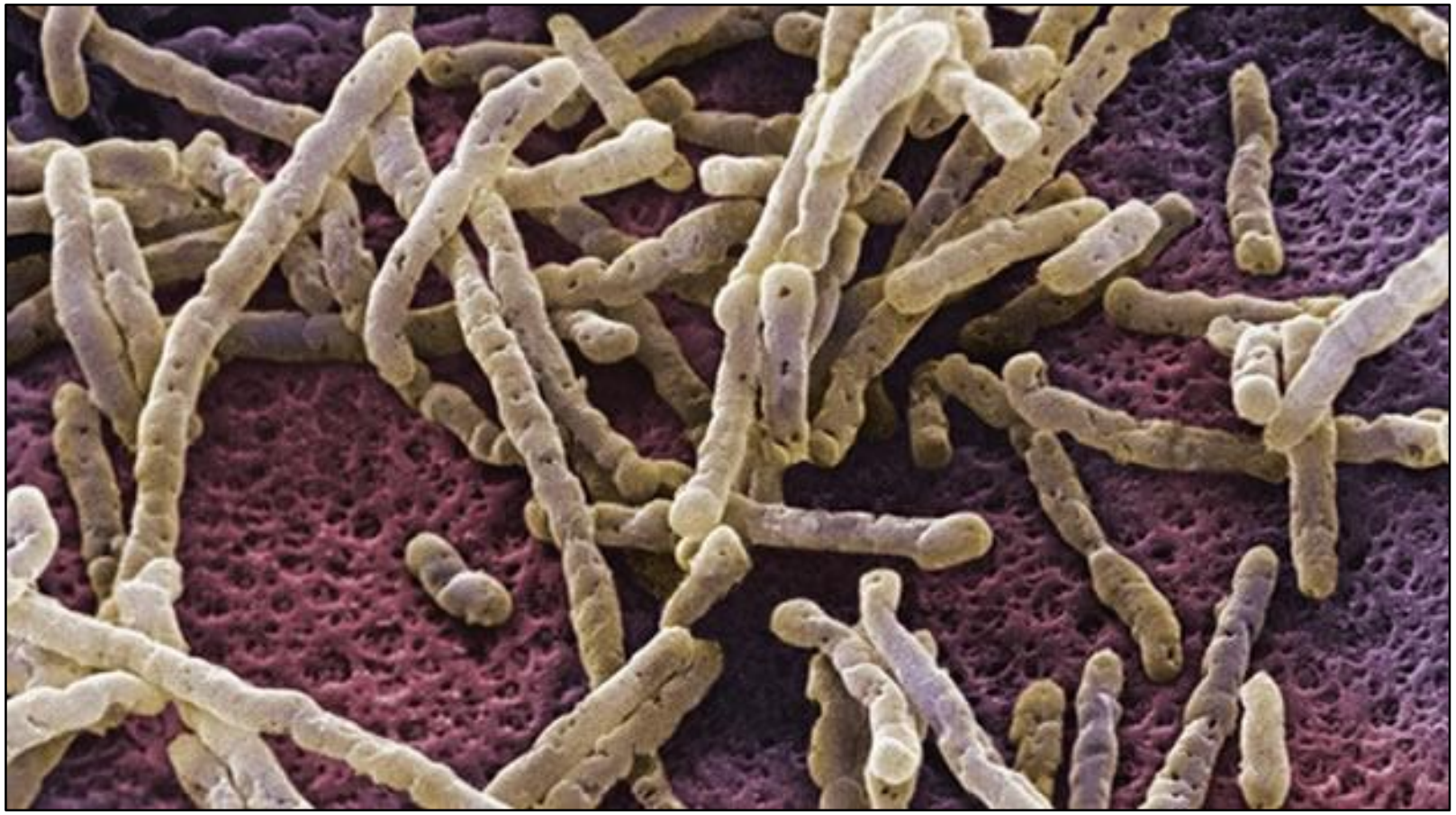


El microbioma humano: un nuevo órgano para entender y una nueva diana nutricional

Daniel Ramón Vidal

BIOPOLIS
Tailor-made Biotechnology

El microbioma humano

1. ¿Qué sabemos de las bacterias?

