

MICROBIOTA INTESTINAL: EL ÓRGANO OLVIDADO

Conferencia pronunciada en la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España

Por el Ilmo. Prof. Dr. D. SANTIAGO VEGA GARCÍA

Madrid, 02 de marzo de 2020

Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España

Excelentísimos e Ilustrísimos Señores académicos

Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades

Familiares, compañeros, amigos

Señoras y Señores

DE LA MICROBIOTA INTESTINAL AL MICROBIOMA.

UN POCO DE HISTORIA.

Antes de introducirnos en el estudio de la microbiota humana deberíamos preguntarnos cuando se produjo la interacción del ser humano con los microorganismos. La respuesta es sencilla: desde el primer momento de la aparición del hombre en la Tierra, ya que el primer ser vivo que surgió hace 3 500 millones de años fue una bacteria ancestral a partir de la cual se desarrollaron el resto de los organismos.

La segunda consideración sería pensar cuando el hombre fue consciente de su existencia. Desde mi punto de vista, los primeros pobladores humanos se enfrentaban a diario con numerosos fenómenos que no comprendían, y seguro que uno de ellos sería mirar el cielo y sobre todo las estrellas. Aunque posiblemente no imaginaran ni su origen ni el porqué de su presencia, a fuerza de tanto observarlas consiguieron al final darle una utilidad dentro de su vida (sentido de orientación, uso en agricultura, etc.,).

Pero ... ¿y los microorganismos?, Si nos basamos en el dogma que ha acompañado durante mucho tiempo al ser humano, de que «aquello que no se ve no existe», era más fácil atribuir los efectos beneficiosos o perjudiciales de los microorganismos a la actividad de una serie de deidades que de manera caprichosa bendecían o castigaban a sus fieles seguidores.

Tuvimos que esperar hasta **1676**, fecha en que **Anton van Leeuwenhoek** escribiera sobre unos «**animáculos**» que había observado en el tracto gastrointestinal al microscopio fabricado por él mismo, sin saber que era la primera vez que alguien describía el aspecto de una bacteria, pero eso no implicó que se les pudiera relacionar con las actividades de los microorganismos que tanto afectaban a la vida del ser humano.

Casi dos siglos más tarde, en **1861**, **Louis Pasteur**, el brillante bacteriólogo francés, descubriría las bacterias intestinales anaerobias. Al propio Pasteur se le atribuye el pensamiento:

«el papel de lo infinitamente pequeño, en la naturaleza es infinitamente grande.»

Los estudios de Louis Pasteur en el año **1864**, junto con los de **Robert Koch** en **1876**, si supusieron un avance definitivo en el estudio de los microorganismos, al ser desterrada por el primero la **Teoría de la Generación Espontánea** y por formular Koch sus famosos **postulados** que sentaban la base para la **Teoría Germinal de la Enfermedad**.

Posteriormente y gracias al avance de determinadas técnicas de visualización y cultivo, se entró en la llamada Edad de Oro de la Microbiología, con un incesante interés por parte de los «**cazadores de microbios**», en asociar cada enfermedad con su microorganismo causal.

Ilya Metchnikov, un científico ucraniano galardonado con el Premio Nobel en 1908 y profesor del Instituto Pasteur de París, ya había propuesto que las llamadas bacterias ácido lácticas brindaban beneficios a la salud y, de alguna forma, eran capaces de promover la longevidad. Sugería que la llamada «**autointoxicación intestinal**» y el envejecimiento resultante podrían suprimirse modificando la microbiota intestinal y reemplazando los microbios proteolíticos, tales como *Clostridium*, que producen sustancias tóxicas como fenoles, índoles y amoníaco a partir de la digestión de las proteínas, por microbios útiles como los *Lactobacillus*.

A partir de ese momento supimos que la mayoría de las enfermedades infecciosas estaban producidas por bacterias, pero eso no consolaba a los afectados ya que la mortalidad, especialmente la infantil, era altísima.

Afortunadamente en **1928**, **Fleming** descubre la penicilina, y en 1942 comienza su dispensación en las Farmacias, lo que nos introduce de lleno en la era de la antibioticoterapia. Parecía que todo estaba ganado, y esto llevó a **William H. Stewart** a declarar en **1969**,

«que había llegado el momento de cerrar el libro de las enfermedades infecciosas».

El **término microbioma** lo acuñó, en **2001**, **Joshua Lederberg**, biólogo molecular estadounidense que fue uno de los tres investigadores que obtuvieron en 1958 el Premio Nobel de Medicina. Se lo otorgaron por sus estudios genéticos en bacterias. Lederberg afirma que:

«los microorganismos simbióticos y nosotros formamos una gran unidad metabólica, reconociendo que aquellas bacterias que se localizan en nuestro organismo, en realidad, nos están protegiendo».

Durante los últimos años, dos grandes proyectos llevan a cabo la tarea de descifrar la estructura y funcionalidad de la microbiota humana, así como su relación con estados de enfermedad: el **Proyecto MetaHIT** (*Metagenomics of the Human Intestinal Tract*), financiado por la Unión Europea, y el **Human Microbiome Project**, subvencionado por el *National Institute of Health* de Estados Unidos (EE. UU).

Numerosos artículos científicos se han publicado desde entonces y mi objetivo es mostrarles de una manera resumida todos los resultados descritos que aún siguen vigentes junto con las últimas aportaciones que dotan a la microbiota de propiedades ciertamente novedosas.

¿Cuántos son y dónde están?

Tradicionalmente el estudio de los microorganismos presentes en un determinado hábitat se realizaba mediante el uso de métodos tradicionales de aislamiento en microbiología, mientras que su caracterización en el ámbito genético se efectuaba aplicando técnicas de clonación y secuenciación. De esta forma, el estudio de la diversidad microbiana se restringía a aquellos microorganismos cultivables, excluyéndose los de difícil manejo en

el laboratorio (99,8%). Por lo tanto, el estudio de la totalidad de las comunidades microbianas en su ambiente natural no era aún posible.

Sin embargo, las innovaciones en el ámbito de las técnicas instrumentales siempre van acompañadas de avances en determinados sectores de la Ciencia, y así ocurrió en este caso con la llegada de la **Metagenómica**.

Esta técnica permite analizar, conjuntamente y sin cultivo, la estructura y función de un gran número de genes microbianos presentes en un ambiente determinado. Para ello, utiliza tecnologías genómicas y herramientas bioinformáticas con el fin de acceder directamente al contenido genético de las comunidades de microorganismos, permitiendo conocer su diversidad taxonómica, así como su función en las mismas.

