# Microbiomas y Probióticos Dos caras de la misma moneda

### **Daniel Ramón Vidal**

Biópolis S.L.

Il consumo de alimentos funcionales, los que inciden de algún modo en la salud del consumidor, crece actualmente por encima del 10 % de la tasa de crecimiento anual compuesto en Australia, Estados Unidos, Japón y la UE. De entre todos los alimentos funcionales, los que contienen probióticos son el mayor porcentaje de productos. Sólo en el año 2013 aparecieron en el mercado mundial 500 nuevos productos para la alimentación que contenían probióticos. Pero no sólo se venden en el mercado alimentario. Su uso como suplemento nutricional en forma de cápsulas está cada día más extendido, sobre todo en Canadá y Estados Unidos. Como indicativo cabe citar que la cifra mundial de ventas de este tipo de microorganismos se situó el año pasado en torno a los 18600 millones de euros y se espera que en el año 2018 supere los 32000 millones. Son, sin duda, los microorganismos más comercializados. Pero lo más importante es que, amparándose en los datos de secuenciación genómica masiva que nos han permitido establecer relaciones claras entre determinadas composiciones de microbiomas y patologías, cada día son más las voces que hablan de un futuro uso de los probióticos como fármacos. De hecho, ya han aparecido en el mercado los primeros *medical devices* que contienen probióticos.

#### Daniel Ramón Vidal

s licenciado y doctor en Ciencias Biológicas por la Universitat de València. Realizó estancias post-doctorales en la Sección de Microorganismos Industriales del Departamento de Genética de la Universidad de Agricultura de Wageningen (Holan-

da). Fue Catedrático de Tecnología de los Alimentos de la Universitat de València y Profesor de Investigación en el Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

En la actualidad es Director Científico y Consejero Delegado de la empresa biotecnológica Biópolis SL y de la empresa Lifesequencing SL, una participada de Biópolis SL que se dedica a la secuenciación genómica masiva. Sus resultados tecnológicos están protegidos por más de cuarenta patentes nacionales e internacionales, la mayoría de ellas transferidas y en uso. Ha publicado 125 artículos en revistas internacionales de prestigio. Ha obtenido el Premio de la Sociedad Española de Microbiología, el Premio a la Trayectoria Científica del Instituto Danone, el Premio Europeo de Divulgación Científica, el Premio Nacional de Investigación Juan de la Cierva, el Premio Internacional Hipócrates y la Medalla de Fomento de la Invención de la Fundación García Cabrerizo.

#### **EL MICROBIOMA HUMANO**

El primer borrador del genoma humano se publicó en el año 2001. Se logró gracias al esfuerzo de centenares de científicos trabajando durante diez años y 3000 millones de dólares. Desde entonces la tecnología de secuenciación ha avanzado de forma rápida y hoy en día es posible secuenciar un genoma humano de forma mucho más fiable, en apenas unas semanas y por unos pocos miles de dólares. La razón de este avance no es otra que el desarrollo de varias plataformas de secuenciación genómica masiva que permiten multiplicar por varios órdenes de magnitud la cantidad de DNA secuenciado. Su aplicación no sólo afecta a nuestros genomas: desde el punto de vista microbiológico permite secuenciar rápidamente el genoma de cualquier microorganismo y, lo que es más fascinante, secuenciar todo el DNA microbiano de una muestra determinada e infe-

rir a partir de los datos de secuencia qué especies microbianas y en qué cantidad estaban en la muestra original<sup>1</sup>. A esto lo llamamos microbioma, un concepto previamente establecido por el genio de Joshua Lederberg.

Desde que se empezaron a utilizar estas tecnologías se han secuenciado centenares de microbiomas. Cuando escribo estas líneas, la página web de *Genomes Online Database* (GOLD) habla de 509 proyectos de estas características ya finalizados y con sus datos depositados y más de 4725 en proceso (http://genomesonline.org/cgi-bin/GOLD/index.cgi). La inmensa mayoría son microbiomas humanos. De su estudio hemos aprendido que tenemos en nuestro cuerpo más de 10<sup>14</sup> bacterias, lo que supone diez veces más que el total de nuestras células. Los genes de toda esa población bacteriana son 100 veces más que todos los genes de

nuestras células. Pero lo más importante es que no están ahí porque sí: están para llevar a cabo funciones biológicas que estamos empezando a comprender y que son vitales para nuestra salud. Esta afirmación toma especial relevancia cuando analizamos el microbioma del tracto digestivo humano. En una persona de 70 kg de peso, las bacterias de su tracto digestivo pesan 1 kg. Los *phyla* predominantes son *Bacteroidetes* y *Firmicutes* que son casi el 90 % de nuestra microbiota bacteriana². El metabolismo de estos microorganismos permite degradar mejor los alimentos que tomamos y liberar de los mismos de forma más eficaz los nutrientes esenciales de nuestra dieta.

