



'LACTOBACILLUS CASEI'
Esta bacteria se encuentra en el
intestino y la boca humanos.
Produce ácido láctico y se emplea
para elaborar alimentos probióticos.



Escuchamos "bacteria" y nos echamos a temblar. Algunas tienen justificada mala fama, pero muchas otras son imprescindibles para la vida. Grupos de científicos, entre los que destacan varios españoles, investigan para descubrir y controlar el mapa de este microuniverso. Solucionar problemas tan extendidos y distintos como la obesidad y las caries depende de saber más sobre lo que ya se ha denominado el "último órgano".

DOMADORES DE BACTERIAS

Por **SERGIO C. FANJUL**
 Fotografía de **ALBERT JODAR**



¿CÓMO NOS COLONIZAN?

Alejandro Mira y Pilar Francino, del Centro Superior de Investigación en Salud Pública de Valencia. Francino investiga cómo se transmite la microbiota de la madre al bebé.

Súbase a una báscula y compruebe su peso. Del total que marque, qué alivio, hasta dos kilos no los pesa usted, sino las bacterias a las que usted da cobijo en su cuerpo. Millones de pasajeros silenciosos que, aunque a veces nos fastidien con caries e infecciones, pagan el alquiler: son indispensables para la vida, para nutrirnos correctamente, para educar a nuestro sistema inmune. La microbiota (que así se llama el conjunto de estos microorganismos) se extiende por nuestro intestino, nuestra piel, nuestra boca, por todas partes, sobre todo si son húmedas. Su estudio ha avanzado enormemente en la última década gracias al desarrollo de las técnicas genómicas. Varios científicos españoles investigan este "último órgano" que está ahí, pero que permanece aún bastante desconocido. Son los cazadores de bacterias. "La vida es definitivamente imposible sin estos microorganismos", dice uno de ellos, Juan Miguel Rodríguez, investigador de la Universidad Complutense de Madrid. "El genoma humano fue un primer paso, pero resulta que tenemos muchas más células bacterianas que humanas, y que cumplen funciones >

> para nosotros". *Nosce te ipsum*, conócete a ti mismo, rezaba el frontispicio del templo del Oráculo de Delfos. En esas andamos, pero "hasta que no conozcamos el microbioma, no nos conoceremos por completo", según explica Rodríguez. De alguna manera, somos más bacteria que persona. Qué dirían los antiguos griegos.

"El microbioma es el potencial genético, el conjunto de los genes, el *software*, el catálogo de todas las capacidades bioquímicas de los microorganismos de nuestro cuerpo", explica Francisco Guarner, investigador del Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR) y presidente de la recién formada Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPPY). "En los últimas décadas, los avances científicos permitieron plantearse secuenciar e identificar los genes de toda la humanidad en el Proyecto Genoma Humano. La sorpresa fue cuando descubrimos que no existen genes humanos en estado puro, que todos vivimos asociados con millones de bacterias", dice Guarner. Concretamente la relación exacta entre células bacterianas y células humanas es de nueve a una: por cada célula humana hay nueve bacterias.

PRECISAMENTE EL DOCTOR GUARNER participó en uno de los descubrimientos científicos elegidos entre los 10 más notorios de 2011 por la revista científica *Science*. El descubrimiento seleccionado forma parte del proyecto MetaHIT (Metagenómica del Tracto Intestinal Humano, por sus siglas en inglés) y consistió en que, de igual manera que existen ocho grupos sanguíneos o, si quie-

SE ACABA DE DESCUBRIR QUE SOLO HAY TRES TIPOS DE MICROBIOTA INTESTINAL

ren, doce signos del zodiaco, que abarcan toda la humanidad, solo hay tres tipos de microbiota intestinal, los llamados enterotipos. "Igual que no todos los bosques son iguales", explica Guarner, "en el intestino no todas las floras bacterianas son iguales: hay tres tipos. En principio se pensó que podrían corresponderse con tres zonas del mundo, Japón, Europa y EE UU, pero se en-

contraron de los tres tipos en todas partes". En el tipo A predominan las bacterias del género bacteroides; en el B, las prevoletas, y en el C, el rominococo. Una nueva forma de clasificarnos. La microbiota intestinal es la más abundante y diversa del organismo, tanto que un 50% de nuestras heces son bacterias arrastradas desde el colon. Ahí dentro nos ayudan a sintetizar ciertas vitaminas, a absorber nutrientes, y evitan que se asienten microbios foráneos. Algunos estudios además han encontrado relación entre la obesidad y la microbiota: individuos obesos y delgados tienen diferentes tipos de flora intestinal. Y al trasplantar la microbiota de un ratón obeso a uno delgado, este último comienza a perder eficiencia a la hora de digerir los alimentos y engorda. Este descubrimiento puede abrir la puerta a terapias contra la obesidad.