Por otra parte, también ha permitido el descubrimiento de genes, producidos por microorganismos no cultivables, que codifican enzimas, metabolitos y productos naturales, no descritos hasta ahora, y que han demostrado ser de gran interés industrial y clínico

Una vez que se dispuso de la herramienta adecuada los integrantes del Proyecto Microbioma Humano pudieron empezar su trabajo con el fin de contestar a las preguntas de: ¿Quiénes están ahí y que hacen en nuestro cuerpo?

¿Cómo podemos describir a un ser humano?

Durante mucho tiempo se llegó a pensar que el 90% de nuestras células eran bacterias. Los últimos cálculos, en cambio, sitúan este porcentaje en un 47%. En cifras, los primeros datos que se aportaron desde el Proyecto Microbioma Humano fueron que en nuestro cuerpo conviven unos 100 trillones de formas de vida microscópica (10^{18}), pero que cuando restringimos este dato sólo a las bacterias el orden disminuye a 10^{14} .

Puede parecer poco, pero el hecho de poseer la misma cantidad de bacterias que de células humanas es como afirmar que somos **«mitad humano, mitad bacteria»**.

Con estos números actualizados, la ratio entre bacterias y células humanas es de aproximadamente 1,3, casi 1:1, que debe reemplazar los valores 10:1 o 100:1 que se indicaban en la literatura hasta que se ha dispuesto de mediciones más precisas. Estas proporciones han cambiado ya que los primeros resultados indicaban que había una proporción de 10:1, pero esto era debido a que no se cuantificaban los glóbulos rojos como células de nuestro cuerpo. Si comparamos el número de microorganismos entre hombres y mujeres, son las mujeres las que tienen mayor cantidad y mayor ratio bacterias/células humanas (2.2:1). Podría pensarse que el hombre es un transportador de bacterias. Por este mismo motivo también es inexacto el peso de 2 Kg que se le atribuía a la microbiota ya que en realidad supone solo 0,2 Kg de nuestro propio peso.

El ser humano, por lo tanto, no es una unidad independiente, sino una comunidad dinámica e interactiva de células humanas y microbianas. Una especie de **«superorganismo»**.

También en las últimas décadas hemos confirmado que la diversidad de microbios de nuestro organismo es enorme, y que la composición difiere en cada persona, con muchos

factores que influyen en su evolución. Se estima que en un cuerpo sano habitan más de 10 000 especies bacterianas diferentes, de las cuales menos del 1% corresponderían a potenciales patógenos. En general, nuestras comunidades microbianas se componen de algunos tipos bacterianos (muy pocos) muy abundantes y frecuentes, junto con muchas bacterias distintas pero representadas en pequeño número.

Formada sobre todo por bacterias —pero también por arqueas, hongos o virus— la microbiota puede variar mucho de un individuo a otro, aunque es más parecida entre individuos de la misma familia y también de la misma región o población. Así, todo apuntaba a que venía determinada fundamentalmente por los genes, que definen las condiciones particulares de cada entorno colonizado por los microorganismos. Y serían esas condiciones internas, como la acidez de los jugos gástricos o el pH de la piel, las responsables de que determinados microbios se adapten mejor y proliferen con mayor éxito. Pero ahora sabemos que **el 98% de la composición del microbioma de cada persona viene determinado por factores externos**, principalmente la dieta y el estilo o hábitos de vida.

Es la microbiota, una enorme población muy personal, con una composición tan particular que creíamos, como hemos señalado anteriormente, que estaba escrita en los genes de cada individuo. Sin embargo, un estudio acaba de desmontar esa creencia y **podría traer una revolución médica**, pues ese universo microbiano que llevamos dentro afecta a casi cualquier aspecto de nuestra salud: de las alergias a enfermedades mentales; del peso corporal al cáncer.

Investigadores del **Instituto Weizmann de Ciencias**, en Israel, han concluido que la genética del huésped humano juega un papel muy minoritario, casi residual, en la composición de cada microbiota. Esto supone —en palabras del **profesor Eran Segal**, uno de los autores de este macroestudio— que:

«nuestra microbiota podría ser una poderosa vía para mejorar la salud. No podemos cambiar nuestros genes, pero ahora sabemos que **podemos actuar, e incluso remodelar, la composición de diferentes colonias de bacterias que se hospedan en nuestro organismo.**»

La gran mayoría de las bacterias, más del 90%, residen en el colon. Estudios recientes han concluido que el volumen de bacterias en el colon es de unas 10^{11} por gramo. Considerando que el volumen del colon es de unos 400 gr, se concluye que hay en torno a 38 billones de bacterias en el colon en un «hombre de referencia». Revisando la literatura, no parece que las concentraciones bacterianas del colon se modifiquen de forma significativa a lo largo del tiempo, de niño a anciano.

El **microbioma** está definido, principalmente, por **dos filotipos** de bacterias, **Firmicutes** y **Bacteroidetes** (estos últimos suponen el 90% de la microbiota intestinal) y, en menor medida, **Actinobacterias**. Los primeros incluyen un gran número de **géneros**, siendo los más importantes los **Lactobacillus** y **Clostridium**. Las **Bacteroidetes** incluyen bacterias pertenecientes al género **Bacteroides** y al **Prevotella**. El género principal perteneciente al filo **Actinobacteria** en el intestino humano es **Bifidobacterium**.

Un importante avance en el conocimiento de la microbiota intestinal se produjo en **2011**, al definirse los **enterotipos** en los sujetos adultos, entendiendo por tales las diferentes agrupaciones de la microbiota intestinal de acuerdo a estados de equilibrio. Cada uno de los enterotipos se diferencia por la variación en cada uno de los tres géneros bacterianos predominantes: *Bacteroides* (**enterotipo tipo 1**), *Prevotella* (**enterotipo tipo 2**) y *Ruminococcus* (**enterotipo tipo 3**), probablemente relacionados con patrones dietéticos de larga evolución. El enterotipo tipo 1 se ha asociado con una dieta rica en proteínas y grasa y el tipo 2 está más asociado al consumo de hidratos de carbono.

Esta categorización parece independiente del sexo, edad, nacionalidad o índice de masa corporal. En los sujetos europeos, el enterotipo tipo 1 es el más prevalente, con un 56%, seguido del tipo 2, con un 31%.

MICROBIOMA

Si bien en ocasiones se usan indistintamente los términos microbiota y microbioma, el término **microbiota** hace referencia al conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) que residen en nuestro cuerpo, mientras que el término **microbioma** es más amplio y hace referencia a todo el hábitat, incluyendo estas comunidades microbianas, sus genes y metabolitos, así como las condiciones ambientales que los rodean en cada una de las localizaciones.

