

ARQUEAS EN LA MICROBIOTA BUCAL HUMANA: ROL METANÓGENO Y PROSPECTO TERAPÉUTICO.

Revisión narrativa

Archaea in the human oral microbiota: methanogenic role and therapeutic prospect. Narrative review

POR





ROBA **IZZEDIN ABOU**¹

DANA **IZZEDIN D SOUJAA**²

DIANA **LANDAETA**³

MARYORIE **CHANGIR**⁴

MARÍA CRISTINA **AGUILERA**⁵

1. Maestría en Biología oral, Facultad de Odontología, Instituto de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas, Universidad de Carabobo (IIMBUC), Valencia, Venezuela. robaizzeddin@gmail.com
 orcid.org/0009-0005-0547-5093
2. Odontólogo general, Universidad José Antonio Páez, San Diego, Venezuela. danaizzedin2003@gmail.com
 orcid.org/0009-0001-4257-8519
3. Odontólogo, residente Maestría en Biología Oral, Valencia, Venezuela. dilaher@gmail.com
 orcid.org/0009-0001-6072-7688
4. Odontólogo, residente Maestría en Biología Oral, Valencia, Venezuela.  orcid.org/0009-0008-1622-4646
5. Odontólogo, residente Maestría en Biología Oral, Valencia, Venezuela.  orcid.org/0000-0002-9232-8286

Autor de correspondencia: Roba Izzedin Abou. Facultad de Odontología, Instituto de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas Universidad de Carabobo. rizzedin@uc.edu.ve.

Como citar: Izzedin Abou R, Izzedin Soujaa D, Landaeta D, Changir M, Aguilera MC. Arqueas en la microbiota ucal humana: rol metanógeno y prospecto terapéutico. Revisión narrativa. ROLA, 2026; 21(2): 180-195



Resumen

Las arqueas constituyen un dominio denominado *Archaea*, descubiertas en 1977, presentan una combinación única de características que las asemejan tanto a los procariotas como a los eucariotas, se reconocen como parte integral de la microbiota humana en el sistema gastrointestinal del cual forma parte la cavidad bucal. El objetivo fue describir el rol de las arqueas en el microbiota bucal y su alcance terapéutico. Se realizó una revisión narrativa, efectuando la búsqueda de artículos y revisiones en idiomas español e inglés a través de las plataformas: Web Of Science, PubMed, Google Scholar Scielo y Scopus utilizando los términos de búsqueda *Archaea*, *Microbiote*, *Methylococcaceae* y *Host Microbial Interactions* con los operadores booleanos AND y OR incluyendo artículos de revisión, artículos originales publicados en revistas indexadas, y documentos de consenso en los idiomas inglés y español; completando 110 artículos en total. Seleccionados 51 que se encontraban disponibles. Se reporta que los filos que se han encontrado en el microbiota bucal son *Euryarchaeota*, *Crenarchaeota* y *Thaumarchaeota*, relacionados con metabolismo de metano, asociándose su presencia con enfermedad periodontal. Asimismo, las arqueas se están utilizando en la producción de sustancias terapéuticas, como arqueosomas, para el tratamiento de diversas enfermedades. Se puede concluir que debido a que no se ha determinado su papel central único en la infección y por su menor prevalencia en la microbiota humana, muchos de los protocolos de detección microbiana actuales subestiman a las arqueas, no obstante, es necesario continuar ampliando conocimientos a fin de advertir el alcance las arqueas en la microbiología clínica y sus potenciales beneficios.

PALABRAS CLAVE (DeCS): arqueas, microbiota, interacciones microbiota-huésped.

Abstract

Archaea, a domain discovered in 1977, exhibit a unique combination of features that resemble both prokaryotes and eukaryotes. They are now recognized as integral components of the human microbiota, including the gastrointestinal system and the oral cavity. This narrative review aims to describe the role of archaea in the oral microbiota and explore their therapeutic potential. A literature search was conducted in Spanish and English using platforms such as Web of Science, PubMed, Google Scholar, SciELO, and Scopus. The search terms included *Archaea*, *Microbiote*, *Methanobrevibacter oralis*, and *Host Microbial Interactions*, combined with Boolean operators AND and OR. A total of 110 documents were identified, and 51 articles were selected based on availability, including review papers, original studies, and consensus documents published in indexed journals. The results show that the archaeal phyla found in the oral microbiota include *Euryarchaeota*, *Crenarchaeota*, and *Thaumarchaeota*, which are involved in methane metabolism and have been associated with periodontal disease. Additionally, archaea are being explored for the production of therapeutic substances such as archaeosomes, which show promise in the treatment of various diseases. It can be concluded that although their central role in infection has not been clearly defined and their prevalence in the human microbiota is relatively low, current microbial detection protocols tend to underestimate archaea. Nonetheless, further research is needed to better understand their relevance in clinical microbiology and their potential therapeutic benefits.

KEYWORDS (MeSH): archaea, microbiota, host microbial interactions.

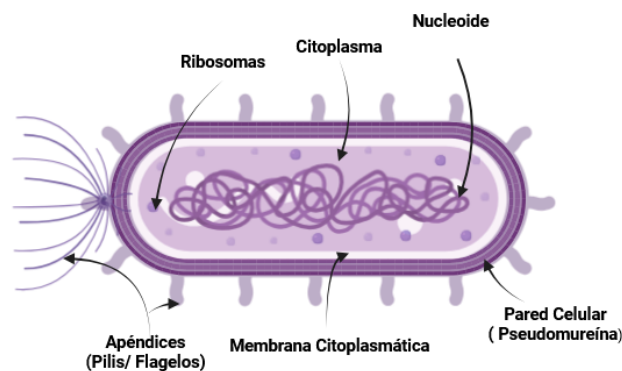
Introducción

Los seres vivos se clasifican en tres dominios primarios: Eukarya, Bacteria e Archaea. El primer dominio agrupa a los organismos constituidos por células eucariotas, mientras que los dos restantes comprenden formas de vida unicelulares de estructura procariota. El dominio Archaea, propuesto por Woese y Fox en 1977¹, fue documentado posteriormente mediante estudios de diversidad ecológica basados en la amplificación de ARNr¹. Estas arqueas son microorganismos procariotas filogenéticamente distintos de las bacterias y los eucariotas, caracterizados por un metabolismo único, una estructura celular diferenciada y una notable capacidad de adaptación tanto a ambientes extremos como a no extremos².

