

Grupo “Funcionalidad y Ecología de Microorganismos Beneficiosos” (MicroHealth)

Abelardo Margolles, Patricia Ruas-Madiedo,
Borja Sánchez, Susana Delgado

 amargolles@ipla.csic.es
ruas-madiedo@ipla.csic.es
borja.sanchez@csic.es
sdelgado@ipla.csic.es

Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos, Instituto de Productos Lácteos de Asturias – Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPLA-CSIC). Paseo Río Linares s/n, 33300 Villaviciosa, Asturias. Tel. 985892131



Grupo “MicroHealth” (de izquierda a derecha, fila superior): Abelardo Margolles, Borja Sánchez, Patricia Ruas-Madiedo, Lorena Valdés y María Díaz; (fila inferior): Nuria Castro, Natalia Molinero y Susana Delgado.

El grupo MicroHealth, acrónimo de “Funcionalidad y Ecología de Microorganismos Beneficiosos”, tiene como objetivo principal el estudio de la ecología y funcionalidad, así como las aplicaciones tecnológicas, de microorganismos beneficiosos en relación con la salud humana. Actualmente el grupo está constituido por tres investigadores de plantilla del CSIC, una investigadora posdoctoral contratada JIN, tres posdoctorales contratados, dos investigadoras FPI en formación y un contratado predoctoral. Nuestras actividades en los últimos años cubren diferentes aspectos relacionados con la microbiología de alimentos y la microbiota intestinal, entre otros: la caracterización de disbiosis intestinales asociadas con diferentes estados fisiológicos y patológicos; el aislamiento, conservación y caracterización (funcional y tecnológica) de bacterias beneficiosas representativas de la microbiota intestinal; el estudio de los mecanismos de interacción entre las bacterias –tanto probióticas como patógenas– y el hospedador; la funcionalidad de los componentes de la superficie bacteriana, por ejemplo, proteínas, péptidos y exopolisacáridos (EPS); los mecanismos de resistencia a antimicrobianos en

bifidobacterias y bacterias del ácido láctico; las aplicaciones tecnológicas de EPS para mejorar las propiedades físico-químicas de alimentos fermentados. Todas nuestras actividades están dirigidas hacia el desarrollo de alimentos y/o suplementos alimenticios funcionales, basados principalmente en bacterias probióticas, para modular la microbiota intestinal y así contribuir a restaurar el equilibrio microbiano asociado a ciertas patologías y aliviar algunos trastornos intestinales. El grupo desarrolla estos objetivos desde una perspectiva multidisciplinar, contando con colaboraciones nacionales e internacionales de expertos en diferentes campos tales como facultativos médicos de diferentes especialidades, inmunólogos, nutricionistas, químicos y bioinformáticos, entre otros.

DISBIOSIS MICROBIANAS INTESTINALES

La microbiota intestinal ejerce una gran influencia en la salud y la enfermedad ya que una comunidad microbiana equilibrada es crucial para mantener la homeostasis metabólica e

inmunológica del individuo, mientras que una microbiota descompensada puede llevar a un estado patológico. La modificación en la composición y función de la microbiota intestinal, lo que se ha dado en llamar disbiosis, se ha relacionado en los últimos años con distintas afecciones, no solo a nivel gastrointestinal, aunque aún se desconoce si son causa o consecuencia de muchas de estas patologías. La investigación de nuestro grupo se ha centrado en estudiar la disbiosis microbiana intestinal asociada a ciertas enfermedades con el fin último de desarrollar aplicaciones probióticas específicas para paliar las perturbaciones del equilibrio microbiano intestinal y revertir este estado alterado. Entre nuestras líneas actuales también se encuentra desarrollar estrategias terapéuticas personalizadas de restauración microbiana tras alteraciones inducidas, como la radioterapia pélvica dirigida (BIO2014-55019-JIN). El grupo cuenta con amplia experiencia en ecología microbiana y análisis de microbiota humana mediante distintas aproximaciones (técnicas moleculares, -ómicas, cultivo de microorganismos complejos, etc.) y ha enfocado sus trabajos más recientes en conocer y describir las alteraciones microbianas intesti-