Estos ecosistemas microbianos complejos y adaptados a las particularidades de cada localización o nicho se encuentran en el tracto gastrointestinal, el genitourinario, la cavidad oral, la nasofaringe, el tracto respiratorio y la piel, entre otros. Entre todas estas localizaciones destaca el **microbioma intestinal** (anteriormente llamado microflora intestinal) por ser el más complejo, diverso y numeroso, siendo hasta el momento el más estudiado. Así pues, podemos hablar de microbioma de forma global o referido a cada una de sus localizaciones concretas.

Pero vamos a centrarnos especialmente en el *Microbioma intestinal*. Se estima que la población microbiana del intestino humano incluye unos 100 billones de bacterias pertenecientes a 1 000 especies distintas, de manera que es junto con el de otros vertebrados uno de los ecosistemas más densamente poblados de la tierra. Además, contiene aproximadamente 3 millones de genes lo que supone una cifra 150 veces superior que la de los propios genes humanos.

El estómago y el duodeno albergan un número reducido de microorganismos que se adhieren a la superficie de la mucosa o están en tránsito. Las secreciones ácidas, biliares y pancreáticas destruyen la mayor parte de los microorganismos ingeridos, y la actividad motora impide una colonización estable de la luz del intestino delgado. El número de bacterias aumenta progresivamente a lo largo del yeyuno y el íleon, con un predominio de aerobios gram negativos y algunos anaerobios obligados. En el colon el tiempo de tránsito es lento (2-4 días) lo que brinda a los microorganismos la oportunidad de proliferar fermentando los sustratos disponibles derivados de la dieta o de las secreciones

endógenas. Está densamente poblado de anaerobios y los recuentos alcanzan concentraciones 10 000 veces mayores que en el íleon.

El microbioma es considerado como un «**órgano**» imprescindible para la vida y con clara influencia en la salud y la enfermedad. Estas comunidades microbianas tienen un comportamiento **simbiótico y mutualista** con las células humanas manteniendo un importante diálogo con nuestro sistema inmune.

Una persona que goza de buena salud tiene en general una relación de **mutualismo** con su microbioma; es decir, tanto la persona como el microbioma se benefician de vivir juntos. Si vemos partes más específicas del microbioma, como por ejemplo el del intestino, las bacterias disfrutan en él principalmente de una relación de **comensalismo**, donde ellas se benefician de los alimentos que ingerimos sin causarnos daño alguno. Cuando nos enfermamos a causa de un organismo externo, durante el periodo que dure la enfermedad estos invasores también forman parte de nuestro microbioma, y mantienen con él una relación de **parasitismo**.

De lo anterior se concluye que el microbioma es dinámico, va cambiando y creciendo junto con nosotros, y una enfermedad grave puede modificarlo por completo y para siempre, sin que esto conlleve a desenlaces fatales.

A pesar de que desde hace siglos se conocía que los animales -incluido el hombre- eran portadores de muchos microorganismos, apenas se les prestó atención. Dado que la gran parte de los microorganismos que forman parte del microbioma no son cultivables en los medios tradicionales, los avances tecnológicos, incluyendo las técnicas de **secuenciación masiva** o las herramientas de **análisis masivo de datos** (técnicas meta-ómicas) han supuesto una revolución en el conocimiento de la microbiota. En los últimos años y gracias a estas nuevas técnicas que nos permiten estudiar las comunidades microbianas sin necesidad de cultivarlas, se ha constatado que en realidad dependemos de ellos para nuestro correcto desarrollo y mantenimiento de la salud.

Estudios recientes sugieren que, más que la composición microbiana, la importancia del microbioma radica en su funcionalidad dado que diferentes especies microbianas pueden llevar a cabo funciones metabólicas equivalentes y una misma especie, diferentes funciones.

En los últimos años numerosas evidencias científicas relacionan al microbioma y su potencial metabólico con diversos estados patológicos, originando nuevas estrategias terapéuticas para controlar y regular este ecosistema. Por tanto, el estudio del microbioma, es actualmente un campo de rápido avance científico partiendo de la premisa de que una microbiota «sana» es necesaria para alcanzar un estado de salud adecuado.

En el marco de la **Medicina Personalizada de Precisión**, las diferencias interindividuales en la composición del microbioma podrían servir como base para la instauración de estrategias de estratificación, la búsqueda de biomarcadores de riesgo, diagnóstico y pronóstico, el diseño de planes terapéuticos personalizados, así como el desarrollo de nuevos tratamientos basados en estrategias de modulación o modificación del microbioma.

Como ejemplo de ello, de acuerdo a los últimos hallazgos se ha demostrado que las alteraciones del microbioma por influencias ambientales, exposición a antibióticos,

infección o estrés, podrían inducir efectos a largo plazo en la fisiología y el comportamiento del individuo derivando en una variedad de trastornos, que incluyen desde enfermedades locales como la **Enfermedad Inflamatoria Intestinal** o el **Cáncer Colorrectal (CCR)** hasta enfermedades sistémicas como **Enfermedades Metabólicas, Alérgicas y Asma** o **Enfermedades del Sistema Nervioso Central**, incluyendo enfermedades neurodegenerativas como son la **enfermedad de Alzheimer**, la **enfermedad de Parkinson** y la **Esclerosis Múltiple**.

Este revolucionario hallazgo coincide con el impulso que el gobierno de EE. UU ha dado a la investigación en este campo, con un plan estratégico de cinco años (2018-2023), que financiará estudios no solo sobre las **implicaciones de la microbiota para la salud, sino también para la bioseguridad, el medio ambiente o el desarrollo de nuevas técnicas forenses** para resolver crímenes.

Este nuevo plan se suma al que en 2007 inició una carrera científica para conocer mejor a nuestros compañeros microbianos, catalogando la totalidad de genes de ese conjunto de organismos, nos estamos refiriendo al **Proyecto Microbioma Humano (Human Microbiome Project** o HMP) dirigido por el *National Institutes of Health* de los EEUU.

¿Qué factores influyen en la composición del microbioma?

El microbioma evoluciona a lo largo de la vida de cada persona y a pesar de las variaciones interpersonales y las fluctuaciones a lo largo de la vida, varios estudios han encontrado patrones similares de modificación del microbioma. Estas modificaciones en la composición del microbioma se relacionan tanto con **factores intrínsecos**, es decir propios del individuo, como la genética y el sistema inmunológico, como con **factores extrínsecos** como la dieta, la exposición a antimicrobianos y otros fármacos, factores ambientales o el intercambio/interacción con otros microbiomas.

