

LA COMPLEJIDAD DE LAS RELACIONES DE LOS MICROORGANISMOS CON ORGANISMOS SUPERIORES

ANTONIO GÁLVEZ DEL POSTIGO RUIZ¹

Discurso de Ingreso en la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental como Académico Correspondiente

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental, Excmo. Rector Magnífico de la Universidad de Jaén, Ilustrísimos señores y señoras Académicos, compañeros y compañeras, querida familia y amigos todos.

En primer lugar, quisiera agradecer a la Real Academia y a sus ilustres miembros su confianza en mí para este nombramiento, que considero un verdadero privilegio y honor. También quisiera agradecer de un modo especial a D. Antonio Marín su empeño personal en este nombramiento. Tras mi formación como biólogo y especialización como microbiólogo, debo advertir que mi visión del mundo animal es meramente microscópica, valga la paradoja. Por ello me van a permitir que enfoque este discurso desde ese punto de vista, analizando algunos aspectos de las relaciones de los microorganismos con los organismos superiores.

INTRODUCCIÓN

La historia de la humanidad ha estado salpicada por plagas de diversa naturaleza, como recogen numerosos documentos históricos. En muchas de ellas, como la peste o la viruela, las sintomatologías descritas confirman claramente su etiología microbiana, aunque en muchos otros casos menos evidentes también se sospecha la intervención del

¹ Catedrático de Microbiología de la Universidad de Jaén

látigo fustigador de los microorganismos. Llegado a una situación de equilibrio inestable, como es la actual, entre humanos y microbios, y no siendo mi intención castigar a la audiencia con tintes calamitosos, prefiero hablarlos de los aspectos positivos que nos brindan los microorganismos, esos eternos compañeros de viaje.

Los microorganismos comenzaron a moverse por nuestro planeta hace aproximadamente 3500 millones de años, de forma que cuando se establecieron los organismos superiores ellos ya conocían a la perfección los secretos de la vida así como los trucos para relacionarse de un modo más provechoso con las nuevas formas evolutivas que iban apareciendo. En la actualidad se asume que las relaciones microbio-hospedador pueden ser de varios tipos, como comensalismo, mutualismo, parasitismo o patogenicidad, pudiendo marcar definitivamente el estilo de vida del hospedador.

MICROORGANISMOS ASOCIADOS A LOS ANIMALES: EL MICROBIOMA

Las interacciones entre microorganismos y animales presentan una larga historia evolutiva y por consiguiente han tenido un marcado efecto en conformar la vida en nuestro planeta. Para muchos microorganismos somos un sustrato rico en materia orgánica altamente apetecible, un territorio a conquistar, invadir y parasitar hasta su extenuación. Por el contrario, otros microorganismos mucho más modestos, aprovechan nuestras limitaciones para transformar por completo los componentes del alimento, y eligen como hábitat principal nuestro intestino. Tales microorganismos se han adaptado al ambiente digestivo a lo largo de millones de años, siendo testigos y actores en nuestros cambios evolutivos.

La adaptación a la dieta es uno de los factores principales en la evolución de todas las especies, desde los microorganismos hasta los primates humanos y los no humanos. De hecho, los principales eventos evolutivos en la separación de los humanos del resto de primates confluyen con adaptaciones relacionadas con la dieta. No es sorprendente por tanto encontrar diferencias anatómicas en el tracto digestivo de los vertebrados relacionadas con la calidad y abundancia de alimentos. Si bien el mecanismo de digestión en vertebrados está conservado en la evolución a lo largo de los diferentes taxones, los sistemas digestivos de las diferentes especies han evolucionado en respuesta a las cualidades estructurales y nutritivas de sus dietas específicas.

Dado que los microbios del tracto digestivo juegan un papel crítico en la adaptación de la especie a una dieta particular proporcionando rutas metabólicas complementarias esenciales, cabe esperar que los microorganismos influyan en la evolución del hospedador. Existen, de hecho, numerosas evidencias de que las bacterias comensales