Este dominio, caracterizado por ser polimórfico, adquiere relevancia ecológica al participar activamente en los ciclos biogeoquímicos del carbono, el nitrógeno y el azufre. Gracias a su capacidad para fijar carbono a partir de materia inorgánica e intervenir en la digestión anaeróbica, estas células son las responsables de ejecutar las etapas finales de la metanogénesis³. Según el sustrato inicial empleado, se distinguen dos grupos principales: las arqueas metanogénicas hidrogenotróficas, capaces de convertir el hidrógeno y el dióxido de carbono en metano, y las metanogénicas acetoclásticas, las cuales transforman el acetato en dicho gas⁴.

Su actividad metabólica distintiva se encuentra estrechamente vinculada a la estructura celular arqueana, la cual se caracteriza por la ausencia de organelos y la presencia de un nucleoide disperso en el citoplasma. La célula está rodeada por una membrana citoplasmática compuesta habitualmente por una monocapa o bicapa simple de lípidos con proteínas extracelulares que presentan N-glucosilación, aunque se han identificado especies con membranas dobles. Asimismo, las especies más estudiadas poseen una envoltura constituida por una o varias capas de glicoproteínas. No obstante, la diversidad de las cubiertas superficiales es notablemente alta entre los metanógenos, quienes pueden presentar envolturas compuestas por un polímero similar al peptidoglicano bacteriano, denominado pseudomureína, o por methanochondroitina⁵ (FIGURA 1).

FIGURA 1. Elementos constitutivos de las arqueas.



A su vez, los apéndices de las arqueas pueden mediar la adherencia tanto a superficies bióticas como abióticas, lo que facilita la motilidad y desempeña un papel crucial en la formación de biofilm multicelulares. Estas estructuras también intervienen en procesos de intercambio de ADN, comunicación celular y en la adherencia de virus a las células. Mientras que algunos de estos apéndices son polifuncionales y participan en diversos procesos, otros se especializan exclusivamente en un único propósito biológico³⁻⁵.

Respecto a su metabolismo, las arqueas presentan respiración tanto anaeróbica como aeróbica, con diversos mecanismos energéticos que permiten clasificarlas en heterótrofas, fermentadoras, fotoheterótrofas y quimioautótrofas⁴. Entre ellas destacan las pertenecientes al filo *Euryarchaeota*, responsables de generar aproximadamente el 85% del metano del planeta mediante la metanogénesis a partir de sustratos como hidrógeno, dióxido de carbono, acetato, formiato, metanol y metilaminas; en este grupo sobresalen las Arqueas Anaerobias Oxidadoras de Metano (ANME), capaces de utilizar el metano como fuente única de carbono y energía mediante una metanogénesis reversa⁶. Asimismo, el filo *Thaumarchaeota* incluye arqueas oxidantes de amonio (AOA), que actúan como los principales agentes nitrificantes en hábitats aeróbicos. Como anaerobios obligados, los metanógenos funcionan como aceptores terminales de electrones en diversos ecosistemas, aunque se ha sugerido que algunas especies pueden sobrevivir a períodos breves de exposición al oxígeno⁷.

El papel de las arqueas en la microbiota humana ha sido reevaluado recientemente tras la identificación de *Methanobrevibacter oralis*, el microorganismo arqueano más común y abundante en la cavidad bucal. Su presencia favorece el crecimiento de bacterias fermentativas consumidoras de hidrógeno, tales como los géneros *Synergistes*, *Prevotella* y *Veillonella*. A pesar de que su proporción es baja en comparación con la carga bacteriana, su potencial rol patógeno y ecológico es sumamente relevante debido a sus capacidades metabólicas distintivas. De hecho, se reconocen como parte integral del microbiota humano desde los primeros días del nacimiento, habiéndose identificado más de 1.000 genomas de arqueas en el tracto gastrointestinal^{8,9}.

Además del colon, se han aislado arqueas en la vagina, las fosas nasales y la cavidad bucal, donde predominan géneros del filo *Euryarchaeota* —incluyendo metanógenos y halófilos—, así como representantes de los fillos *Crenarchaeota* y *Thaumarchaeota*. Si bien hasta la fecha ningún representante de este dominio ha sido clasificado formalmente como patógeno, la abundancia relativa o absoluta de arqueas metanogénicas se ha asociado con diversas enfermedades y trastornos no transmisibles. Por consiguiente, resulta fundamental integrar el estudio de estos microorganismos en la investigación del microbioma oral, permitiendo obtener una visión integral de su ecología y su impacto directo en la salud humana⁸.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica de tipo narrativo enfocada en el rol de las arqueas como integrantes del microbiota bucal humana¹⁶. Con el fin de garantizar la calidad científica y la exhaustividad del contenido, se aplicó un protocolo de búsqueda y selección estructurado que permitió la inclusión de investigaciones relevantes y de alta resolución técnica¹⁷.

Para mantener la calidad y relevancia de los estudios incluidos en la presente revisión, se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Fecha de publicación: Los estudios incluidos se publicaron entre 2005 y el 2024, lo que permite centrarse en las investigaciones relacionadas con las arqueas en el microbiota humano y bucal¹⁶.
- Se consideraron estudios de investigación como textos, metaanálisis, revisiones sistemáticas, artículos de revisión, artículos originales publicados en revistas indexadas, y documentos de consenso en los idiomas inglés y español que estudiaron el rol de las arqueas en el microbiota bucal¹⁷.
- Relevancia de las arqueas en el microbiota bucal: los estudios incluidos debían tener un enfoque claro de la actuación de las arqueas en el microbiota. Se excluyeron aquellos estudios en los que no se considera el rol metabólico de las arqueas dentro de la ecología bucal¹⁶.