Por cierto, en otros dos de los descubrimientos seleccionados por *Science* hubo implicados científicos españoles: los avances en la vacuna contra la malaria por parte de Pedro Alonso, del Centro de Investigación en Salud Internacional de Barcelona (CRESIB), y el descubrimiento de una nueva molécula para la "química verde" por parte del doctor Avelino Corma, del Instituto de Tecnología Química (IQT) de Valencia. Tres de diez: no está mal para un país en el que la ciencia sufre continuos recortes, pierde su Ministerio y, en general, no es muy valorada. No será por falta de talento.

Ahora los investigadores usan la infraestructura genómica para estudiar nuestro zoológico interno. Igual que hacen las bacterias a lo largo y ancho del cuerpo, grupos de investigadores del microbioma han surgido aquí y allá sobre la superficie del planeta, estudiando las diferentes partes de nuestro cuerpo donde se asientan los microorganismos. Proyectos de envergadura son, por ejemplo, el Proyecto Microbioma

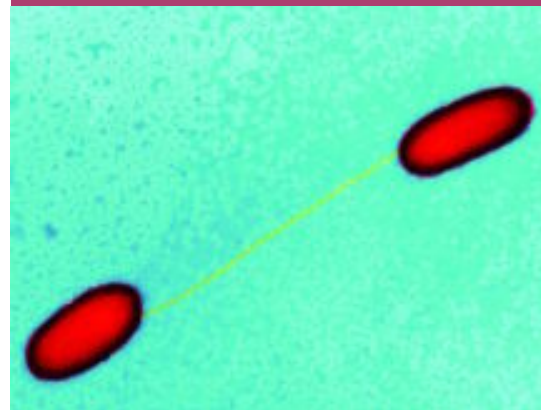
Humano, estadounidense, o el citado MetaHIT, proyecto con financiación europea en el que participa Guarner y que estudia la microbiota intestinal (también conocida como flora).

Toda la investigación mundial se engloba dentro del Consorcio Internacional del Microbioma Humano, que se reúne en París este mes de marzo.

Las bacterias son unas viejas conocidas, llevan mucho tiempo con (o dentro de) nosotros. De hecho, ya estaban aquí cuando nosotros llegamos. Aparecieron hace 3.500 millones de años (solo 1.000 millones de años después de la formación de la Tierra)

LA FAMOSA 'E. COLI'

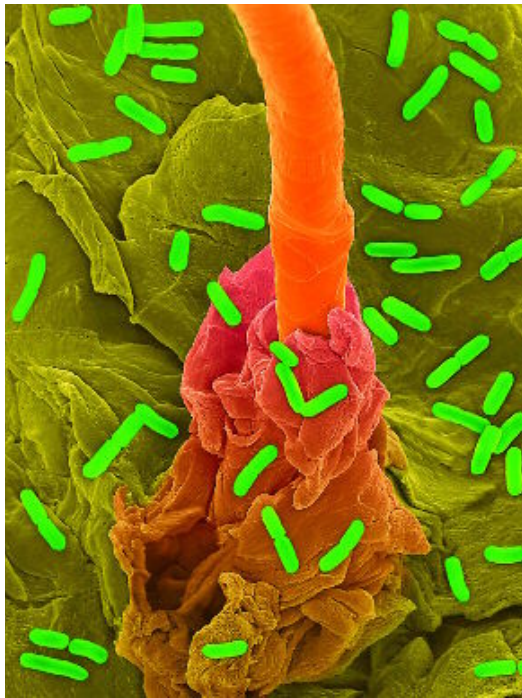
Es la abreviación de 'Escherichia coli'. A la derecha, fotocomposición de este microorganismo en la superficie de la piel humana y folículo capilar. Abajo, detalle de cómo se transfieren ADN.