2. Microbioma y enfermedad

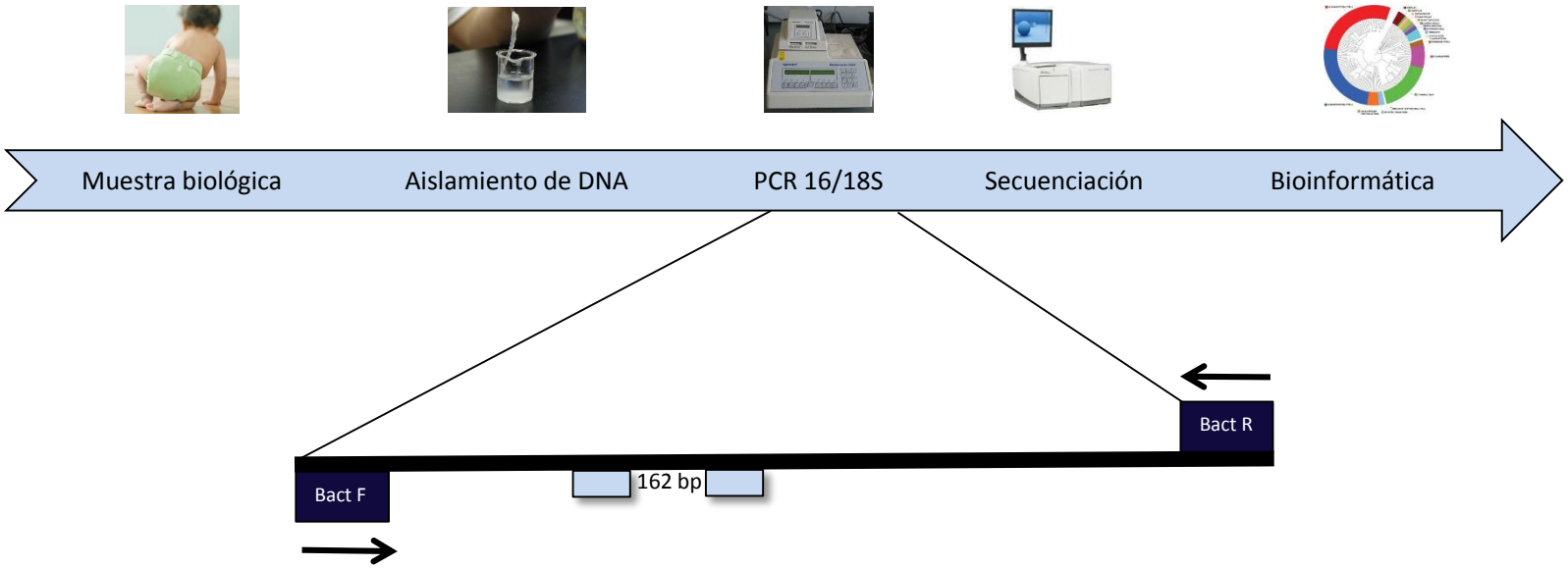
3. Los probióticos

4. Conclusiones

Aplicaciones de la secuenciación masiva

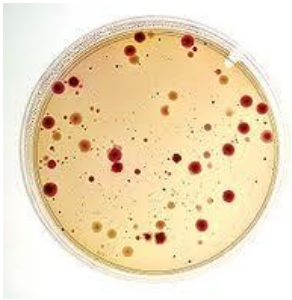
- sRNAs
- Amplicones
- Genomas
- Exomas
- Transcriptomas
- Microbiomas
- Metagenomas

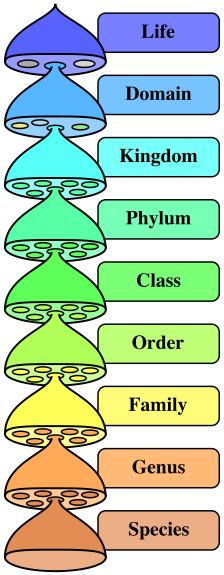
¿Qué es un microbioma?



Un microbioma es la descripción cuantitativa de todos los microorganismos (bacterias y/o levaduras y hongos) que habitan un determinado nicho ecológico, se puedan cultivar o no

¿Para que sirve?





3-4
20-30

8-10
>1000

Las placas solares: un ejemplo

‡Durante un año, científicos del Instituto Cavanilles de Biodiversidad y de Biopolis hemos analizado muestras de las placas solares de los campus de la UVEG usando análisis de microbiomas

‡Hemos descubierto que en las placas solares hay más de 500 especies bacterianas distintas, muchas de ellas son productoras de pigmentos pero también sintetizan esfingolípidos

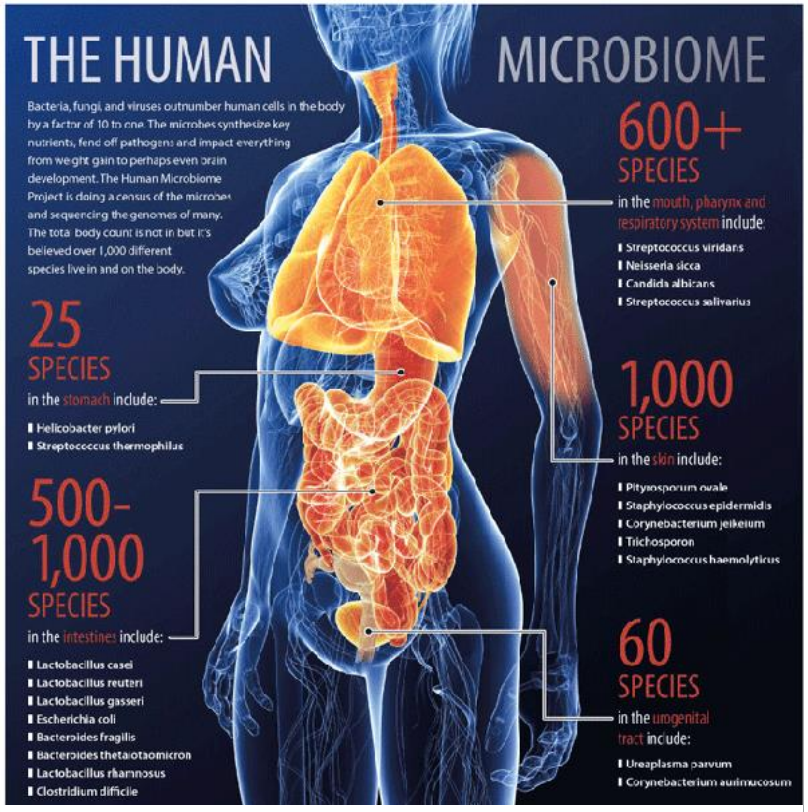
‡Los géneros mayoritario son *Deinococcus*, *Hymenobacter* y *Sphingomonas*, todas ellas bacterias que resisten las radiaciones