nales en distintos estados fisiopatológicos como trastornos inmunológicos (Hevia y cols., 2014, 2016; López y cols., 2016), cáncer (Allali y cols., 2015) o enfermedades inflamatorias intestinales. En los últimos tiempos, mediante proyectos recientes en estas temáticas hemos extendido los estudios a otras enfermedades como las hepato-biliares (AGL2013-44761-P) y las alergias a alimentos (ayuda a proyectos de investigación del Instituto Danone 2015). En uno de nuestros proyectos en curso, financiado por la Asociación Española Contra el Cáncer (PS-2016), se pretende estudiar y comparar las microbiotas intestinales en pacientes con Síndrome de Lynch. Éste consiste en una predisposición genética al cáncer colorrectal producida por la inactivación de los genes reparadores del ADN con penetrancia variable. Se supone que la microbiota intestinal en pacientes con este síndrome puede favorecer el desarrollo de neoplasias colorrectales.

INTERACCIÓN DE MICROORGANISMOS BENEFICIOSOS Y HOSPEDADOR

Durante los últimos años diversos estudios científicos han evidenciado que la interacción entre los microorganismos intestinales y las células epiteliales e inmunes no es aleatoria sino orquestada por la señalización de componentes microbianos precisos denominados “patrones moleculares asociados a microorganismos” (MAMPs en inglés). En nuestro grupo centramos la investigación en dos tipos de MAMPs: exopolisacáridos (EPS) y péptidos/proteínas extracelulares. Los EPS son polímeros de carbohidratos, generalmente de gran tamaño, que desempeñan funciones de protección para la bacteria productora pero, al mismo tiempo, son capaces de interactuar con el hospedador modulando la respuesta inmunológica y la microbiota intestinal, entre otros efectos beneficiosos (Hidalgo-Cantabrana y cols., 2014, 2016). Recientemente, hemos iniciado el estudio de la capacidad de EPS sintetizados por probióticos para contrarrestar el efecto de patógenos entéricos sobre el hospedador (AGL2015-64901-R) para lo que desarrollamos modelos biológicos con células intestinales humanas. Por otro lado, las proteínas extracelulares son aquellas que se secretan a través de la envoltura celular siendo liberadas al exterior celular quedándose asociadas a su pared. En nuestro grupo hemos descrito el mecanismo molecular de varias de estas proteínas (Ruiz y cols., 2016),

y hemos sido los primeros en describir una nueva familia de péptidos inmunomoduladores encriptados en proteínas extracelulares de lactobacilos (Sánchez y cols., 2012). Este péptido se caracteriza por ser liberado mediante la acción de las principales proteasas intestinales, interaccionando con receptores de células inmunes, principalmente células dendríticas. En el proyecto “Mecanismo de Acción del Microbioma Humano” (AGL2013-44039-R) estamos estudiando si la presencia de este tipo de péptidos es común en el metaproteoma intestinal, o si por el contrario es característico de ciertos grupos bacterianos. En nuestro servicio web MAHMI <http://www.mahmi.org> puede consultarse el potencial inmunomodulador de los péptidos generados a partir de la lista de proteínas únicas generadas en el proyecto Europeo MetaHIT <http://www.metahit.eu>. Actualmente, y en colaboración con el servicio de Inmunología del Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo), estamos ensayando el efecto de algunos de estos péptidos sobre la función inmunológica utilizando PBMCs y células dendríticas aisladas de monocitos, y sobre la proliferación de células T reguladoras en el marco de la enfermedad inflamatoria intestinal.

