

## ALIMENTS, MICROBIOTA I SALUT FOODS, MICROBIOTA AND HEALTH

BONAVENTURA CLOTET  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol i IrsiCaixa Institut de Recerca de la Sida

FRANCISCO GUARNER  
Vall d'Hebron Institut de Recerca

### RESUM

Els microbis han viscut amb els animals amfitrions i dins d'aquests des que la vida multicel·lular va evolucionar fa uns mil milions d'anys. Els amfitrions proporcionen hàbitat i nutrició a les comunitats microbianes i, a canvi, obtenen molts beneficis dels seus convidats. Els colonitzadors microbians de l'intestí contribueixen al benestar dels amfitrions amb funcions metabòliques (recuperació d'energia i nutrients), protectores (efecte barrera contra invasors) i tròfiques (regulació immunitària, desenvolupament neuroendocrí). La fracció no absorbible del menjar és un element fonamental en la simbiosi. Els ingredients no absorbibles són substrats per a l'activitat metabòlica de la microbiota colònica i constitueixen un factor principal per modular-ne les funcions. És clar que la lactància materna condiona i modula l'establiment de la microbiota intestinal en els nadons. Els hàbits dietètics a llarg termini tenen un paper determinant en la composició i les funcions de la microbiota intestinal de l'adult. La pèrdua de la diversitat d'espècies i de riquesa gènica al microbioma intestinal és una troballa característica en persones afectades per malalties cròniques no transmissibles d'incidència creixent en la societat moderna, incloent-hi els trastorns metabòlics, inflamatoris i neoplàsics. L'ús excessiu d'antibiòtics i les dietes de tipus occidental, pobres en cereals integrals i verdures, poden estar a l'origen de la disbiosi. Desenvolupar i mantenir la diversitat de la microbiota intestinal mitjançant la dieta, els probiòtics i els prebiòtics, és un nou objectiu clínic per a la promoció de la salut i la prevenció de malalties.

### ABSTRACT

Microbes have lived on and in animal hosts since multi-cellular life evolved about a billion years ago. Hosts provide a habitat and nutrition to microbial communities and in exchange they get many benefits from their guests. The microbial colonizers in the intestine contribute with metabolic (energy and nutrient recovery), protection (barrier effect) and trophic functions (immune regulation, neuro-endocrine development). The non-absorbable fraction of food is a fundamental element in symbiosis. Non-absorbable ingredients are substrates for the metabolic activity of the colonic microbiota and are a major factor in modifying their functions. It is clear that breastfeeding conditions and modulates the establishment of the intestinal microbiota in infants. Long-term dietary habits play a determining role in the composition and functions of the adult's intestinal microbiota. The loss of species diversity and gene richness in intestinal microbial communities is a characteristic of people affected by non-transmissible chronic diseases of increasing incidence in modern society, including metabolic, inflammatory and neoplastic disorders. The excessive use of antibiotics as well as Western-style diets, poor in unprocessed grains and vegetables, may lie at the origin of dysbiosis. Developing and maintaining the diversity of intestinal microbiota with diet, probiotics and prebiotics is a novel clinical objective for the promotion of health and disease prevention.

### MICROBIOMA I MICROBIOTA

L'alimentació i els aliments que mengem són molt importants per a la nostra salut, i ho han estat també per a la nostra evolució com a espècie. Si mirem enre, respecte a l'evolució dels homínids, l'alimentació ha determinat els canvis del nostre cervell. D'acord amb els experts, tenim el cervell que tenim gràcies a haver introduït el foc i haver après a cuinar els aliments. Podríem dir que és necessari tenir intel·ligència per cuinar, i el fet de cuinar ha exercit un paper determinant en l'evolució del nostre cervell. De totes

maneres, Ferran Adrià (*Paleolithic and Neolithic*, *Bullipèdia*) qüestiona aquest fet, que l'evolució del cervell estigui únicament lligada a la introducció del foc. Adrià diu que s'han descrit diferents formes de manipular els aliments anteriors al foc que permetien una ingesta millor de carn i, per tant, de proteïnes, i que això ja determinaria l'inici de l'evolució del cervell. El foc no és necessari per cuinar. Es pot marinar (els aliments es couen per l'acció d'un àcid), assecat al sol (això en transforma la composició) o fermentar (els aliments s'alteren per l'acció dels llevats i d'altres microorganismes), i, fins i tot, trossejar o picar la carn

l'altera d'una manera que en pot afavorir una ingesta millor.

Segui quin sigui l'inici de la cuina, és clar que la millora en l'alimentació va anar associada també a una millor aportació de nutrients per al nostre microbioma i, consegüentment, a una millora de la nostra salut.

Però, què és, tot això del microbioma i de la microbiota?

Normalment, els científics parlen de *microbioma* humà quan es refereixen al conjunt de gens presents a totes les cèl·lules microbianes que es troben a l'ésser humà. Sovint es confon amb *microbiota*, paraula emprada per definir els milions de microorganismes que habiten al cos humà.

Imagineu, per un moment, que, en ple segle XXI, descobrim per primer cop que tenim un fetge. Imagineu que tota la medicina que s'ha fet fins ara ha obviat aquest fet. Que les malalties metabòliques (la diabetis, la dislipèmia, l'obesitat) o les malalties cardiovasculars s'han estudiat sense tenir en compte aquest òrgan. Que els tractaments que tenim i les dietes que seguim no n'han considerat l'enorme capacitat metabòlica. Quelcom de semblant ha passat amb el recent «redescobriments» de la microbiota.

La importància del que mengem i de com ho processem en la nostra salut és ben coneguda des de l'antiguitat. Gairebé dos mil anys abans que Van Leeuwenhoek descobrís els bacteris en una gota del llac de Delft el 1673, Hipòcrates ja va afirmar que «una mala digestió és l'arrel de tot mal». El metge xinès Ge Hong, que va viure a la Xina de la dinastia Dong-jin, al segle IV, va ser el primer a deixar enregistrat l'efecte «miraculós» de la «sopa groga», és a dir, el trasplantament de femtes de persones sanes a d'altres amb disenteria, «tornant a la vida persones properes a la mort». El descobriment de bacteris intestinals que vivien en simbiosi amb nosaltres va permetre entendre'n la importància cabdal en la digestió i la producció de nutrients i, posteriorment, en el desenvolupament del sistema immunitari. La dificultat per classificar els bacteris dins dels antics regnes animal, vegetal i mineral de Linné va fer que inicialment es consideressin «vegetals» i es desenvolupés el terme *flora*, que ha perdurat en el nostre imaginari fins avui dia.

