

Relación microbioma, salud y producción en las ciencias pecuarias

Andrés Gómez¹

¹*Departamento de Ciencias Animales; Departamento de ciencias de la nutrición y los alimentos, Universidad de Minnesota, Twin Cities, Minnesota, USA, 55108.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1174-0368>*

Resumen

El Microbioma (o la microbiota,) la colección de microorganismos que colonizan y habitan las cavidades, superficies y epitelios de la anatomía mamífera, juega roles fundamentales en el estado fisiológico animal. Este sistema microbiano, compuesto por trillones de células y sus genes, codifica funciones imprescindibles, que extienden las capacidades fisiológicas de los animales, y que garantizan la eficiencia de procesos nutricionales, inmunes y de bienestar. Aunque la importancia del microbioma en la salud y la producción animal ha sido históricamente reconocida en el contexto de las ciencias pecuarias, nuevas técnicas en biología molecular, secuenciación masiva, ciencias meta-OMICAS, bioinformática, minería de datos y aprendizaje automático para estudiar microbiomas (técnicas *microbiOMICAS*), han revelado que la complejidad estructural y funcional de estas comunidades microbianas es mucho mayor de lo que nos imaginábamos, y que el microbioma impacta múltiples procesos fisiológicos animales de diversas maneras, y de forma simultánea. Adicionalmente, la aplicación de estas técnicas *microbiOMICAS* en diferentes sistemas de producción, ha dado cuenta del potencial de intervenciones nutricionales y de manejo que puedan modular el microbioma animal para mejorar la eficiencia de estos sistemas. Estrategias para modular el microbioma animal cobran una importancia crítica, en vista de los retos en sostenibilidad, seguridad alimentaria, equilibrio ambiental y producción limpia, que como investigadores en ciencias pecuarias, afrontamos hoy en día. Esta conferencia tiene como objetivo principal presentar una perspectiva actual sobre la influencia del microbioma en los sistemas de producción animal. Se hará énfasis en los mecanismos moleculares que sostienen el eje animal-microbio-dieta, y en la relación indisoluble entre nutrición, inmunidad (salud) y producción. Igualmente, con base en evidencia recopilada hasta la fecha, se analizan diferentes escenarios de manipulación nutricional y/o ambiental para modular el microbioma, donde ha sido posible influenciar fenotipos productivos y de salud, en favor de sistemas más eficientes.

Abstract

The microbiome (or microbiota,) the collection of microorganisms that colonize and inhabit mammalian cavities, surfaces and epithelia, plays critical roles in the animal physiological landscape. This microecosystem, made up by trillions of microbial cells and their genes, encodes functions that extend the physiological capabilities of animals and that guarantee the efficient execution of nutritional, immune and welfare processes, that would be unavailable otherwise. Although the importance of the microbiome in animal health and efficiency has long been recognized in production systems, advances in molecular biology, next generation sequencing techniques, bioinformatics, meta-OMIC sciences, data mining and machine learning to study microbiomes (*microbiOMIC techniques*), have shed light on an unprecedented compositional and functional complexity of microbiomes in different model systems, and have revealed that the microbiome simultaneously impacts multiple physiological processes in animals in diverse manners. Furthermore, the application of *microbiOMIC techniques* in different animal model has unraveled the potential of nutritional and management interventions to modulate microbiomes and improve the efficiency of animal production systems. Microbiome modulation strategies in food animals are of critical importance today, given current challenges on food security, environmental sustainability and clean food production that we face in the field. This conference seeks to provide current perspectives on the

influence of the microbiome in animal production systems. Emphasis will be made on the molecular mechanisms that support the animal-microbe-diet axis and on the intricate, close relationship between nutrition, immune homeostasis (health) and animal efficiency. Likewise, based on evidence collected up to date, different scenarios are presented, in which nutritional and environmental strategies are used to modulate the microbiome and influence animal physiology and health, in favor of more efficient production systems.