La estrategia de búsqueda tuvo como objetivo identificar de manera integral los estudios relevantes. Se realizaron búsquedas en varias bases de datos académicas, que incluyen Web of Science, PubMed, Google Scholar, Scielo y Scopus. Los términos de búsqueda incluyeron una combinación de palabras clave como: Archaea, Microbiota oral, *Methanobrevibacter oralis* Microbial Interactions con los operadores booleanos AND y OR. No se aplicaron restricciones de idioma para los resultados¹⁷.

Además, se revisaron manualmente las listas de referencias de artículos y revisiones clave para identificar estudios relevantes adicionales que podrían no haber aparecido en los resultados de búsqueda iniciales.

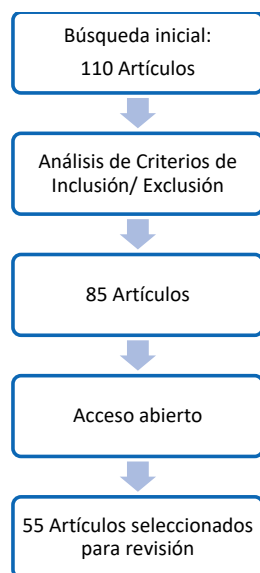
Resultados

El proceso de selección de artículos para la revisión narrativa comenzó con una búsqueda inicial obteniéndose 110 artículos¹⁹. De estos, 85 cumplieron con los criterios de inclusión preestablecidos y se seleccionaron para una evaluación más detallada²⁰. Durante esta fase de evaluación se examinó la disponibilidad en formato Open Access y, con base en este último criterio, se determinó que 51 artículos se incluirían en la revisión final²⁰ (FIGURA 2).

El rol metanógeno de las arqueas

La metanogénesis es una respiración anaeróbica que genera metano como producto final del metabolismo. En contraste, durante la metanogénesis hi-

FIGURA 2. Esquema del proceso de selección de los artículos incluidos en la revisión.



drotrófica, H_2 se oxida a H , y el CO_2 se reduce a CH . Aunque similar en principio a otros tipos de respiración, la metanogénesis tiene algunas características distintivas: el rendimiento energético es muy bajo, y los metanógenos, llevan a cabo la producción biológica de metano¹⁵⁻¹⁷.

Los metanógenos, como el proceso que catalizan, son igualmente distintivos. Son productores de metano obligados, es decir, no crecen usando fermentación o aceptadores de electrones alternativos para la respiración. Finalmente, los metanógenos son anaerobios estrictos y no crecen en presencia de oxígeno¹⁷.

Esto explica en parte, la producción de metano en el intestino del hombre, que proviene principalmente de *Methanobrevibacter smithii*, así pues, los metanógenos pueden eliminar el exceso de hidrógeno del intestino, cuya acumulación reduce la energía y la eficiencia de los procesos microbianos¹⁸.

Básicamente a nivel intestinal metabolizan el hidrógeno generado durante la fermentación de carbohidratos en metano y promueven una mayor síntesis de ATP por parte de bacterias anaeróbicas en el microbiota intestinal, con el consecuente crecimiento de la población bacteriana residente, incluidos patógenos oportunistas¹⁴.

Como complemento, Scanlan *et al.*¹⁹ afirman, que la presencia de metanógenos puede ser considerada un biomarcador de la función intestinal alterada, debido a la asociación de metanógenos en muestras de materia fecal de pacientes con pólipos, síndrome de colon irritable, cáncer de colon, y en menor porcentaje en pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Existen asociaciones microbianas vinculadas al tipo carcinoma de células escamosas, estudios complementarios y revisiones recientes sobre microbioma oral en OSCC han reportado asociaciones entre arqueas *metanogénicas*

como *Methanobrevibacter* spp. y estados de disbiosis vinculados al cáncer oral. Estas arqueas, aunque menos abundantes que bacterias como *Fusobacterium nucleatum*, pueden contribuir a la inflamación crónica, alteración del microambiente tumoral y producción de metabolitos como el metano, que podrían influir en la progresión tumoral²⁰ y el *Candidatus Methanomethylophilus alvus*, una arquea metanogénica del intestino humano perteneciente a un séptimo orden de metanógenos es asociado a estados saludables¹⁹.

En el mismo orden de ideas, se considera que es posible que el metano tenga un efecto en la motilidad intestinal asociado a la constipación, por el incremento de la actividad no contráctil del intestino delgado que retrasa el tránsito intestinal, de tal modo, las enfermedades que presentan menor cantidad de estos microorganismos posean una motilidad aumentada²¹. Attaluri *et al.*²² encontraron evidencia que el tiempo de tránsito intestinal en pacientes con metanógenos es mucho mayor comparado con los no productores, es decir, a mayor prevalencia de metanógenos menor es el tránsito intestinal.

Por otra parte, en los estudios de Aja *et al.*²³ el 71% de los pacientes con metanógenos cursaba con patologías intestinales relacionadas con el estreñimiento, entre las cuales se encuentran el estreñimiento crónico funcional, el síndrome de intestino irritable (SII) con estreñimiento, la obesidad y el cáncer de colon; de allí que, se plantea la hipótesis de que las arqueas sean colonizadores secundarios de áreas con disbiosis, probablemente prosperando en el ambiente inflamatorio²⁴ que pueden afectar el ecosistema bucal favoreciendo la instalación y progresión de patologías como la periodontitis²⁵.

El reconocimiento de las arqueas como parte del microbiota del hombre representa un nuevo horizonte para comprender y entender la dinámica del ecosistema de cada uno de los entes y condiciones que se manifiestan en el ser humano en estado de equilibrio (eubiosis) o no (disbiosis).