‡Mantienen un metabolismo distinto entre la noche y el día

Las bacterias: un universo invisible

1. ¿Qué sabemos de las bacterias?
2. Microbioma y enfermedad
3. Los probióticos
4. Conclusiones

El microbioma humano



‡Usando estas técnicas se ha estudiado sobre todo el microbioma bacteriano asociado al cuerpo humano

‡Los resultados son sorprendentes: los seres humanos tenemos el mismo número de bacterias que células propias en nuestro cuerpo

‡Todas las partes de nuestro cuerpo contienen bacterias, aunque son particularmente abundantes en la piel y el tracto digestivo

‡Un kilo del peso corporal de un individuo de 70 kg no es el individuo, son las bacterias que cohabitan con el

‡Entre el 20 y el 60% de estas bacterias (dependiendo de la localización) son incultivables

El microbioma del tracto digestivo

‡Hay más de 1000 especies bacterianas distintas, muchas de ellas no cultivables; las diferencias entre individuos se deben a factores internos y externos

‡No hay dos microbiomas del tracto digestivo iguales

‡Hay una microbiota autóctona común a la mayoría de individuos y hay una microbiota alóctona que no se encuentra en todos y que proviene de fuentes externas

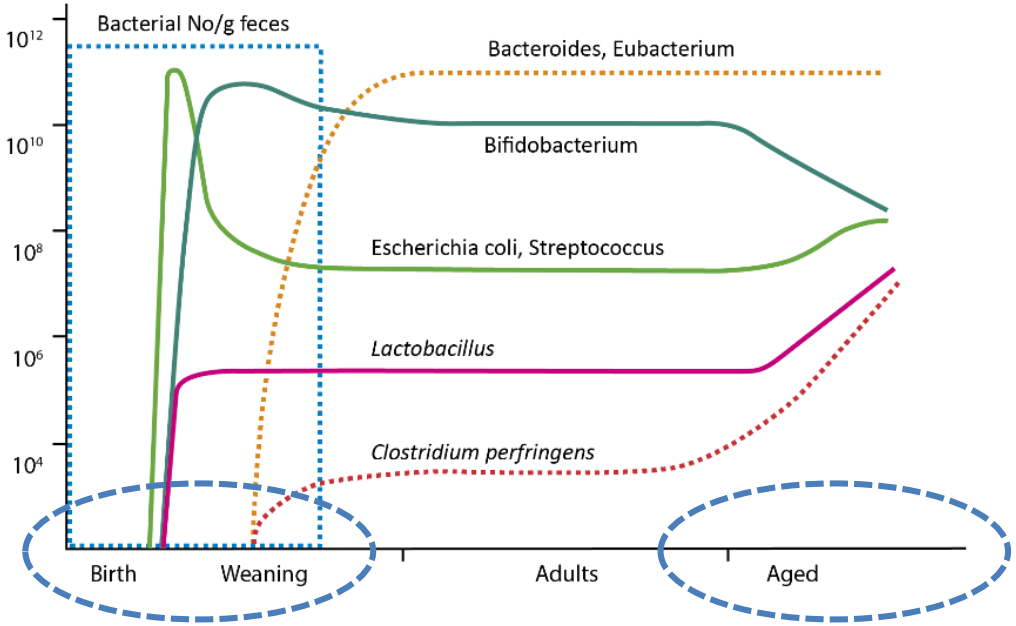
‡A pesar de las diferencias en la composición de su microbiota digestiva, las de los distintos individuos sanos parecen ser funcionalmente equivalentes

Cambios en el microbioma digestivo

‡El microbioma digestivo es un nicho ecológico complejo donde muy probablemente conviven las diferentes especies en simbiosis interaccionando metabólicamente con el huésped

‡Este sofisticado balance microbiano puede romperse por multitud de factores; nos vamos a centrar en la edad, la enfermedad y la dieta

Variaciones con la edad



Microbioma digestivo y embarazo

‡Durante los tres primeros meses de embarazo la madre mantiene el mismo microbioma digestivo que antes de quedar embarazada