En cuanto a las variaciones del microbioma en las distintas etapas etarias, los **recién nacidos** presentan una **microbiota inestable y con poca diversidad influenciada por la propia microbiota intrauterina de la madre**. Durante la gestación nos mantenemos libres de cualquier contacto con cualquier otro organismo que no sea nuestra madre; debemos esperar hasta el momento del parto para tener el primer contacto con las bacterias que nos colonizarán. Aun antes de ver la luz, durante el paso por el canal de parto, entramos en contacto con algunos de los microorganismos con los que conviviremos a lo largo de nuestra vida.

La presencia de microbiota en la placenta, que después puede detectarse en el meconio del recién nacido, ha supuesto un hallazgo importante, aunque muy debatido, ampliando los conocimientos relacionados con el desarrollo del sistema inmunológico durante la vida intrauterina. Este hallazgo establece la posibilidad de que el sistema inmune de este nuevo individuo se esté modulando en cierta medida por la microbiota de la madre antes del nacimiento, sentando así las bases para la instauración de una microbiota sana tras el parto y durante la infancia.

La «**hipótesis de colonización en el útero**» propone que algunos miembros del microbioma intestinal de los bebés se adquieren antes del nacimiento, probablemente a través del contacto con un microbioma placentario, cuyo origen sería el microbioma oral o del intestino de la madre.

Sin embargo, estudios recientes han demostrado que el líquido amniótico es estéril en todas las mujeres que dan a luz en menos de 6 h, obteniéndose cultivos positivos sólo en aquellos casos en los que el parto se prolonga mucho más. Otros autores también han concluido que la mayoría de las placentas son estériles, y que la presencia de bacterias suele deberse a su contaminación durante la expulsión. Y con respecto a las muestras de meconio se sugiere que la mayoría presentan cultivos negativos, siempre que se emitan dentro de los primeros 500 minutos tras el parto.

Todas estas evidencias, junto con las obtenidas con el empleo de ratones axénicos, indican por otra parte que la hipótesis de la colonización en el útero no es muy probable.

El **tipo de nacimiento** es otro de los factores que condicionan la microbiota del recién nacido ya que durante el parto natural se produce una transferencia de microbiota vaginal de la madre al niño que no ocurre en los nacimientos por cesárea. En quienes nacen por cesárea el microbioma se inocula a través de la piel de nuestra madre; esto, sin embargo, parece dar lugar en algunos casos a un sistema inmune más débil, pues las bacterias que nos colonizan son diferentes a las del canal de parto y hacen más complicada la interacción con el sistema inmune, que recibe información de todos los microorganismos con los que entra en contacto para hacerse más robusto. Cuando el parto es vaginal, el recién nacido estará colonizado principalmente por los microorganismos del canal vaginal que son principalmente *lactobacilos*, un tipo de bacterias ácido lácticas que son necesarias para el desarrollo de unas respuestas inmunológicas correctas frente a posibles infecciones. Mientras que, si el parto es por cesárea, el neonato estará colonizado por microorganismos de la piel de la madre, del entorno hospitalario y de la microbiota autóctona de los profesionales sanitarios que asistan el parto (*Klebsiella*, *Enterobacter* y *Clostridium*).

En la línea de lo señalado, el desarrollo del sistema inmune comienza antes del nacimiento y se desarrolla fundamentalmente durante los dos primeros años de vida. El desarrollo de una inmunidad de mucosa efectiva durante el periodo postnatal es fundamental para la protección frente a infecciones y el control de la exposición a alérgenos. A su vez, la interacción del **Sistema Inmune Asociado al Intestino** con la microbiota intestinal es necesaria para una buena maduración del sistema inmune local y sistémico. Fisiológicamente este contacto postnatal con la microbiota vaginal materna es lo esperado y deseable y no es de extrañar que si el bebé nace por cesárea y no se expone a estas bacterias beneficiosas tendrá un mayor riesgo de desarrollar desórdenes inmunológicos (alergias y enfermedades autoinmunes). Lamentablemente, cada vez hay más partos por cesárea en todo el mundo y en algunos países llegan a superar el 50% del total de nacimientos. En España, los partos por cesárea ascienden hasta el 30%, muy por encima del 15% que recomienda la **Organización Mundial de la Salud**.

Por último, el **tipo de alimentación** juega también un papel importante en la configuración de esta primera microbiota ya que la lactancia materna es otra vía por la

cual la madre transfiere microbiota al recién nacido. Se ha demostrado la existencia de una vía enteromamaria que permite la transmisión de microbiota desde las mucosas del intestino y la boca hasta las glándulas mamarias, transfiriéndose a través de la leche materna al recién nacido.

Durante los **primeros 85 días**, nuestro intestino es habitado casi por completo por bacterias del **grupo Firmicutes**, la mayoría de ellas son *Lactobacilos* que se alimentan de la leche materna.

A partir de las primeras fiebres del bebé (aproximadamente del **día 92 al 118**), la comunidad de nuestro intestino cambia y el grupo de las *Actinobacterias* se vuelve dominante; éstas son capaces de sintetizar antibióticos y de soportar mejor el inicio del cambio de dieta. Conforme se van incorporando más elementos a la dieta, principalmente plantas con alto contenido de fibra, leguminosas y granos, el grupo de los *Bacteroidetes* - acostumbrados a este tipo de dieta y presentes desde hace tiempo en el intestino - se convierte en mayoría y la mantendrá durante el resto de nuestra vida.

Todos estos factores condicionan la composición y la diversidad de la microbiota de manera que el establecimiento y desarrollo de la microbiota intestinal en el período neonatal temprano constituye uno de los pasos más críticos y determinantes para la salud posterior del individuo. A partir de los 2-3 años se produce una maduración de la microbiota intestinal que permanece estable a lo largo de la edad adulta si bien ciertos factores pueden modificarla.

El **proceso de envejecimiento** va acompañado de cambios en la microbiota que inducen alteraciones fisiológicas capaces de modificar la homeostasis del sistema inmune y el estado inflamatorio contribuyendo a un aumento del riesgo de enfermedad y fragilidad. La disminución general del estado de salud acompañada de desnutrición y una creciente necesidad de medicamentos como antiinflamatorios y antimicrobianos condicionan los cambios en el microbioma que no tienen por qué estar necesariamente causados de manera exclusiva por el propio envejecimiento.

Lo anterior es sólo un ejemplo de lo compleja que puede ser la colonización bacteriana de un ser humano y cómo su cantidad y diversidad van cambiando junto con nosotros. Aunque ciertas partes de nuestro cuerpo nunca sean colonizadas, como el corazón y el cerebro, algunas bacterias son capaces de enviar señales que llegan a nuestro cerebro, influyendo en la sensación de hambre e incluso en el estado de ánimo, a partir de moléculas parecidas a las hormonas.

Por todo ello, el estudio del microbioma representa un importante avance para la comprensión de su implicación e influencia en el desarrollo inmunológico de cada individuo a lo largo de la vida. También se ha comprobado su relación con el estado neurológico.