o mutualistas obligadas asociadas a insectos son fundamentales para la supervivencia del hospedador no sólo porque le proporcionan nutrientes esenciales, sino también porque le protegen de invasores hostiles. Más aún, el desarrollo normal de diversos animales y plantas requiere la presencia de bacterias simbióticas, como es el caso de los órganos luminosos de la sepia donde se aloja *Aliivibrio fischeri*, o las bacterias fijadoras de nitrógeno en los nódulos de las raíces de las plantas. Lo mismo ocurre en el caso de los mamíferos. Así, por ejemplo, se ha demostrado que el polisacárido producido por *Bacteroides fragilis* dirige la maduración celular y física durante el desarrollo del sistema inmunológico en ratón, dirigiendo la organogénesis del tejido linfoide e induciendo correcciones de posibles deficiencias y desequilibrios en las células linfocitarias T. Por otra parte, la leche materna humana contiene oligosacáridos que llegan intactos al intestino grueso donde viven las bifidobacterias, estimulando su crecimiento y favoreciendo el desarrollo de la incipiente microbiota intestinal del recién nacido. Todo un ejemplo, en definitiva, de coevolución y sincronía en el baile de la vida.

Trabajos recientes muestran también cómo el fenotipo metabólico humano está fuertemente influenciado por el microbioma del tracto digestivo. Y a su vez, la adaptación del hospedador a una dieta específica proporciona a los microorganismos la capacidad de evolucionar y adaptarse a la dieta del hospedador, lo que da como resultado una diversificación y co-evolución de ambas especies.

Pero, ¿qué entendemos por microbioma? El término “microbioma” fue propuesto por el premio Nóbel Joshua Lederberg, y se refiere al conjunto de genomas de nuestros microbios autóctonos o microbiota. En los estudios realizados en mamíferos, se ha encontrado una relación directa entre la composición de su microbioma intestinal y la dieta, resultando que especies próximas filogenéticamente también muestran microbiomas más próximos. De los tres grupos estudiados (herbívoros, omnívoros y carnívoros), los primeros mostraron la mayor diversidad microbiana, seguido de omnívoros y carnívoros.

La adaptación a la utilización de vegetales en la dieta fue un hito importante que permitió la expansión de los mamíferos por numerosos hábitats. Se estima que el 80% de los mamíferos extinguidos eran herbívoros. Para poder acceder a los complejos carbohidratos de los vegetales, como celulosas y almidones, los mamíferos debieron incrementar la longitud (y a veces el volumen) de sus sistemas digestivos, prolongando el tiempo de digestión para permitir la fermentación microbiana. Esto ocurrió bien al comienzo o al final del tracto digestivo, traducándose en diferencias marcadas en las comunidades microbianas de una y otra sección anatómica. Los es-

tudios de metagenómica del rumen nos permiten conocer mejor la microbiología y el funcionamiento de este órgano, y a la vez descubrir nuevos genes que podrían tener un enorme interés aplicado, como por ejemplo en la industria para la conversión de materia vegetal en biocombustibles.

EL METAGENOMA HUMANO

Una vez obtenida la secuencia completa del genoma humano, el eminente microbiólogo Julian Davies (Universidad de British Columbia) señaló que descifrar el genoma humano no era suficiente para entender nuestra biología, pues hay más de 1000 especies bacterianas viviendo en y sobre nuestro organismo, las cuales afectan a nuestra vida de forma crítica. Julian Davies predijo que este amplio conjunto de bacterias podrían albergar entre dos y cuatro millones de genes nuevos, además de los 30.000 del genoma humano, pudiendo ser que la acción conjunta de ambos (los genes humanos y los microbianos) fuesen determinantes para nuestra salud.

Animados por el éxito de los trabajos de metagenómica a gran escala llevados a cabo por Craig Venter en el mar del Sargaso y por los avances científicos en secuenciación masiva, un grupo investigadores europeos se aventuraron en los estudios de metagenómica humana con el fin de obtener claves sobre su influencia en nuestra salud. En 2005, el Instituto Nacional Francés para la Investigación en Agricultura (INRA) convocó un simposio internacional en París para discutir la investigación del microbioma humano. Esta reunión dio origen al Consorcio Internacional sobre Microbioma Humano, cuya misión era establecer relaciones entre los genes de la microbiota humana y nuestro estado de salud. El proyecto resultante, denominado MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) fue financiado por el Séptimo Programa Marco de la Unión Europea y está revolucionando nuestra visión de la microbiota intestinal. Al poco tiempo, el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos puso en marcha en 2007 otro proyecto más ambicioso sobre microbioma humano, enfocado sobre cuatro ambientes diferentes: tracto gastrointestinal, boca, vagina, y piel. Su objetivo es estudiar el microbioma completo de 250 individuos normales y secuenciar 1000 genomas de referencia de las bacterias que se encuentran comúnmente en el tracto intestinal humano, en un periodo de 5 años.

