

José Antonio Gil Santos

Catedrático de Microbiología
Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales

**LOS MICROORGANISMOS:
DE ENEMIGOS ACÉRRIMOS
A COMPAÑEROS INSEPARABLES**

**Lección Inaugural del Curso Académico
2017-2018
Campus de León**



**universidad
de león**

JOSÉ A. GIL SANTOS
CATEDRÁTICO DE MICROBIOLOGÍA

LOS MICROORGANISMOS:
DE ENEMIGOS ACÉRRIMOS
A COMPAÑEROS INSEPARABLES

JOSÉ A. GIL SANTOS
CATEDRÁTICO DE MICROBIOLOGÍA

LOS MICROORGANISMOS:
DE ENEMIGOS ACÉRRIMOS
A COMPAÑEROS INSEPARABLES

LECCIÓN INAUGURAL
CURSO ACADÉMICO
2017-2018



universidad
de león
■ Área de Publicaciones



© Universidad de León
Área de Publicaciones
© José Antonio Gil Santos

ISBN: 978-84-9773-894-1
Depósito legal: LE-247-2017

Diseño y maquetación digitales: Juan Luis Hernansanz Rubio
Imprime: Gráficas CELARAYN, s.a.
Impreso en España / *Printed in Spain*
León, 2017

Sr. Rector Magnífico
Autoridades
Miembros de la Comunidad Universitaria
Señoras y Señores

PRÓLOGO

Conforme al sistema de rotación establecido para el acto de apertura de curso en la Universidad de León, le corresponde a un Catedrático de la Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales impartir la Lección Inaugural del Curso 2017-18. En esta ocasión me ha correspondido el honor irreplicable de pronunciar dicha lección, honor que se debe principalmente a los muchos años de dedicación a la docencia, a la investigación y a la gestión en la Universidad española y, muy especialmente, en la de León.

Hace ahora justamente 40 años, en el curso 1977-78, inicié mi labor docente en la Universidad de Salamanca como Profesor Ayudante de Clases Prácticas de Microbiología. En Salamanca cursé mi Licenciatura en Ciencias (Sección Biología) y realicé la Tesis Doctoral en el Departamento de Microbiología dirigido por el Prof. Julio R. Villanueva, Doctor "Honoris causa" por la Universidad de León. Después de una estancia postdoctoral en el Reino Unido, recalé en la Universidad de León, mi Universidad, donde he realizado la mayor parte de mi gestión y docencia universitaria, investigación y formación de doctores. Mi estancia en La Universidad de León se vio interrumpida durante un par de cursos académicos cuando accedí a la Cátedra de Microbiología en la Universidad de Vigo.

Quiero aprovechar la ocasión que me brinda la ULE y desde esta "cátedra" rendir homenaje a mis maestros Julio R. Villanueva, Juan F. Martín y David A. Hopwood. De todos ellos aprendí la forma de hacer una investigación de calidad. No puedo tampoco olvidar a mis discípulos, un grupo selecto de alumnos de las Universidades de Salamanca, Vigo y León, que con su esfuerzo y dedicación a la Microbiología han contribuido de manera importante a que hoy me encuentre

en esta tribuna.

Por último, y como estudioso de la genética aunque sea microbiana, quiero recordar a los que me transfirieron su material genético, a la que lo cruzó con el mío, y a la generación F_1 resultante. Ellos han sido siempre mi apoyo en los buenos y menos buenos momentos de mi trayectoria universitaria.

Contenido

pág.

1. INTRODUCCIÓN.....	11
1.1. Concepto de microorganismo.....	11
2. LA TIERRA PRIMITIVA Y EL ORIGEN DE LA VIDA	16
2.1. Teoría heterotrófica de Oparin.....	17
2.2. El experimento de Miller-Urey	18
2.3. Síntesis de biopolímeros, vida precelular y aparición de LUCA.....	19
2.4. Aproximaciones bioinformáticas al metabolismo primitivo.....	21
2.5. Los microorganismos cambiaron la atmósfera terrestre.....	24
2.6. Creced, multiplicaos y llenad la Tierra.....	28
3. DESCUBRIMIENTO DE LOS MICROORGANISMOS	30
4. LOS MICROORGANISMOS: ENEMIGOS ACÉRRIMOS.....	33
4.1. Algunos datos acerca de nuestros “enemigos acérrimos”	37
4.1.1. La peste	38
4.1.2. El tifus epidémico.....	39
4.1.3. Tuberculosis	41
4.1.4. Cólera	42
4.1.5. Enfermedades de transmisión sexual (ETSs)	44
4.2. Principales causas de muerte en el mundo.....	48
4.3. ¿Por qué los microorganismos generan tantos problemas?	51
5. LOS MICROORGANISMOS: NUESTROS AMIGOS INVISIBLES.....	56
5.1. Si no hubiera microorganismos... ..	56
6. LOS MICROORGANISMOS: COMPAÑEROS INSEPARABLES.....	62