Es más, se ha determinado que en algunas metabolopatías muy extendidas, aparecen claros cambios en el microbioma del tracto digestivo que, si bien pueden no ser la causa principal del problema, sí que pueden ser una de las causas. Este es el caso de la obesidad. Desde hace varios años sabemos que tanto en modelos murinos de obesidad como en humanos obesos hay un incremento de Firmicutes y un descenso de Bacteroidetes en el microbioma del tracto digestivo<sup>3</sup>. En ensayos nutricionales con voluntarios humanos obesos se ha comprobado que una dieta baja en calorías correlaciona con un descenso de peso, una reducción del índice de masa corporal y un aumento de la proporción de Bacteroidetes4. En modelos murinos ya se han encontrado probióticos con cuya ingesta se logran reducciones de peso. Todos estos datos sugieren que una intervención nutricional adecuada con probióticos podría ser una buena herramienta alternativa a una dieta equilibrada y ejercicio en la lucha contra esta epidemia del siglo XXI. En el caso de pacientes con diabetes tipo II también se ha

determinado un incremento en el ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* y una bajada de cepas del género *Bifidobacterium* en su

microbioma digestivo<sup>5</sup>. En modelos murinos algunos investigadores, entre otros nuestro grupo en Biopolis SL, han usado cepas de este género que tienen un efecto positivo. Pero quizás los resultados más sorprendentes sean los relacionados con la actividad cerebral y el microbioma digestivo. En varios modelos animales se ha podido comprobar que la microbiota intestinal tiene un efecto a nivel cerebral a través del llamado brain-gut axis. Por ejemplo, en un modelo de ratón donde se provoca estrés con corticosterona se ha visto que la ingesta de una cepa de Lactobacillus rhamnosus reduce los síntomas de ansiedad y depresión por un mecanismo relacionado con el nervio vago<sup>6</sup>. Muy recientemente, en un modelo de autismo en ratón se ha visto la reversión de parte de los síntomas de esta enfermedad tras la ingesta de una cepa de Bacteroides fragilis, una bacteria que está presente en menor cantidad en el microbioma de los autistas7. No sólo es una cuestión de cambios en el microbioma digestivo durante la enfermedad. Nuestro microbioma digestivo cambia a lo largo de la vida. La colonización inicial del tracto digestivo del recién nacido depende de la lactancia e influye con posterioridad. En el caso de un adulto, dicho microbioma variará a medida que envejecemos, sufriremos un incremento de poblaciones de los géneros *Bacteroides* y *Clostridium* mientras que *Faecalibacterium prautnizii*, una bacteria con capacidad antiinflamatoria, decrecerá<sup>8</sup>.

# LOS PROBIÓTICOS COMO UNA ALTERNATIVA

El resumen de todo lo expuesto es claro: el microbioma del tracto digestivo presenta un balance de especies que llevan a cabo funciones fisiológicas vitales para el individuo. Cualquier disbiosis implicará un problema, de forma que cuando estas aparezcan una buena estrategia de ataque será recuperar el balance original aportando probióticos o utilizando compuestos (prebióticos) que favorezcan el crecimiento de las especies positivas<sup>9-11</sup>. Y esto es lo que busca la industria alimentaria v cada vez más la industria farmacéutica. Para tener uno de estos probióticos eficaces la industria alimentaria debe invertir mucho tiempo y dinero, algo a lo que no están tan acostumbrados como las industrias farmacéuticas. Hay que disponer de un buen dossier científico que mostrar a las autoridades para conseguir las llamadas alegaciones, que no son más que los mensajes publicitarios permitidos en las etiquetas de los alimentos o bebidas. ¿Es sencillo? La respuesta es no. En la Unión Europea se sique el Reglamento EC No. 1924/2006 que pide rigor científico en las evaluaciones. El organismo europeo responsable de definir si dicho rigor existe o no es la EFSA (European Food Safety Agency) y más concretamente su panel en Nutrición, Dietética y Alergias (NDA). Hasta ahora este panel no ha autorizado una sola alegación de probióticos. Sus rechazos se han debido a multitud de factores, desde la ausencia de una clasificación taxonómica adecuada del probió-

> tico hasta la falta de ensayos clínicos, pasando por el rechazo a los datos provenientes de ensayos clínicos con enfermos

(los alimentos funcionales según el Reglamento anteriormente citado sólo deben usarse en gente sana), o fallos en el diseño del ensayo clínico¹². Estas decisiones han sido cuestionadas. Dejando al margen algunas opiniones excesivamente vehementes de algunas empresas y científicos, aquellos profesionales de la salud que han mostrado un cierto desacuerdo con el panel NDA critican sobre todo la falta de interacción¹³-¹⁴. Dicha interacción sí se da en otras agencias evaluadoras como la FDA o *Health Canada*. Plantean otra metodología de trabajo donde el solicitante pueda presentar *a priori* los datos de los ensayos clínicos a realizar para tener el visto bueno de la EFSA. También exponen la necesidad de incrementar el panel NDA con más expertos en probióticos y ensayos clínicos.