Aunque la microbiota intestinal puede adaptarse a los cambios, en algunas situaciones puede aparecer una pérdida de balance en su composición. Nos encontramos entonces frente a una **disbiosis**. La disbiosis puede estar relacionada con problemas de salud, tales

como desórdenes funcionales del intestino, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, alergias, obesidad o diabetes.

Múltiples estudios han demostrado los efectos beneficiosos en nuestra microbiota intestinal de los prebióticos y probióticos. Los **prebióticos** ayudan a mejorar el funcionamiento de la microbiota mientras permiten el crecimiento y la actividad de algunas bacterias buenas, actuando estos como «alimento» para las mismas. Presentes en algunos alimentos fermentados como el yogur, los **probióticos**, por su parte, ayudan a la microbiota intestinal manteniéndola equilibrada, íntegra y diversa.

¿Cuáles son los aspectos funcionales de la microbiota intestinal humana normal?

Esta tiene **funciones metabólicas y nutricionales**, de **protección antimicrobiana**, Basada en prevenir la invasión de agentes infecciosos o el sobrecrecimiento de especies residentes potencialmente patógenas, de **mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y de regulación de la respuesta inmune** (función trófica), y aunque cada uno de nosotros tiene una microbiota única, esta cumple las mismas funciones fisiológicas, con un impacto directo en nuestra salud.

Respecto a las **funciones metabólicas y nutricionales**, habría que destacar:

1. La **fermentación bacteriana anaerobia de los carbohidratos** de la fibra dietética conduce a la formación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que son el combustible respiratorio preferido de los colonocitos y tienen un efecto antiinflamatorio, al inhibir ciertas citoquinas proinflamatorias, y, pueden inducir la apoptosis de células malignas en el cáncer de colon.
2. Los AGCC producidos por la fermentación de los carbohidratos son **acetato, propionato y butirato**, que son absorbidos por el colon. La mayor parte del **propionato** es metabolizado en el hígado, donde **actúa reduciendo los niveles séricos de colesterol y glucosa**. El **butirato** proporciona **la mayor fuente de energía para las células del epitelio colónico**. Los AGCC promueven la integridad de las uniones celulares en el colon, aumentan la velocidad de proliferación de las células epiteliales, aceleran la reparación epitelial en respuesta a la lesión y facilitan la diferenciación de las células epiteliales con los consiguientes **efectos contra el cáncer de colon**.
3. La microbiota intestinal actualmente se ve como un nuevo factor implicado, cada vez más, en el **manejo del peso corporal**. Puede participar en el metabolismo energético a través de la energía obtenida de la dieta, en la regulación del almacenamiento de la grasa corporal, en la regulación de la lipogénesis, o en la regulación de la oxidación de los ácidos grasos.

Estudios realizados con ratones libres de gérmenes han demostrado que la presencia de determinadas bacterias es importante para favorecer el rendimiento nutricional y el desarrollo corporal.

Bacteroides thetaiotaomicron es una bacteria capaz de transformar las moléculas complejas que se encuentran en los alimentos vegetales, en glucosa

y otros azúcares simples fáciles de digerir, ya que posee genes con capacidad de codificar más de 260 enzimas que actúan sobre este tipo de alimentos.

En un experimento se utilizaron ratones que tenían a la bacteria formando parte de su microbiota intestinal junto con otros libres de la misma. Se les administró comida y posteriormente se evaluaron los resultados. Los ratones sin la bacteria necesitaron consumir un 30% más de calorías para alcanzar un peso similar a los ratones control, lo que indicaba claramente su importancia en este contexto.

Las evidencias actuales sugieren igualmente que ciertos cambios en la microbiota intestinal, en concreto un aumento de los *Firmicutes* y disminución de los *Bacteroidetes*, juegan un papel importante en la génesis y mantenimiento de la obesidad en el humano, probablemente interactuando con factores genéticos. Además de otros muchos mecanismos, uno de los más importantes que parecen contribuir a **la obesidad incluye una mayor obtención de energía del colon a través de la fermentación de los carbohidratos no absorbibles**. Aparte, y en sentido contrario, parece ser que los cambios en la microbiota intestinal también pueden jugar un papel decisivo en la anorexia nerviosa, con la grave pérdida de peso que se produce, incluso en los trastornos mentales (ansiedad y depresión) que se asocian.

4. La microbiota intestinal **sintetiza la vitamina K y varios componentes de la vitamina B**, incluida la vitamina B12.

A todo ello hay que añadir la existencia de un **eje microbiota-intestino-cerebro**, que es un sistema bidireccional. En una dirección, el cerebro puede afectar indirectamente la microbiota intestinal mediante cambios en la secreción, motilidad y/o permeabilidad intestinal, o puede influenciar directamente la microbiota por vía neuronal mediante la liberación de sustancias por parte de las células enterocromafines y células inmunes. En la otra dirección, la microbiota intestinal se comunica con el cerebro mediante la estimulación directa de ciertos receptores a través de aferentes vágales o de una vía humoral recientemente descrita. Todo ello puede alterar la morfología y la neuroquímica cerebrales, en concreto, los niveles de GABA y serotonina. Esta comunicación microbiota-cerebro está implicada en la percepción del dolor visceral y en la modulación de la respuesta inmune y de las emociones.

Los experimentos iniciales han sido desarrollados en ratones, están en progreso la etapa de ensayos con sujetos humanos, ya que este campo resulta de gran relevancia no solo para los microbiólogos sino también para los especialistas en neurología, psicología y psiquiatría.

El interés central es llegar a conocer si al influir en la microbiota se pueden producir efectos en los cambios de estado de ánimo, en cómo se experimenta el estrés, o en la terapia de enfermedades como el Alzheimer, autismo, etc.

Influencia de la microbiota en el sistema nervioso central

Los intestinos están rodeados por el **sistema nervioso entérico** (ENS, en sus siglas inglesas), que controla el peristaltismo intestinal, el intercambio de fluidos a través de las

mucosas y la secreción intestinal y que ha llegado a ser denominado en algunas ocasiones como nuestro «segundo cerebro». El ENS tiene un vínculo directo con el sistema nervioso central a través del nervio vago, por el que transmite señales desde el intestino al cerebro y viceversa. Si tenemos en cuenta que las bacterias intestinales juegan un papel clave en la interacción con el ENS, es lógico pensar que también estén implicadas en la generación de señales al cerebro.

