la sostenibilidad de los sistemas de salud, de acuerdo con la “Agenda global 2030 para el desarrollo sostenible” de la OMS (Novelli et al., 2020). Por ejemplo, se estima que para 2030 la implementación de políticas públicas para prevenirlas y combatirlas podría ascender a más de 350 mil millones de dólares tan sólo en aquellos países con mayor incidencia (Bertram et al., 2019). Las ENT con mayor tasa de mortalidad y morbilidad son las enfermedades cardiovasculares, como los infartos al miocardio o la arteriosclerosis (Aronow et al., 2019), la diabetes (Pinilla et al., 2019), la mayoría de los cánceres como estómago, colon o sangre (Okamoto y Leischow, 2019), desórdenes neurodegenerativos, como esclerosis múltiple o Alzheimer (Rooney et al., 2017), y enfermedades respiratorias crónicas como asma o EPOC (Aggarwal, 2017).

En México, las muertes anuales por estos cuatro grupos representan el 60% de las muertes totales, siendo las enfermedades cardiovasculares (22%) y diabetes (16%) las de mayor incidencia (WHO, 2018). Estas cifras son de mayor relevancia si se considera que bastaron 20 años para colocarlas en la primera causa de muerte en nuestro país (WHO, 2018) y, según predicciones de la Organización Mundial de la Salud, continuarán en importante aumento si no se logra consolidar el conocimiento puntual de su etiología (WHO, 2018; Duan et al., 2018). Aunado a esto, la interacción con otros padecimientos

transmisibles como la infección por el virus Sars Cov-2, ha resultado en un aumento dramático en las muertes de la población mundial durante 2020, ya que el primer factor que predice la intensidad de los síntomas, las complicaciones y las muertes por este virus, es precisamente las comorbilidades de las ENT más abundantes mencionadas arriba (Sanyaolu et al., 2020).

En un principio, se consideró que el aumento de las ENT era un resultado indirecto del franco incremento en la esperanza de vida de las poblaciones mundiales. No obstante, es difícil sustentar esta idea debido a que la mayor tasa de mortalidad por estas enfermedades corresponde a personas entre 30 y 69 años, siendo la primera causa de las denominadas muertes prematuras en personas adultas (WHO, 2018). En consecuencia, durante los últimos 15 años se han realizado grandes esfuerzos globales para conocer los factores de riesgo asociados a este conjunto de padecimientos. Como resultado, se propuso que las ENT pueden ser producto de una compleja interacción entre características de predisposición genética, como el componente detonador, y factores de riesgo tanto comportamentales (p. ej. tipo de alimentación) como ambientales (p. ej. contaminación; Novelli et al., 2020). No obstante, esta propuesta ha tenido al menos dos retos importantes que limitan de forma considerable su valor explicativo.

Uno de ellos arguye al poco conocimiento de los mecanismos que vinculan estas complejas interacciones en la mayoría de las ENT, y el otro hace alusión al poco efecto que se ha observado respecto a la predisposición genética en la aparición de estos padecimientos. Por ejemplo, la búsqueda de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) en estudios de genoma completo (GWA, por sus siglas en inglés) sobre la obesidad, uno de síndromes metabólicos de las ENT más estudiados, ha explicado únicamente entre el 0.1 y 3% de la varianza fenotípica de este padecimiento, inclusive en distintas poblaciones humanas (Müller et al., 2018).

Estas limitaciones abren una importante puerta para el planteamiento teórico y práctico de estrategias alternativas interdisciplinarias que incluyan, por ejemplo, la ecología evolutiva de la especie y su microbiota asociado. Aunque resulta difícil cuantificar el impacto que ha experimentado el genoma humano debido a los cambios en los modelos alimenticios, la evidencia reciente sugiere que las variaciones genómicas han sido mínimas. Un ejemplo es la tolerancia a la lactosa (Lewens, 2017), y que éstas dependen principalmente de la distribución geográfica de varios grupos ancestrales pre-agrícolas particulares; por ejemplo, aquellos distribuidos en Eurasia, América y África (Yang & Fu, 2018). Considerando esta aparente disimetría entre la tasa de cambios genómicos y los acelerados retos socio-ambientales que ha enfrentado nuestra especie, surge entonces la posibilidad de que la microbiota, y particularmente la MI, juegue un papel fundamental.