DIVERSIDAD DE LA MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA

El metagenoma del tracto digestivo humano es un consorcio complejo formado por miles de millones de microbios, principalmente bacterias, y una proporción mucho

menor de hongos, protozoos y virus. Se estima que la microbiota intestinal humana contiene 10 veces más células bacterianas que células tiene nuestro organismo. Lo mismo ocurre con el resto de mamíferos. Así pues, cuando Noé introdujo en el arca una pareja de animales de cada especie, no podía imaginar la cantidad de polizones microbianos que llevaba.

En el primer estudio sobre diversidad microbiana en mucosas y heces de tres individuos sanos se encontraron 395 especies diferentes, en su mayoría *Firmicutes* (301), seguido de *Bacteroidetes* (65). El 80% de las especies descritas en este estudio nunca habían sido cultivadas, y el 60% correspondían a nuevas especies. En otro estudio más amplio sobre 124 individuos se encontraron entre 1000 y 1150 especies prevalentes, estimándose que cada individuo podría tener al menos 160 especies bacterianas diferentes. Sin embargo, ninguna de las especies mostraba una abundancia relativa superior al 1%, lo que hace difícil definir cuál es la microbiota autóctona o enterotipo de cada individuo con la tecnología actual. Más difícil aun es discernir las diferencias existentes a nivel de cepa, lo que sin duda se traduce en diferencias significativas a nivel de funcionalidad. De hecho, aunque el número de enterotipos estables existentes podría ser limitado, la abundancia de especies no se relaciona directamente con las funciones más representadas, como apunta un estudio publicado en el último número de la revista Nature (mes de mayo), en el que se subraya la importancia de realizar análisis funcionales para poder comprender el ecosistema intestinal.

En la actualidad se estima que el microbioma intestinal humano contiene alrededor de 150 veces más genes que el propio genoma humano. Dicho de otra forma, sin consideramos la diversidad de especies microbianas presentes en nuestro tracto digestivo y sus genes, podemos decir que somos un 10% humanos y un 90% microbios. Este "órgano" esencial (el microbioma intestinal), proporciona al hospedador un aumento considerable en sus capacidades metabólicas, a la vez que le confiere protección frente a la invasión por patógenos, educa a nuestro sistema inmunitario, y modula el desarrollo del tracto intestinal.

Los estudios de funcionalidad del microbioma humano ponen de manifiesto la complementariedad metabólica que este conjunto de genes aporta a nuestro tracto digestivo. En un estudio reciente se reconstruyeron 11 rutas metabólicas completas, encontrándose una mayor abundancia de las rutas para degradación de carbohidratos, biosíntesis de aminoácidos esenciales y vitaminas. También predominan las rutas de detoxificación de compuestos xenobióticos, así como la ruta de metanogénesis, de gran importancia para la retirada de hidrógeno. La retirada de este gas producido durante la fermentación bacteriana en el colon, es fundamental para el procesamien-

to eficaz de los polisacáridos ingeridos en la dieta, y para mantener la homeostasis del intestino. Toda una serie de procesos en definitiva que nuestro organismo nunca podría llevar a cabo sin la intervención de los microbios.

Resulta también llamativo el estudio sobre microbioma de individuos japoneses, en el que se detectó una mayor abundancia de genes que codifican para porfirinasas. Estas son un grupo específico de enzimas capaces de degradar los porfiranos presentes en las algas rojas, componente habitual en la dieta de este país. Los genes para estas enzimas están presentes exclusivamente en microorganismos marinos, pero fueron también adquiridos por una especie bacteriana del intestino denominada *Bacteroides plebeius* que se ha encontrado solamente en individuos japoneses. Este no es más que un ejemplo de cómo nuestra microbiota se ha adaptado a lo largo de la evolución a nuestros hábitos alimenticios para permitirnos aprovechar mejor los nutrientes que ingerimos. Cabría preguntarse, en un tono jocoso, qué genes ha podido perder o ganar *Bacteroides plebeius* a lo largo de la evolución de los humanos para adaptarse a nuestro estilo de vida. ¿Tenemos también una microbiota específica para la digestión de alimentos más exquisitos, con especies como *Bacteroides aristocraticus*, *Bacteroides nobile* o *Bacteroides royale*? ¿Podría nuestra microbiota explicar en parte nuestros hábitos alimenticios? ¿Influye en nuestra apetencia por determinados alimentos y en el rechazo o intolerancia hacia otros?