Si bien aún es un camino que se está recorriendo es importante destacar como el metabolismo de estos microorganismos interviene de manera directa y activa en el desarrollo de entidades que pueden contribuir o no a la eubiosis de los nichos donde hacen vida.

Las arqueas como microbiota bucal del hombre

Existen interrogantes relacionadas con la presencia de metanógenos orales en un subconjunto de pacientes con periodontitis, cuyas respuestas ayudarían en la comprensión de la ecofisiología de la biopelícula subgingival. Al respecto se contemplan dos posibles causas, la primera es que la genética del hospedero puede predisponer a algunos individuos a la colonización por metanógenos orales, no obstante, aunque los pacientes con metanógenos orales también presentaron metanógenos a nivel del colon, no ocurrió de forma contraria, es decir, que el poseer metanógenos orales no es garantía de

poseer metanógenos a nivel del colon, lo que sugiere que la genética del hospedador no es una explicación suficiente para la exclusión de metanógenos de la cavidad bucal²⁶.

Es interesante destacar que el repertorio de la arquea *metanogénica* (*metanógenos*) en la cavidad oral se limita a seis especies pertenecientes a los géneros *Methanobrevibacter* (*Methanobrevibacter smithii* y *Methanobrevibacter oralis*), *Methanosphaera* y *Methanosarcina*. Estos metanógenos han sido detectados en muestras de biopelícula subgingival, pero ninguno de ellos ha sido documentado en saliva. Sin embargo, es muy probable que *Methanobrevibacter oralis* pueda ser detectada en fluidos orales de pacientes con depósitos dentobacterianos subgingivales, por lo que se considera el metanógeno más común encontrado en este ambiente con una prevalencia de más del 40%, mientras que otros metanógenos se han detectado en algunos estudios con una baja prevalencia de 10-20%²⁷.

Una revisión reciente que reunió los datos de varios estudios reportó el aislamiento de *M. oralis* de la biopelícula subgingival de sujetos sanos y la identificación de microorganismos en casos de infección endodóntica. Ambos fueron detectados por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en casos de periodontitis y en sitios de periimplantitis. Los autores concluyeron que *M. oralis* se asoció significativamente con la enfermedad periodontal en términos de abundancia al comparar pacientes y controles, y también sitios enfermos y sanos dentro del mismo paciente²⁷.

En conjunto, los datos reportados indican que los metanógenos incluyendo *M. oralis* y *M. smithii* son habitantes comunes de la cavidad oral, independientemente de la presencia de cualquier patología. En consecuencia, son potencialmente intercambiables entre individuos a través de varias ocasiones de fluidos orales directos e indirectos, ya que la saliva es un fluido intercambiable de persona a persona que puede ocurrir durante los contactos de madre a hijo, intercambios cruzados de alimento, fómites y besos. Durante estos contactos, los metanógenos vivos podían entonces intercambiar y posiblemente implantarse en el microbiota receptor²⁸.

Esto no está exento de significación, ya que los metanógenos han estado involucrados en algunas enfermedades de la cavidad oral, como la periodontitis y periimplantitis; patologías del tracto digestivo, incluyendo la obesidad, la anorexia, el estreñimiento crónico y se han asociado de manera indiscutible con la vaginitis²⁹.

En relación con la segunda causa, ésta se orienta a la exclusión de metanógenos por bacterias metabolizadoras de hidrógeno, como las bacterias sulfato-reductoras (BSR), y los miembros del género *Treponema* spp. entre ellas el *T. denticola* conocido patógeno periodontal, ambos competidores potenciales del hidrógeno²⁹.

Sin embargo, si las interacciones entre las bacterias sulfato-reductoras (BSR), un grupo heterogéneo de microorganismos naturales que comparten la capacidad de reducción del ácido sulfhídrico (H_2S) el cual actúa como un inhibidor de la citocromo oxidasa celular, puede tener un efecto secundario, al romper los enlaces de disulfuro en proteínas, que afecta a los granulocitos y su función dentro del sistema inmunitario³⁰, tanto las bacterias sulfato-reductasa y las archaeas metanogénicas sintrófica entre metanógenos y treponemas, e indican la coexistencia de ambos en la cavidad oral complicando situaciones patológicas como la enfermedad periodontal^{29,30}.

Ahora bien, el estudio de la diversidad genética de los metanógenos orales e intestinales, depende de los avances tecnológicos para su identificación; algunas especies, como es el caso de *Methanobrevibacter oralis* y el *Methanobrevibacter smithii* se han cultivado a partir de biopelículas bucales y heces humanas. *Methanobrevibacter smithii*, es una de las especies de arquea presente en el intestino grueso humano con una prevalencia de casi el 95% y una abundancia relativa de hasta el 10%³¹ seguida por la especie metanogénica *Methanosphaera stadtmanae*, que prevalece en hasta en 30% de los individuos, siendo los menos comunes, con una prevalencia del 4 al 50% de los individuos evaluados y su abundancia relativa aumenta con la edad³², también se han encontrado en la cavidad oral con adaptación a sus respectivos nichos biológicos³¹⁻³².

De igual forma, es importante conocer en otros tejidos la presencia de metanógenos, identificándose como *Candidatus methanomethylophilus alvus* (actualizado *Methanomethylophilus alvi* gen. nov., sp. Nov en 2023^{33a/b} y *Candidatus methanomassiliicoccus intestinalis*, capaces de utilizar metanol y otros compuestos metilados³³ incluso, en vagina se ha detectado *M. smithii* de mujeres con vaginosis bacteriana³⁴.

Por otro lado, a nivel bucal *oralis*, se aisló de la biopelícula subgingival humana por primera vez en 1988, se identificó como organismo cocobacilar, no móvil, GRAM POSITIVO, productor de metano. Los resultados obtenidos utilizando métodos de biología molecular tipo de las proteínas celulares identificó *Methanobrevibacter oralis* como un metanógeno que participa en relaciones de interdependencia nutricional de carácter simbiótico, un comportamiento obligatoriamente mutualista, es decir, una relación sintrófica a nivel de la zona subgingival promoviendo la colonización de fermentadores secundarios durante la enfermedad periodontal²⁷.