Aunque pueda parecer extraño, lo que suceda en los próximos meses en relación con estos problemas puede marcar el mercado futuro de los probióticos, al menos en la Unión Europea. EFSA recientemente ha reconocido la posibilidad de considerar en algunos casos población enferma como receptora de alimentos funcionales. Si no comenzamos a llegar a un punto de equilibrio, probablemente resultará más sencillo pedir una autorización a la *European Medical Agency* que a la EFSA. De ser así el futuro comercial de los probióticos pasará más por la farmacia que por el supermercado. En cualquier



Lo que suceda en los próximos meses puede

marcar el mercado futuro de los probióticos

31

caso, los gastroenterólogos comienzan a pensar cada día con más frecuencia en dos nuevas herramientas de trabajo: el diagnóstico mediante el análisis del microbioma y la intervención nutricional con prebióticos o probióticos al objeto de recuperar las disbiosis del tracto digestivo.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

- Hamady M, Knight R. (2012). Microbial community profiling for human microbiome projects: Tools, techniques, and challenges. Genome Res 19: 1141-1152.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 308: 1635-1638.
- Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. (2005). Obesity alters gut microbial ecology. Proc Natl acad Sci USA 102: 11070-11075.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. (2006). Human gut microbes associated with obesity. Nature 444: 1022-1023.
- Naseer MI, Bibi F, Alqahtani MH, Chaudhary AG, Azhar EI, Kamal MA, Yasir M. (2014). Role of gut microbiota in obesity, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. CNS Neurol Disord Drug Targets 13: 305-311.
- Bravo JA, Forsythe P, Chew MB, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. (2011). Ingestion of Lactobacillus strain

- regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. Proc Natl acad Sci USA 102: 16050-16055.
- Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, Codelli JA, Chow J, Reisman SE, Petrosino JF, Patterson PH, Mazmanian SK. (2013). Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. Cell 155: 1451-1463.
- Rampelli S, Candela M, Turroni S, Biagi E, Collino S, Franceschi C, O'Toole PW, Brigidi P. (2013). Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing. Aging 5: 902-912.
- Sonnenburg JL, Fischbach MA. (2011). Community health care: therapeutic opportunities in the human microbiome. Science transl Med 3: 1-5.
- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. (2012). The impact of the gut microbiota on human health: an integrative way. Cell 148: 1258-1269.
- **11. Olle B.** (2013). Medicines from microbiota. Nature Biotechnol 4: 309-315
- Loveren H, Sanz Y, Salminen S. (2012). Health claims in Europe: probiotics and prebiotics as case examples. Annu Rev Food Sci Technol 3: 247-261.
- Guarner F, Sanders ME, Gibson G, Klaenhammer T. (2011). Probiotic and prebiotic claims in Europe: seeking a clear roadmap. Br J Nutr 106: 1765-1767.
- **14. Katan MB.** (2012). Why the European Food Safety Authority was right to reject health claims for probiotics. Beneficial Microbes 3: 85-89.



## Ignacio Belda, Alejandro Alonso, Domingo Marquina y Antonio Santos

Departamento de Microbiología III, Facultad de Biología, Universidad Complutense de Madrid

ras décadas de debate, la Unión Europea (UE) en colaboración con la Oficina Europea de Patentes (EPO) ha aprobado el paquete de medidas legislativas que componen la Patente Unitaria Europea. Este nuevo sistema de protección pretende unificar criterios y procedimientos en las distintas Oficinas de Patentes Nacionales de los países miembros de la UE y facilitar los trámites de solicitud de patentes internacionales de cobertura europea.

La anterior legislación europea permitía la protección de las patentes en diversos países de la UE, adecuando los procedimientos en cada país donde la patente gozara de protección. Esto se traducía en un incremento de los costes en términos de traducción de la misma y tasas de registro y mantenimiento. Además, estos costes afectaban a los procesos de litigio con la dificultad inherente a defender las patentes en 38 tribunales nacionales distintos.