Pero esta no es toda su misión, estudios realizados por **Díaz Heijtz y col.**, demostraron que la microbiota no solo era importante en la generación de señales sino también en el desarrollo del propio cerebro. Según estos autores durante el proceso de la Evolución la colonización de la microbiota intestinal se ha integrado en la programación del desarrollo cerebral, influyendo entre otros, en la actividad motriz y en el comportamiento frente a la ansiedad.

Los estudios de este grupo se llevaron a cabo comparando la actividad de ratones axénicos con ratones control, en el interior de un recinto cerrado.

Mediante diferentes tecnologías se comprobó que, una vez totalmente explorado el recinto (40 min), los ratones con microbiota permanecían quietos en los extremos de la caja, manteniendo niveles más altos de ansiedad que los axénicos. Este comportamiento se corresponde con el estado de alerta frente al ataque de un posible depredador, que lleva consigo el instinto de supervivencia.

Por el contrario, los ratones sin microbiota manifestaban una mayor actividad motora durante todo el tiempo que duró el experimento y además eran sensiblemente menos «prudentes» que sus compañeros. Este estado era reversible si se colonizaba a los ratones axénicos durante las primeras semanas de vida, pero resultaba ineficaz si se administraba la microbiota en la edad adulta. Es decir, una vez desarrollado el cerebro, el ratón quedaba condenado a ser temerario de por vida.

Otros estudios como los de **Bravo y col.** se centraron en ver si existía la posibilidad de mejorar los estados de ansiedad en ratones. Así, demostraron que el tratamiento con la cepa probiótica *Lactobacillus rhamnosus* conducía a una expresión diferenciada de ácido gamma-aminobutírico (GABA) en regiones específicas del cerebro. También comprobaron que existía una reducción en los niveles de corticosterona inducidos por el estrés, lo que se vinculó a una notable disminución en el comportamiento relacionado con la ansiedad y la depresión.

Lo más interesante fue que esta mejora sólo se apreciaba en individuos con el nervio vago intacto, sugiriendo que este desempeña un papel crucial en cómo los probióticos y por ende la microbiota afecta al comportamiento.

Papel de la barrera intestinal

Además de las vías específicas descritas anteriormente, la función de la barrera intestinal desempeña un papel importante en el eje intestino-cerebro. Como ya hemos comentado la microbiota y la barrera intestinal desempeñan conjuntamente un papel clave en la homeostasis y en la defensa del organismo contra los patógenos. Condiciones de estrés prolongado, consumo de drogas o infecciones pueden alterar la composición de la microbiota, interrumpiendo la integridad de la barrera intestinal. Si se rompe esta línea de

defensa, se produce un aumento de la permeabilidad intestinal por lo que un gran número de sustancias inmunomoduladoras, como los lipopolisacáridos (LPS), pueden entonces introducirse en los tejidos. Esto conduce a menudo a una inflamación de bajo grado que se asocia con numerosas afecciones, incluyendo enfermedades inflamatorias intestinales y *diabetes mellitus*.

Este tipo de afecciones suelen conllevar a menudo estados de depresión, sugiriendo que podrían estar directamente vinculados a la existencia de un «intestino permeable». Por otra parte, situaciones relacionadas con el estrés, como la ansiedad o ataques de pánico, han sido también directamente asociados con inflamación intestinal de bajo grado.

Pero, ¿cómo es posible que vivamos con tantas bacterias en todo nuestro cuerpo?

Esto sucede porque las bacterias que forman nuestro microbioma no nos provocan ningún daño o enfermedad, muchas de ellas nos ayudan y otras parecen ser esenciales. Las bacterias que se encuentran en nuestra piel ayudan a combatir las infecciones; por ejemplo, la especie *Staphylococcus epidermis* secreta toxinas que matan a los patógenos y además envían señales a nuestro sistema inmune para acelerar la curación de heridas o infecciones.

Los microorganismos de nuestras gargantas reconocen y atacan a patógenos que pueden llegar a enfermarnos.

Bacterias presentes en nuestros pulmones ayudan a aminorar la respuesta de nuestro sistema inmune al polvo y a algunos otros patógenos, impidiendo los ataques de asma; las personas que sufren estos ataques tienen un balance de especies bacterianas muy distinto al de una persona saludable.

La bacteria *Helicobacter pylori* es capaz de causar úlceras y gastritis en los adultos, pero es esencial durante el desarrollo del sistema digestivo en los infantes, ayudándolo a madurar y a prevenir alergias.

Nuestro microbioma también es capaz de beneficiarse del contacto con otros microbiomas; los bebés que están en contacto con perros en sus casas tienen una menor probabilidad de desarrollar asma. Al notar esto, biólogos de la **Universidad de California** expusieron a varios ratones al polvo casero de donde viven perros y después pusieron a esos mismos ratones en contacto con el *Virus Sincitial Respiratorio*, capaz de desarrollar asma en niños pequeños. El resultado fue que los ratones presentaron inmunidad al virus, mientras que los ratones expuestos al polvo casero de donde no había perros desarrollaron asma.

También se ha descubierto que determinadas bacterias que colonizan nuestra piel producen un compuesto que frena la síntesis de ADN en las células tumorales, y por eso los individuos que las portan están más protegidos frente al desarrollo de tumores cutáneos. Un hallazgo que realza aún más el «potencial del microbioma para influir sobre las enfermedades». Y ese trascendental papel de la microbiota (y su microbioma) en

nuestra salud tampoco debería resultar tan sorprendente, añade **Paul Cyran, profesor de neurofarmacología**:

«Toda la evolución humana y todos los sistemas de nuestro organismo han coevolucionado junto a sus huéspedes microbianos.»

Enfermedades relacionadas con alteraciones del microbioma

Cada vez son más numerosas las evidencias que relacionan alteraciones en el microbioma con diversas patologías, si bien no para todas ellas se tiene una certeza plena de esta asociación. En este sentido, el HMP arrojó luz concluyendo que, salvo casos excepcionales, no se detecta una comunidad microbiana característica asociada con el estado de enfermedad y sugiriendo que más bien pueden existir pérdidas o ganancias de funciones clave del microbioma asociadas con enfermedades particulares.

El microbioma también parece estar implicado en patologías respiratorias, observándose una pérdida de diversidad en la composición de la microbiota respiratoria relacionada con la gravedad en la **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)**, la **Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)** y la **Fibrosis Quística (FQ)**. En este sentido aún están por definir el impacto de la competencia entre especies, la exposición a antibióticos, la respuesta inmune del huésped u otros factores que puedan impulsar la pérdida de diversidad y la abundancia de diferentes especies.

¿Qué sucede cuando enfermamos?