La MI tiene la capacidad de producir y metabolizar componentes fundamentales para el cuerpo humano; como es el caso de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), butirato, propinato y acetato, todos ellos producto de la fermentación, y mediadores en la comunicación con otros sistemas, como el sistema nervioso mediante producción de neurotransmisores, o la activación de lipoproteínas que promueven la acumulación de lípidos en los adipocitos. Por lo tanto, la MI juega un papel importante en el desarrollo y modulación del sistema inmune del hospedero, un componente fundamental que se ve alterado en el desarrollo de las ENT (Sommer y Bäckhed, 2013). Por ende, es claro que la influencia de la MI trasciende los confines del intestino forjando conexiones íntimas con todos los aspectos de la biología humana, y convirtiéndolo en una fuerte candidata que podría haber

mediado las respuestas del hospedero a los cambios experimentados durante su historia evolutiva, y subsecuentemente, sería un blanco relevante para las políticas de salud pública (Sonnenburg y Sonnenburg, 2019b).

Aunque ha sido controversial la caracterización de una MI que sea considerada sana, en la mayoría de las definiciones se describe que una amplia diversidad es un marcador preponderante (Rojo et al., 2017) y, como se mencionó anteriormente, este componente está vinculado positivamente a los modos más tradicionales de subsistencia, donde el consumo de MAC es mayor y la exposición a antibióticos es menor (Rojo et al., 2017).

En este sentido, las fuerzas selectivas que hemos impuesto sobre la MI podrían ser particularmente importantes para la salud humana. Por ejemplo, la carencia de la actividad enzimática de las CAZymes, presentes en grupos VANISH, se encuentra asociada a la aparición de ENT o diferentes cánceres (colon, estómago o intestino); así como una disminución de AGCC, como butirato, propinato y acetato, todos ellos producto de la fermentación de estos polisacáridos gracias a la actividad de las CAZymes (Byndloss y Baumler, 2018).

En adición, la aparición de otros grupos bacterianos que han sido favorecidos por estas nuevas prácticas de vida no necesariamente es benéfica para el hospedero. Por ejemplo, estilos de vida industrializados presentan una expansión de bacterias anaerobias facultativas del filo *Proteobacteria*, microorganismos asociados a numerosas ENT (Byndloss y Baumler, 2018).

Otros, como *Saccharibacteria* que fue encontrada en mayor abundancia en pobladores de la Ciudad de México y está asociada a dietas con alto contenido de azúcares refinadas, o miembros del filo *Verrucomicrobia*, como *Akkermansia sp.* (Sanchez-Quinto et al., 2020), un género que se alimenta primordialmente del lumen intestinal, la primera barrera física en contra de bacterias patógenas y otros agentes dañinos (Gareau et al., 2008).

Dicho lo anterior, es notable que diferentes aspectos de nuestra identidad microbiana ancestral se pudieron haber extinto en poblaciones urbanizadas mientras que otros han aumentado su presencia de forma drástica. Estos cambios han resultado en una discordancia entre nuestro microbioma recientemente adaptado, y la adaptación mucho más lenta de nuestro genoma (Sonnenburg y Sonnenburg, 2019a). Los grupos extintos podrían haber sido parte fundamental de la biología humana, moldeando diferentes características de su genoma, tales como vías de señalización, codificación de receptores o elementos regulatorios a lo largo de su evolución. La pérdida de estas señales esperadas por el genoma humano podría resultar en una desregulación de importantes sistemas, incluyendo el inmune, del metabolismo o del funcionamiento del sistema nervioso, contribuyendo así al aumento drástico de las ENT que actualmente observamos (Blaser, 2017).

5. ¿Qué podemos aprender?

Por norma evolutiva, los animales, incluyendo el ser humano, rara vez están completamente adaptados a su medio, ya que el cambio ecológico o social al que nos enfrentamos día a día es inminente. Ya sea por la aparición de nuevos patógenos, como el virus SARS-Cov2, o cambios en la fuente de alimentación,

el genoma humano debe adaptarse constantemente. A medida que surgen nuevas presiones selectivas, el ajuste de los genomas de una población humana estará siempre por detrás de estas presiones, ya que se requieren de varias generaciones para que ocurran los procesos evolutivos darwinianos.

