

Microbioma animal y humano

Andrés Moya, Amparo Latorre, Francisco J. Silva, Rosario Gil, Carlos García-Ferris, Francisco Santonja, Giuseppe D'Auria, Vicente Pérez-Brocal, Rebeca Domínguez-Santos, Susana Ruiz-Ruiz, Mariana Reyes, María Muñoz-Benavent, Jesús Marín-Miret, Benjamín Pérez-Rocher, Irene Creus, Emilio Garrote-Sánchez, Mitchell Distin, Gabriela Debesa, Nicole Pesantes, XueQian Yin, Alejandro Artacho, Nuria Jiménez, Pascual Asensi y Lucía Borí



Unidad Mixta de Investigación en Genómica y Salud del Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (I2SysBio) de la Universitat de València-CSIC y la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO).



Algunos miembros del grupo.

Nuestro grupo investiga la simbiosis mutualista procariota-eucariota, ampliamente distribuida en la naturaleza y con impacto significativo en la evolución animal (Moya *et al.*, 2008). En la endosimbiosis, las bacterias viven dentro de células especializadas (bacteriocitos) del hospedador, se transmiten verticalmente y han evolucionado genómica y funcionalmente para complementar las necesidades del hospedador sin ser percibidas como agentes infecciosos. Además, existen ectosimbiosis, asociaciones en que gran cantidad de especies bacterianas están alojadas en diferentes órganos del hospedador, constituyendo su microbiota. La secuenciación masiva ha revelado una compleja microbiota intestinal en animales, que desempeña funciones esenciales, contribuyendo a la correcta

nutrición, fisiología e inmunidad del hospedador (Moya y Ferrer, 2016).

Durante los últimos 15 años, nuestra caracterización del genoma de múltiples endosimbiontes de insectos que se alimentan de floema (ver anterior reseña en SEM@foro nº 58, 2014), ha contribuido significativamente a comprender su papel aportando nutrientes deficitarios en la dieta del hospedador (Latorre y Manzano-Marín, 2017; López-Madrigal y Gil, 2017). Pero también hemos caracterizado varias cepas de *Blattabacterium*, endosimbionte de cucarachas, a pesar de ser éstas omnívoras (López-Sánchez *et al.*, 2009). Actualmente, nuestro sistema simbiote modelo es *Blattella germanica*.

¿POR QUÉ *BLATTELLA*?

Las cucarachas son paradigmáticas para estudiar la simbiosis, pues en cada individuo coexisten *Blattabacterium* (en bacteriocitos del cuerpo graso) y una compleja comunidad ectosimbionte (en el intestino posterior; Pérez-Cobas *et al.*, 2015). Ello permite estudiar, a lo largo del desarrollo del insecto, el diálogo entre dos sistemas simbióticos separados espacialmente. Analizamos los cambios que ocurren cuando la microbiota es sometida a perturbaciones (cambios en la dieta, uso de antibióticos con diferente espectro de actividad...).

Blattabacterium se transmite de las madres a los ovocitos, siendo la única bacteria pre-

sente en la ooteca, mientras que la microbiota intestinal se adquiere horizontalmente del ambiente, principalmente a través de las heces (Carrasco *et al.*, 2014; Rosas *et al.*, 2018). Estudios meta-ómicos nos han permitido modelizar la colaboración *Blattabacterium*-insecto para sintetizar glutamina a partir de ácido úrico almacenado en uricocitos (otras células especializadas del cuerpo graso; Patiño-Navarrete *et al.*, 2014). Seguimos tratando de averiguar el papel de la microbiota intestinal en la fisiología del insecto y si existe un diálogo entre ambos sistemas simbiotes.

Comprender el conjunto implica evaluar también cómo el hospedador controla ambos sistemas simbiotes. Actualmente estamos estudiando la inmunidad innata de *B. germanica*, buscando péptidos antimicrobianos (AMP) en bacteriocitos e intestino posterior. Estos AMP podrían también aumentar la permeabilidad de membranas, afectando al flujo metabólico en la interfaz hospedador-simbionte, permitiendo la integración metabólica con el hospedador.