‡A partir del cuarto mes y hasta el sexto inicia cambios

‡Los cambios son drásticos en el último trimestre de embarazo; su microbioma pierde diversidad, aumentan las actinobacterias y las proteobacterias y aparece inflamación intestinal

‡Pocos días después del parto la mujer recupera su microbioma digestivo original

Microbioma vaginal y parto

‡La placenta no está libre de bacterias

‡La mujer embarazada también cambia su microbioma vaginal a medida que avanza el embarazo; los cambios son drásticos en el último mes

‡La primera contaminación bacteriana del individuo se sufre en el momento del parto y es el primer inóculo importante de microorganismos para su tracto digestivo

‡Posteriormente, la madre suministra al niño bacterias a través de su leche, fundamentalmente bifidobacterias, y también oligosacáridos que actúan como prebióticos de este grupo microbiano y de otros

¿Probióticos para el embarazo?

El microbioma de los seniors

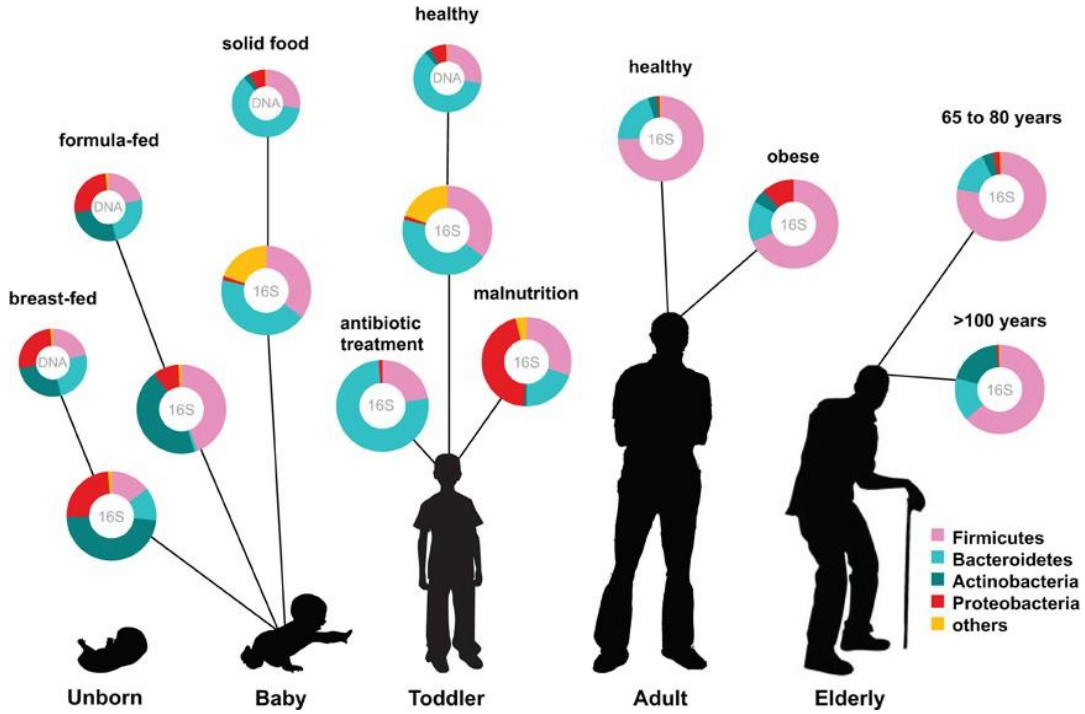
- Si se comparan con jóvenes adultos, los seniors tienen una reducción en la diversidad de su microbioma digestivo
- Además presentan bajos conteos de *Firmicutes*, *Bifidobacteria*, *Clostridium cluster* XIV, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Blautia coccoides, Eubacterium* y un gran número de *Enterobacteriaceae* y *Bacteroidetes*
- En algunos casos se han descrito incrementos de especies de los géneros *Bacteroides* y *Lactobacillus*
- La consecuencia de todo ello es un incremento de la inflamación intestinal

Microbioma digestivo y enfermedad

‡Se han encontrado diferencias importantes entre el microbioma del tracto digestivo de individuos sanos y la de individuos que padecen distintas patologías

‡Se ha estudiado con intensidad, entre otros, el caso de la obesidad, el autismo o las infecciones intestinales

Microbioma digestivo y enfermedad



‡Se han encontrado diferencias importantes entre el microbioma del tracto digestivo de individuos sanos y la de individuos que padecen distintas patologías

‡Se ha estudiado con intensidad, entre otros, el caso de la obesidad, el autismo o las infecciones intestinales

Microbioma digestivo de obesos

‡Al secuenciar muestras de ciego provenientes de ratones obesos y delgados, los resultados indican un descenso del grupo bacteriano de los Bacteroidetes y un aumento de Firmicutes en los animales obesos

‡Al analizar el microbioma digestivo de voluntarios humanos obesos frente a un grupo de voluntarios delgados se detectan las mismas diferencias