6.1. Estudios sobre el microbioma humano	64
6.2. El microbioma intestinal.....	65
6.2.1. Funciones del microbioma intestinal.....	69
6.2.2. Alteraciones del microbioma intestinal: obesidad.....	71
6.2.3. Trasplante fecal.....	74
6.3. Aplicaciones biotecnológicas del microbioma intestinal	76
7. DATOS PARA RECORDAR -"TAKE HOME MESSAGES"	79
8. BIBLIOGRAFÍA.....	81
9. ANEXOS.....	90

1. INTRODUCCIÓN

En una lección de apertura de curso académico no es posible tratar temas muy profundos, ni muy científicos o tecnológicos, ni resultados recientes de nuestra investigación, pues en todos esos casos la terminología no suele ser muy inteligible para un auditorio heterogéneo. Debería ser también atractivo y ameno para evitar que la audiencia quede atrapada en los brazos de Morfeo.

Este tipo de consideraciones pasaron por mi mente cuando se me propuso la participación en este acto académico, y he de confesar que estuve algún tiempo *“con el papel delante, la pluma en la oreja, el codo en el bufete y la mano en la mejilla, pensando lo que diría”*, como escribió el Manco de Lepanto en el prólogo a la primera parte de su obra más universal.

Al final me decidí por dar una lección similar a la que impartimos a los alumnos que cursan Microbiología por primera vez en cualquiera de los Grados actuales de Biología, Ambientales o Biotecnología. Para ello intentaré describir el concepto de microorganismos, su aparición en el planeta Tierra, la importancia de los mismos en todos los ámbitos de la vida, su papel en la enfermedad y para finalizar abordaré un tema de actualidad como es el microbioma humano e intentaré mostrar que los humanos, y todos los seres vivos, somos *“superorganismos”* que llevamos conviviendo con las bacterias desde que aparecimos en la Tierra.

1.1 Concepto de microorganismo

Los seres vivos o son células o están formados por células, y hay esencialmente dos tipos de células: procariotas y eucariotas. Los términos ‘procariota’ y ‘eucariota’, fueron introducidos en 1938 por Edouard

Chatton¹ (Schwartz and Dayhoff, 1978).

La principal diferencia entre células procariotas y eucariotas es la ausencia o presencia de un orgánulo (núcleo) que encierra el material genético. El resto de diferencias entre ambos tipos de células se pueden observar en la Fig. 1 y en la Tabla I.

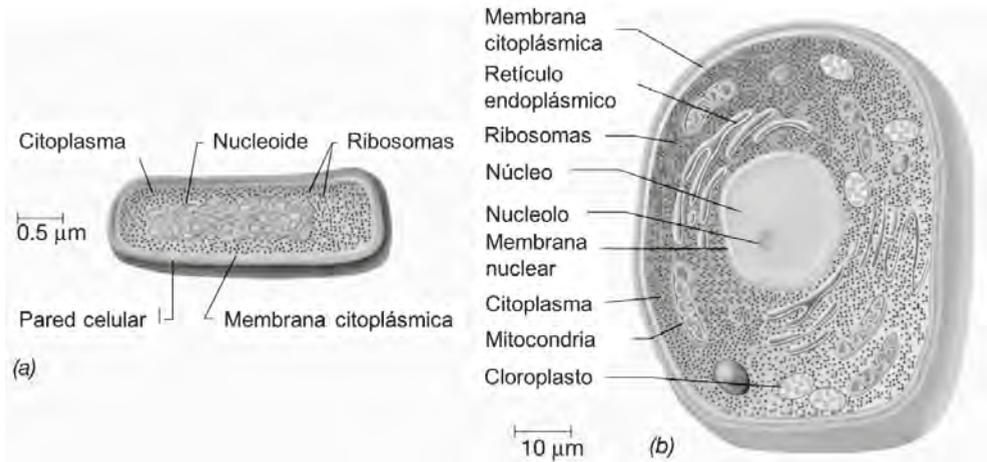


Fig. 1. Estructura de la célula procariota (a) y eucariota (b). Modificada de (Madigan et al., 2015). Obsérvese la gran diferencia de tamaño entre ambos tipos de células. El tamaño de una célula procariota es equivalente al de la mitocondria de la célula eucariota. Si hubiéramos usado la misma escala, la célula eucariota sería aproximadamente 20 veces mayor que el tamaño que tiene en la figura.