En efecto, otros estudios, han encontrado arqueas metanogénicas en la boca de pacientes con algún grado de enfermedad periodontal²⁹. Estos ensayos clínicos, utilizaron cultivos de enriquecimiento metanogénico con H_2/CO_2 , de donde se aislaron cepas positivas para metanógeno con morfologías características de *Methanobrevibacter* spp., antigénicamente similares a *Me-*

thanobrevibacter smithii y subpoblaciones con similitud antigénica débil con *Methanosphaera stadtmanae*²⁹.

En ese sentido, se ha evidenciado que los pacientes con periodontitis albergan arqueas a nivel subgingival, y que los metanógenos en la cavidad bucal de los humanos producen emisiones de metano en el aliento, son antigénicamente similares a los que se encuentran en el tracto intestinal mencionado anteriormente. Especialmente el género *Methanobrevibacter*, posee implicaciones importantes en el ecosistema microbiano humano y el desarrollo de la enfermedad periodontal²⁷.

Actualmente, la presencia de arqueas se ha vinculado con procesos periodontales, especialmente *Methanobrevibacter* spp. El análisis de subgrupos reveló que los sitios con afectación moderada y grave de periodontitis mostraban concentraciones significativamente más altas de ADN arqueano que los sitios con afectación leve. Diversos estudios han demostrado una correlación positiva entre el grado de severidad de la periodontitis y la cantidad de estos microorganismos en la biopelícula periodontal. Esta correlación fue más evidente en estudios que utilizaron genes diana como 16S rRNA y mcrA, lo que refuerza la validez molecular del hallazgo. En particular, se ha observado que una mayor concentración de genes ADN ribosomal arqueano se asocia con cuadros más avanzados de la patología³⁵.

El mecanismo etiopatogénico considerado hasta ahora involucra la relación sinérgica establecida entre los metanógenos con bacterias patógenas en cavidad bucal, considerando que los metanógenos eliminan productos de otras bacterias de la biopelícula, al ser utilizados para su desarrollo, como el hidrógeno y dióxido de carbono o formiato, lo cual podría aumentar la actividad microbiana total y la proliferación de uno o más fermentadores patógenos anaerobios como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* asociadas a la periodontitis grave, y favoreciendo una fuerte relación entre géneros con la *Prevotella* spp. y *Fusobacterium* spp. entre otros, contribuyendo directa o indirectamente al daño tisular³⁶.

Las arqueas ante agentes antimicrobianos

La posible patogenicidad emergente de las arqueas y el papel de los metanógenos ha llevado a muchos investigadores a examinar los patrones de sensibilidad de la arquea y hacer intentos de encontrar agentes que tengan una actividad significativa. Las arqueas metanogénicas humanas son altamente resistentes a los antibióticos, siendo susceptibles sólo a moléculas que también son eficaces contra bacterias y células eucariotas.

La mayoría de los trabajos que investigan la acción antimicrobiana se centran en bacterias y hongos, por lo tanto, el estudio de la actividad antimicrobiana contra arqueas metanogénicas es un área emergente que todavía

carece de datos experimentales consistentes. Por ahora, la información disponible sugiere un campo nuevo en desarrollo donde se están identificando péptidos que podrían actuar contra arqueas utilizando modelos de inteligencia artificial para Methanobacterias³⁷.

En cuanto su sensibilidad, no se ha detectado actividad de betalactamasa en los organismos arqueales. Sin embargo, se ha descrito que los metanógenos humanos son susceptibles a la bacitracina, con CIM de <4 mg/L y <25 mg/L; para *M. oralis*, de allí que se propone utilizar estas concentraciones en enjuagues bucales para la periodontitis en la que *M. oralis* ha sido implicado como copatógeno, también es sensible al metronidazol con CIM de 1 mg/L; presentando alto nivel de resistencia a los β -lactámicos, tetraciclinas y glicopéptidos, en los casos de periodontitis refractaria ha sido eficaz la combinación de metronidazol y amoxicilina³⁸.

Se han aislado tres géneros de metanógenos de la biopelícula subgingival: *Methanobrevibacter*, *Methanosphaera* y *Methanosarcina*. Sin embargo, la diversidad de arqueas en la biopelícula subgingival humana es baja. *Methanobrevibacter oralis*, el metanógeno más prevalente en este entorno. *Methanobrevibacter oralis* se asocia significativamente con la enfermedad periodontal y se considera un posible patógeno, por tanto, los metanógenos contribuyen indirectamente al desarrollo de la enfermedad periodontal a través de interacciones sintróficas con bacterias reductoras de sulfato. Por otra parte, el metronidazol es muy eficaz contra *Methanobrevibacter oralis* y se utiliza comúnmente para tratar la periodontitis. Las estatinas, que inhiben la actividad de las 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasas de las arqueas, también podrían utilizarse como fármaco terapéutico para tratar la enfermedad periodontal³⁹.

La composición ribosomal de *Saccharolobus solfataricus* muestra una clara proximidad funcional y estructural con los eucariotas, lo que respalda la idea de que las arqueas son un puente evolutivo entre bacterias y eucariotas. Esta complejidad molecular puede explicar su resistencia en entornos bacterianos adversos, ya que poseen mecanismos de traducción y regulación más robustos y adaptativos⁴⁰.

Por tanto, el metabolismo de las archeas determinará principalmente la sensibilidad ante ciertas sustancias, sin olvidar que ellas transforman sustratos difíciles de procesar en elementos que a su vez sirven como sustrato para otros microorganismos e incluso como reguladores ecológicos, siendo su presencia simplemente beneficiosa o no para el ecosistema donde se desenvuelve.