‡Al analizar el microbioma digestivo de voluntarios que siguieron durante un año una dieta restringida en grasa o restringida en carbohidratos se observa una recuperación de Bacteroidetes en todos los pacientes que adelgazaron

Microbioma digestivo y autismo

‡Hay muchos datos experimentales que indican una señalización bidireccional entre el microbioma intestinal y el cerebro vía nervio vago

‡En el caso del autismo, se ha podido determinar desbalances de microbioma en niños autistas que se caracterizan por bajadas de especies del género *Prevotella* y aumentos de los géneros *Ruminococcus* y *Sutterella*

‡Es más, en un modelo murino de autismo se ha comprobado que la ingesta de la bacteria *Bacteroides fragilis* reduce los síntomas de la enfermedad; esta relación es dependiente del nervio vago

Microbioma e inflamación intestinal

‡Se han encontrado variaciones importantes de microbioma digestivo en pacientes con diferentes episodios de inflamación intestinal; un caso claro es la celiaquía

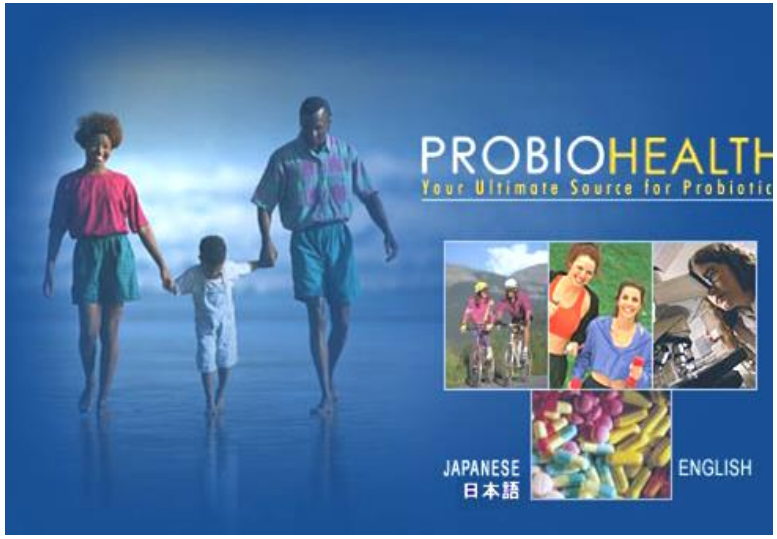
‡Los individuos celíacos tiene un incremento de bacterias patógenas (*Clostridium, Escherichia coli*, entre otras) y un descenso de especies de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*

‡Tratamientos con probióticos antiinflamatorios revierten, al menos parcialmente, esta disbiosis

Las bacterias: un universo invisible

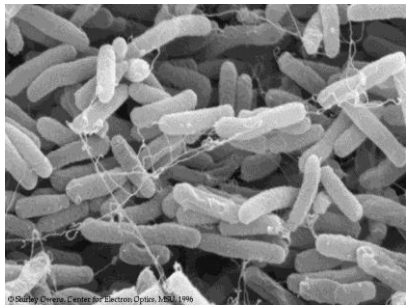
1. ¿Qué sabemos de las bacterias?
2. Microbioma y enfermedad
3. Los probióticos
4. Conclusiones

¿Qué es un probiótico?



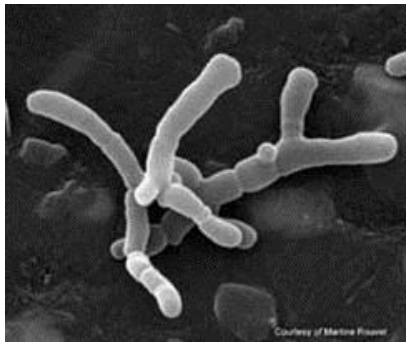
- Un probiótico es un suplemento alimentario compuesto por microorganismos viables que ejerce un efecto sobre la salud del consumidor mejorando su equilibrio intestinal (Fuller 1989 en el marco del Institute of Life Science International-LSI)
- Son microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas ejercen efectos beneficiosos sobre la salud del huésped (FAO, 2001)

Principales microorganismos probióticos



Bifidobacterium

Bifidobacterium bifidum
Bifidobacterium breve
Bifidobacterium lactis
Bifidobacterium longum



Lactobacillus

Lactobacillus acidophilus
Lactobacillus casei
Lactobacillus reuteri
Lactobacillus rhamnosus

Otros

Enterococcus faecium
Escherichia coli Nissle
Saccharomyces boulardii
Streptococcus thermophilus

‡Los efectos varían dependiendo de la cepa (no de la especie) y de la dosis

‡Existen efectos atribuibles a bacterias no viables y a sus componentes estructurales

‡Existe mucha confusión sobre la taxonomía de algunas de estas cepas

‡Dicha confusión obedece en ocasiones más a intereses comerciales que a cuestiones científicas