Introducción

Las comunidades de microorganismos que habitan las cavidades, superficies y epitelios de la anatomía mamífera y que se componen primordialmente de bacterias, y en menor grado de virus, hongos y micro-eucariotas, cumplen roles fundamentales en el panorama fisiológico animal. Estas comunidades, comúnmente denominadas como *microbioma* o *microbiota*, están compuestas por trillones de células microbianas y sus genes, los cuales codifican funciones indispensables en procesos nutricionales e inmunes de crítica importancia.

Impacto fisiológico del microbioma animal

En el contexto de la producción pecuaria, donde las estrategias nutricionales se basan principalmente en material vegetativo y de forraje, el microbioma gastrointestinal se constituye en un protagonista central en la generación y absorción de energía, contribuyendo entre en 30 y 70 % en los requerimientos energéticos del animal a través de procesos fermentativos y la producción de ácidos grasos volátiles de cadena corta (AGVs: acetato, propionato y butirato) (Forsberg et al. 1997; Bergman 1990). Los AGV producidos por el microbioma a partir de la fermentación de carbohidratos simples y complejos, no solamente cumplen roles energéticos, si no también funciones a nivel de salud, integridad intestinal y señalización, en el epitelio intestinal y en otros tejidos, lo que se traduce en efectos importantes a nivel sistémico (Byrne et al. 2015; Cani et al. 2005). Por ejemplo, los AGVs activan la expresión de diversos receptores en tejido adiposo, páncreas, bazo, nódulos linfáticos, implicados en la regulación del metabolismo energético y la respuesta inmune, y en la homeostasis metabólica, mediante la regulación del apetito.

El microbioma intestinal es también la primera línea de defensa contra agresiones exógenas y endógenas, incluidos los patógenos de origen microbiano. De hecho, los procesos de inmunidad

adaptativa están determinados principalmente por el microbioma intestinal, cuyo desequilibrio (comúnmente denominado como *disbiosis*) está relacionado con un sistema inmune débil y respuestas inmunes sub-óptimas (Round and Mazmanian 2009; Mazmanian et al. 2008). En este proceso, determinado en gran parte por mecanismos de exclusión competitiva, un microbioma en equilibrio desplaza a patógenos potenciales exógenos ó endógenos mediante la producción de metabolitos con propiedades antimicrobianas (e.g. péptidos antimicrobianos, ácidos biliares y AGVs). Adicionalmente, los mecanismos de señalización llevados a cabo por los AGVs y otros metabolitos microbianos, regulan la respuesta inmune, desencadenando cascadas pro- ó anti-inflamatorias, y determinando la eficiencia de la respuesta contra amenazas patógenas. Por lo tanto, el brazo inmune y nutricional del microbioma convergen para garantizar un estado fisiológico óptimo. Estas observaciones han motivado el estudio de microbiomas para generar avances en el conocimiento de la salud y fisiología animal y humana.

Técnicas microbiOMICAS en el estudio de microbiomas

Las observaciones mencionadas anteriormente, junto con la importancia del microbioma en la salud y la producción animal han sido históricamente reconocidas en el contexto de las ciencias pecuarias. Sin embargo, en los últimos 20 años, el desarrollo de nuevas técnicas en biología molecular, secuenciación masiva, ciencias meta-OMICAS, bioinformática, minería de datos y aprendizaje automático para estudiar microbiomas - las cuales algunos hemos denominado técnicas *microbiOMICAS* - han permitido tener una visión sin precedentes de la vasta diversidad composicional y funcional del microbioma en diversos sistemas; tanto ambientales como asociados a hospederos.

Adicionalmente, la implementación de técnicas microbiOMICAS en modelos animales han permitido

entender que el microbioma intestinal y aquel presente en otros nichos anatómicos, impacta múltiples procesos fisiológicos de diversas maneras y de forma simultánea, y que es posible implementar estrategias nutricionales y ambientales para modular el microbioma animal y mejorar la eficiencia de los sistemas de producción. Avances en conocimiento que nos permitan entender cómo modular el microbioma mediante intervenciones de manejo, durante la gestación, la cría, la lactancia y la finalización en animales de producción, tienen una importancia crítica para resolver los retos que enfrenta las ciencias pecuarias hoy en día. Específicamente, estrategias que se enfoquen en modificar la composición y las funciones del microbioma en animales de producción, tienen el potencial de tener un impacto positivo en la sostenibilidad, equilibrio ambiental, seguridad alimentaria, y producción limpia en sistemas de producción pecuaria contemporáneos.