Como hemos visto, nuestro microbioma está muy relacionado con nuestra salud y cuando nosotros nos enfermamos el microbioma también sufre cambios. Cuando sufrimos alguna enfermedad a causa de un patógeno, se debe normalmente a que éste ha aumentado mucho en número y ha cambiado el equilibrio de nuestro ecosistema bacteriano. Aun cuando la presencia de este microbio externo nos cause mal tanto a nosotros como al microbioma establecido antes de su llegada, por estar dentro de nosotros o sobre nuestra piel, también pasa a ser parte de nuestro microbioma. Un claro ejemplo de esto son las infecciones con la bacteria *Clostridium difficile*. Los padecimientos de esta infección suelen ser una colitis y una diarrea lo suficientemente intensa como para causar la muerte; el tratamiento que se sigue cuando el paciente presenta estos síntomas es una fuerte y continua dosis de antibióticos. Los antibióticos no siempre logran erradicar a *C. difficile* del intestino, pero si logran hacerlo, el resto de la microbiota del paciente sufre más esta terapia que el invasor, pues no es tan resistente a los antibióticos como el patógeno. Tomando en cuenta lo anterior, no es de extrañarse que el paciente suela tener recaídas y un cambio en su calidad de vida.

En **1958** el **doctor Eiseman** y un grupo de cirujanos de la **Universidad de Colorado** decidieron combatir la infección que sufría un paciente restaurando su microbiota intestinal mediante lo que llamaron **terapia bacteriana**. Ésta consistió en obtener una comunidad bacteriana sana de un donador sano mediante un lavado de sus heces y trasplantarlas al colon del paciente enfermo. Si bien el tratamiento suena un poco repulsivo, tiene un 90% de efectividad (que puede subir a un 95% si el paciente acepta un segundo trasplante), y ningún efecto secundario. Es más, en un estudio realizado en Alemania para saber qué efectivo es el tratamiento comparado con la terapia de

antibióticos, los pacientes que fueron tratados con los medicamentos pidieron ser cambiados de grupo y recibir la terapia bacteriana al ver la mejoría de los otros pacientes. Algo más que aprendemos de esta historia es que los microbiomas humanos son intercambiables y compatibles entre sí; de hecho, cada día intercambiamos un poco de ellos con las personas con las que estamos en contacto, con las que comemos, jugamos, hablamos y besamos. Hasta intercambiamos varios microbios con nuestras mascotas.

El futuro: Manipular los microorganismos de nuestro microbioma para usarlos como ayudantes terapéuticos.

Sabemos que una microbiota sana es sinónimo de buena salud, por ello intentamos mantenerla con alimentos probióticos, prebióticos o simbióticos, cada vez más sofisticados y mejor diseñados.

Sin embargo, manipular la microbiota es muy complicado al ser un consorcio con millones de interacciones entre los propios microorganismos y nuestras células.

Una de las bacterias más abundantes en el intestino es el género *Bacteroides*, por lo que podía ser un buen candidato a la modificación, pero hasta ahora no se habían desarrollado herramientas que lo permitieran ya que los promotores que regulan la expresión de los genes de *Bacteroides* son diferentes a los de otras bacterias, lo que hacía que muchos vectores de expresión no funcionaran.

Recientemente **Whitaker y col.** han desarrollado una construcción genética que integran en el genoma de *Bacteroides* y que permite a la bacteria sintetizar grandes cantidades de una nueva proteína «in vivo» sin afectar su estabilidad y viabilidad, por lo que sigue siendo capaz de colonizar el intestino.

Para comprobarlo, los investigadores introdujeron esa construcción genética en seis especies distintas de *Bacteroides*, de manera que en cada una de ellas se producía una proteína fluorescente diferente, lo que permitía posteriormente diferenciarlas.

Infectaron ratones de laboratorio con una mezcla de las bacterias marcadas, y al cabo de unos días, comprobaron que todas habían colonizado el intestino y se podían distinguir individualmente según su fluorescencia.

Más allá del sondeo de la ecología intestinal, la importancia del trabajo radica en que la capacidad de diseñar comensales intestinales crea una vía para desarrollar nuevas modalidades de diagnóstico y de terapias celulares.

En este sentido abunda otro trabajo, en el que los investigadores idearon una estrategia para construir un vector genético que permitiera controlar la expresión de un gen en *Bacteroides* mediante el empleo de un inductor sintético (anhidrotetraciclina). Así, en ausencia del inductor la expresión del gen se reprime totalmente, mientras que la adición del mismo rápidamente activa el gen que conduce, en este caso, a la síntesis de una proteína fluorescente.

Para comprobar que el sistema funcionaba «in vivo», añadieron *Bacteroides* modificados con el vector a un grupo de ratones. Posteriormente, evaluaron la presencia de las bacterias en el intestino y en las heces del ratón, y vieron que solo eran fluorescentes

cuando a los ratones se les había dado el inductor en el agua de bebida, desapareciendo a los tres días de retirarlo.

También confirmaron que la presencia de la bacteria modificada no afectaba al resto de la microbiota normal del ratón y que funcionaba para varias especies de *Bacteroides* por lo que podía ser empleado para manipular genéticamente un amplio rango de bacterias.

Con el empleo de este tipo de construcciones se podría proporcionar un agente terapéutico o una enzima concreta bajo demanda «in vivo» de manera que en el momento en que se ingiera el inductor, el *Bacteroides* modificado expresaría el gen y liberaría la molécula adecuada.

El sueño: El Microbioma como herramienta para rejuvenecer y alargar nuestra esperanza de vida.

Hasta ahora, se desconoce si manipular la composición intestinal podría afectar el proceso de envejecimiento, pero ¿podría el cambio de una microbiota adulta por otra más joven conseguir que se alargara nuestra esperanza de vida?

Estudios realizados con animales de vida corta como el pez Killi turquesa (*Nothobranchius furzeri*) (solo vive unos pocos meses en cautividad), se han empleado como base para investigar la influencia de un cambio de microbiota en el proceso de envejecimiento.

Los peces turquesa tienen una microbiota intestinal compleja y al igual que en el ser humano la diversidad disminuye conforme envejecen, de manera que el intestino de los jóvenes es más rico en los grupos *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Actinobacteria*, mientras que en los adultos predominan las *Proteobacterias*.

El experimento se basó en recolonizar el intestino de los peces adultos con bacterias de donantes jóvenes y ver su influencia en la calidad y duración de su vida.

Para ello inicialmente se trataron a los adultos con un coctel de antibióticos para reducir su microbiota y favorecer la colonización.

Los resultados demostraron que el trasplante de microbiota aumentaba de forma significativa la esperanza de vida de los peces adultos alargándose de 20 a las 30 semanas.

Además, los peces trasplantados seguían siendo más activos y se retrasaban algunos efectos típicos de la edad adulta. Se previno de forma duradera la disminución de la diversidad microbiana, lo que se asoció al mantenimiento de un sistema inmune saludable, con efectos anti-inflamatorios sobre el animal.