La microbiota és el conjunt de microorganismes (bacteris, fongs, virus i, possiblement, protozous en algunes àrees del planeta) que habiten el nostre organisme: pell, mucoses i, possiblement, alguns compartiments fins ara considerats estèrils, com la placenta o el pulmó. La microbiota exerceix una relació de mutualisme amb nosaltres. Per aquest motiu, no s'entenen com a microbiota els microbis que ens causen malalties, o *patògens*, ni tampoc els gèrmens paràsits o que competeixen pels nostres recursos tròfics.

La distinció entre la microbiota normal i els agents patògens és ben clara en casos com el *Plasmodium*

spp., agent causant de la malària; el virus de la immunodeficiència humana (VIH), i el *Mycobacterium tuberculosis*. Alguns gèrmens, com *Escherichia coli*, però, poden conviure en estat d'equilibri amb nosaltres i tornar-se patògens en determinades situacions. A més, els bacteris tenen una gran facilitat per transmetre's informació genètica mitjançant l'intercanvi directe de fragments del seu àcid desoxiribonucleic (DNA), gairebé com si s'intercanviessin cromos. També, tot i que el microbioma de cada hoste és diferent, diversos bacteris que trobem als homes poden també viure en altres espècies (aus, porcs, rosegadors), inclús en diferents medis no vius, com els sòls o les aigües. D'aquí ve la gran facilitat amb què gens de patogenicitat bacteriana o resistents als antibiòtics es poden transmetre entre diferents hostes. Per això, podem adquirir resistència a antibiòtics que mai hem pres si mengem determinats productes.

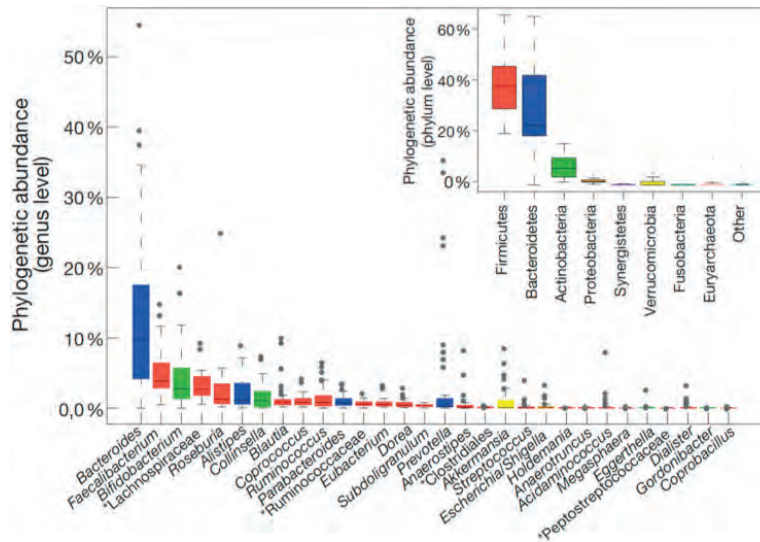
L'explosió del microbioma en la darrera dècada es deu a què, finalment, gràcies als avenços tecnològics en la seqüenciació i en la bioinformàtica, la seqüenciació massiva dels milers de bacteris que ens habiten ens permet saber quins són, quants són a cada moment i què estan fent (figura 1). En els propers anys veurem l'aparició d'eines de diagnòstic, classificació i estratificació del risc de diferents malalties basades en el microbioma intestinal, així com noves intervencions per modificar aquest microbioma o les seves funcions.

## FUNCIONS PRIMÀRIES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Tots els éssers vius vivim en simbiosi amb milions de microorganismes que, de forma natural, exerceixen funcions essencials per a la nostra salut. Si bé qualsevol part del cos en contacte amb l'exterior està ocupada per bacteris, és als budells i sobretot al còlon on la massa bacteriana és superior. La microbiota forma part del nostre cos des que naixem. És molt important el paper dels microbis que colonitzen els nostres budells (microbioma), ja que seran els encarregats d'estimular el creixement i la funció del sistema immunitari associat a aquests òrgans (teixit limfoide associat a l'intestí, GALT). Una gran part del nostre sistema immunitari està localitzat als intestins (plaques de Peyer, mucosa intestinal; figura 2). El microbioma ( $10^{14}$  microorganismes) té diverses funcions fisiològiques sobre el sistema immunitari:

- Desenvolupament del sistema immunitari de la mucosa.
- Maduració del GALT.
- Manteniment de l'homeòstasi intestinal.
- Regeneració de l'epiteli intestinal.

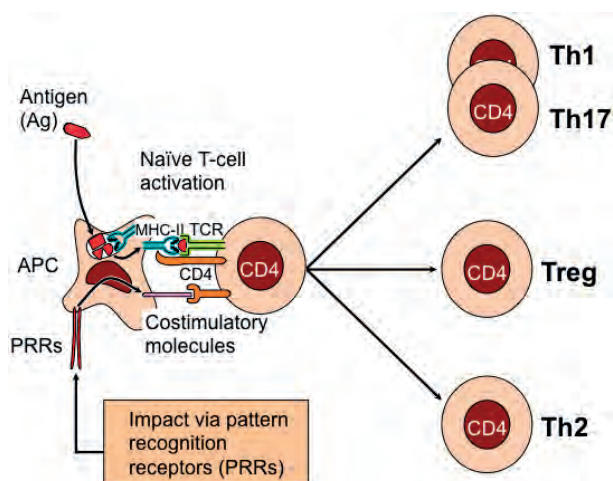
També produeix metabòlits essencials i pot tenir interaccions patològiques amb l'hoste.



