

De la taxonomía descriptiva a la aplicada: Microbiota humana, la comunidad microbiana más diversa, mejor conectada y con mayor impacto en la salud

MARGARITA AGUILERA, ANA LÓPEZ-MORENO, ALICIA RUIZ-RODRÍGUEZ, ALFONSO TORRES-SÁNCHEZ, PILAR ORTIZ, GRACIA LUQUE, JORGE MUÑOZ, ANNA KOSTKA Y MERCEDES MONTEOLIVA-SÁNCHEZ.

Departamento de Microbiología (Facultad de Farmacia) y Laboratorio de Microbiota Humana-Instituto de Nutrición Humana y Tecnología de Alimentos (INYTA-Centro de Investigaciones Biomédicas), Universidad de Granada.

✉ maguiler@ugr.es



Grupo BIO190 (2004) Dra. Cebrián; Dra. Jiménez-Pranteda; Dra. Fuentes; D^a Gloria; Dr. Durbán; Dra. González-Paredes; Dr. Ramos-Cormenzana; Dra. Monteoliva-Sánchez; Dr. Morillo y Dra. Aguilera.

Nuestro grupo de investigación se gestó de la mano, del conocimiento y de la amplia experiencia del Profesor **Alberto Ramos-Cormenzana**, quién junto a otros investigadores constituyó el *Grupo Especializado de Taxonomía Bacteriana* por encargo de la Sociedad Española de Microbiología en 1984.

En esta etapa el equipo de taxonomía de la Universidad de Granada trabajó de forma pionera y con suma dedicación en el estudio y descripción taxonómica clásica de nuevos microorganismos halófilos.

Posteriormente, con la Profesora **Mercedes Monteoliva-Sánchez** liderando el grupo BIO-190 "*Microorganismos Halófilos y Biorremediación Ambiental*", se introdujeron nuevas metodologías y herramientas quimiotaxonómicas para la determinación de nuevas arqueas y sus estructuras lipídicas diferenciales.

A partir de 1998, el grupo avanzó sólidamente con la introducción de nuevas técnicas moleculares (determinación y secuenciación del gen del 16S rRNA, hibridación DNA-DNA, etc) implementadas en

nuestro laboratorio a través de estancias y colaboraciones de la Dra. **Catherine Lizama** con el grupo del Profesor **Jorge Lalucat** y Dr. **Ramón Rossello-Mora**. La taxonomía molecular permitió ampliar el espectro de áreas de investigación que se beneficiarían de descripciones taxonómicas más exhaustivas, coincidiendo además con una etapa científica más multidisciplinar y aplicada.

En este contexto, nuestro grupo destacó por su trabajo en múltiples proyectos con la determinación de nuevas especies microbianas de interés y en diferentes

áreas de investigación: Microorganismos halófilos; microorganismos y biorremediación de los residuos del aceite de oliva; determinación de lípidos de nuevas arqueas para su uso en formulaciones liposómicas (arqueosomas); microbiota infantil y probióticos, entre otros. Con este último proyecto, las nuevas metodologías de estudio de comunidades microbianas como FISH y citometría de flujo, TGGE, DGGE fueron transferidas al grupo por la Dra. **Margarita Aguilera** en su etapa posdoctoral en 2003 y en colaboración con el grupo del INRAe liderado por el Dr. **Joel Doré**. En esta etapa, ya se empezaban a realizar los primeros estudios de microbiota con secuenciación masiva que permitiría la tipificación de múltiples taxones y composición de las comunidades microbianas, para posteriormente elucidar la expresión genética diferencial, sus funciones, y sus potenciales capacidades metabólicas. Destacamos el efervescente interés del momento por la microbiota intestinal humana como fuente de nuevos recursos taxonómicos microbianos y biotecnológicos, ya que en ella se han descrito más de 3.000 especies de microorganismos, siendo las bacterias de los filos *Bacillota* (antiguo Firmicutes -aprox 60%) y *Bacteroidota* (antiguo Bacteroidetes-aprox 25%) los mayoritarios. Y en menor proporción, microorganismos de los actuales filos *Pseudomonadota*, *Actinomycetota*, *Verrucomicrobiota*, *Fusobacteriota*, también arqueas, cianobacterias, levaduras, hongos, virus y otros microorganismos están presentes.

Este ha sido el caldo de cultivo para la progresión de nuestro grupo de investigación BIO-190, al que se han unido en los últimos seis años la Dra. **Ana López-Moreno**, Dra. **Alicia Ruiz-Rodríguez**, y doctorandos **Alfonso Torres-Sánchez**, **Pilar Ortiz**, **Gracia Luque**, **Jorge Muñoz** y **estudiantes de Grado**. Contamos además con preciados colaboradores de la UGR, Dr. **Antonio Suárez** entre muchos otros, y de entidades nacionales y programas internacionales (EUFORA-EFSA), como la Dra. **Anna Kostka**.

La actual línea de investigación integra los nuevos conocimientos metodológicos sobre taxonomía, secuenciación, ómicas, estadística, análisis de datos y bioinformática, que dan soporte a la trayectoria multidisciplinar con impacto en el ámbito de la



Grupo BIO190 (2024) en el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos-Centro de Investigación Biomedicas: Alfonso Torres; Gracia Luque; Pilar Ortiz; Virginia; Andrea; Dra. Margarita Aguilera; Dra. Alicia Ruiz; María; Dra. Ana López; Dra. Anna Kostka; Diego y Dr. Antonio Suárez.

salud y con la que el grupo ha conseguido una nutrida producción científica.

