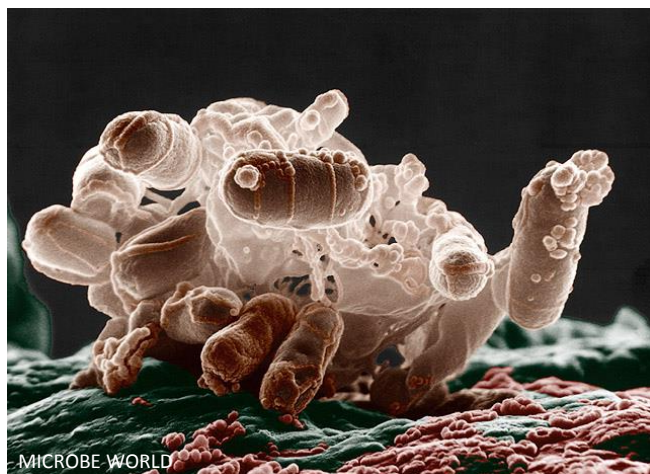


EL MICROBIOMA



¿Qué son la microbiota, el microbioma y el metagenoma?

La **microbiota** es el conjunto de microorganismos que habitan nuestro organismo. Piel, mucosas, intestinos e incluso algunos espacios hasta hace poco considerados estériles, como la placenta o el pulmón, están colonizados por gérmenes. El **microbioma** es el conjunto de especies microbianas que conforman la microbiota, sus genes y las funciones que dichas especies ejercen a partir de la expresión de sus genes. El **metagenoma** es el conjunto de genes que provienen de todos los organismos que

constituyen la microbiota. Analizando el metagenoma podemos identificar qué especies tenemos, definir cómo se distribuyen en cuanto a riqueza y diversidad y estimar las funciones que llevan a cabo en cada momento.

¿Dónde se encuentra la microbiota?

El desarrollo de **herramientas que permiten secuenciar el ADN** de los miles de bacterias y los avances en las técnicas de **análisis bioinformático** nos han permitido saber qué bacterias tenemos, cuántas son y qué funciones metabólicas llevan a cabo en cada momento.

Cualquier parte del cuerpo que esté en contacto con el exterior está ocupada por bacterias. Sin embargo, es en el **intestino**, y sobre todo en el colon, donde la masa bacteriana es mayor. En el intestino adulto hay trillones de bacterias que corresponden a un mínimo de 10.000 especies bacterianas distintas. La microbiota representa el 90% de células que hay en nuestro organismo y supone aproximadamente **1,5 kg de nuestro peso**; más o menos como el cerebro.

Nuestro intestino es esencialmente estéril mientras estamos en el vientre materno. En el momento del parto y durante la lactancia nuestra madre nos transmite la flora intestinal. A medida que vivimos –comemos, bebemos, tomamos medicamentos, nos sometemos a intervenciones quirúrgicas, etc.– nuestra microbiota intestinal se va modificando.

Funciones del microbioma

- A **nivel anatómico**, la microbiota modela la morfología intestinal de los recién nacidos.
- A **nivel metabólico**, digieren azúcares de la dieta y producen vitaminas y aminoácidos esenciales.
- Finalmente, el microbioma es un aparato crucial para la **regulación del sistema inmunitario**. El 90% de las células inmunitarias del cuerpo humano se encuentran en el intestino, y es allí donde las bacterias y el sistema inmunitario se comunican y se equilibran entre sí. La microbiota está en estrecho equilibrio con nuestro sistema inmunitario. La pérdida de dicho equilibrio se asocia a pérdida de salud.

Muchas de las **enfermedades** que nos afectan (alergias, intolerancias alimentarias, la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome del intestino irritable, algunos cánceres hematológicos y el cáncer de colon y el envejecimiento frágil, entre otras) **tienen que ver con la pérdida del equilibrio entre microbiota** y sistema inmunitario. Además, la microbiota intestinal es un órgano con **capacidad metabólica** superior incluso a la del hígado y su desregulación puede facilitar el desarrollo de enfermedades de base metabólica.

El microbioma se puede modificar

A diferencia de nuestro material genético, que se hereda de nuestros padres y no se puede modificar, **la composición y la función de la microbiota son modificables** mediante intervenciones médicas. Por ejemplo, el trasplante de heces de un donante sano resuelve prácticamente todos los casos de diarrea por *C. difficile*, un germen que se selecciona cuando la microbiota normal se destruye al tomar antibióticos de amplio espectro y causa diarreas crónicas que pueden llegar a ser mortales en personas de edad avanzada.