Durante la mayor parte de la historia evolutiva de la humanidad, hemos vivido en un entorno en el que los alimentos ricos en fibra eran básicos en la dieta y los alimentos industrializados y ricos en calorías no estaban disponibles. Sin embargo, en las últimas décadas la MI se ha adaptado a novedosas presiones selectivas impuestas por la industrialización. Pero aún falta mucho por dilucidar en esta fotografía histórica entre la evolución de la MI y la evolución de nuestra especie, sobre todo en conocer si esta nueva configuración de la MI puede ser negativa para el genoma humano donde, a su vez, han coevolucionado los genomas de miles de microorganismos. Por ejemplo, los alelos humanos que promueven la retención de calorías, aunque son benéficos en un entorno donde las fuentes de alimentos eran menos confiables, podrían tener efectos negativos en nuestro entorno moderno rico en alimentos calóricos (McGarvey, 1994). De manera similar, los alelos asociados a la pro-inflamación que proporcionaron un beneficio para la salud contra los patógenos en nuestro pasado antiguo, pueden ahora estar mal regulados y promover enfermedades inflamatorias crónicas (Birnkworth y Barreiro, 2014). Si los efectos influyen en la supervivencia y reproducción de los hospederos, estos alelos también se enfrentarían a una presión selectiva para eliminarlos de la población. La menor frecuencia de alelos que permiten la retención de calorías en las poblaciones que luchan contra la obesidad proporciona evidencia de que el inicio temprano del síndrome metabólico y otras ENT pueden impulsar ajustes en el genoma humano de toda la población para adaptarse a un entorno alterado (McGarvey, 1994). Con el conocimiento de que las comunidades microbianas intestinales pueden influir en gran medida en diversos aspectos de la fisiología del huésped, incluidos su estado inflamatorio, se augura que los cambios repentinos y drásticos en la MI causarán enfermedades crónicas diversas y generalizadas y, en última instancia, cambiarán los alelos humanos que confieren supervivencia y reproducción. Con esto, concluimos que es necesario más trabajo, y tal vez tiempo, para determinar hasta qué punto nuestro camino evolutivo se acopla para adaptarse a nuestro estado fisiológico recientemente derivado y dictado por los microbios.

Agradecimientos

El autor HAD agradece al fondo INIFAP-Fondos Fiscales No. de Proyecto SIGI 13512934133 y al Centro Nacional de Investigaciones Disciplinarias en Salud Animal, INIFAP.

Referencias

- Aronow, W. S., Fleg, J. L., & Rich, M. W. (Eds.). (2019). *Tresch and Aronow's Cardiovascular Disease in the Elderly*. CRC Press.
- Aggarwal, A. N. (2017). Implementing chronic respiratory disease control through national noncommunicable disease programs. *International Journal of Noncommunicable Diseases*, 2(3), 61.
- Barone, M., Turrioni, S., Rampelli, S., Soverini, M., D'Amico, F., Biagi, E. ... & Candela, M. (2019). Gut microbiome response to a modern Paleolithic diet in a Western lifestyle context. *PloS one*, 14(8), e0220619.

- Bertram, M., Banatvala, N., Kulikov, A., Belausteguigoitia, I., Sandoval, R., Hennis, A., ... & Tarlton, D. (2019). Using economic evidence to support policy decisions to fund interventions for non-communicable diseases. *bmj*, 365.
- Blaser, M. J. (2017). The theory of disappearing microbiota and the epidemics of chronic diseases. *Nature Reviews Immunology*, 17(8), 461-463.
- Bokulich, N. A., Chung, J., Battaglia, T., Henderson, N., Jay, M., Li, H., ... & Blaser, M. J. (2016). Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Science translational medicine*, 8(343), 343ra82-343ra82.
- Bordenstein, S. R., & Theis, K. R. (2015). Host biology in light of the microbiome: ten principles of holobionts and hologenomes. *PLoS Biol*, 13(8), e1002226.
- Borre, Y. E., O’Keeffe, G. W., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in molecular medicine*, 20(9), 509-518.
- Brinkworth, J. F., & Barreiro, L. B. (2014). The contribution of natural selection to present-day susceptibility to chronic inflammatory and autoimmune disease. *Current opinion in immunology*, 31, 66-78.
- Byndloss, M. X., & Bäumlér, A. J. (2018). The germ-organ theory of non-communicable diseases. *Nature reviews microbiology*, 16(2), 103.
- Clemente, J. C., Pehrsson, E. C., Blaser, M. J., Sandhu, K., Gao, Z., Wang, B., ... & Dominguez-Bello, M. G. (2015). The microbiome of uncontacted Amerindians. *Science advances*, 1(3), e1500183.
- Davenport, E. R., Sanders, J. G., Song, S. J., Amato, K. R., Clark, A. G., & Knight, R. (2017). The human microbiome in evolution. *BMC biology*, 15(1), 1-12.
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., ... & Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559-563.
- Duan, K., McBain, R., Flores, H., Rodriguez Garza, F., Nigenda, G., Palazuelos, L., ... & Elliott, P. F. (2018). Implementation and clinical effectiveness of a community-based non-communicable disease treatment programme in rural Mexico: a difference-in-differences analysis. *Health policy and planning*, 33(6), 707-714.
- Gareau, M. G., Silva, M. A., & Perdue, M. H. (2008). Pathophysiological mechanisms of stress-induced Intestina damage. *Current molecular medicine*, 8(4), 274-281.
- González-Santoyo, I., Sánchez-Quinto, A., Cerqueda-García, D., Gaona, O., Nieto, & J., Falcon, L. I. MACs loss affects Gut Microbiota composition in Individuals of Inhabiting in Mexico City, (En preparación)
- Guarner, F., & Malagelada, J. R. (2003). Gut flora in health and disease. *The Lancet*, 361(9356), 512-519.
- Hublin, J. J., Ben-Ncer, A., Bailey, S. E., Freidline, S. E., Neubauer, S., Skinner, M. M., ... & Gunz, P. (2017). New fossils from Jebel Irhoud, Morocco and the pan-African origin of Homo sapiens. *Nature*, 546(7657), 289-292.
- Kindaichi, T., Yamaoka, S., Uehara, R., Ozaki, N., Ohashi, A., Albertsen, M., ... & Nielsen, J. L. (2016). Phylogenetic diversity and ecophysiology of Candidate phylum Saccharibacteria in activated sludge. *FEMS Microbiology Ecology*, 92(6).
- Lewens, T. (2017). Human nature, human culture: the case of cultural evolution. *Interface focus*, 7(5), 20170018.
- McGarvey, S. T. (1994). The thrifty gene concept and adiposity studies in biological anthropology. *The Journal of the Polynesian Society*, 103(1), 29-42.