y están por todas partes. Viven a altas temperaturas, en ambientes ácidos, a grandes presiones en las profundidades oceánicas, incluso sobre desechos radiactivos. Son los seres más numerosos del planeta. Y también viven en nuestro cuerpo. De hecho, se piensa que las mitocondrias, orgánulos de nuestras células que nos sirven al modo de centrales energéticas, son antiguas bacterias que perdieron su individualidad en tiempos pretéritos y se asociaron en una simbiosis eterna a las células animales.

¿CÓMO NOS COLONIZAN estos microorganismos? Pues justo en el momento del nacimiento, o incluso antes: "Tradicionalmente se pensaba que el feto en el útero se encontraba en ambiente estéril; sin embargo, ya ahí se encuentran algunas bacterias. Luego, la formación de la microbiota del bebé depende del parto: si es natural, el recién nacido tomará bacterias fecales y vaginales de la madre; si es por cesárea, bacterias de la piel. En ambos casos, los resultados son distintos", explica Pilar Francino, del Centro Superior de Investigación en Salud Pública de Valencia (CSISP), que analiza la transmisión de la microbiota de la madre al bebé. La microbiota de cada individuo va cambiando después debido al ambiente, el contacto con los padres, la leche materna y demás. "A partir del año, ya puede considerarse la microbiota definitiva", dice Francino.

"También influye, y casi más que la forma de nacer, la exposición a antibióticos", explica Juan Miguel Rodríguez, profesor de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid. En sus investigaciones, Rodríguez y su equipo han observa-



