

B-DEBATE
International Center
for Scientific Debate
BARCELONA

UVIC
UNIVERSITAT DE VIC
UNIVERSITAT CENTRAL
DE CATALUNYA

IrsiCaixa
Institut de Recerca de la Sida

Vall d'Hebron
Institut de Recerca
VHIR

cnio Centro Nacional
de Investigaciones
Oncológicas

Sinopsi

THE HUMAN MICROBIOME PRESENT STATUS AND FUTURE PROSPECTS

July, 2nd and 3rd, 2015

B-DEBATE IS AN INITIATIVE OF: WITH THE COLLABORATION OF:



www.bdebate.org

MICROBIOMA: D'ÚLTIM ÒRGAN A NOVA FRONTERA

En cada ésser humà habiten uns 100 bilions de bacteris, d'uns 10.000 tipus diferents, que sumen una mitjana de 2 quilograms de pes. I si en el passat se somniava en viure lliures de microorganismes, avui se sap fins a quin punt aquesta aspiració era un error.

Els bacteris amb els quals convivim són fonamentals en processos com la digestió o l'educació del sistema immunitari. Però el seu paper va molt més enllà, ja que les variacions o alteracions en la seva composició s'han associat amb malalties de tot tipus: amb l'obesitat i la diabetis, amb al·lèrgies, amb certs tipus de càncer. Estudis recents suggereixen que també es podrien associar amb la infecció pel Virus de la Immunodeficiència Humana (VIH) o fins i tot amb trastorns del comportament com l'autisme. És per això que al microbioma, el conjunt de microorganismes que poblen l'ésser humà —i dels quals més del 90% són bacteris—, se'l coneix ja com l'últim òrgan. Conèixer en profunditat les poblacions bacterianes i la seva influència en la salut podria permetre diagnosticar o fins i tot tractar alguns d'aquests processos.

Alguns dels millors experts internacionals en el microbioma van exposar i comentar els últims treballs sobre aquest àmbit a [B·Debate](#), una iniciativa de [Biocat](#) i l'[Obra Social "la Caixa"](#) per promoure el debat científic.

CONCLUSIONS:

- ✓ En termes de microbioma, és millor ser ric: una major diversitat bacteriana se sol correspondre amb una millor salut en general.
- ✓ Segons la hipòtesi de la higiene, l'augment de l'asèpsia en els països desenvolupats ha reduït la diversitat de microorganismes beneficiosos contribuint a l'augment d'al·lèrgies, obesitat o diabetis.
- ✓ Determinats bacteris s'han associat amb diversos tipus de càncer, com els de còlon o pàncrees. En el cas de la sida, el dany intestinal provocat pel virus provoca el pas de bacteris a la sang i un envelliment cel·lular accelerat.
- ✓ El microbioma intestinal pot influenciar fins i tot en el comportament, i s'ha associat amb casos d'autisme. S'està investigant l'ús de prebiòtics, probiòtics o fins i tot trasplantaments fecals pel tractament d'aquesta i altres patologies.

D'UN MÓN SENSE BACTERIS AL 'BOOM MICROBIOMA'

“Fa temps que tenim coneixement dels microorganismes, però fins fa no molt eren una contaminació. El somni era viure sense bacteris”, recorda [Francisco Guarner](#), cap de secció a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i un dels líders científics del B·Debate. Però quan es van aconseguir desenvolupar ratolins sense gèrmens, va resultar que "no creixien, tenien múltiples al·lèrgies i morien amb sorprenent facilitat": els microorganismes eren indispensables per a una vida *normal*.

“Les noves tècniques de seqüenciació de l'ADN han permès estudiar el genoma”

M. Luz Calle

Directora del grup de Bioinformàtica i Estadística Mèdica de la Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya

Des de la Segona Guerra Mundial han augmentat els casos de malalties cròniques no transmissibles com el càncer, l'autisme o les al·lèrgies. Això no ha succeït en països subdesenvolupats. Una possible explicació seria l'anomenada hipòtesi de la higiene: l'ús d'antibiòtics, l'augment de parts amb cesària, la disminució de la lactància materna i, en general, la major asèpsia en els països rics ha limitat el nostre contacte amb certs microorganismes necessaris per educar les nostres defenses. Per això, segons Guarner, “**el sistema immunitari s'equivoca més, i certes alteracions en el microbioma tradicional poden estar en l'origen d'aquest increment de malalties**”.

Però, ¿per què aquest relativament sobtat interès pel microbioma? Pel desenvolupament de la tecnologia. "Les noves tècniques de seqüenciació de l'ADN han permès interessar-se i estudiar el nostre altre genoma, el de tots aquests microorganismes", assegura M. Luz Calle, directora del grup de Bioinformàtica i Estadística Mèdica a la Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya. Aquestes tecnologies són capaces no només d'identificar els tipus de microorganismes, sinó també els gens que contenen.