Probióticos en el mercado

Probiótico convencional

Probiótico específico

Alimentación

Farmacia

Ingrediente funcional

Suplemento nutricional

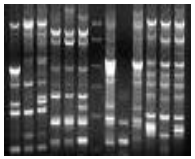
1993

2015

2020

2025

Nuestra colección de probióticos

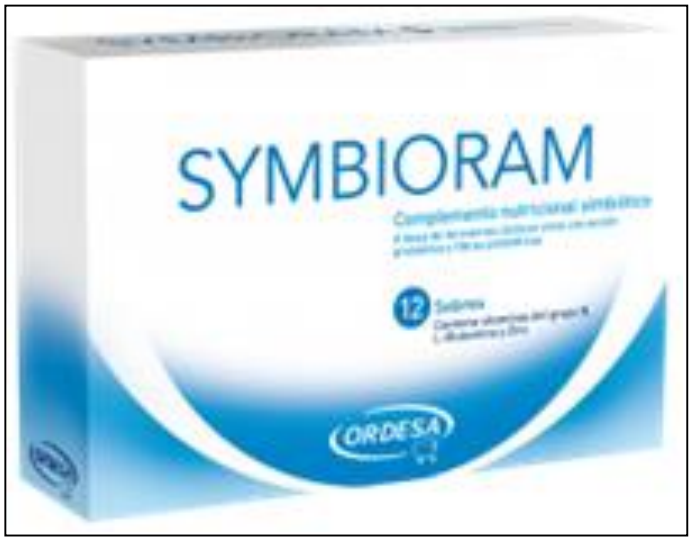


Selección → Identificación → Evaluación → Seguridad → Escalado → Producción → Ensayos

- Inflamación intestinal : *Bifidobacterium longum* ES1
- Salud digestiva: *Bifidobacterium breve* I-4035
- Salud digestiva: *Lactobacillus paracasei* I-4034
- Salud digestiva: *Lactobacillus rhamnosus* I-4036
- Rotavirus: *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* CECT 7210
- *Helicobacter pylori: Bifidobacterium bifidum* CECT 7366
- Síndrome metabólico: *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145
- Vaginosis: *Lactobacillus rhamnosus*

Probiótico frente a celiaquía

Probiótico frente a rotavirus



ORDESA

BIOPOLIS
Tailor-made Biotechnology

Probióticos para salud digestiva

Nuestra colección de probióticos

GMP Good Manufacturing Practices FOOD AENOR conform

AENOR Registered Company ISO 9001

AENOR Seguridad Alimentaria UNE-EN ISO 22000

AENOR Gestión I+D+i UNE 166002

	STRAIN	Digestive Health	Celiac disease and inflammation	Immune boosters	Against rotavirus infection	Against obesity and metabolic syndrome
Conventional probiotics	*B. animalis subsp. lactis*	●				
	B. breve	●				
	B. longum	●				
	L. paracasei	●				
	L. rhamnosus	●				
	B. bifidum	●				
	L. casei	●				
	L. plantarum	●				
	L. acidophilus	●				
	L. bulgaricus	●				
	St. thermophilus	●				
Functional probiotics	*B. longum* ES1	●	●			
	L. paracasei CNCM I-4034	●		●		
	B. breve CNCM I-4035	●		●		
	L. rhamnosus CNCM I-4036	●		●		
	B. longum CECT 7210				●	
Probiotic blends	*B. lactis* CECT8145 BPL1					●
	Bilavit Digestive Health	●				
	Bilavit Digestive Health Plus	●				
	Bilavit Anti Inflammatory Aid		●			
	Bilavit Immune System			●		

Las bacterias: un universo invisible

1. ¿Qué sabemos de las bacterias?
2. Microbioma y enfermedad
3. Los probióticos
4. Conclusiones

Una nueva visión de las bacterias

‡Empezamos a percibir de una forma distinta la importancia de las bacterias en la salud y la enfermedad

‡Todavía queda mucho por entender y un largo camino que recorrer, pero sin duda estamos al principio de una nueva era en el estudio de la relación entre las bacterias y el cuerpo humano

‡Para abordar este tipo de estudios será necesario crear equipos pluridisciplinares donde se incorporen expertos en microbiología, metabolismo, medicina y ecología microbiana