APARECIERON HACE 3.500 MILLONES DE AÑOS, MUCHO ANTES QUE NOSOTROS

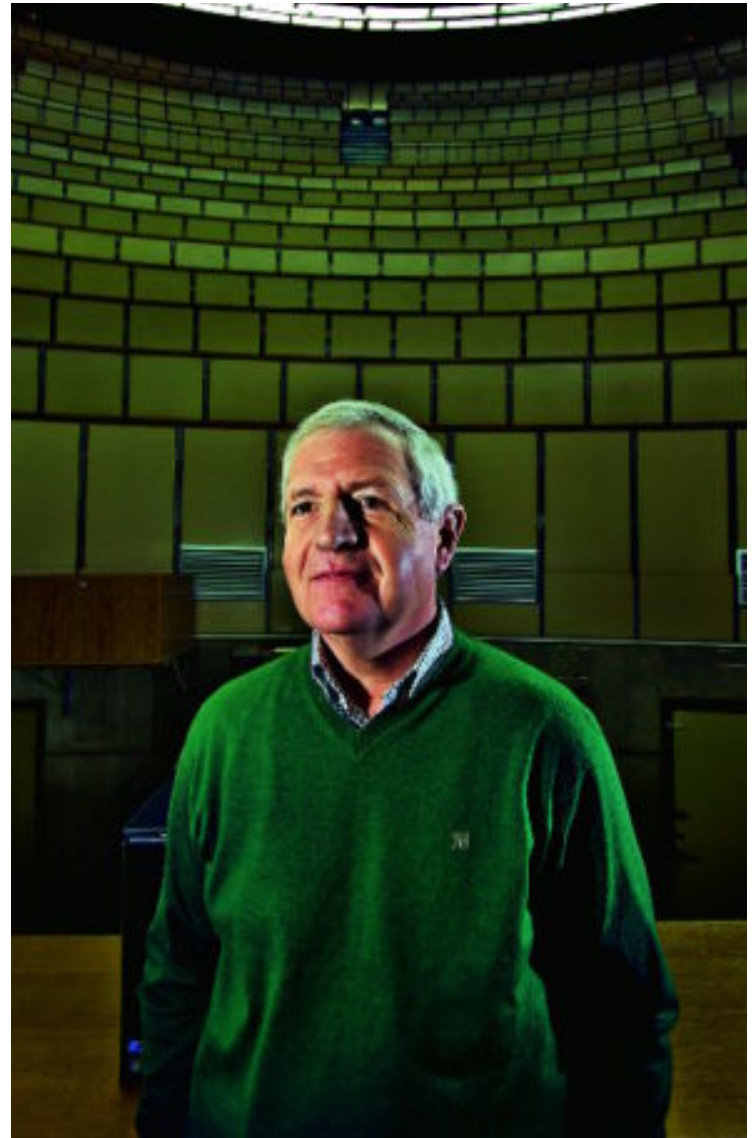
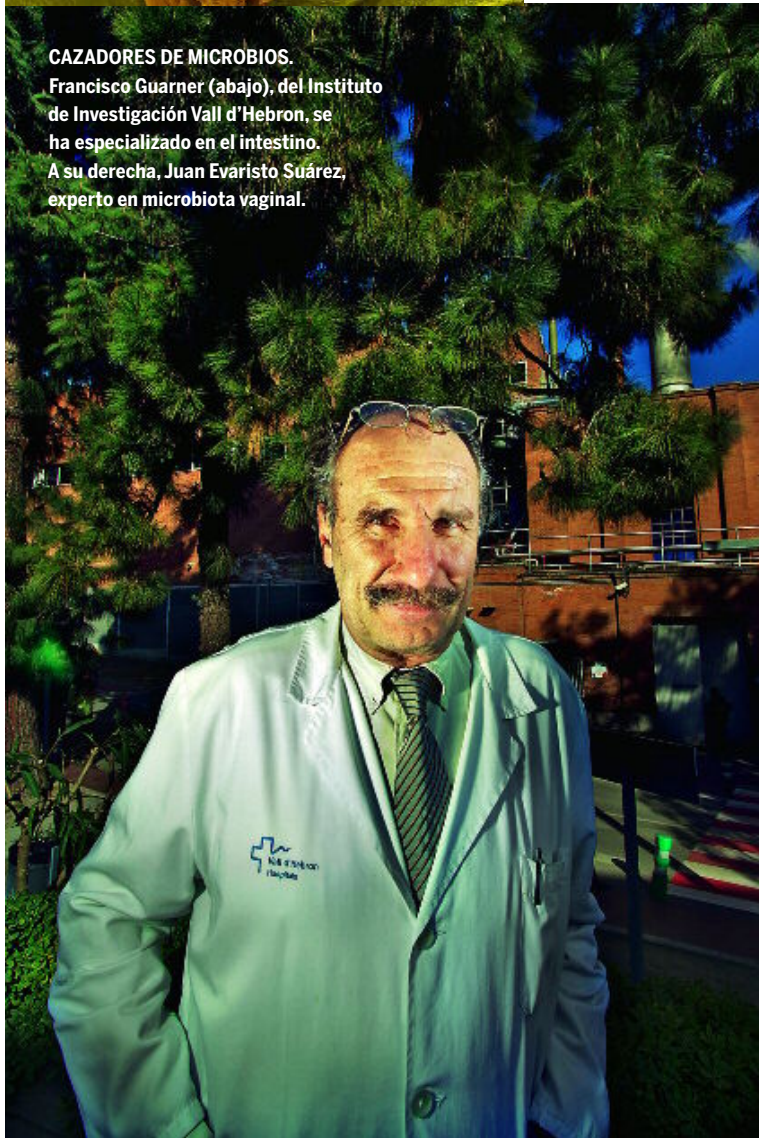
do microbiota en otro lugar que se suponía estéril: la leche materna. “Pensábamos que era estéril dentro del pecho, pero encontramos bacterias propias, intramamarias. Lo más curioso es que parecían proceder del intestino materno”, explica Rodríguez. Su descubrimiento da una idea de la movilidad de estos microorganismos por dentro del cuerpo humano. “Vimos que había un mecanismo por el cual las bacterias de la microbiota intestinal de la madre podrían pasar por el torrente sanguíneo, asociadas a una célula inmunitaria, a la leche materna

y colonizarla”, dice el profesor. Para comprobar ese método de circulación, les administraron lactobacilos por vía oral a varias mujeres para ver si, desde el intestino, llegaban a las mamas. Pero hubo una sorpresa: “No solo llegaban a la mama, sino que las mujeres que padecían mastitis, una inflamación mamaria debida a un desequilibrio en la microbiota, se curaban”.