Estos resultados sugieren que quizás en un futuro, el control de la composición de los microbios del intestino podría mejorar la salud y aumentar la esperanza de vida de los seres humanos manteniendo unas condiciones mentales y físicas adecuadas.

En cualquier caso, aún queda mucho por investigar hasta que consigamos determinar cuál es la microbiota considerada idealmente perfecta.

Otro ejemplo que relaciona los cambios en el microbioma y nuestra salud, es la comparación del microbioma intestinal de las personas obesas contra el de las personas delgadas. En las bacterias presentes en nuestro intestino hay principalmente dos grupos, *Bacteroidetes* y *Firmicutes*; una persona delgada suele tener una mayor cantidad de

Bacteroidetes que de *Firmicutes*, en las personas obesas sucede al revés. En el experimento realizado por investigadores de la **Universidad de Washington**, se inocularon ratones que habían crecido sin ningún tipo de bacteria en sus intestinos, con la microbiota intestinal de ratones obesos y de ratones delgados. Los ratones inoculados fueron alimentados con la misma dieta y el resultado obtenido fue que los que fueron inoculados con la microbiota de los ratones obesos desarrollaron obesidad, y los que fueron inoculados con la microbiota de ratones delgados se mantuvieron delgados. Los *Firmicutes* ayudan y promueven la absorción de grasas, lo cual resulta beneficioso mientras no sea excesivo, y también influyen en el apetito de las personas, provocando que se coma más.

Otro factor muy relevante es la **conexión intestino-cerebro**. Según apunta una investigación de la **Universidad de Zaragoza**, estos microorganismos modulan los niveles de serotonina, un neurotransmisor relacionado con los estados de ánimo. Por eso se habla de la microbiota como el «**segundo cerebro**».

Estudios recientes muestran la relación entre la diversidad de bacterias que habitan el intestino humano y enfermedades como la depresión o la ansiedad.

Un buen número de experimentos con animales, principalmente ratones de laboratorio criados en condiciones muy controladas, han mostrado que los microorganismos del intestino pueden afectar a su comportamiento y modificar el equilibrio químico de su cerebro. Se ha comprobado, por ejemplo, que cuando se introduce en ratones heces de humanos con depresión reproducen síntomas propios de esa enfermedad. En nuestra especie, también se han observado vínculos entre dolencias gastrointestinales y patologías psiquiátricas como el autismo, la ansiedad o la depresión.

Estudios recientes plantean la posibilidad de diseñar nuevas estrategias de intervención sobre el microbioma no exploradas hasta el momento, basadas en las denominadas **bacterias depredadoras**, detectadas a bajas concentraciones en el microbioma intestinal y pulmonar, capaces de eliminar selectivamente otras bacterias que podrían jugar un papel perjudicial en el organismo.

En todas estas estrategias futuras habrá que tener en cuenta la importancia de la intervención temprana ya que, por sus características, la modificación de la microbiota durante los primeros años de vida, incluso en el período gestacional, será más factible y duradera debido al desarrollo en paralelo del sistema inmune del individuo. También debe considerarse la interconexión existente entre microbiomas de diferentes localizaciones ya que permite inducir cambios en un microbioma a través de modificaciones en otro microbioma conectado y más accesible (p. ej. modificar el microbioma respiratorio a partir de la introducción de cambios en el microbioma bucal y orofaríngeo).

Las preferencias gastronómicas de nuestra microbiota han cautivado el interés de los científicos, y durante los últimos años se han multiplicado las publicaciones al respecto. La alimentación que damos a esa comunidad bacteriana afecta de forma directa a nuestra salud. Las grasas saturadas, por ejemplo, favorecen el aumento de poblaciones microbianas (*firmicutes*) asociadas a la obesidad. En cambio, los alimentos ricos en fibra insoluble (como las verduras, el pan integral y las semillas) facilitan el crecimiento de bacterias beneficiosas (*bacteroidetes*) que reducen el sobrepeso, según una investigación publicada en *Gut and Liver*.

Sin duda, el estudio de esa numerosa comunidad bacteriana será en el futuro una pieza fundamental de la medicina personalizada. Muchas veces, una muestra de heces, en lugar de una de sangre, será suficiente para que el médico prescriba cambios en nuestra dieta con el objetivo de atajar problemas metabólicos. Así lo afirma un estudio realizado por la **Universidad Estatal de Luisiana (EE UU)** en el que queda claro que la variedad de alimentos (sanos) es la piedra angular para mantener su *segundo cerebro* saludable.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES PARA AVANZAR EN EL ESTUDIO DEL MICROBIOMA

Para concluir, y retomando la afirmación inicial, ¿somos más humanos o bacterias? De todas las bacterias que viven con nosotros todas pueden vivir en otros ambientes, y aunque podemos vivir sin la gran mayoría de ellas, necesitamos de su presencia para mantenernos sanos. Durante el largo camino evolutivo que llevó a que nos desarrolláramos como *Homo sapiens*, las bacterias tuvieron una gran influencia, fuimos aprovechándolas, beneficiándonos de ellas y volviéndonos dependientes de la relación que se estableció. Aunque no se ha encontrado un tipo específico que sea completamente necesario para nuestra supervivencia, la ausencia de todas ellas reduciría mucho nuestra dieta. Además de que asimilaríamos de manera diferente lo que comemos y seríamos más propensos a desórdenes alimenticios como la obesidad, seríamos más susceptibles a enfermedades e infecciones y el contacto con otros humanos y animales se tendría que llevar a cabo con rutinas de higiene muy estrictas. En pocas palabras, no hubiéramos podido crecer como especie e interactuar con el mundo como lo hacemos. Es por esto que algunos investigadores sugieren que empecemos a reconocer que nosotros mismos y el resto de los animales somos supraorganismos que viven junto con su microbioma, y que éste ha moldeado sus dietas, hábitos y genoma.

Aunque parezca que se trate solo de un estupendo hecho científico (y lo es), la realidad es que está teniendo además un fuerte impacto en la sociedad ya que está modificando nuestra percepción de las bacterias. Tal y como comentaba la *BBC*, ahora disponemos del mayor mapa microbiano jamás realizado. Gracias al HMP podemos entender mejor que no todos los gérmenes necesitan ser eliminados, y que, al contrario, es importante cuidar de ellos.

La **doctora Trudy M Wassenar**, experta en genómica y cuidadora del museo virtual de las bacterias explica muy bien nuestra relación con los microorganismos

«Aceptémoslo: somos un soporte vital para bacterias, y estas pequeñas maravillas de la evolución nos han hecho lo que somos.»