**FIGURA 1.** Gèneres comuns de la microbiota intestinal humana. Presència respecte al total dels trenta gèneres més abundants de la microbiota intestinal humana, determinada per la seqüenciació metagenòmica de mostres fecals humanes. Els gèneres s'han acolorit segons el respectiu filum (vegeu la inserció per a la clau de color). La inserció mostra la presència dels filums.

FONT: Figura 1b d'Arumugam *et al.* (2011).

Els microorganismes que constitueixen la nostra «flora bacteriana» entrenen el sistema immunitari ensenyant-li a diferenciar els components propis dels aliens. Això és fonamental per poder reaccionar enfront de patògens però no, en canvi, enfront de l'embaràs, i permet que hi hagi una tolerància immunològica al fetus.



**FIGURA 2.** Inducció d'immunitat adaptativa a l'intestí. Els fol·licles limfoides especialitzats de la mucosa intestinal són els principals llocs d'inducció i regulació de les respostes immunitàries. Els microbis que transiten per la llum del budell estimulen l'expansió clonal dels limfòcits, que poden diferenciar-se en cèl·lules Th1, Th2, Th17 o Treg, amb diferents capacitats efectores o reguladores. El reconeixement innat dels patrons moleculars associats als microbis mitjançant les cèl·lules presentadores d'antígens (APC) té un paper decisiu per a la inducció de vies efectores o reguladores.

FONT: Elaboració pròpia.

En els darrers anys s'ha descobert que en moltes malalties que afecten una gran part de la població, com les al·lèrgies, les intoleràncies alimentàries, l'asma infantil, la malaltia inflamatòria intestinal, la síndrome del còlon irritable, alguns tipus de càncer (com el de còlon), la inflamació crònica present en els malalts infectats pel VIH i l'envelliment precoç i la síndrome de fragilitat de l'ancià, hi ha una pèrdua de l'equilibri entre la microbiota i el sistema immunitari.

A més a més, la microbiota intestinal té una gran capacitat metabòlica, superior fins i tot a la del fetge. En ocasions, el metabolisme associat a certs tipus de bacteris fa que la fosfatidilcolina i l'L-carnitina, que es troben a la carn vermella, els ous i el formatge, siguin metabolitzades per la microbiota per produir òxids de trimetilamina (TMAO), que afavoreixen el desenvolupament de les plaques d'ateroma i incrementen el risc de patir malalties cardiovasculars greus com l'infart agut de miocardi o l'ictus cerebral.

S'ha observat que les oscil·lacions circadianes homeostàtiques en els nivells sèrics d'aminoàcids i poliamines són sensibles a la disbiosi i al contingut en poliamines de la dieta. La manca de fibra a la dieta promou la proliferació de bacteris que degraden el moc, fet que comporta l'erosió de la mucosa colònica, l'associació dels bacteris de la llum intestinal amb l'epiteli intestinal i una sensibilitat augmentada al *Citrobacter* (Desai *et al.*, 2016). En canvi, els àcids grassos de cadena curta que deriven de la fermentació anaeròbica de polisacàrids no digeribles, com la fibra de la dieta, que ocorre a causa de l'acció de *Clostridia* spp., contraresten la inflamació i mantenen l'homeòstasi intestinal (Corrêa-Oliveira *et al.*, 2016; taula 1).

**TAULA 1.** *Disbiosi en malalties cròniques no transmissibles*

**Característiques comunes de la disbiosi**

- Poca presència de bacteris productors d'àcids grassos de cadena curta, incloent-hi els productors de butirats com *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Lachnospiraceae*, *Eubacterium* o *Subdoligranulum*.
- Contaminació de la capa de mucus per degradadors anormals de mucina que desplacen *Akkermansia*.
- Reducció de la producció d'hidrogen i metà, combinada amb un potencial creixent de formació de sulfur d'hidrogen. El sulfur d'hidrogen és tòxic per a l'epiteli.
- Augment de l'abundància de bacteris amb endotoxines LPS (*Proteobacteria*), que poden induir la inflamació.
- Increment de bacteris amb capacitat per gestionar l'estrès oxidatiu, és a dir, microbis que poden proliferar adherits a l'epiteli.
- Pèrdua de diversitat i de riquesa genètica.

FONT: Le Chatelier *et al.* (2013).

**L'EIX MICROBIOTA-CERVELL**

Cada dia tenim la sensació de gana que ens fa menjar, i aleshores ingerim els aliments. Si no ho fem, ens tornem irritables, i, en canvi, si ho fem, tenim sensació de plaer; per tant, tal com diu la Societat Espanyola de Patologia Digestiva (SEPD), «La normalitat digestiva afavoreix l'equilibri emocional».

Nosaltres ens pensem que som responsables de les decisions que prenem, des de què mengem fins a on anem de vacances. La veritat és que moltes de les nostres decisions estan guiades de manera subconscient per senyals dels quals no ens adonem. Els bacteris dels budells representen com un segon cervell i es comuniquen amb el cervell al cap a través del nervi vague. El nervi vague és com una línia de telèfon en dues direccions: dels budells al cervell i a l'inrevés. Els budells parlen al cervell, i aquest als budells. Els microbis produeixen dopamina, que ens fa sentir plaer: probablement la produeixen quan mengem el que ells necessiten, i, per tant, ens condicionen. Ens recompensen quan mengem pastís fent-nos sentir bé. Això és perquè el pastís és necessari per a certs bacteris, i aleshores produint dopamina ens trobem millor i seguim menjant pastís. Els microbis també produeixen substàncies químiques que controlen el nostre humor, com la serotonina i l'àcid  $\gamma$ -aminobutíric (GABA), i d'altres que s'assemblen a la leptina, la grelina i el pèptid YY, que són les hormones de la gana.