En general, tenim una mitjana de 600.000 gens microbians només en el nostre intestí, i com afirma Dusko Ehrlich, director emèrit a l'Institut National de la Recherche Agronomique de França, “**també en termes de microbioma és millor ser ric que pobre**”. A menor diversitat, [major tendència a l'acumulació de greix](#), al desenvolupament de diabetis i, en general, a una pitjor percepció de salut.

ALIMENTANT BACTERIS

Una persona amb un microbioma poc variat pot millorar la seva riquesa [a partir de la dieta](#). Una alimentació rica en fruites, verdures i aliments integrals, amb fibres de diversos orígens, sembla l'opció més saludable, també per als nostres bacteris. Això sí, com apunta Andrés Moya, professor de genètica a la Universitat de València, no sabem encara quin és el valor de riquesa que defineix la salut, “i si no sabem amb certesa què és un microbioma sa, és més difícil saber com és un malalt”.

DELS BACTERIS A L'OBESITAT, LA DIABETIS O LA COLITIS ULCEROSA

Bona part dels estudis del microbioma es realitzen en femta, ja que l'intestí allotja més del 90% dels microorganismes amb els quals convivim. El 2011, un d'aquests estudis va ser capaç de dividir la població en tres grups diferents segons la composició de bacteris a la seva femta (enterotipus). Pertànyer a un grup o un altre semblava estar relacionat amb la tendència a l'obesitat o al desenvolupament de diabetis. Una possible explicació per a aquest tipus d'estudis seria que acumular greix canviés els bacteris, i que aquests no juguessin cap paper en l'origen de l'obesitat.

No obstant això, [Karine Clement](#), directora del *Institute of Cardiometabolism and Nutrition* de París, va citar durant B·Debate un [famós treball](#) (veure quadre inferior) que suggereix que certs microorganismes, de fet, promouen l'obesitat.

L'equip de la pròpia Clement ha comprovat que a major diversitat microbiana, [més eficaces són les dietes](#) d'aprimament. I que en part això pot ser degut a un bacteri repetidament citat pels experts en aquest B·Debate: *Akkermansia muciniphila* (AKK). La hipòtesi: Si hi ha un estat d'inflamació

(d'irritació), “**determinades cèl·lules de defensa poden entrar a les cèl·lules intestinals, alterar la sensibilitat a la insulina i influir en l'absorció de nutrients**”, va comentar Clement. AKK protegiria les cèl·lules de l'intestí tenint cura de la barrera de moc que les protegeix i disminuint la inflamació. Les dificultats per cultivar aquest bacteri expliquen per què encara no s'ha pogut estudiar com a tractament.

Alteracions en el microbioma intestinal poden explicar també part de l'origen de la colitis ulcerosa, una malaltia de la qual, com reconeix Francisco Guarner, “**es desconeix el seu origen**”, però de la qual sí se sap que “ha augmentat en els últims anys, que la genètica no sembla ser massa important i que encara no hi ha una teràpia capaç de solucionar-la”. Guarner va mostrar al B·Debate com els pacients amb aquest tipus de colitis tenen menys diversitat microbiana que les persones sanes – especialment aquells que tendeixen a tenir més episodis– mentre que quatre espècies bacterianes pràcticament desapareixien en els malalts: entre elles, AKK.

MICROORGANISMES QUE FAN ENGREIXAR: L'EXPERIMENT EN RATOLINS

Un famós [estudi](#) de l'equip de Karine Clement, directora del *Institute of Cardiometabolism and Nutrition* de París, suggereix que certs microorganismes promouen l'obesitat. A l'estudi es va trasplantar a ratolins femta de persones bessones, una obesa i l'altra prima. Si l'animal rebia excrements de la germana obesa, s'engreixava molt més que si les rebia de la germana prima. I si se'ls deixava junts durant un temps, el ratolí més prim era capaç de passar-li part d'aquests bacteris i protegir l'altre rosegador de l'obesitat (sempre que la dieta no es descontrolés en excés).

ELS BACTERIS, EL CÀNCER I LA SIDA

“Hi ha alguns tipus de càncer que tendeixen a donar-se més a nivell familiar, però que no semblen dependre de la genètica”, afirma [Núria Malats](#), investigadora principal en el grup de Genètica i Epidemiologia Molecular, al CNIO. El microbioma podria estar darrere d'alguns d'aquests casos, com el del càncer de còlon. Com va explicar al B·Debate [Peer Bork](#), cap de la Unitat de Bioinformàtica a l'EMBL d'Alemanya, [hi ha 22 espècies bacterianes](#) que són especialment abundants tant a l'intestí com en general també en els propis tumors dels malalts. Entre elles destaca una, *Fusobacterium nucleatum*, que ja ha demostrat el seu potencial per promoure el càncer al laboratori. Bork va afirmar que aquestes dades podrien usar-se per a la detecció primerenca del càncer de còlon, ja que augmenta l'efectivitat de la prova més usada ara mateix, consistent en detectar sang oculta en femta. Això sí –va alertar–: “factors com alguns canvis en les dietes o determinats tractaments poden confondre els resultats”.