La temática central de estudio es la composición de la microbiota humana intestinal mediante métodos dependientes e independientes de cultivo en enfermedades metabólicas. Para posteriormente, verificar los resultados de la diversidad diferencial encontrada entre los grupos de estudio mediante validación en modelos *ex vivo* e *in vivo* y determinar así el rol fisiopatológico de los taxones relevantes encontrados de forma diferencial en estados de salud o enfermedad (obesidad y enfermedades inflamatorias-crónicas no transmisibles). Especial relevancia tienen nuestros resultados de caracterización de taxones microbianos en individuos con exposición a xenobióticos de la dieta derivados de compuestos plásticos, su variabilidad, resiliencia, organización y conectividad de los mismos en las comunidades microbianas y determinación de metabolitos relevantes.

El grupo ha demostrado que la exposición acumulativa a xenobióticos tiene efectos ambientales y para la salud humana, impacto que actualmente se evalúa bajo el enfoque *One-Health* (Ortiz *et al.*, 2022). La exposición a sustancias plastificantes

como el Bisfenol A (BPA) y la prevalencia de la obesidad infantil han aumentado paralelamente durante las últimas décadas. Por lo que se han realizado diversos estudios para demostrar si estos productos contaminantes son obesogénicos, y determinar además el papel de los taxones de microbiota intestinal como moduladores de los efectos clínicos. Hemos generado un catálogo de especies y cepas microbianas aisladas de muestras fecales de niños expuestas a BPA en la estación de anaerobiosis para revelar e identificar su potencial función como probióticos y su impacto en la dinámica general de la microbiota infantil y su relación con disbiosis específicas de la obesidad. El grupo de niños con normopeso exhibía una red de taxones más estructurada y conectada en comparación con los grupos con sobrepeso y obesidad, lo que podría representar una comunidad más resiliente a xenobióticos y con mayor capacidad de degradación enzimática (López-Moreno *et al.*, 2024).

Por otro lado, el grupo de investigación participa activamente en colaboración con la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) desde 2014, en proyectos donde la utilidad de la taxonomía microbiana ha sido fundamental para el avance de la



Grupo BIO190 (2024) en Facultad de Farmacia junto a la escultura del Investigador:
Dra. Ana López-Moreno; Dra. Aguilera; D. Alfonso Torres-Sánchez y Dra. Mercedes Monteoliva-Sánchez.

evaluación de riesgos alimentarios (EUFO-RA, Biopesticidas, Novel Foods) (Ampatzoglou *et al.*, 2022). Los principios básicos de taxonomía microbiana son relevantes en la producción o elaboración de productos alimentarios de base microbiana. Y especialmente en los aspectos relacionados con la evaluación de la calidad y seguridad de acuerdo a la legislación vigente específica de cada producto. Uno de los objetivos fundamentales es identificar con la mayor precisión los microorganismos (Whole Genome Sequence) y explorar o anticipar si poseen la capacidad de generar potenciales toxinas, factores de virulencia, genes de resistencia a antibióticos y/o subproductos con posibles riesgos para salud y el medio ambiente. En función de la especie microbiana, se pueden también controlar las condiciones de fermentación que evitan la aparición de sustancias de riesgo en el producto final.

Además, la biotecnología moderna ha permitido la manipulación y mejora continua de determinadas especies microbianas para aumentar el rendimiento y la calidad de los productos finales ("nuevos alimentos", probióticos, prebióticos, postbióticos, enzimas, vitaminas, oligosa-

cáridos, etc). Por todo ello, se hace absolutamente necesario la implementación de los métodos avanzados, actualizados y validados para la determinación taxonómica, el conocimiento de las reclasificaciones, la transferencia y correcciones de la nomenclatura (Oren & Garrity, 2021).

Igualmente, es de especial interés para nuestro grupo la búsqueda de nueva generación de probióticos (NGP), más allá de los clásicos lactobacilos y bifidobacterias. Los NGP requieren una exhaustiva determinación taxonómica y funcional para demostrar sus capacidades en la mitigación de desórdenes nutricionales, inmunitarios y metabólicos (Torres-Sánchez *et al.*, 2022; López-Moreno *et al.*, 2024).

Bibliografía

Ampatzoglou A, Gruszecka-Kosowska A, Torres-Sánchez A, López-Moreno A, Cerk K, Ortiz P, Monteoliva-Sánchez M, Aguilera M. Incorporating the Gut Microbiome in the Risk Assessment of Xenobiotics and Identifying Beneficial Components for One Health. *Front Microbiol.* 2022 4;13:872583.

Lopez-Moreno A, Cerk K, Rodrigo L, Suarez A, Aguilera M, Ruiz-Rodriguez A (2024). Bisphenol A exposure affects specific gut taxa and drives microbiota dynamics in childhood obesity. *mSystems.* 19;9(3):e0095723.

Lopez-Moreno A, Carbonne C, Kropp C, Rios-Covian D, Pepke F, Langella P, Aguilera M, Martin R (2024). Characterisation of potential anti-inflammatory next-generation probiotics resistant to Bisphenol A. *Beneficial Microbes.*

Oren A, Garrity GM (2021). Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes. *Int J Syst Evol Microbiol.* 71(10).

Ortiz P, Torres-Sánchez A, López-Moreno A, Cerk K, Ruiz-Moreno Á, Monteoliva-Sánchez M, Ampatzoglou A, Aguilera M, Gruszecka-Kosowska A (2022). Impact of Cumulative Environmental and Dietary Xenobiotics on Human Microbiota: Risk Assessment for One Health. *J Xenobiot.* 17;12(1):56-63.

Torres-Sánchez A, Ruiz-Rodríguez A, Ortiz P, Moreno MA, Ampatzoglou A, Gruszecka-Kosowska A, Monteoliva-Sánchez M, Aguilera M (2022). Exploring Next Generation Probiotics for Metabolic and Microbiota Dysbiosis Linked to Xenobiotic Exposure: Holistic Approach. *Int J Mol Sci.* 26;23(21):12917.