Estudios de microbioma en los sistemas de producción pecuaria

A partir de la implementación de técnicas microbiOMICAS, los estudios de microbioma en sistemas de producción animal (bovinos y porcinos) se han enfocado inicialmente en caracterizar la diversidad composicional y funcional de las comunidades microbianas a lo largo de la anatomía animal, y a través de diferentes etapas de desarrollo (De Rodas et al. 2018; Alipour et al. 2018; Meale et al. 2017). Estos análisis han revelado que el microbioma de animales de producción es dinámico, desde el nacimiento hasta el fin de la etapa productiva, y que hay una heterogeneidad significativa a lo largo de la anatomía animal. Adicionalmente, las bacterias que emergen con cada cambio importante en el desarrollo, desde el nacimiento, son bacterias potencialmente involucradas en el procesamiento y la fermentación de carbohidratos, a expensas de las bacterias típicamente asociadas a la modulación del sistema inmune, con dinámicas diferentes según el sitio intestinal (íleon, ciego o colon) (Quan et al. 2018; Malmuthuge et al. 2015).

El sistema de confinamiento de los animales y la manipulación del medio ambiente durante el parto también influyen significativamente en el microbioma de las madres y, potencialmente, en el de sus crías (Kubasova et al. 2017; Vo et al. 2017; Curtis et al. 2018). Estos estudios han dado pie a explorar cómo diferentes intervenciones tempranas

junto con la adición de aditivos nutricionales como los probióticos y prebióticos afectan el microbioma intestinal, mejorando potencialmente la fisiología y el rendimiento a lo largo de la vida productiva del animal (Di Giancamillo et al. 2018; Kaewtapee et al. 2017; He et al. 2017; Castro et al. 2016). Adicionalmente, la composición del microbioma intestinal, cambia significativamente con la adición de diferentes fuentes de fibra y enzimas, lo que facilita la eficiencia metabólica y la disponibilidad de nutrientes (Kraler et al. 2016; Moen et al. 2016; Malmuthuge et al. 2015).

En ese orden de ideas, y teniendo en cuenta los desafíos principales de la producción pecuaria contemporánea, los estudios de microbioma en las ciencias pecuarias hoy en día tienen como objetivos principales:

- Considerar manipulaciones del microbioma en etapas tempranas de desarrollo para prescindir definitivamente de antibióticos como promotores de crecimiento en animales de producción (Allen et al. 2013; Pedroso et al. 2013)
- Medir, monitorear y limitar los niveles de microorganismos resistentes a antibióticos que provienen de sistemas de producción pecuaria (Mathew et al. 2007; Threlfall et al. 2000), y;
- Mejorar la eficiencia metabólica del microbioma intestinal en los sistemas de producción pecuaria, para utilizar menos recursos nutricionales y para mitigar la producción de subproductos agropecuarios de alto impacto ambiental (Shabat et al. 2016; Tapio et al. 2017)

En el contexto de las ciencias pecuarias colombianas, los estudios de microbioma, basándose en técnicas microbiOMICAS, apenas empiezan desarrollarse. Sin embargo, debido a la dinámica sociopolítica, económica y ambiental del país, este es un momento crítico para empezar a explorar patrones de microbioma y catalogar la diversidad microbiana en diferentes sistemas productivos pecuarios en Colombia. Igualmente, la vasta biodiversidad de nuestro país, constituye una oportunidad ideal para integrar esfuerzos entre científicos de diferentes áreas, y la industria para desarrollar estrategias nutricionales, exclusivas en el contexto colombiano, que permitan modificar el microbioma de los sistemas de producción animal en Colombia en beneficio de la salud animal y humana y la sostenibilidad ambiental.