Cuando el bebé ya adquiere su microbiota definitiva, es difícil que varíe. “Básicamente, la microbiota es muy competitiva y refractaria a cambios. Una vez que está fir- >

CAZADORES DE MICROBIOS.

Francisco Guarner (abajo), del Instituto de Investigación Vall d'Hebron, se ha especializado en el intestino. A su derecha, Juan Evaristo Suárez, experto en microbiota vaginal.





LA LÍNEA QUE SEPARA BACTERIAS BUENAS Y MALAS ES MUY DIFUSA



LA BOCA Y LA LECHE MATERNA.
 Juan Miguel Rodríguez (a la izquierda), de la Universidad Complutense de Madrid, se centra en la leche materna. Alejandro Mira, de Valencia, enfoca su trabajo a los microbios de la boca.

> mamente establecida, puede haber pequeños cambios en momentos concretos, por periodos de estrés, uso de antibióticos, etcétera, pero en general es estable”, explica Rodríguez. Y dentro de esa estabilidad están los grupos A, B y C descubiertos por MetaHIT.

“**MÁS VALE UN DIENTE** que un diamante”, dijo Don Quijote. Eso lo sabe bien Alejandro Mira, del CSISP, que ha investigado la microbiota oral. “Las caries están producidas por bacterias que fermentan el azúcar, provocan una bajada del pH y hacen que se perfora el esmalte dental”, explica. Hay entre

un 10% y un 20% de la población mundial que no padece caries, mientras que el resto sí. Mira ha encontrado la razón. “La cosa empezó por una chica en el laboratorio que no tenía caries y cuyo novio había dejado de tenerlas. Entonces se me encendió la bombilla”. Mira pensó que tal vez lo que evitaba la caries podría transmitirse de una boca a otra. Lo que descubrió junto con su equipo es que algunas personas tienen ciertas bacterias que eliminan a las que producen las caries, mientras que otros carecen de ellas. La chica de dientes sanos del laboratorio transmitía a su pareja estas bacterias, diga-

mos, protectoras. Estas investigaciones pueden llevar a desarrollar técnicas para prevenir la caries y otras patologías orales.

Estos científicos han pasado de remangarse la camisa y trabajar largos periodos de tiempo cultivando bacterias en el laboratorio para obtener datos fáciles de procesar a justamente lo contrario. Ahora obtienen enormes cantidades de datos en poco tiempo gracias a las técnicas genómicas. Estos análisis muchas veces se encargan a empresas externas que cuentan con los costosos equipos para su realización (por ejemplo, para el descubrimiento de los enterotipos,

CON DOBLE CARA.

La 'E. coli' forma parte de la flora intestinal y ayuda a la absorción de nutrientes (abajo, magnificada). Aunque existe una cepa concreta, la O157:H7, que produce enfermedades graves.



el MetaHIT contó con la colaboración del Barcelona Supercomputing Center).

Lo difícil es procesar tal cantidad ingente de información: se ha convertido en un problema con una gran componente bioinformática, una disciplina que no se estudia directamente en la universidad y en la que hay grandes carencias, según el profesor Rodríguez. Los equipos que estudian el microbioma son hoy interdisciplinares: en ellos se cuentan estadísticos, genetistas, informáticos, microbiólogos, médicos... Las ristas de información que se van obteniendo en todo el mundo se vuelcan, dentro del Consorcio Internacional del Microbioma Humano, en bases de datos a libre disposición de la comunidad científica mundial. No se da abasto.

PERO LOS GRANDES AVANCES en el estudio de la microbiota que han tenido lugar en la última década se deben, sin duda, a estos avances genómicos. "Siempre hemos sabido que hay bichos dentro de nosotros", explica Juan Evaristo Suárez, catedrático de Microbiología de la Universidad de Oviedo, investigador de probióticos (las bacterias beneficiosas) y de la microbiota vaginal. "Se