Els microbis tenen la capacitat de manipular el comportament i l'humor a través d'alterar els senyals nerviosos al nervi vague, canviar els receptors del gust, produir toxines que ens fan sentir malament i alliberar productes químics que ens fan sentir bé. El nostre comportament amb el menjar, és manipulat per la microbiota intestinal? La resposta és que sí. Els microbis no tan sols influeixen quant mengem, sinó també que mengem (Alcock, Maley i Aktipis, 2014; Bravo *et al.*, 2011). S'ha vist que en persones que fan la mateixa dieta hi ha una significativa diferència en la microbiota intestinal entre els qui els agrada la xocolata i els qui no (Rezzi *et al.*, 2007).

**NOUS PARADIGMES EN MEDICINA CLÍNICA**

En el B-Debat *Human microbiome 2017. From microbes to medicines*, celebrat al CosmoCaixa de Barcelona, es varen presentar treballs que mostren exemples concrets de com la microbiota s'està convertint en una part essencial de la medicina moderna.

Nichole Klatt, de la Universitat de Washington, va presentar les dades d'un estudi publicat a *Science* que demostra que la disbiosi vaginal —és a dir, el canvi d'una flora vaginal fisiològica amb una predominança de *Lactobacillus* spp. a una flora amb abundància d'altres espècies com *Gardnerella* spp. o *Prevotella* spp.— contribueix a desprotegir les dones que prenen un microbicida vaginal amb un fàrmac anomenat tenofovir enfront de la infecció per VIH-1, el virus causant de la sida. Això passa perquè la *Gardnerella* absorbeix el tenofovir i no deixa el fàrmac lliure al medi per bloquejar l'entrada del VIH-1. Aquest estudi és la primera evidència de com la microbiota pot influir en la transmissió del VIH-1. A més, inicia una àrea de recerca que serà de molta importància en els propers anys, i que té a veure amb el paper que tenen els nostres microbis a l'hora de metabolitzar els fàrmacs.

Els treballs recents del doctor José-Manuel Fernández-Real, de la Universitat de Girona, també presentats al B-Debate, mostren com part dels efectes de la metformina, el fàrmac més utilitzat per tractar la diabetis de l'adult, tenen lloc mitjançant modificacions de la microbiota intestinal, que afavoreixen la presència dels bacteris més capaços de metabolitzar els sucres de la dieta.

El nostre grup a IrsiCaixa va presentar dades que mostren que el microbioma intestinal es modifica a les persones infectades pel VIH-1 per tal d'adaptar-se a l'estrès oxidatiu que, en aquest cas, genera la infecció pel virus. Aquesta adaptació fa que augmentin els bacteris que són més capaços de tolerar la presència de radicals lliures de l'oxigen i el nitrogen. Aquests bacteris tenen genomes que codifiquen enzims destoxicadors com la catalasa o el superòxid dismutasa, entre d'altres. L'adaptació a l'estrès oxidatiu és molt més evident

en persones que han patit un deteriorament important del sistema immunitari. A més, també afavoreix increments en determinats factors de virulència bacteriana i suposa canvis en el perfil de resistències als antibiòtics. Un fet interessant de les nostres observacions és que els patrons de canvi que s'observen a la infecció per VIH s'assemblen als d'altres malalties en què hi ha inflamació de l'intestí.

Laurence Zitvogel, de l'Institut Nacional de Sanitat i Recerca Mèdica (INSERM) francès, va presentar dades que mostren com determinats bacteris de la microbiota intestinal són capaços d'estimular la resposta als nous fàrmacs immunomoduladors que s'usen per tractar determinats tipus de càncer. Igualment, va apuntar que el tractament antibiòtic podria afectar la resposta a alguns dels nous immunomoduladors del càncer i també la supervivència dels pacients. Recentment, aquestes observacions s'han publicat a la prestigiosa revista *Science* (Gopalakrishnan *et al.*, 2018; Routy *et al.*, 2018).

### SIMBIOSI I MUTUALISME AL TRACTE GASTROINTESTINAL HUMÀ

Hi ha evidències fòssils que diverses estirps procariotes (arqueus i bacteris) han poblat la Terra des de fa més de tres mil milions d'anys: van aparèixer mil milions d'anys després que es formés el Sistema Solar. La cèl·lula eucariota i els animals apareixen al registre fòssil molt més tard que els bacteris, durant el període Cambrià, fa uns sis-cents milions d'anys. No és sorprenent, per tant, que els animals hagin evolucionat en associació permanent amb comunitats microbianes transmeses per herència materna al naixement o adquirides de l'ambient. Les associacions permanents que es desenvolupen durant llargs períodes de temps solen ser beneficioses per a tots els socis, l'amfitrió o hoste i els seus convidats microbians, i s'agrupen sota el concepte de *simbiosi*.

És molt cridaner el fet que en els animals mamífers els gens que codifiquen enzims per a la biosíntesi d'aminoàcids essencials o vitamines s'hagin perdut durant l'evolució. L'explicació d'aquesta pèrdua ancestral de gens suggereix que les seves funcions han estat cobertes d'una altra manera: els simbiotes microbians que habiten l'intestí dels mamífers proporcionen aquests compostos orgànics (aminoàcids i vitamines essencials) per transformació dels substrats que l'animal ingereix. Un exemple molt clar d'això és el cas dels remugants, que mengen plantes gramínies de baix contingut proteic, però cobreixen molt bé els seus requeriments d'aminoàcids gràcies a l'activitat de les comunitats microbianes del rumen.

El tracte gastrointestinal dels animals és l'hàbitat natural d'una gran col·lectivitat de comunitats micro-

bianes. S'han adquirit prou coneixements per poder afirmar que les funcions del tub digestiu, la nutrició i la defensa, depenen no només de les estructures pròpies (barrera mucosa, glàndules secretores, sistema immunitari de les mucoses), sinó també de la presència i l'activitat de les comunitats microbianes que colonitzen l'intestí. La microbiota intestinal és un òrgan més, perfectament integrat en la fisiologia de l'individu.

La dieta apareix com a element clau per a la relació simbiòtica entre els microbis de l'intestí i l'animal hoste. L'amfitrió proporciona hàbitat i nutrició a les comunitats del tracte intestinal, i aquestes contribueixen a la salut de l'amfitrió. Però, a més, com que els aliments subministren substrats diversos i variables per al metabolisme microbià, la dieta pot influir en l'estructura i la composició de les comunitats microbianes i modular-les.