Referencias

- Alipour, Mohammad Jaber, Jonna Jalanka, Tiina Pessa-Morikawa, Tuomo Kokkonen, Reetta Satokari, Ulla Hynönen, Antti Iivanainen, and Mikael Niku. 2018. "The Composition of the Perinatal Intestinal Microbiota in Cattle." *Scientific Reports* 8 (1): 10437.
- Allen, Heather K., Uri Y. Levine, Torey Looft, Meggan Bandrick, and Thomas A. Casey. 2013. "Treatment, Promotion, Commotion: Antibiotic Alternatives in Food-Producing Animals." *Trends in Microbiology* 21 (3): 114–19.
- Bergman, E. N. 1990. "Energy Contributions of Volatile Fatty Acids from the Gastrointestinal Tract in Various Species." *Physiological Reviews* 70 (2): 567–90.
- Byrne, C. S., E. S. Chambers, D. J. Morrison, and G. Frost. 2015. "The Role of Short Chain Fatty Acids in Appetite Regulation and Energy Homeostasis." *International Journal of Obesity* 39 (9): 1331–38.
- Cani, Patrice D., Audrey M. Neyrinck, Nicole Maton, and Nathalie M. Delzenne. 2005. "Oligofructose Promotes Satiety in Rats Fed a High-Fat Diet: Involvement of Glucagon-like Peptide-1." *Obesity Research* 13 (6): 1000–1007.
- Castro, J. J., A. Gomez, B. A. White, H. J. Mangian, J. R. Lofton, and J. K. Drackley. 2016. "Changes in the Intestinal Bacterial Community, Short-Chain Fatty Acid Profile, and Intestinal Development of Preweaned Holstein Calves. 1. Effects of Probiotic Supplementation Depend on Site and Age." *Journal of Dairy Science* 99 (12): 9682–9702.
- Curtis, G., C. McGregor Argo, D. Jones, and D. Grove-White. 2018. "The Impact of Early Life Nutrition and Housing on Growth and Reproduction in Dairy Cattle." *PloS One* 13 (2): e0191687.
- De Rodas, Brenda, Bonnie P. Youmans, Jessica L. Danzeisen, Huyen Tran, and Timothy J. Johnson. 2018. "Microbiome Profiling of Commercial Pigs from Farrow to Finish." *Journal of Animal Science* 96 (5): 1778–94.
- Di Giancamillo, Alessia, Raffaella Rossi, Piera Anna Martino, Lucia Aidos, Federica Maghin, Cinzia Domeneghini, and Carlo Corino. 2018. "Copper Sulphate Forms in Piglet Diets: Microbiota, Intestinal Morphology and Enteric Nervous System Glial Cells." *Animal Science Journal = Nihon Chikusan Gakkaiho* 89 (3): 616–24.
- Forsberg, Cecil W., K-J Cheng, and Bryan A. White. 1997. "Polysaccharide Degradation in the Rumen and Large Intestine." In *Gastrointestinal Microbiology: Volume 1 Gastrointestinal Ecosystems and Fermentations*, edited by Roderick I. Mackie and Bryan A. White, 319–79. Boston, MA: Springer US.
- He, Z. X., B. Ferlisi, E. Eckert, H. E. Brown, A. Aguilar, and M. A. Steele. 2017. "Supplementing a Yeast Probiotic to Pre-Weaning Holstein Calves: Feed Intake, Growth and Fecal Biomarkers of Gut Health." *Animal Feed Science and Technology* 226 (April): 81–87.
- Kaewtapee, Chanwit, Katharina Burbach, Georgina Tomforde, Thomas Hartinger, Amélia Camarinha-Silva, Sonja Heinritz, Jana Seifert, Markus Wiltafsky, Rainer Mosenthin, and Pia Rosenfelder-Kuon. 2017. "Effect of *Bacillus Subtilis* and *Bacillus Licheniformis* Supplementation in Diets with Low- and High-Protein Content on Ileal Crude Protein and Amino Acid Digestibility and Intestinal Microbiota Composition of Growing Pigs." *Journal of Animal Science and Biotechnology* 8 (May): 37.