Un altre tipus de càncer que s'ha relacionat amb el microbioma és el de pàncrees, de gran mortalitat degut al seu diagnòstic habitualment tardà. [Dominique S. Michaud](#), professora al departament de Salut Pública de la Tufts University Medical School a Boston, va mostrar durant el B·Debate com [a la boca dels malalts](#) tendeixen a trobar-se bacteris que no se solen trobar en persones sanes. Tot i que el seu estudi és encara preliminar, podria obrir la porta a utilitzar marcadors de detecció primerenca, i s'especula amb la possibilitat que aquests bacteris podrien participar en l'origen del càncer.

Per això passarien de la boca a l'intestí i d'allà al pàncrees, on donarien lloc a una inflamació que afavoriria l'aparició del tumor.

ELS BACTERIS I EL COMPORTAMENT: EL MICROBIOMA DE L'AUTISME

[Chaysavanh Manchan](#), cap del laboratori de Metagenòmica a l'Institut de Recerca Vall d'Hebron, defensa que el microbioma pot tenir un paper causal en el cervell dels nens autistes. Hi ha proves que els microorganismes intestinals poden afectar el comportament: en ratolins, s'ha vist que neurotransmissors com la [serotonina](#) poden ser fabricats pels bacteris i viatjar fins al cervell. Algunes alteracions en el microbioma s'han relacionat [amb l'estrès o l'ansietat](#). Elaine Hsiao, [pionera en els estudis](#) que van trobar alteracions del microbioma en els nens autistes, es mostra [més cauta](#), però les investigacions se succeeixen. Actualment, Manchan acaba de completar un assaig clínic de fase 1 per a comprovar que un trasplantament de femta pot alleugerir símptomes autistes. Els resultats es coneixeran en breu, però la investigadora va afirmar al B·Debate que aquests trasplantaments havien aconseguit restaurar els microbiomes alterats dels nens malalts durant almenys sis mesos i que el seu comportament havia millorat. [Max Nieuwdorp](#), director del Laboratori de Medicina Vasculat Experimental, a Amsterdam, i un dels experts pioners en trasplantaments fecals, va alertar però del possible efecte placebo que aquests solen comportar i que aquesta fase d'assajos no pot controlar. Per això, si es confirmen els resultats en nens autistes es necessitaran nous estudis per assegurar la seva possible utilitat.

“La propera vacuna contra la sida necessitarà que existeixi un bon microbioma”

Bonaventura Clotet

Director de la unitat de VIH de la fundació irsiCaixa

Un fet confirmat és el paper que juga el microbioma a la sida. **“El virus danya de tal manera l'intestí que el fa permeable, i això permet el pas de bacteris a través seu”**, va comentar [Bonaventura Clotet](#), director de la unitat de VIH de la fundació irsiCaixa. La presència de bacteris a la sang fa que el sistema immunitari estigui

permanentment activat, donant lloc a un envelliment accelerat. [Roger Paredes](#), cap del grup de Genòmica Microbiana a irsiCaixa, va mostrar com la infecció per VIH disminueix la riquesa bacteriana del microbioma intestinal, encara que la composició del microbioma a nivell de gèneres bacterians sembla més influïda per factors ambientals. Estudis en marxa dilucidaran si hi ha canvis específics en la composició d'espècies bacterianes associats a la infecció pel VIH. Els avenços en l'estudi del microbioma són clau per als investigadors de la sida ja que, com va apuntar Clotet, **“la propera vacuna que es provarà necessitarà que existeixi un bon microbioma”**.

COM PODEM CANVIAR ELS NOSTRES BACTERIS? PREBIÒTICOS, PROBIÒTICOS I TRASPLANTAMENTS FECALS

Tot i que la pròpia genètica sembla influir en el microbioma, hi ha diverses maneres de canviar i *millorar* els bacteris amb què convivim. Una és a través de la dieta: un consum variat de fibra, fonamentalment a partir de fruites, verdures i cereals integrals s'associa amb un microbioma més ric i més sa. Una altra són els prebiòtics i els probiòtics. Els primers són substàncies, generalment sucres, que afavoreixen el creixement de bacteris beneficiosos. Els segons són microorganismes vius que s'associen amb efectes saludables. La definició de probiòtic i el que ha de complir segueix [sent objecte de debat](#), però en general s'accepta que diverses espècies bacterianes ja han mostrat la seva eficàcia a l'hora de tractar, per exemple, alguns tipus de diarrea. El problema és, segons Guarner, que hi ha “uns 30 probiòtics útils i estudiats, però a les farmàcies es venen fins a 100 més dels quals no es coneix la seva eficàcia”. Una última manera d'alterar el microbioma són els [trasplantaments fecals](#): el pas d'un concentrat de femta d'una persona a una altra ja sigui mitjançant una sonda nasogàstrica o mitjançant colonoscòpia. Alguns estudis els han trobat útils per tractar diarrees resistents o fins i tot per millorar certs signes de diabetis, però tenen inconvenients: són poc específics (es desconeix gran part del que es trasplanta) i ha d'haver compatibilitat entre donant i receptor, però encara no s'ha descobert quins marcadors podrien ajudar a identificar les millors parelles.