Arqueas como una nueva opción terapéutica

Una de las principales interacciones sintróficas en los humanos es la que ocurre entre metanógenos y bacterias. Estas interacciones previenen la acumu-

lación de productos finales metabólicos como hidrógeno, formiato y acetato que de otro modo podrían inhibir el metabolismo e inducen toxicidad celular a través de acidificación, entre otros mecanismos. Por lo tanto, los metanógenos juegan un papel clave en la prevención de la acumulación de estos productos finales que son los sustratos para la metanogénesis.

Los microorganismos productores y consumidores de hidrógeno participan en un proceso ecológico conocido como transferencia de hidrógeno entre especies, fenómeno que permite pensar en el uso de las arqueas como moduladores del microbiota bajo la figura de probióticos, denominándoles entonces arqueobióticos⁴¹.

Las arqueas exhiben una composición lipídica única de lípidos éteres, que se modifican como un mecanismo de resistencia contra los cambios ambientales: esta propiedad de modificación de los lípidos de membrana recibe el nombre de arqueosomas, siendo la principal aplicación biotecnológica de las arqueas en el escenario de la bioingeniería, donde están siendo utilizadas en la producción de estas estructuras⁴².

Los arqueosomas al ser liposomas pueden albergar gran potencial para ser utilizados como sistemas de administración de medicamentos para vacunas, proteínas, péptidos y ácidos nucleicos una nueva generación de liposomas, utilizados como vehículo en la administración de fármacos, genes y vacunas para el tratamiento de diferentes enfermedades. Debido a que los liposomas y arqueosomas se dirigen naturalmente a células del sistema fagocítico mononuclear, son ideales para la entrega de antígenos y como adyuvantes, es decir, material que se administra junto al antígeno para aumentar cantidad y calidad de la respuesta inmune a ese inmunógeno en el huésped⁴¹.

Los arqueosomas exhiben buenas propiedades de liberación, con mayor eficiencia de encapsulación cuando se agrega colesterol, y muestran mayor estabilidad en diferentes condiciones, como altas temperaturas, *pH* alcalino o ácido y presencia de sales biliares en comparación con los liposomas⁴¹.

Se han diseñado arqueosomas híbridos compuestos de lípidos tetraéter, llamados fracción lipídica polar E (PLFE) aislada de la arquea termoacidófila *Sulfolobus acidocaldarius* y el lípido diéster sintético dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) son liposomas termosensibles estables potencialmente útiles en las terapias que utilizan el rango de temperatura de 37 a 42-44 °C; clínicamente utilizado para el tratamiento de tumores con hipertermia leve, para desencadenar la liberación de fármacos⁴².

Es interesante destacar tratamientos con arqueas *S. acidocaldarius* administrados en fármacos, aumenta el efecto de citotoxicidad del medicamento en las células cancerosas; y permite la alta absorción en células cancerosas del principio activo antineoplásico⁴³. De igual manera, *Methanobrevibacter smithii*, es utilizado con la ovoalbúmina para inducir una respuesta mejorada

de los linfocitos T citotóxicos, al promover la infiltración de células dendríticas y asesinas naturales en el sitio del tumor⁴³.

Es evidente la relevancia de algunos microorganismos y sus derivados como vehículos y adyuvantes, en la creación de tratamientos para la erradicación del cáncer, demostrando que la fusión de la microbiología y la bioingeniería puede proporcionar respuestas versátiles con el ingreso de una mayor cantidad de fármaco a las células cancerosas⁴³⁻⁴⁴.

Dentro de esta línea biotecnológica relacionada con las arqueas surge un grupo de antibióticos proteínicos producido a partir de ellas, que marcan el inicio de la serie de compuestos antimicrobianos, denominadas “Arcaeocinas”, término para diferenciar el péptido arqueal y los antibióticos basados en proteínas de los producidos por bacterias³⁷.

Es importante destacar, que solo dos grupos filogenéticos han producido arcaeocinas; uno de ellos es Euryarchaeota, “halocinas” las cuales alteran la permeabilidad celular a nivel de membrana seguida de lisis celular de las bacterias mientras que el otro grupo es Crenarchaeota (género Sulfolobus) “sulfolobicina” con actividad antibacteriana y antimicótica de amplio espectro⁴⁵⁻⁴⁶.

En fin, aunque muchos estudios han caracterizado la síntesis de varias arcaeocinas, la investigación sobre su estructura y modo de acción aún está muy rezagada en comparación con los antibióticos producidos por otros dominios. Hoy en día, cuando las arqueas ganan más atención, se hace necesario explorar sus metabolitos, vías biosintéticas, modo de acción, utilizando la última tecnología disponible⁴⁷.

Elementos como los arqueosomas representan elementos de vanguardia en la salud bucodental, ya que si son utilizados de la manera adecuada favorecerán ambientes donde las relaciones intermicrobianas equilibradas serán reflejadas en los tejidos bucales con las correspondientes consecuencias en las condiciones sistémicas del individuo⁴⁸.

Consideraciones finales

El estudio de los linajes arqueales presentes en el ser humano ha revelado una diversidad aún subestimada debido a las limitaciones de los métodos de detección convencionales. Esta diversidad sugiere que el papel de las arqueas en el microbiota humano es más complejo y relevante de lo que se pensaba, abriendo nuevos interrogantes sobre los factores que determinan su presencia y desarrollo en nichos ecológicos específicos⁴⁹, los efectos locales y sistémicos de sus productos metabólicos, y sus funciones e interacciones con otras especies microbianas.

Las arqueas, especialmente en la cavidad bucal, actúan como elementos dinámicos que influyen en las condiciones fisicoquímicas del entorno micro-

biano⁵⁰. Su participación en la homeostasis oral y en la prevención de enfermedades, como las patologías periodontales, adquiere relevancia gracias a sus interacciones sintróficas con bacterias metanógenas y periodonto-patógenas. Estas interacciones resultan fundamentales para el equilibrio ecológico y metabólico de la biopelícula oral, y cualquier alteración en la abundancia de metanógenos puede reflejarse en la salud del hospedador, posicionando a estos microorganismos como potenciales bioindicadores de disbiosis.