- Moeller, A. H., Caro-Quintero, A., Mjungu, D., Georgiev, A. V., Lonsdorf, E. V., Muller, M. N., ... & Ochman, H. (2016). Cospeciation of gut microbiota with hominids. *Science*, 353(6297), 380-382.
- Modi, S. R., Collins, J. J., & Relman, D. A. (2014). Antibiotics and the gut microbiota. *The Journal of clinical investigation*, 124(10), 4212-4218.
- Monteiro, C. A., Moubarac, J. C., Cannon, G., Ng, S. W., & Popkin, B. (2013). Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obesity reviews*, 14, 21-28.
- Moya, A., & Ferrer, M. (2016). Functional redundancy-induced stability of gut microbiota subjected to disturbance. *Trends in microbiology*, 24(5), 402-413.
- Müller, M. J., Geisler, C., Blundell, J., Dulloo, A., Schutz, Y., Krawczak, M., ... & Heymsfield, S. B. (2018). The case of GWAS of obesity: does body weight control play by the rules? *International Journal of Obesity*, 42(8), 1395-1405.
- Negi, S., Das, D. K., Pahari, S., Nadeem, S., & Agrewala, J. N. (2019). Potential role of gut microbiota in induction and regulation of innate immune memory. *Frontiers in immunology*, 10.
- Novelli, G., Biancolella, M., Latini, A., Spallone, A., Borgiani, P., & Papaluca, M. (2020). Precision Medicine in Non-Communicable Diseases. *High-throughput*, 9(1), 3.
- Okamoto, J., & Leischow, S. J. (2019). Global cancer prevention. In *Fundamentals of Cancer Prevention* (pp. 353-375). Springer, Cham.
- Pinilla, S., Walther, S., Hofmeister, A., & Huwendiek, S. (2019). Primary non-communicable disease prevention and communication barriers of deaf sign language users: a qualitative study. *International Journal for Equity in Health*, 18(1), 71.
- Ramírez-Carrillo, E., Gaona, O., Nieto, J., Sánchez-Quinto, A., Cerqueda-García, D., Falcón, L. I., ... & González-Santoyo, I. (2020). Disturbance in human gut microbiota networks by parasites and its implications in the incidence of depression. *Scientific Reports*, 10(1), 1-12.
- Richter, D., Grün, R., Joannes-Boyau, R., Steele, T. E., Amani, F., Rué, M., ... & McPherron, S. P. (2017). The age of the hominin fossils from Jebel Irhoud, Morocco, and the origins of the Middle Stone Age. *Nature*, 546(7657), 293-296.
- Roca, I., Akova, M., Baquero, F., Carlet, J., Cavaleri, M., Coenen, S., ... & Vila, J. (2015). The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New microbes and new infections*, 6, 22-29.
- Rojo, D., Méndez-García, C., Raczowska, B. A., Bargiela, R., Moya, A., Ferrer, M., & Barbas, C. (2017). Exploring the human microbiome from multiple perspectives: factors altering its composition and function. *FEMS microbiology reviews*, 41(4), 453-478.
- Rooney, J. P., Brayne, C., Tobin, K., Logroscino, G., Glymour, M. M., & Hardiman, O. (2017). Benefits, pitfalls, and future design of population-based registers in neurodegenerative disease. *Neurology*, 88(24), 2321-2329.
- Sanyaolu, A., Okorie, C., Marinkovic, A., Patidar, R., Younis, K., Desai, P., ... & Altaf, M. (2020). Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN comprehensive clinical medicine*, 1-8.
- Sánchez-Quinto, A., Cerqueda-García, D., Falcón, L. I., Gaona, O., Martínez-Correa, S., & Nieto, J. (2020). Gut Microbiome in Children from Indigenous and Urban Communities in México: Different Subsistence Models, Different Microbiomes. *Microorganisms*, 8(10), 1592.
- Shepherd, E. S., DeLoache, W. C., Pruss, K. M., Whitaker, W. R., & Sonnenburg, J. L. (2018). An exclusive metabolic niche enables strain engraftment in the gut microbiota. *Nature*, 557(7705), 434-438.