MICROBIOTA Y ESTILO DE VIDA

El éxito evolutivo de los humanos se debe en parte a nuestra capacidad para controlar la cantidad y variedad de comida disponible, al menos en los países desarrollados, mediante el desarrollo de la ganadería, la agricultura, y los métodos de procesado y conservación de alimentos. Una cuestión clave es conocer cómo influyen los diferentes ambientes en que se desarrolla el ser humano y la alimentación de las diferentes civilizaciones en la ecología microbiana del tracto digestivo. Los seres humanos actuales estamos adaptados genéticamente al ambiente en que sobrevivieron nuestros ancestros, con un microbioma que codifica para funciones metabólicas complementaria, como la capacidad de extraer nutrientes y energía a partir de muchos componentes de la dieta. Aunque los hábitos alimenticios son uno de los factores más importantes para el microbioma humano, no está claro cómo ha influido la diversificación de la dieta del hombre moderno en la microbiota del tracto digestivo ni las posibles consecuencias de tales cambios para nuestra salud.

La revolución del periodo Neolítico trajo consigo cambios profundos en la dieta y el estilo de vida de los humanos, derivadas de la introducción de la agricultura y

la ganadería. A partir de ese momento, las reservas de alimentos se hicieron más abundantes y constantes, originando una concentración de las poblaciones humanas y posiblemente también las primeras epidemias de enfermedades infecciosas. Se ha postulado que las bacterias del tracto digestivo sufrieron transformaciones intensas durante los cambios sociales y demográficos que tuvieron lugar en los primeros asentamientos neolíticos, alcanzando posteriormente un equilibrio más estable que ha perdurado hasta épocas recientes. Sin embargo, durante los siglos 19 y 20 se han producido numerosos cambios en nuestros hábitos de vida. Los países desarrollados han aprendido a controlar las enfermedades infecciosas clásicas mediante una mejora generalizada de las condiciones sanitarias así como mediante el uso de antibióticos y vacunas. Sin embargo, al mismo tiempo se ha producido un incremento considerable de nuevas enfermedades como las alergias y otros desórdenes inmunitarios, o los síndromes de inflamación intestinal. Muchas de estas alteraciones se atribuyen a una interacción incorrecta de la microbiota con el sistema inmunitario.

En el ámbito científico se reconoce que la microbiota intestinal es esencial para el desarrollo normal y la homeostasis del sistema inmune. La mucosa intestinal es la mayor superficie de interacción del organismo con el exterior, y el tejido linfoide asociado es responsable de la tolerancia inmunológica, diferenciando las bacterias comensales que se adhieren de forma normal a la mucosa intestinal de las patógenas, y tolerando también los componentes inmunogénicos de los alimentos. Los estudios científicos sugieren que la educación de nuestro sistema inmunitario se produce en las primeras etapas de la vida y es esencial para el correcto funcionamiento posterior de nuestro organismo. Sin embargo, los cambios en nuestro estilo de vida parecen estar dando al traste con adaptaciones establecidas a lo largo de miles o incluso millones de años. Nuestro estilo de vida urbanita nos aleja cada vez más de los microorganismos con que se educaron nuestros ancestros del Neolítico, pudiendo ser esta la causa de muchos de los conflictos de salud que padecemos en la actualidad. Estas observaciones han llevado a los investigadores a postular la conocida como hipótesis de la higiene. Paradójicamente, esta hipótesis pretende relacionar la mayor incidencia y gravedad de los procesos alérgicos en el mundo desarrollado con las mejoras de nuestros estándares de higiene y sanidad.

En un afán por definir y rescatar la microbiota ancestral de los humanos, y recordando un poco a las cruzadas de Indiana Jones, un estudio reciente comparó el microbioma de niños de una aldea rural de África (en un ambiente que se podría comparar al de los primeros agricultores del Neolítico) con niños del continente europeo, que consumen dietas representativas de la civilización moderna. Los niños de la muestra Africana, que consumían una dieta rica en fibra, mostraron unos niveles

significativamente superiores de *Bacteroidetes* y unos niveles de *Firmicutes* muy inferiores. Entre los primeros, destacó la abundancia de bacterias que degradan la celulosa y los xilanos presentes en la fibra vegetal, que por el contrario estaban ausentes en la microbiota de los niños europeos, más habituados a la videoconsola y el bollicao. Estas bacterias tienen la capacidad de producir mayores niveles de ácidos grasos de cadena corta, tales como el butirato, cuyos efectos protectores contra la inflamación intestinal han sido probados. En resumen, la microbiota de los niños africanos está más adaptada a sus hábitos alimenticios específicos, y les permite obtener un mayor rendimiento energético de la dieta rica en fibra, a la vez que les proporciona protección frente a las inflamaciones y enfermedades no infecciosas del colon. Por el contrario, la reducción de la riqueza en diversidad microbiana o la pérdida de nuestros antiguos microbios sean posiblemente una de las consecuencias indeseables de la globalización y de nuestros hábitos de consumo hacia una alimentación basada en alimentos genéricos, ricos en nutrientes fácilmente asimilables, y libres de microorganismos.