cultivaban en el laboratorio separados de su hábitat natural, en un ambiente externo, y muchos no sobrevivían. Muchas bacterias, por ejemplo, no pueden vivir en presencia de oxígeno". Ahora, con las nuevas técnicas, en vez de tratar de cultivar cada bacteria individualmente, se toman muestras completas de todo el ecosistema bacteriano y se observa su ADN. Es lo que se llama metagenómica. "Cogemos todas las muestras, de muchas bacterias diferentes, las machacamos y de esa ensalada que resulta estudiamos el ADN", continúa Suárez. "Comparando ese ADN con el de las bacterias que conocemos y cultivamos, detectamos su presencia. Pero, claro, hay muchos genes que no sabemos de qué bacterias proceden". De hecho, la gran mayoría de las bacterias de la microbiota intestinal son desconocidas. "Entre un 60% en el mejor de los casos y un 90% en el peor", según afirma el profesor Rodríguez. De alguna manera, las nuevas técnicas genómicas nos dan una medida de nuestra ignorancia. Y todo esto tiene algo de tarea detectivesca.

¿Ángeles o demonios? ¿Cuándo es una bacteria buena o mala? "Hasta en el mundo de la microbiología hay *marketing*", dice Rodríguez. "Se suele pensar que los lactobacilos y las bifidobacterias son buenas y todo lo que acabe en 'coco', como los estreptococos, es malo. Pero todo depende de muchos factores, y la línea de separación es muy difusa. No es lo mismo, por ejemplo, un bebé de unas semanas que un hombre adulto". Las bacterias de nuestro intestino no son atacadas por nuestro sistema inmune: el tubo digestivo no es el "interior" de nuestro cuerpo, sino el "exterior", aunque esté dentro de nosotros. La infección se da cuando un microorganismo penetra en el medio interno. "Las bacterias de la microbiota no son inocuas porque sean arcángelicas, sino más bien porque son tontas", explica el profesor Suárez. "Tienen genomas muy pequeños donde no cabe la maldad: no producen toxinas, no tratan de defenderse del sistema inmune. Además, el intestino no es realmente el interior de nuestro cuerpo. Ahí las bacterias están enjauladas, el problema puede surgir cuando salen de la jaula y entran en nuestro organismo".

En la vagina también resultan bastante útiles. En las niñas prepúberes y las mujeres posmenopáusicas no hay mucha microbiota ni necesidad de ella. "Por motivos biológicos, fuera de la edad fértil no es necesario que la vagina esté húmeda, pues no va a ha-

ber procreación", explica Suárez, "y donde no hay humedad no hay microbiota, ni vida". Es en la edad fértil cuando se segregan estrógenos y la vagina se humidifica. Surgen entonces los lactobacilos que protegen de las infecciones, al crear un medio ácido. "Es fascinante", continúa Suárez. "Durante el embarazo, el sistema inmune se deprime para no rechazar un cuerpo extraño, el feto, como se puede rechazar un órgano trasplantado. Pero entonces se compensa esta bajada de defensas con más estrógenos, lo que aumenta el número de lactobacilos de la vagina, que la protegen, pero que también la defienden de una posible entrada de patógenos que pueden alcanzar al feto". Una muralla microbiana que nos salvaguarda desde antes de nacer. Los científicos ya empiezan a llamar a la microbiota el "último órgano".

OTRA DE LAS GRANDES UTILIDADES de nuestros diminutos pasajeros es educar a nuestro sistema inmune, encargado de protegerlos de los invasores. Cuando nacemos, este sistema empieza a bandearse con los microorganismos y a distinguir los que son inocuos o beneficiosos de los que son perjudiciales. Pero cada vez vivimos en ambientes más estériles. "Gracias a los antibióticos y a que hemos limpiado mucho el ambiente en que vivimos, hemos conseguido que vayan desapareciendo enfermedades infecciosas como la peste, la lepra, la fiebre de Malta...", explica Francisco Guarner. "Sin embargo, estos mecanismos son poco selectivos y es posible que por el camino hayamos acabado con muchas bacterias beneficiosas. Des-

"ES POSIBLE QUE HAYAMOS ACABADO CON MUCHAS BACTERIAS BENEFICIOSAS"

de 1950 han crecido las enfermedades autoinmunes o alergias". Es lo que se llama Teoría de la Higiene. Así, como dicen algunos, deberíamos dejar que los niños se ensuciaran un poquito y no sobreprotegerlos, para que desarrollen un sistema inmune fuerte y precavido. Por mucho que nos enseñaran nuestras madres que los microbios son siempre el enemigo. ●