El metabolismo de las arqueas orales, centrado principalmente en la producción de metano, está estrechamente vinculado a la generación de metabolitos sulfurados y metanogénicos, los cuales inciden en la progresión de la enfermedad periodontal⁵¹. La relación sintrófica entre arqueas y bacterias periodonto-patógenas es clave para comprender los mecanismos de desarrollo y avance de estas patologías.

Desde una perspectiva biotecnológica, las arqueas ofrecen un potencial prometedor en la terapéutica y la prevención, tanto por su capacidad de modular el entorno microbiano como por sus propiedades morfológicas, que facilitan el desarrollo de nuevas estrategias para la administración de sustancias beneficiosas, ya sea como probióticos, antibióticos o vehículos para fármacos. Sin embargo, la baja prevalencia relativa de arqueas en el microbiota humano y la insuficiencia de los protocolos de detección actuales requieren el desarrollo de metodologías más sensibles y específicas para su estudio.

Finalmente, es fundamental promover un cambio de paradigma en la percepción de las arqueas dentro del microbiota bucal, reconociéndolas como aliadas en la promoción de la homeostasis y la prevención de enfermedades de origen microbiano. Comprender su papel y desempeño en los distintos nichos permitirá aprovechar sus características para favorecer la salud humana y avanzar en la investigación clínica y aplicada en microbiología.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Petitjean C, Deschamps P, López-García P, Moreira D. Rooting the domain Archaea by phylogenomic analysis supports the foundation of the new kingdom Proteoarchaeota. *Genome Biol Evol.* 2015; 7(1): 191-204.
2. Spang A, Caceres EF, Ettema TJG. Genomic exploration of the diversity, ecology, and evolution of the archaeal domain of life. *Science.* 2017; 357(6351): eaaf3883.
3. Caceres EF, Ettema TJG. Archaea. *Curr Biol.* 2015; 25(18): R845-R875.
4. Cestonaro do Amaral AC, Radis Steinmetz R, Kunz A. O processo da biodigestão. En: Kunz A, Steinmetz RL, do Amaral AC, editores. *Fundamentos da digestão anaeróbia, purificação do biogás, uso e tratamento do digestato.* Sétimo: Embrapa; 2019. p. 13-26.
5. Chaudhury P, Quax TEF, Albers SV. Versatile cell surface structures of archaea. *Mol Microbiol.* 2018; 107(3): 298-311.

6. McGlynn SE. Energy metabolism during anaerobic methane oxidation in ANME Archaea. *Microbes Environ.* 2017; 32(1): 5-13.
7. Kim JG, Gazi KS, Awala SI, Jung MY, Rhee SK. Ammonia-oxidizing archaea in biological interactions. *J Microbiol.* 2021; 59(3): 298-310.
8. Volmer JG, McRae H, Morrison M. The evolving role of methanogenic archaea in mammalian microbiomes. *Front Microbiol.* 2023; 14: 1268451.
9. Baker JL, Mark Welch JL, Kauffman KM, McLean JS, He X. The oral microbiome: diversity, biogeography and human health. *Nat Rev Microbiol.* 2024; 22(2): 89-104.
10. Hudson MJ, Roberts AK. Establishment of methanogens in the infant intestine. *Microb Ecol Health Dis.* 1993; 6(6): 301-8.
11. Guindo CO, Drancourt M, Grine G. Digestive tract methanodrome: physiological roles of human microbiota-associated methanogens. *Microb Pathog.* 2020; 149: 104425.
12. Koskinen K, Pausan MR, Perras AK, Beck M, Bang C, Mora M. First insights into the diverse human archaeome: specific detection of Archaea in the gastrointestinal tract, lung, and nose and on skin. *mBio.* 2017; 8(6): e00824-17.
13. Dekaboruah E, Suryavanshi MV, Chettri D, Verma AK. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Arch Microbiol.* 2020; 202(8): 2147-67.
14. Hoegenauer C, Hammer HF, Mahnert A, Moissl-Eichinger C. Methanogenic archaea in the human gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022; 19(12): 805-13.
15. Soifer L. Excreción metanógena en la pseudoobstrucción intestinal crónica: respuesta terapéutica. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2016; 46(4): 327-31.
16. Mohammadzadeh R, Mahnert A, Duller S, Moissl-Eichinger C. Archaeal key-residents within the human microbiome: characteristics, interactions and involvement in health and disease. *Curr Opin Microbiol.* 2022; 67: 102146.
17. Lyu Z, Shao N, Akinyemi T, Whitman WB. Methanogenesis. *Curr Biol.* 2018; 28(13): R727-32.
18. Daniluk J. Postępowanie w zakażeniach C. Omówienie W. Archaeas. *Med Prakt.* 2020; 9: 48-55.
19. Scanlan PD, Shanahan F, Marchesi JR. Human methanogen diversity and incidence in healthy and diseased colonic groups using mcrA gene analysis. *BMC Microbiol.* 2008; 8(1): 79.
20. Jain V, Baraniya D, El-Hadedy DE, Chen T, Slifker M, Alakwaa F, et al. Integrative metatranscriptomic analysis reveals disease-specific microbiome-host interactions in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Res Commun.* 2023; 3(5): 807-20.
21. Furnari M, Savarino E, Bruzzzone L, Moscatelli A, Gemignani L, Giannini EG, et al. Reassessment of the role of methane production between irritable bowel syndrome and functional constipation. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012; 21(2): 157-63.
22. Attaluri A, Jackson M, Valestin J, Rao SSC. Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but not stool characteristics in constipation without IBS. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(6): 1407-11.
23. Aja-Cadena MG, Amieva-Balmori M, Taboada-Liceaga HA, Cobos-Quevedo OJ, Hernández-Ramírez GA, Reyes-Huerta J, et al. Prevalencia de metanógenos y factores asociados en pacientes con síndrome de intestino irritable y controles sanos en una población del sureste de México. *Rev Gastroenterol Mex.* 2021; 86(3): 215-221.
24. de Cena JA, Silvestre-Barbosa Y, Belmok A, Stefani CM, Kyaw CM, Damé-Teixeira N. Meta-analyses on the periodontal archaeome. *Adv Exp Med Biol.* 2022; 1373: 69-93.
25. Grine G, Terrer E, Boualam MA, Aboudharam G, Chaudet H, Ruimy R, et al. Tobacco-smoking-related prevalence of methanogens in the oral fluid microbiota. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 9197.
26. Chaudhary PP, Conway PL, Schlundt J. Methanogens in humans: potentially beneficial or harmful for health. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2018; 102(7): 3095-104.
27. Pilliol V, Abdelwadoud BM, Aïcha H, Thibault L, Gérard A, Thierry H, et al. Methanobrevibacter oralis: a comprehensive review. *J Oral Microbiol.* 2024; 16(1): 2415734.
28. Guerra A. Archaea humana asociada: un microbioma descuidado que vale la pena investigar. *World J Microbiol Biotechnol.* 2024; 40(2): 60.