- Smits, S. A., Leach, J., Sonnenburg, E. D., Gonzalez, C. G., Lichtman, J. S., Reid, G., ... & Sonnenburg, J. L. (2017). Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania. *Science*, 357(6353), 802-806.
- Snir, A., Nadel, D., Groman-Yaroslavski, I., Melamed, Y., Sternberg, M., Bar-Yosef, O., & Weiss, E. (2015). The origin of cultivation and proto-weeds, long before Neolithic farming. *PLoS One*, 10(7), e0131422.
- Sommer, F., & Bäckhed, F. (2013). The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nature reviews microbiology*, 11(4), 227-238.
- Sonnenburg, E. D., & Sonnenburg, J. L. (2014). Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell metabolism*, 20(5), 779-786.
- Sonnenburg, E. D., Smits, S. A., Tikhonov, M., Higginbottom, S. K., Wingreen, N. S., & Sonnenburg, J. L. (2016). Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*, 529(7585), 212-215.
- Sonnenburg, E. D., & Sonnenburg, J. L. (2019a). The ancestral and industrialized gut microbiota and implications for human health. *Nature Reviews Microbiology*, 17(6), 383-390.
- Sonnenburg, J. L., & Sonnenburg, E. D. (2019b). Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science*, 366(6464), eaaw9255.
- Stewart, C. J., Ajami, N. J., O'Brien, J. L., Hutchinson, D. S., Smith, D. P., Wong, M. C., ... & Petrosino, J. F. (2018). Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature*, 562(7728), 583-588.
- Tito, R. Y., Knights, D., Metcalf, J., Obregon-Tito, A. J., Cleeland, L., Najjar, F., ... & Lewis Jr, C. M. (2012). Insights from characterizing extinct human gut microbiomes. *PLoS one*, 7(12), e51146.
- Tito, R. Y., Macmil, S., Wiley, G., Najjar, F., Cleeland, L., Qu, C., ... & Lewis Jr, C. M. (2008). Phylotyping and functional analysis of two ancient human microbiomes. *PLoS One*, 3(11), e3703.
- Ursell, L. K., Metcalf, J. L., Parfrey, L. W., & Knight, R. (2012). Defining the human microbiome. *Nutrition reviews*, 70(suppl_1), S38-S44.
- Walter, J., & Ley, R. (2011). The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. *Annual review of microbiology*, 65, 411-429.
- World Health Organization. (2018). Noncommunicable diseases country profiles 2018.
- Yang, M. A., & Fu, Q. (2018). Insights into modern human prehistory using ancient genomes. *Trends in Genetics*, 34(3), 184-196.
- Yeoh, Y. K., Zuo, T., Lui, G. C. Y., Zhang, F., Liu, Q., Li, A. Y., ... & Ng, S. C. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*.
- Zilber-Rosenberg, I., & Rosenberg, E. (2008). Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution. *FEMS microbiology reviews*, 32(5), 723-735.
- Zhernakova, A., Kurilshikov, A., Bonder, M. J., Tigchelaar, E. F., Schirmer, M., Vatanen, T., ... & LifeLines cohort study. (2016). Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*, 352(6285), 565-569.