### PRIMERA COLONITZACIÓ I LACTÀNCIA

La colonització de l'intestí comença al naixement, i el patró inicial de la colonització es veu influït pel tipus de naixement. Els nadons nascuts per via vaginal són colonitzats inicialment per espècies bacterianes que es troben a la vagina de la mare. Això sembla molt convenient, ja que la mare, a través de la lactància, també proporciona al bebè anticossos de defensa contra aquests mateixos bacteris. En canvi, els nens nascuts per cesària són colonitzats inicialment per bacteris del tipus dels que es troben a la microbiota de la pell, que no es corresponen necessàriament amb els bacteris de la pell de la seva pròpia mare. Hi pot haver un desacoblament entre els colonitzadors i les defenses de l'hoste per al control de la colonització, i s'ha observat una incidència més alta de la desregulació immunitària (atòpies, etc.) en els nens nascuts per cesària (Domínguez-Bello *et al.*, 2011).

Després de la inoculació primària, els nens estan exposats als microbis del medi ambient, a través del contacte físic amb altres individus, els aliments, etc., i la diversitat n'augmenta ràpidament.

La lactància materna és el gran paradigma que demostra l'impacte de la dieta en la promoció i la formació de les comunitats microbianes a l'intestí. La llet materna humana és probablement el vehicle principal de transmissió de microorganismes beneficiosos de la mare al nadó: per tant, la primera i més important font de probiòtics per al nou-nat. A més, s'ha identificat un grup variat d'oligosacàrids no digeribles que constitueixen la tercera fracció en quantitat entre els components de la llet humana. Es tracta de glicans no digeribles ni absorbibles a l'intestí prim, que transiten intactes pel tracte intestinal fins al còlon, on nodreixen grups específics de bacteris, i promouen principalment el creixement selectiu dels membres del gènere *Bifidobacterium*.

Nombrosos estudis han demostrat un augment de la proporció de bifidobacteris als nadons alimentats amb llet materna en comparació amb els nadons alimentats amb fórmula (Stewart *et al.*, 2018). Els bifidobacteris degraden els glicans produint àcid làctic, que constitueix una font d'energia recuperable per l'amfitrió. A més, els bifidobacteris no són patògens i generen un medi discretament àcid que inhibeix la proliferació de patògens.

### IMPACTE DE LA DIETA EN LA COMPOSICIÓ DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

El que mengem influeix molt en l'estructura i la composició de les comunitats microbianes de l'intestí. La primera prova d'això es va obtenir mitjançant la comparació de mostres de microbiota fecal de diferents espècies de mamífers. Es va observar que hi ha similitud en la composició de la microbiota en relació amb la dieta habitual. Les mostres dels mamífers herbívors, omnívors o carnívors mantenen semblança quant a la composició dins del seu propi grup, tot i pertànyer a diferents espècies. Però la microbiota dels herbívors es diferencia clarament de la dels omnívors o carnívors exclusius, i aquests dos grups, al seu torn, es diferencien entre si. Per tant, la dieta habitual sembla ser el principal determinant de la composició microbiana intestinal quan es comparen mostres de diferents espècies. Així, la microbiota fecal humana és similar a la d'espècies de primats omnívors. La varietat d'aliments de la dieta omnívora i l'estil de vida lliure de la nostra espècie són probablement els principals factors que afecten la composició de la microbiota intestinal humana.

S'ha investigat l'efecte de la dieta en humans mitjançant estudis d'intervenció a curt termini. S'hi han observat canvis ràpids i estadísticament significatius en la composició de la microbiota intestinal associats a variacions dràstiques en la quantitat de fibra dietètica (David *et al.*, 2014). No obstant això, la magnitud dels efectes és relativament modesta en comparació amb la variabilitat interindividual en la taxonomia microbiana, i els canvis no són iguals entre els diversos individus, és a dir, que cadascun canvia, però de manera diferent. L'increment de proteïna i greix animal, juntament amb l'absència de fibra dietètica, augmenta l'abundància de microorganismes tolerants a les sals biliars (*Alistipes*, *Bilophila* i *Bacteroides*) i disminueix els nivells de *Firmicutes*, que metabolitzen els polisacàrids complexos dels vegetals (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* i *Ruminococcus bromii*). Per contra, el consum abundant de fibra dietètica, fruites, verdures i altres vegetals s'associa amb increments importants i significatius en les espècies fermentatives esmentades anteriorment. En estudis controlats, s'ha vist que el con-

sum de midó resistent o d'altres polisacàrids no digeribles incrementa l'abundància d'espècies fermentatives com *Ruminococcus bromii* i *Eubacterium rectale*.

Les diferències dietètiques entre diferents poblacions humanes podrien explicar la variabilitat en la taxonomia de l'ecosistema microbià intestinal en les diferents poblacions. La microbiota dels nens africans (Burkina Faso) té més presència d'espècies del gènere *Prevotella*, menys presència d'espècies de *Bacteroides*, més diversitat microbiana i més producció d'àcids grassos de cadena curta en comparació amb la microbiota dels nens europeus (Itàlia). És raonable especular que la dieta agrària de Burkina Faso (rica en carbohidrats complexos, fibra i proteïna no animal) en comparació amb la dieta occidental (rica en proteïnes i greixos animals, sucres i midons, i pobra en fibra) té un paper determinant en les diferències observades.

La relació inversa entre *Prevotella* i *Bacteroides* s'ha reproduït en estudis que comparen la microbiota intestinal dels residents a les societats agràries amb la dels residents a les societats industrialitzades (Wu *et al.*, 2011). El consorci MetaHIT va proposar que les persones es poden classificar, quant als gèneres dominants en la microbiota intestinal, en tres enterotipus, segons si hi predomina *Prevotella*, *Bacteroides* o un tercer grup amb més proporció de *Ruminococcus* o *Bifidobacterium*. Aquests tres enterotipus serien models ecològics que posen en relleu l'organització jeràrquica i l'estructura funcional de les comunitats microbianes a l'hàbitat intestinal, i sembla que reflecteixen estats relativament permanents al llarg de la vida adulta (Arumugam *et al.*, 2011). És interessant que la proporció més elevada de *Prevotella* a la microbiota intestinal de l'humà adult sigui un marcador de règims dietètics propis d'àrees rurals i de cultura agrària, mentre que una proporció més elevada de *Bacteroides* s'associa amb la residència a regions industrialitzades i els hàbits dietètics propis de la vida urbana.