29. Gutiérrez Flores RJ, Marval Figueroa ME, Peña Farías C, Ramírez MG, Tapias Urbáez GX, Zambrano Rodríguez GM. Arqueas y virus en la enfermedad periodontal. Revisión de la literatura. *Rev Fac Odontol UNNE*. 2021; 14(2): 20-28.
30. Chaudhary PP, Gaci N, Borrel G, O'Toole PW, Brugère JF. Molecular methods for studying methanogens of the human gastrointestinal tract: current status and future directions. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2015; 99(14): 5801-15.
31. Gaci N, Borrel G, Tottey W, O'Toole PW, Brugère JF. Archaea and the human gut: new beginning of an old story. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(43): 16062-78.
32. Chibani Chouaib M, Mahnert A, Borrel G, Almeida A, Werner A, Brugère JF, et al. A catalogue of 1,167 genomes from the human gut archaeome. *Nat Microbiol*. 2022; 7(1): 48-61.
33. Borrel G, Parisot N, Harris HM, Peyretailade E, Gaci N, Tottey W, et al. Comparative genomics highlights the unique biology of Methanomassiliococcales. *BMC Genomics*. 2014; 15(1): 679.
34. Grine G, Drouet H, Fenollar F, Bretelle F, Raoult D, Drancourt M. Detection of *Methanobrevibacter smithii* in vaginal samples collected from women diagnosed with bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38(9): 1643-9.
35. De Cena JA, Silvestre-Barbosa Y, Belmok A, Stefani CM, Kyaw CM, Damé-Teixeira N. Meta-analyses on the periodontal archaeome. *Adv Exp Med Biol*. 2022; 1373: 69-93.
36. Solís Suárez DL, Pérez Martínez IO, García Hernández AL. Mecanismos inflamatorios en la destrucción periodontal. *Rev Odontol Mex*. 2020; 23(3): 131-133.
37. Torres MDT, Wan F, de la Fuente-Nunez C. Deep learning reveals antibiotics in the archaeal proteome. *Nat Microbiol*. 2025; [En prensa].
38. Djemai K, Drancourt M, Tidjani Alou M. Bacteria and methanogens in the human microbiome: A review of syntrophic interactions. *Microb Ecol*. 2022; 83(3): 536-54.
39. Chaudhary PP, Conway PL, Schlundt J. Methanogens in humans: potentially beneficial or harmful for health. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018; 102(7): 3095-104.
40. Bourgeois G, Coureux PD, Lazennec-Schurdevin C, et al. Structures of *Saccharolobus solfataricus* initiation complexes with leaderless mRNAs highlight archaeal features and eukaryotic proximity. *Nat Commun*. 2025; 16: 348.
41. Santhosh Prathap B, Genova J. Archaeosomes: New generation of liposomes based on archaeal lipids for drug delivery and biomedical applications. *ACS Omega*. 2023; 8(1): 1-9.
42. Ayesa U, Chong PLG. Polar lipid fraction E from *Sulfolobus acidocaldarius* and dipalmitoylphosphatidylcholine can form stable yet thermo-sensitive tetraether/diester hybrid archaeosomes with controlled release capability. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(21): 8388.
43. Moghimipour E, Abedishrehjin S, Baghbadorani MA, Handali S. Bacteria and Archaea: A new era of cancer therapy. *J Control Release*. 2021; 338: 1-7.
44. Rani A, Saini KC, Bast F, Varjani S, Mehariya S, Bhatia SK, et al. A review on microbial products and their perspective application as antimicrobial agents. *Biomolecules*. 2021; 11(12): 1860.
45. Lopez M, Torres F, Alvarez L, González P. Impact of archaeosomes on intermicrobial interactions in the oral cavity and implications for systemic diseases. *Microb Pathog*. 2022; 168: 105678.
46. Quehenberger J, Shen L, Albers SV, Siebers B, Spadiut O. *Sulfolobus*: A potential key organism in future biotechnology. *Front Microbiol*. 2017; 8: 2474.
47. Singh R, Kumar A. Role of archaeal lipid vesicles in maintaining oral microbiome homeostasis and systemic health. *Front Microbiol*. 2024; 15: 9876543.
48. Patel S, Sharma N, Gupta R, Singh D, Kumar S. Archaeosomes as novel drug delivery systems: applications in oral health and systemic therapy. *J Oral Microbiol*. 2023; 15(1): 1234567.
49. Moissl-Eichinger C, Probst AJ, Birarda G, Wanner G, Andrieux G, Bathe S, et al. Human age and skin physiology shape diversity and abundance of Archaea on skin. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 4039.
50. Borrel G, Brugère JF, Gribaldo S, Schmitz RA, Moissl-Eichinger C. The host-associated archaeome. *Nat Rev Microbiol*. 2020; 18(11): 622-36.
51. Angel L, et al. Meta-analyses on the periodontal archaeome. *Microbiome*. 2022; 10: 1-14.