MICROBIOTA Y OBESIDAD

Algunos estudios recientes van todavía un poco más allá y relacionan el desequilibrio de nuestra microbiota intestinal con la obesidad, otro de los grandes males de nuestro tiempo. Se ha demostrado que la microbiota intestinal es muy dinámica, ya que su composición y su expresión metabólica cambian rápidamente con la dieta. Por ejemplo, la administración de dietas ricas en grasa en ratones provoca cambios en su microbiota que son detectables a las 24 h, incrementando notablemente la población de *Firmicutes*. De forma sorprendente, cuando esta microbiota se transplanta a ratones gnotobióticos o libres de microbios, aumenta en ellos la acumulación de grasa en hasta un 50% y reduce la sensibilidad a la insulina. Por tanto, es posible hablar de una microbiota obesogénica. Así mismo, en individuos humanos obesos, se observa con frecuencia una microbiota intestinal alterada. En un estudio reciente se han encontrado un conjunto de aproximadamente 500 genes relacionados con la obesidad, que están enriquecidos o ausentes en determinados individuos según su índice de masa corporal. Los genes enriquecidos en individuos obesos provienen exclusivamente de dos grupos bacterianos (*Actinobacteria* y *Firmicutes*), mientras que los genes más abundantes en individuos delgados pertenecen a grupos taxonómicos más variados. A modo de resumen, el estudio concluye que la microbiota de individuos obesos es menos diversa y está enriquecida en genes implicados en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y aminoácidos.

Existen también datos significativos sobre la influencia de la microbiota intestinal en la diabetes de tipo 1 y tipo 2. Un estudio reciente indica que los pacientes con diabetes tipo 2 muestran niveles inferiores de una bacteria cuyo nombre requiere un ejercicio intenso de vocalización, denominada *Faecalibacterium prausnitzii*, bacteria que por el contrario predomina en el intestino de individuos sanos. En consecuencia, se ha propuesto el uso de esta bacteria como probiótico para combatir la resistencia a la insulina.

MEJORA DE NUESTRO ESTADO DE SALUD A TRAVÉS DE LA MICROBIOTA

Los resultados que acabo de comentar nos llevan directamente a otra cuestión que he querido plantear en este discurso: cómo podemos manipular la microbiota intestinal para mejorar nuestro estado de salud. Allá por 1928, el científico ucraniano Elie Metchnikoff consideró que la mayor longevidad de los habitantes del Cáucaso podría estar relacionada con su elevado consumo de productos lácteos fermentados, los cuales contienen grandes cantidades de bacterias ácido-lácticas. Metchnikoff fue también el primero en proponer la administración de dichas bacterias con fines terapéuticos, para modificar la fermentación pútrida en el intestino.

La ingestión de bacterias lácticas junto con alimentos fermentados no es algo novedoso, ya que se remonta a varios miles de años en la historia de los humanos, allá por los inicios de la ganadería y la agricultura. En la actualidad consumimos cantidades ingentes de bacterias lácticas a través de los alimentos fermentados. Se estima que el consumo anual de productos fermentados en Europa es de unos 22 kg por habitante, o lo que es lo mismo, un total de 8.5 billones de kg. Si consideramos una carga microbiana de 10^8 bacterias lácticas por gramo de alimento, tendremos un total de 8.5×10^{20} bacterias, lo que equivale a 3400 toneladas de biomasa bacteriana. Esos datos no tienen en cuenta el consumo de otros productos fermentados, como vegetales o cárnicos, o el consumo de preparados probióticos. Estos últimos se definen como “alimentos a base de microorganismos vivos que benefician al animal que los ingiere, mejorando el balance de la microbiota intestinal”. Los probióticos constituyen en la actualidad el 60-70% del mercado total de alimentos funcionales, mercado que se espera vaya en aumento.