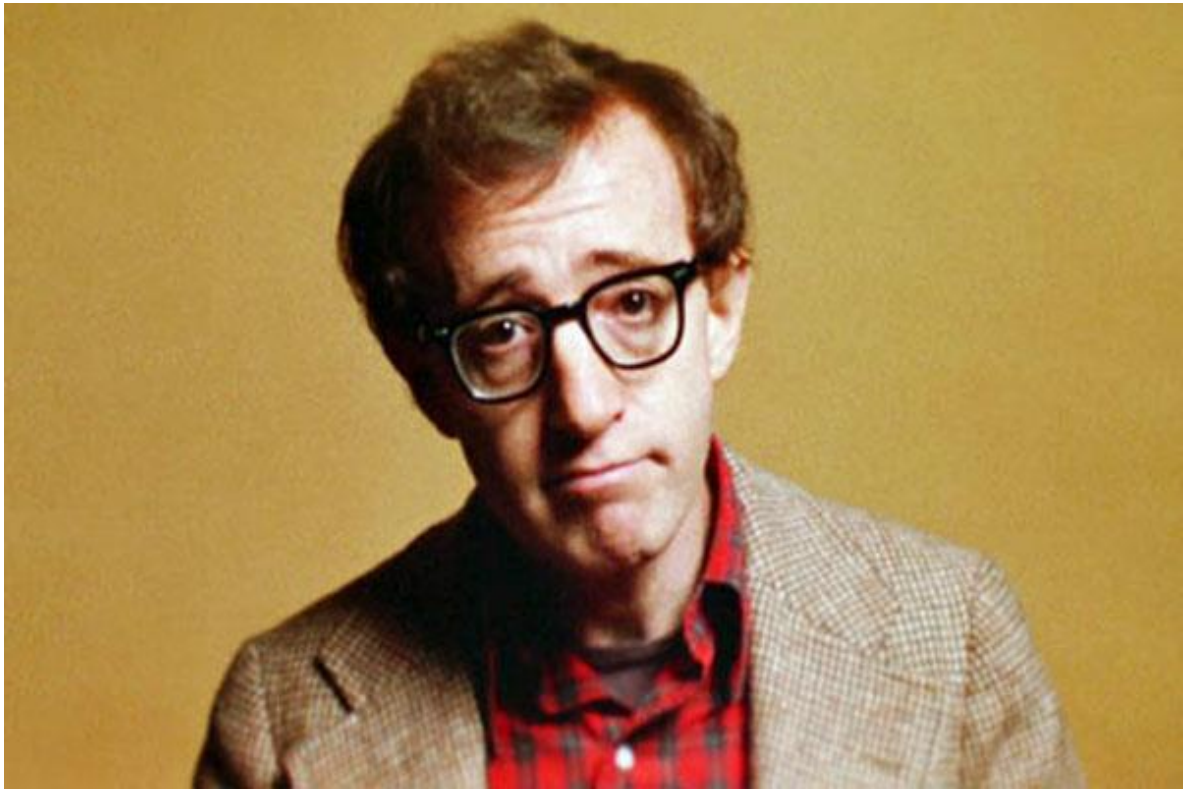
‡Será imprescindible la colaboración público-privada

El futuro

DANONE
Johnson&Johnson
MERCK
Nestlé
Shire

ActoGeniX
enterome
bioscience
SECOND GENOME
THE MICROBIOME COMPANY
SeresHealth
VEDANTA
BIOSCIENCES
ViThera
Pharmaceuticals, Inc.

De nuevo Woody Allen



^ h v • } • µ v] v š Œ u] } • o] À Ç

Intercambio de bacterias en un beso

Kort *et al. Microbiome* 2014, **2**:41
http://www.microbiomejournal.com/content/2/1/41

Microbiome

RESEARCH Open Access

Shaping the oral microbiota through intimate kissing

Remco Kort[1,2,3*], Martien Caspers[1], Astrid van de Graaf[2], Wim van Egmond[2], Bart Keijser[1] and Guus Roeselers[1]

Abstract

Background: The variation of microbial communities associated with the human body can be the cause of many factors, including the human genetic makeup, diet, age, surroundings, and sexual behavior. In this study, we investigated the effects of intimate kissing on the oral microbiota of 21 couples by self-administered questionnaires about their past kissing behavior and by the evaluation of tongue and salivary microbiota samples in a controlled kissing experiment. In addition, we quantified the number of bacteria exchanged during intimate kissing by the use of marker bacteria introduced through the intake of a probiotic yoghurt drink by one of the partners prior to a second intimate kiss.

Results: Similarity indices of microbial communities show that average partners have a more similar oral microbiota composition compared to unrelated individuals, with by far most pronounced similarity for communities associated with the tongue surface. An intimate kiss did not lead to a significant *additional* increase of the average similarity of the oral microbiota between partners. However, clear correlations were observed between the similarity indices of the salivary microbiota of couples and self-reported kiss frequencies, and the reported time passed after the latest kiss. In control experiments for bacterial transfer, we identified the probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* marker bacteria in most kiss receivers, corresponding to an average total bacterial transfer of 80 million bacteria per intimate kiss of 10 s.

Conclusions: This study indicates that a shared salivary microbiota requires a frequent and recent bacterial exchange and is therefore most pronounced in couples with relatively high intimate kiss frequencies. The microbiota on the dorsal surface of the tongue is more similar among partners than unrelated individuals, but its similarity does not clearly correlate to kissing behavior, suggesting an important role for specific selection mechanisms resulting from a shared lifestyle, environment, or genetic factors from the host. Furthermore, our findings imply that some of the collective bacteria among partners are only transiently present, while others have found a true niche on the tongue's surface allowing long-term colonization.