- Kraler, Manuel, Mahdi Ghanbari, Konrad J. Domig, Karl Schedle, and Wolfgang Kneifel. 2016. "The Intestinal Microbiota of Piglets Fed with Wheat Bran Variants as Characterised by 16S rRNA next-Generation Amplicon Sequencing." *Archives of Animal Nutrition* 70 (3): 173–89.
- Kubasova, Tereza, Lenka Davidova-Gerzova, Elodie Merlot, Matej Medvecký, Ondrej Polansky, Delphine Gardan-Salmon, Helene Quesnel, and Ivan Rychlik. 2017. "Housing Systems Influence Gut Microbiota Composition of Sows but Not of Their Piglets." *PloS One* 12 (1): e0170051.
- Malmuthuge, Nilusha, Philip J. Griebel, and Le Luo Guan. 2015. "The Gut Microbiome and Its Potential Role in the Development and Function of Newborn Calf Gastrointestinal Tract." *Frontiers in Veterinary Science* 2 (September): 36.
- Mathew, Alan G., Robin Cissell, and S. Liamthong. 2007. "Antibiotic Resistance in Bacteria Associated with Food Animals: A United States Perspective of Livestock Production." *Foodborne Pathogens and Disease* 4 (2): 115–33.
- Mazmanian, Sarkis K., June L. Round, and Dennis L. Kasper. 2008. "A Microbial Symbiosis Factor Prevents Intestinal Inflammatory Disease." *Nature* 453 (7195): 620–25.
- Meale, S. J., S. C. Li, P. Azevedo, H. Derakhshani, T. J. DeVries, J. C. Plaizier, M. A. Steele, and E. Khafipour. 2017. "Weaning Age Influences the Severity of Gastrointestinal Microbiome Shifts in Dairy Calves." *Scientific Reports* 7 (1): 198.
- Moen, Birgitte, Ingunn Berget, Ida Rud, Anastasia S. Hole, Nils Petter Kjos, and Stefan Sahlstrøm. 2016. "Extrusion of Barley and Oat Influence the Fecal Microbiota and SCFA Profile of Growing Pigs." *Food & Function* 7 (2): 1024–32.
- Pedroso, Adriana A., Anne L. Hurley-Bacon, Andrea S. Zedek, Tiffany W. Kwan, Andrea P. O. Jordan, Gloria Avellaneda, Charles L. Hofacre, et al. 2013. "Can Probiotics Improve the Environmental Microbiome and Resistome of Commercial Poultry Production?" *International Journal of Environmental Research and Public Health* 10 (10): 4534–59.
- Quan, Jianping, Gengyuan Cai, Jian Ye, Ming Yang, Rongrong Ding, Xingwang Wang, Enqin Zheng, et al. 2018. "A Global Comparison of the Microbiome Compositions of Three Gut Locations in Commercial Pigs with Extreme Feed Conversion Ratios." *Scientific Reports* 8 (1): 4536.
- Round, June L., and Sarkis K. Mazmanian. 2009. "The Gut Microbiota Shapes Intestinal Immune Responses during Health and Disease." *Nature Reviews. Immunology* 9 (5): 313–23.

Shabat, Sheerli Kruger Ben, Goor Sasson, Adi Doron-Faigenboim, Thomer Durman, Shamay Yaacoby, Margret E. Berg Miller, Bryan A. White, Naama Shterzer, and Itzhak Mizrahi. 2016. "Specific Microbiome-Dependent Mechanisms Underlie the Energy Harvest Efficiency of Ruminants." *The ISME Journal* 10 (12): 2958–72.

Tapio, Ilma, Timothy J. Snelling, Francesco Strozzi, and R. John Wallace. 2017. "The Ruminant Microbiome Associated with Methane Emissions from Ruminant Livestock." *Journal of Animal Science and Biotechnology* 8 (January): 7.

Threlfall, E. J., L. R. Ward, J. A. Frost, and G. A. Willshaw. 2000. "The Emergence and Spread of Antibiotic Resistance in Food-Borne Bacteria." *International Journal of Food Microbiology* 62 (1-2): 1–5.

Vo, Nguyen, Tsung Cheng Tsai, Charles Maxwell, and Franck Carbonero. 2017. "Early Exposure to Agricultural Soil Accelerates the Maturation of the Early-Life Pig Gut Microbiota." *Anaerobe* 45 (June): 31–39.