Y AHORA, BARTONELLA

Uno de los enfoques más explorados en la nueva biología sintética es la simplificación de células naturales, eliminando genes no esenciales o con efectos negativos, para generar un chasis adecuado al que agregar módulos genéticos para desempeñar una función de interés (Moya *et al.*, 2009). El estudio genómico de endosimbiontes contribuyó a la definición de genomas mínimos (Gil, 2014), pero estas bacterias no son cultivables y no pueden manipularse experimentalmente. Por ello, en nuestro actual proyecto, aprovechamos la posibilidad de cultivar *Bartonella*, endosimbionte facultativa de células de mamíferos, como modelo para desarrollar, a largo plazo,

un chasis endosimbionte que podría usarse con fines terapéuticos (por ejemplo, dirigida contra patógenos hematófagos o para introducir transitoriamente un gen de interés). Como *Bartonella* es un organismo fastidioso (se necesita hasta una semana para ver colonias en placa), hemos empezado por su modelización metabólica para diseñar un medio de cultivo mejorado. El siguiente paso será su modificación experimental para entender mejor el modelo de cara a futuras intervenciones.

El microbioma humano constituye nuestro otro gran programa de investigación. Suele afirmarse que es todo él benéfico, pero está lejos de ser demostrado. Tenemos evidencias de que la microbiota se va acoplado al hospedador, probablemente hasta ser óptima en la fase reproductiva, desacoplándose en edades avanzadas. Hemos demostrado, por ejemplo, que la producción por parte de la microbiota intestinal de triptófano e indol, esenciales en nuestro metabolismo, es adecuada durante la infancia, pero declina progresivamente hasta ser casi nula en ancianos (Ruiz-Ruiz *et al.*, 2019). Pero tenemos fundadas sospechas de que en la microbiota intestinal hay un núcleo de microorganismos que ha co-evolucionado con el hospedador humano, auténticos simbiotes mutualistas. Nuestro objetivo es determinar quiénes son y cómo contribuyen a la normal fisiología del hospedador a lo largo de la vida.

La definición de microbiota normal es clave desde el punto de vista clínico. Analizando los cambios de la microbiota intestinal en series temporales, hemos formulado un criterio matemático, basado en dos coeficientes de la ley de potencia de Taylor (variabilidad de taxones con el tiempo y coeficiente de la ley de potencia), que delimitan cuando una microbiota es sana o disbiótica (Martí *et al.*, 2017).

ALGUNAS PUBLICACIONES RELEVANTES DEL GRUPO CITADAS EN EL TEXTO

- Carrasco P, Pérez-Cobas AE, van de Pol C, et al.** (2014). Succession of the gut microbiota in the cockroach *Blattella germanica*. *Int Microbiol* 17: 99-109.
- Gil R.** (2014). The minimal gene-set machinery. In *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine: Synthetic Biology*, 2nd edition. Meyers RA (ed.). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. pp. 1-36.
- Latorre A y Manzano-Marín A.** (2017). Dissecting genome reduction and trait loss in insect endosymbionts. *Ann NY Acad Sci* 1389: 52-75.
- López-Madrigal S y Gil R.** (2017). Et tu, Brute? Not even intracellular mutualistic symbionts escape horizontal gene transfer. *Genes* 8: 247.
- López-Sánchez MJ, Neef A, Peretó J, et al.** (2009). Evolutionary convergence and nitrogen metabolism in *Blattabacterium* strain Bge, primary endosymbiont of the cockroach *Blattella germanica*. *PLoS Genet* 5: e1000721.
- Martí JM, Martínez-Martínez D, Rubio T, et al.** (2017). Health and disease imprinted in the time variability of the human microbiome. *mSystems* 2: e00144-16.
- Moya A, Peretó J, Gil R, Latorre A.** (2008). Learning how to live together: Genomic insights into prokaryote-animal symbioses. *Nat Rev Genet* 9: 218-29.
- Moya A, Gil R, Latorre A, et al.** (2019). Towards minimal bacterial cells: evolution vs. design. *FEMS Microbiol Rev* 33: 225-35.
- Moya A y Ferrer M.** (2016). Functional redundancy-induced stability of gut microbiota subjected to disturbance. *Trends Microbiol* 24: 402-13.
- Patiño-Navarrete R, Piulachs MD, Belles X, et al.** (2014). The cockroach *Blattella germanica* obtains nitrogen from uric acid through a metabolic pathway shared with its bacterial endosymbiont. *Biol Lett* 10: 20140407.
- Pérez-Cobas A, Maiques E, Angelova A, et al.** (2015). Diet shapes the gut microbiota of the omnivorous cockroach *Blattella germanica*. *FEMS Microbiol Ecol* 91 pii: fiv022.
- Rosas T, García-Ferris C, Domínguez-Santos R, et al.** (2018). Rifampicin treatment of *Blattella germanica* evidences a fecal transmission route of their gut microbiota. *FEMS Microbiol Ecol* 94: fiv002.
- Ruiz-Ruiz S, Sanchez-Carrillo S, Ciordia S, et al.** (2019). Functional microbiome deficits associated with ageing: chronological age-threshold. *Aging Cell*, aceptado.