Una sèrie de publicacions han associat la diversitat microbiana a l'intestí humà amb les dietes riques en fruites, verdures i fibra i amb l'estat de salut (Claesson *et al.*, 2012). Es considera que la diversitat microbiana d'un ecosistema és una característica beneficiosa per a l'estabilitat d'aquest ecosistema. En els estudis de la microbiota intestinal humana, la diversitat s'ha estimat taxonòmicament, amb la varietat d'espècies diferents a l'ecosistema, o bé amb la riquesa genètica de l'ecosistema (la quantitat total de gens microbianos no redundants presents a l'ecosistema).

En persones d'edat avançada, les diferències en la taxonomia de la microbiota intestinal es van associar amb la residència en diferents entorns. Es van observar diferències extremes entre les persones grans residents a la comunitat i les que vivien de manera permanent en residències de la tercera edat. Per explicar les diferències, es van analitzar amb detall les dietes habituals

als diferents entorns, i es va detectar que els que vivien independentment a la comunitat solien consumir dietes altes en fibra i baixes en greixos. A més, les dietes altes en fruites, verdures i fibra es van relacionar amb una sèrie de paràmetres biològics a la sang perifèrica que suggerien una menor susceptibilitat a les malalties cròniques de tipus inflamatori. Per tant, els hàbits dietètics s'associen amb determinats patrons de la composició de la microbiota i amb paràmetres de salut (Claesson *et al.*, 2012).

Altres estudis han identificat una vinculació entre la pobresa de gens microbians a l'ecosistema intestinal i la fragilitat de l'estat de salut, amb una tendència més marcada al sobrepès, la resistència a la insulina i la dislipèmia en les persones amb baixa riquesa genètica.

### DIETA I METABOLÒMICA MICROBIANA

La dieta pot alterar el metabolisme funcional del microbioma intestinal. Molts ingredients dels aliments no són absorbits per l'hoste, sinó que són substrats per a l'activitat metabòlica de la microbiota intestinal, que després pot produir altres molècules útils per a l'hoste. Per exemple, els hidrats de carboni no digeribles en la dieta són fermentats per la microbiota intestinal per produir àcids grassos de cadena curta, amb diverses funcions beneficioses per a l'amfitrió. Aquest és un camp poc conegut, però de gran interès científic, i que obre un nou escenari imprescindible per comprendre la importància de la nutrició en la prevenció de les malalties cròniques no transmissibles. Molts polifenols i altres molècules amb funció antioxidant i d'alt interès biològic per a l'hoste (resveratrol, licopè, lignans, equols) s'absorbeixen en una mesura diferent després del seu processament per les comunitats microbianes de l'intestí.

Un exemple negatiu identificat en anys recents assenyalava que la microbiota intestinal també pot contribuir al desenvolupament d'ateroesclerosi mitjançant la producció de metabòlits de la fosfatidilcolina o la carnitina que s'associen amb el risc de malaltia cardiovascular. Els aliments rics en fosfatidilcolina, com el rovell d'ou, o en carnitina, com les carns vermelles, són una important font de colina. El catabolisme de la colina per alguns membres no identificats de la microbiota intestinal genera un metabòlit anomenat *trimetilamina*, que pot ser absorbit pel fetge i metabolitzat com a òxid de trimetilamina (Wilson Tang *et al.*, 2013). Aquesta petita molècula està fortament associada amb un risc més elevat de malaltia coronària o d'accidents cerebrovasculars secundaris a l'ateroesclerosi en éssers humans.

Tot i que s'ha demostrat que la genètica humana i la dieta tenen un paper important en la determinació del pes corporal, ara és àmpliament acceptat que l'augment de la prevalença de l'obesitat en els últims trenta

anys també és atribuïble a l'alteració de la composició de la comunitat microbiana intestinal. La demostració que el fenotip de l'obesitat es pot transferir a ratolins receptors de gèrmens a través del trasplantament de microbiomes va proporcionar una evidència que la comunitat microbiana intestinal contribueix a l'obesitat, potser augmentant la recuperació calòrica dels aliments consumits. De fet, l'obesitat s'ha associat amb una alteració de la composició i la funció de la comunitat microbiana intestinal (Turnbaugh *et al.*, 2009). La disminució de la diversitat i dels recomptes de gens a la comunitat intestinal microbiana s'han associat amb més adipositat, resistència a la insulina i la leptina i un fenotip inflamatori més pronunciat (Le Chatelier *et al.*, 2013; taula 1). Curiosament, aquests trets també es troben després de diversos tractaments antibiòtics. Per exemple, l'exposició als antibiòtics en la vida primerenca, quan les poblacions d'adipòcits hostes estan en desenvolupament, s'ha associat amb el desenvolupament de l'adipositat en humans (Trasande *et al.*, 2013).

### CONCLUSIÓ

Com a conclusió, avui dia ja comptem amb moltes dades científiques que indiquen la importància de la dieta per a l'establiment, la composició, l'estructura i l'activitat funcional de la microbiota intestinal humana. Els estudis funcionals en models animals, juntament amb els estudis descriptius que identifiquen associacions entre la microbiota i la salut als éssers humans, proporcionen proves que assenyalen el paper de la dieta en la patogènia de determinades malalties, a través dels efectes sobre les comunitats microbianes de l'intestí. El repte al qual ens enfrontem serà identificar els mecanismes concrets que vehiculen la influència de la dieta sobre el microbioma intestinal i, en últim terme, sobre la fisiologia humana.

### REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- ALCOCK, J.; MALEY, C. C.; AKTIPIS, C. A. (2014). «Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms». *Bioessays*, vol. 36, núm. 10, p. 940-949.
- ARUMUGAM, M.; RAES, J.; PELLETIER, E.; LE PASLIER, D.; YAMADA, T.; MENDE, D. R.; FERNANDES, G. R.; TAP, J.; BRULS, T.; BATTO, J.-M.; BERTALAN, M.; BORRUEL, N.; CASELLAS, F.; FERNÁNDEZ, L.; GAUTIER, L.; HANSEN, T.; HATTORI, M.; HAYASHI, T.; KLEEREBEZEM, M.; KUROKAWA, K.; LECLERC, M.; LEVENEZ, F.; MANICHANH, C.; NIELSEN, H. B.; NIELSEN, T.; PONS, N.; POULAIN, J.; QIN, J.; SICHHERITZ-PONTEN, T.; TIMS, S.; TORRENTS, D.; UGARTE, E.; ZOETENDAL, E. G.; WANG, J.; GUAR-

- NER, F.; PEDERSEN, O.; VOS, W. M. de; BRUNAK, S.; DORÉ, J.; METAHIT; ANTOLÍN, M.; ARTIGUENAVE, F.; BLOTTIERE, H. M.; ALMEIDA, M.; BRECHOT, C.; CARA, C.; CHERVAUX, C.; CULTRONE, A.; DELORME, C.; DENARIAZ, G.; DERVYN, R.; FOERSTNER, K. U.; FRISS, C.; GUCHTE, M. van de; GUEDON, E.; HAIMET, F.; HUBER, W.; HYLCKAMA-VLEIG, J. van; JAMET, A.; JUSTE, C.; KACI, G.; KNOL, J.; KRISTIANSEN, K.; LAKHDARI, O.; LAYEC, S.; LE ROUX, K.; MAGUIN, E.; MÉRIEUX, A.; MELO MINARDI, R.; M'RINI, C.; MULLER, J.; OOZEER, R.; PARKHILL, J.; RENAULT, P.; RESCIGNO, M.; SÁNCHEZ, N.; SUNAGAWA, S.; TORREJÓN, A.; TURNER, K.; VANDEMEULEBROUCK, G.; VARELA, E.; WINOGRADSKY, Y.; ZELLER, G.; WEISSENBACH, J.; EHRlich, S. D.; BORK, P. (2011). «Enterotypes of the human gut microbiome». *Nature*, vol. 473, núm. 7346, p. 174-180.
- BRAVO, J. A.; FORSYTHE, P.; CHEW, M. V.; ESCARAVAGE, E.; SAVIGNAC, H. M.; DINAN, T. G.; BIENENSTOCK, J.; CRYAN, J. F. (2011). «Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 108, núm. 38, p. 16050-16055.
- CLAESON, M. J.; JEFFERY, I. B.; CONDE, S.; POWER, S. E.; O'CONNOR, E. M.; CUSACK, S.; HARRIS, H. M. B.; COAKLEY, M.; LAKSHMINARAYANAN, B.; O'SULLIVAN, O.; FITZGERALD, G. F.; DEANE, J.; O'CONNOR, M.; HARNEDY, N.; O'CONNOR, K.; O'MAHONY, D.; SINDEREN, D. van; WALLACE, M.; BRENNAN, L.; STANTON, C.; MARCHESI, J. R.; FITZGERALD, A. P.; SHANAHAN, F.; HILL, C.; ROSS, R. P.; O'TOOLE, P. W. (2012). «Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly». *Nature*, vol. 488, núm. 7410, p. 178-184.
- CORRÊA-OLIVEIRA, R.; FACHI, J. L.; VIEIRA, A.; SATO, F. T.; VINOLO, M. A. R. (2016). «Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids». *Clin. Transl. Immunology*, vol. 5, núm. 4, p. e73.
- DAVID, L. A.; MAURICE, C. F.; CARMODY, R. N.; GOOTENBERG, D. B.; BUTTON, J. E.; WOLFE, B. E.; LING, A. V.; DEVLIN, A. S.; VARMA, Y.; FISCHBACH, M. A.; BIDDINGER, S. B.; DUTTON, R. J.; TURNBAUGH, P. J. (2014). «Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome». *Nature*, vol. 505, núm. 7484, p. 559-563.
- DESAI, M. S.; SEEKATZ, A. M.; KOROPATKIN, N. M.; KAMADA, N.; HICKEY, C. A.; WOLTER, M.; PUDLO, N. A.; KITAMOTO, S.; TERRAPON, N.; MULLER, A.; YOUNG, V. B.; HENRISSAT, B.; WILMES, P.; STAPPENBECK, T. S.; NÚÑEZ, G.; MARTENS, E. C. (2016). «A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility». *Cell*, vol. 167, núm. 5, p. 1339-1353, e21.
- DOMÍNGUEZ-BELLO, M. G.; BLASER, M. J.; LEY, R. E.; KNIGHT, R. (2011). «Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing». *Gastroenterology*, vol. 140, núm. 6, p. 1713-1719.
- GOPALAKRISHNAN, V.; SPENCER, C. N.; NEZI, L.; REUBEN, A.; ANDREWS, M. C.; KARPINETS, T. V.; PRIETO, P. A.; VICENTE, D.; HOFFMAN, K.; WEI, S. C.; COGDILL, A. P.; ZHAO, L.; HUDGENS, C. W.; HUTCHINSON, D. S.; MANZO, T.; PETACCIA DE MACEDO, M.; COTECHINI, T.; KUMAR, T.; CHEN, W. S.; REDDY, S. M.; SZCZEPANIAK SLOANE, R.; GALLOWAY-PENA, J.; JIANG, H.; CHEN, P. L.; SHPALL, E. J.; REZVANI, K.; ALOUSI, A. M.; CHEMAYLY, R. F.; SHELBURNE, S.; VENCE, L. M.; OKHUYSSEN, P. C.; JENSEN, V. B.; SWENNES, A. G.; MCALLISTER, F.; MARCELO RIQUELME SÁNCHEZ, E.; ZHANG, Y.; LE CHATELIER, E.; ZITVOGEL, L.; PONS, N.; AUSTIN-BRENNEMAN, J. L.; HAYDU, L. E.; BURTON, E. M.; GARDNER, J. M.; SIRMANS, E.; HU, J.; LAZAR, A. J.; TSUJIKAWA, T.; DIAB, A.; TAWBI, H.; GLITZA, I. C.; HWU, W. J.; PATEL, S. P.; WOODMAN, S. E.; AMARIA, R. N.; DAVIES, M. A.; GERSHENWALD, J. E.; HWU, P.; LEE, J. E.; ZHANG, J.; COUSSENS, L. M.; COOPER, Z. A.; FUTREAL, P. A.; DANIEL, C. R.; AJAMI, N. J.; PETROSINO, J. F.; TETZLAFF, M. T.; SHARMA, P.; ALLISON, J. P.; JENQ, R. R.; WARGO, J. A. (2018). «Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients». *Science*, vol. 359, núm. 6371, p. 97-103.
- LE CHATELIER, E.; NIELSEN, T.; QIN, J.; PRIFTI, E.; HILDEBRAND, F.; FALONY, G.; ALMEIDA, M.; ARUMUGAM, M.; BATTO, J.-M.; KENNEDY, S.; LEONARD, P.; LI, J.; BURGDORF, K.; GRARUP, N.; JØRGENSEN, T.; BRANDSLUND, I.; NIELSEN, H. B.; JUNCKER, A. S.; BERTALAN, M.; LEVENEZ, F.; PONS, N.; RASMUSSEN, S.; SUNAGAWA, S.; TAP, J.; TIMS, S.; ZOETENDAL, E. G.; BRUNAK, S.; CLÉMENT, K.; DORÉ, J.; KLEEREBEZEM, M.; KRISTIANSEN, K.; RENAULT, P.; SICHERITZ-PONTEN, T.; VOS, W. M. de; ZUCKER, J. D.; RAES, J.; HANSEN, T.; METAHIT; BORK, P.; WANG, J.; EHRlich, S. D.; PEDERSEN, O. (2013). «Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers». *Nature*, vol. 500, núm. 7464, p. 541-546.
- REZZI, S.; RAMADAN, Z.; MARTIN, F.-P.; FAY, L. B.; BLADEREN, P. van; LINDON, J. C.; NICHOLSON, J. K.; KOCHHAR, S. (2007). «Human metabolic phenotypes link directly to specific dietary preferences in healthy individuals». *J. Proteome Res.*, vol. 6, núm. 11, p. 4469-4477.
- ROUTY, B.; LE CHATELIER, E.; DEROSA, L.; DUONG, C. P. M.; ALOU, M. T.; DAILLÈRE, R.; FLUCKIGER, A.; MESSAOUDENE, M.; RAUBER, C.; ROBERTI, M. P.; FIDELLE, M.; FLAMENT, C.; POIRIER-COLAME, V.;