Keywords: Intimate kiss, Oral microbiota, Tongue, Saliva, Next generation sequencing, Streptococcus, *Lactobacillus*

Background

Mouth-to-mouth contact has been observed in a wide variety of animals, including fish, birds, and primates and serves a range of functions, including the assessment of physical abilities and the acquirement of food. However, intimate kissing involving full tongue contact and saliva exchange appears to be an adaptive courtship behavior unique to humankind and is common in over 90% of known cultures, as reported in [1] and references herein. Interestingly, the current explanations for the function of intimate kissing in humans include an important role for the microbiota and viruses present in the oral cavity, although to our knowledge, the effects of intimate kissing on the oral microbiota have never been studied to date.

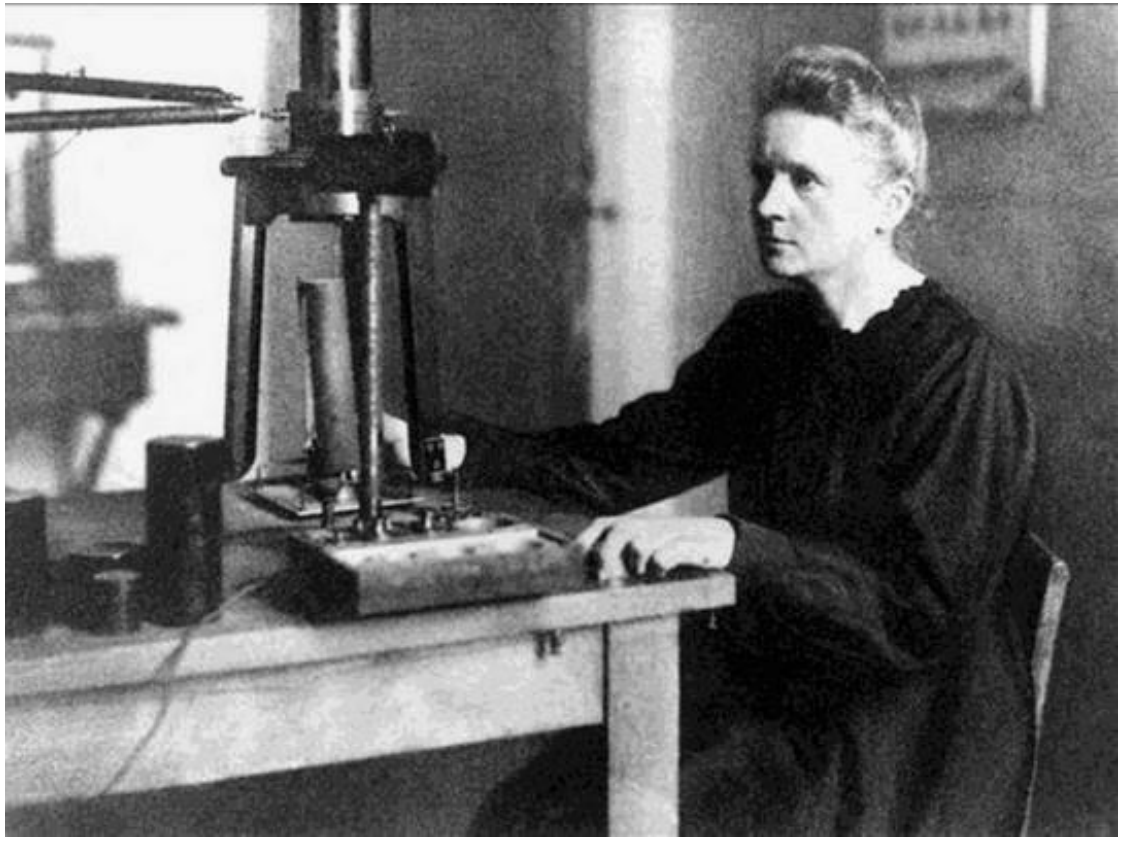
A recent study on the importance of kissing in human mating situations proposes that the first kiss serves as a useful mate-assessment function and the following for mediation of feelings of attachment in long term relationships, rather than the facilitation of sexual arousal [1]. Kissing may contribute in mate assessment and bonding via sampling of chemical taste cues in the saliva

* Correspondence: remco.kort@tno.nl
[1]TNO Microbiology and Systems Biology, Utrechtseweg 48, 3704 HE Zeist, The Netherlands
[2]Micropia, Natura Artis Magistra, Plantage Kerklaan 38-40, 1018 CZ Amsterdam, The Netherlands
Full list of author information is available at the end of the article

BioMed Central

© 2014 Kort et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Y finalmente Marie Curie



^ lo desconocido no hay que tenerle miedo, simplemente hay que v š v Œ o } _

Biopolis
Tailor-made Biotechnology

AENOR ER Registered Company ER-0767/2014

CERTIFIED IQNet MANAGEMENT SYSTEM

Dr. Daniel Ramón Vidal
CEO/CSO
☎ +34 963 160 299
+34 963 160 367
@ daniel.ramon@biopolis.es
✉ Parc Científic Universitat de València, Edificio 2,
C/ Catedrático Agustín Escardino Benlloch, 9,
46980, Paterna, Valencia, Spain
www.biopolis.es