Analizando la composición de la microbiota fecal se puede, por ejemplo, **determinar el riesgo de desarrollar cáncer de colon** y decidir a quien se debería practicar una colonoscopia. También es posible identificar qué pacientes tienen más riesgo de muerte si se someten a un trasplante alogénico de células madre.

Por todo lo anterior, la caracterización del microbioma puede convertirse en una **medicina altamente personalizada** porque, mediante un diagnóstico no invasivo, será posible definir riesgo y/o gravedad de enfermedades, diseñar intervenciones personalizadas y mínimamente invasivas para modificar la microbiota, predecir la respuesta a las mismas, monitorizarla, ajustar las intervenciones para mejorar su eficacia cuando sea necesario y, una vez se consiga la curación o el restablecimiento, controlar al paciente regularmente para prevenir e identificar recaídas.

La ciencia del microbioma tiene, en resumen, un **enorme potencial sanitario, social y económico**.

EL MICROBIOMA Y LA INFECCIÓN POR EL VIH-1

Se estima que **36,7 millones de personas viven con el VIH/SIDA en el mundo**. Sólo en 2015 hubo 2,1 millones de nuevas infecciones y 1,1 millones murieron a causa del sida o enfermedades relacionadas.

En España y otros países industrializados, la cifra de nuevas infecciones por VIH-1 se mantiene estable desde hace años. Sin embargo, la mortalidad se ha reducido drásticamente. Por ello, el número de personas que viven con VIH/sida aumenta cada año (de 84.000 en 1990 a 150.000 en 2015 en España, según ONUSIDA). Ello supone una enorme carga sanitaria, social y económica.

La infección por VIH lesiona el intestino y genera inflamación crónica

Incluso en los pacientes que controlan la enfermedad con antirretrovirales, la infección por VIH-1 se asocia a inflamación crónica persistente, que conlleva envejecimiento prematuro. Las personas infectadas sufren con más frecuencia y de forma más precoz **diabetes, dislipemia, alteraciones del metabolismo óseo, trastornos cognitivos, enfermedades hepáticas, renales, cardiovasculares y cáncer**. En promedio, **una persona seropositiva desarrolla las enfermedades propias del envejecimiento 10 años antes que la población general**.

Se cree que el envejecimiento precoz de las personas seropositivas muy probablemente tenga que ver con cambios en el microbioma intestinal. Durante los primeros 15 días tras la infección por VIH, el virus lesiona la pared intestinal y el sistema inmunitario asociado a mucosas, que alberga más del 90% de las células del sistema inmunitario. A consecuencia de ello, el intestino se vuelve poroso, permitiendo el paso de bacterias intestinales a la sangre, lo que genera inflamación crónica. Por ello, **el estudio del microbioma en personas infectadas por el VIH puede aportar mucha información sobre el envejecimiento en la población general**.

Además, **la microbiota intestinal modifica la respuesta a las vacunas** como las que estamos desarrollando en IrsiCaixa.

¿A QUÉ DEDICAREMOS LA AYUDA DE LA FUNDACIÓ GLÒRIA SOLER?

Con la ayuda de la **Fundació Glòria Soler**:

- Determinaremos qué bacterias concretas y qué funciones metabólicas de dichas **bacterias se asocian al deterioro inmunitario e inflamación crónica** en las personas infectadas por el VIH.
- Analizaremos **qué influencia tiene el microbioma en la respuesta a las vacunas terapéuticas** y los tratamientos para erradicar la infección por VIH-1 y viceversa, qué efectos tienen estas estrategias sobre el microbioma.
- Desarrollaremos **nuevos marcadores diagnósticos** que permitan:
 - Diagnosticar con precisión la pérdida de riqueza intestinal característica de la infección por VIH y otras enfermedades.
 - Estratificar la gravedad de la afectación de la microbiota intestinal.
 - Monitorizar la respuesta a las intervenciones médicas sobre el microbioma.
 - Ayudar a médicos y pacientes en la toma de decisiones de forma individualizada.
- Identificaremos bacterias **candidatas a formar parte de nuevos probióticos** para contrarrestar los efectos de la infección por VIH en la inflamación crónica.