ALIMENTOS Y SUPLEMENTOS FUNCIONALES PROBIÓTICOS

En el grupo disponemos de una colección de bacterias aisladas de muestras humanas de individuos sanos que constituyen las poblaciones control utilizadas en estudios de disbiosis microbianas intestinales. Esta colección está parcialmente caracterizada y nos permite abordar nuestro objetivo final que es la aplicación de microorganismos probióticos para corregir las alteraciones de la microbiota intestinal de diversa etiología. Sin embargo, el crecimiento, obtención de biomasa, manipulación y conservación de estas bacterias puede suponer todo un reto tecnológico dado que son microorganismos con requerimientos nutricionales complejos y condiciones de cultivo restrictivas. En un proyecto recientemente concedido pretendemos abordar el cultivo de “probióticos de próxima generación” con potencial aplicación en la enfermedad inflamatoria intestinal, así como el desarrollo de metodologías para modificar de forma dirigida la disbiosis microbiana que se observa en esta enfermedad (AGL2016-78311-R). Por otro lado, hemos estudiado la adaptación microbiana, principalmente del género *Bifidobacterium*

spp., a diferentes retos tecnológicos y fisiológicos como acidez y presencia de oxígeno o sales biliares, aplicando diversas metodologías para la obtención de cepas mejor adaptadas a estos retos (Margolles y Sánchez, 2012; Sánchez et al., 2012). Además, para el desarrollo de alimentos funcionales hemos de tener en cuenta que la inclusión de microorganismos vivos en una matriz alimentaria puede alterar sus características físico-químicas y sensoriales, por lo que evaluamos cómo se modifican estas propiedades cuando se incluyen potenciales probióticos en alimentos, principalmente, lácteos.

BIBLIOGRAFÍA

- Allali I, Delgado S, Marron PI, Astudillo A, Yeh JJ, Ghazal H, Amzazi S, Keku T y Azcarate-Peril MA. (2015). Gut microbiome compositional and functional differences between tumor and non-tumor adjacent tissues from cohorts from the US and Spain. *Gut Microbes* 6(3):161-72.
- Hevia A, Milani C, López P, Cuervo A, Arboleya S, Duranti S, Turroni F, González S, Suárez A, Gueimonde M, Ventura M, Sánchez B, y Margolles A. (2014). Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *MBio* 5(5):e01548-14.
- Hevia A, Milani C, López P, Donado CD, Cuervo A, González S, Suárez A, Turroni F, Gueimonde M, Ventura M, Sánchez B, y Margolles A. (2016). Allergic patients with long-term asthma display low levels of *Bifidobacterium adolescentis*. *PLOS ONE* 11(2):e0147809.
- Hidalgo-Cantabrana C, Sánchez B, Milani Ch, Ventura M, Margolles A y Ruas-Madiedo P. (2014). Genomic overview and biological functions of exopolysaccharide biosynthesis in *Bifidobacterium* spp. *Appl Environ Microbiol* 80:9-18.
- Hidalgo-Cantabrana C, Algieri F, Rodríguez-Nogales A, Vezza T, Martínez-Gambor P, Margolles A, Ruas-Madiedo P, y Gálvez J. (2016) Effect of a rosy exopolysaccharide-producing *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* strain orally administered on DSS-induced colitis mice model. *Front Microbiol* 7: article 868.
- López P, Sánchez B, Margolles A, y Suárez A. (2016). Intestinal dysbiosis in systemic lupus erythematosus: cause or consequence? *Curr Opin Rheumatol* 28(5):515-22.
- Margolles A, y Sánchez, B. (2012). Selection of a *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* strain with a decreased ability to produce acetic acid. *Appl Environ Microbiol* 78: 3338-42.
- Ruiz L, Hidalgo C, Blanco-Míguez A, Lourenço A, Sánchez B, y Margolles A. (2016). Tackling probiotic and gut microbiota functionality through proteomics. *J Proteom.* 147:28-39.
- Sánchez B, Bernardo D, Al-Hassi HO, Mann ER, Urdaci MC, Knight SC y Margolles A. (2012). Microbiota/host crosstalk biomarkers: regulatory response of human intestinal dendritic cells exposed to *Lactobacillus* extracellular encrypted peptide. *PLOS ONE.* 7(5): e36262.
- Sánchez B, Ruiz L, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P, y Margolles A. (2012). Towards improving technological and functional properties of probiotics in foods. *Trends Food Sci Technol* 26: 56-63.