- OPOLON, P.; KLEIN, C.; IRIBARREN, K.; MONDRAGÓN, L.; JACQUELOT, N.; QU, B.; FERRERE, G.; CLÉMONSON, C.; MEZQUITA, L.; MASIP, J. R.; NALTET, C.; BROSSÉAU, S.; KADERBHAI, C.; RICHARD, C.; RIZVI, H.; LEVENEZ, F.; GALLERON, N.; QUINQUIS, B.; PONS, N.; RYFFEL, B.; MINARD-COLIN, V.; GONIN, P.; SORIA, J.-C.; DEUTSCH, E.; LORIOT, Y.; GHIRINGHELLI, F.; ZALCMAN, G.; GOLDWASSER, F.; ESCUDIER, B.; HELLMANN, M. D.; EGGERMONT, A.; RAOULT, D.; ALBIGES, L.; KROEMER, G.; ZITVOGEL, L. (2018). «Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors». *Science*, vol. 359, núm. 6371, p. 91-97.
- STEWART, C. J.; AJAMI, N. J.; O'BRIEN, J. L.; HUTCHINSON, D. S.; SMITH, D. P.; WONG, M. C.; ROSS, M. C.; LLOYD, R. E.; DODDAPANENI, H.; METCALF, G. A.; MUZNY, D.; GIBBS, R. A.; VATANEN, T.; HUTTENHOWER, C.; XAVIER, R. J.; REWERS, M.; HAGOPIAN, W.; TOPPARI, J.; ZIEGLER, A.-G.; SHE, J.-X.; AKOLKAR, B.; LERNMARK, A.; HYOTY, H.; VEHIK, K.; KRISCHER, J. P.; PETROSINO, J. F. (2018). «Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study». *Nature*, vol. 562, núm. 7728, p. 583-588.
- TRASANDE, L.; BLUSTEIN, J.; LIU, M.; CORWIN, E.; COX, L. M.; BLASER, M. J. (2013). «Infant antibiotic exposures and early-life body mass». *Int. J. Obes.*, vol. 37, núm. 1, p. 16-23.
- TURNBAUGH, P. J.; HAMADY, M.; YATSUNENKO, T.; CANTAREL, B. L.; DUNCAN, A.; LEY, R. E.; SOGIN, M. L.; JONES, W. J.; ROE, B. A.; AFFOURTIT, J. P.; EGHOLM, M.; HENRISSAT, B.; HEATH, A. C.; KNIGHT, R.; GORDON, J. I. (2009). «A core gut microbiome in obese and lean twins». *Nature*, vol. 457, núm. 7228, p. 480-484.
- WILSON TANG, W. H.; WANG, Z.; LEVISON, B. S.; KOETH, R. A.; BRITT, E. B.; FU, X.; WU, Y.; HAZEN, S. L. (2013). «Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk». *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, núm. 17, p. 1575-1584.
- WU, G. D.; CHEN, J.; HOFFMANN, C.; BITTINGER, K.; CHEN, Y.-Y.; KEILBAUGH, S. A.; BEWTRA, M.; KNIGHTS, D.; WALTERS, W. A.; KNIGHT, R.; SINHA, R.; GILROY, E.; GUPTA, K.; BALDASSANO, R.; NESSEL, L.; LI, H.; BUSHMAN, F. D.; LEWIS, J. D. (2011). «Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes». *Science*, vol. 334, núm. 6052, p. 105-108.