Pero, ¿cómo actúan los probióticos? El lanzamiento de esta gama de productos al mercado vino rodeado de grandes expectativas, ya que fueron considerados como panacea para el autocuidado de la salud y la curación de múltiples dolencias y afecciones. Nuestras exigencias para con estas superbacterias no son nada triviales.

Las bacterias probióticas deben sobrevivir a la barrea gástrica, implantarse en nuestra mucosa intestinal compitiendo con el resto de microorganismos del intestino, y ejercer allí una amplia gama de efectos como mejora de la intolerancia a la lactosa, disminución o prevención de diarreas, mejora del tránsito intestinal, modulación de nuestro sistema inmunitario, mejora de determinados procesos inflamatorios intestinales y determinados procesos de alergia, reducción de los niveles de colesterol, o incluso disminución del riesgo de padecer determinados tipos de cáncer. Diferentes cepas de lactobacilos y bifidobacterias, e incluso alguna bacteria entérica y levaduras, compiten en este escenario por demostrar sus bondades para con nuestro organismo.

Si bien algunos de los efectos antes mencionados han sido probados fehacientemente, en otros casos queda un largo camino por recorrer, con resultados muy variables o poco o nada repetitivos. No obstante, el boom propagandístico sobre los alimentos probióticos ha sido tan exacerbado que la Autoridad Europea en Seguridad Alimentaria (EFSA) y posteriormente la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición han tomado cartas en el asunto, regulando de un modo estricto la forma en que las industrias pueden hacernos llegar sus recomendaciones e insinuaciones sobre las bondades y milagros de los microorganismos probióticos y sus preparados comerciales.

PROBIÓTICOS PARA ANIMALES

El interés por los probióticos se ha extendido también al campo de la veterinaria, como no podía ser de otro modo. Actualmente existen grandes expectativas sobre la aplicación de probióticos en animales de granja, con fines muy diversos como mejorar la asimilación de alimento (y por consiguiente acelerar el proceso de engorde), fortalecer el sistema inmunitario del animal de forma que este se defienda mejor frente a la infección por patógenos, prevenir la aparición de diarreas y otros trastornos intestinales, o disminuir la colonización por esos patógenos (como *Escherichia coli*, *Salmonella* o *Campylobacter*) que luego originan tantos problemas por su transmisión a lo largo de la cadena alimentaria. Y, por supuesto disminuir el uso de antibióticos, o simplemente como alternativa para hacer frente a las normativas que prohíben determinados usos. Los resultados en este campo van desde los claramente alentadores, como el caso de las aves de granja, para las que existen diversos preparados comerciales en el mercado, a otros más modestos cuya aplicación en la vida real requiere sin duda de esfuerzos importantes, como por ejemplo los destinados a aumentar la producción de leche en vacas o a combatir la acidosis del rumen.

No podemos dejar a un lado nuestros animales de compañía, cuya salud puede ser tan importante como la nuestra, y con los que mantenemos claros vínculos afectivos. Los probióticos para gatos y perros circulan libremente por el mercado en perfecta armonía, a diferencia de sus destinatarios. Van destinados fundamentalmente a fortalecer el sistema inmunitario del animal, y a reducir los niveles de clostridios y coliformes en heces. Es en este campo donde la publicidad nos hace confundir con más facilidad las diferencias entre efectos probados y posibles, y donde el aspecto económico pasa a menudo a un segundo plano, cosa que las empresas productoras conocen a la perfección.

No quisiera cansar a la audiencia con más contingencias entre el mundo microbiano y el mundo animal. Muchas gracias por vuestra atención y paciencia, y que vuestra microbiota os sea favorable.

BIBLIOGRAFÍA

- Arumugam, M., *et al.*, 2011. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473(7346):174-180.
- Cani, P. D., Delzenne, N.M., 2011. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacology and Therapeutics* 130(2):202-212.
- De Filippo, C., *et al.*, 2010. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(33):14691-14696.
- Hess, M., *et al.*, 2011. Metagenomic discovery of biomass-degrading genes and genomes from cow rumen. *Science* 331(6016):463-467.
- Ley, R.E., *et al.*, 2008. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science* 320(5883): 1647-1651.
- Mira, A., Pushker, R., Rodríguez-Valera, F., 2006. The Neolithic revolution of bacterial genomes. *TRENDS in Microbiology* 14(5): 200-206.
- Zhu, B., Wang, X., Li, L., 2010. Human gut microbiome: the second genome of human body. *Protein Cell* 1(8):718-725.