La definición clásica establece que los microorganismos son seres vivos de dimensiones muy pequeñas, la mayoría de ellos unicelulares, cuyo tamaño no excede el de unas pocas milésimas de milímetro y, por tanto, invisibles al ojo humano. Decía Leewenhoeck, el descubridor de los microorganismos que: “*este animalillo es mil veces más pequeño que el ojo de un piojo grande*” (De Kruif, 1926). El pequeño tamaño de

¹ “It is now clear that among organisms there are two different organizational patterns of cells, which Chatton (1937) called, with singular prescience, the eukaryotic and prokaryotic type. The distinctive property of bacteria and blue-green algae is the prokaryotic nature of their cells. It is on this basis that they can be clearly segregated from all other protists (namely, other algae protozoa and fungi), which have eukaryotic cells”

los microorganismos condicionó la biología de los mismos y su percepción por los seres humanos.

Tabla I. Resumen de las principales diferencias entre células procariotas y eucariotas

Células procariotas	Células eucariotas
Células de menor tamaño (2 μm)	Células de mayor tamaño (10-100 μm)
Sin núcleo definido. Material genético en el citoplasma	Presencia de núcleo que encierra el material genético
Genes continuos	Genes fragmentados
Poseen generalmente un cromosoma	Número par de cromosomas
Sin sistemas de membranas internas ni orgánulos membranosos	Con sistemas de membranas internas y otros orgánulos membranosos
Enzimas respiratorias localizadas en la membrana celular	Enzimas respiratorias localizadas en las mitocondrias
Ribosomas 70 S	Ribosomas 80 S (70 S en mitocondrias)
División por fisión	División mitótica

Desde 1937 se consideraba que había solo dos tipos de células (procariotas y eucariotas), pero cuando se pusieron a punto las técnicas de secuenciación² del DNA³ que codifica para los RNAr⁴ 16S se descubrió la existencia de otro tipo de células procariotas que se denominaron Archaeas (Fox *et al.*, 1980) y que presentan diferencias muy importantes respecto a las bacterias clásicas o Eubacterias.

Por tanto, una definición más completa de los microorganismos sería: seres dotados de individualidad que presentan, a diferencia de los seres superiores, una organización biológica simple, siendo en su mayoría unicelulares, aunque en algunos casos se trate de organismos multicelulares o cenocíticos⁵, pero en ningún caso formando tejidos diferenciados. Este término incluye organismos celulares procariotas

² Tecnología usada para averiguar el orden de los nucleótidos en una molécula de DNA.

³ Material genético, ácido desoxirribonucleico o ADN.

⁴ Ácido ribonucleico que forma parte de la estructura de los ribosomas, orgánulos donde tiene lugar la síntesis de proteínas.

⁵ Organismo o parte de un organismo que tiene muchos núcleos en un citoplasma común.

(bacterias y archaeas), organismos eucariotas (protozoos, algas y hongos) y partículas subcelulares (virus, viroides y priones) (Tabla II).

Tabla II. Concepto de microorganismo.

Microorganismos: Seres microscópicos unicelulares o pluricelulares carentes de diferenciación en tejidos.

- Con organización celular
 - Microorganismos eucariotas
 - Algas
 - Hongos
 - Protozoos
 - Microorganismos procariotas
 - Bacterias o Eubacterias
 - Archaeas
 - Sin organización celular
 - Virus
 - Viroides
 - Priones
-

Como podemos ver, los microorganismos constituyen un grupo muy heterogéneo de seres vivos, pero todos tienen en común que son estudiados con una metodología específica que constituye el verdadero aglutinante de la Microbiología como Ciencia.

El tiempo estipulado para esta lección me ha llevado a limitarme al mundo de las bacterias. Por ello, cuando hablemos de microorganismos, la mayor parte de las veces nos vamos a referir a las bacterias.

Es evidente que, en general, las bacterias no gozan de buena reputación y es comprensible ya que los medios de comunicación nos hablan a menudo de bacterias asesinas, enfermedades emergentes, alimentos contaminados, bioterrorismo, pestes, bacterias multirresistentes a antibióticos y otros calificativos un tanto peyorativos.

A las bacterias se les hizo responsables de la intoxicación por aceite de colza desnaturalizado que apareció en España en la primavera de

1981. La denominación oficial inicial, *neumonía atípica*, se debió a la presencia de síntomas respiratorios intensos en los afectados. Hubo 350 fallecidos entre mayo de 1981 y diciembre de 1982 y 20.000 afectados (Editorial, 1983; Toxic Epidemic Syndrome Study Group, 1982). A mediados de mayo de 1981, el entonces ministro de Trabajo, Sanidad y Seguridad Social, Jesús Sancho Rof, dijo en televisión una frase que ha pasado a la historia: *“El mal lo causa un bichito del que conocemos el nombre y el primer apellido. Nos falta el segundo... Es tan pequeño, que si se cae de la mesa, se mata”*. Si una bacteria se cae de una mesa, tardaría varias horas en llegar al suelo, eso suponiendo que no existiera ningún tipo de turbulencia en la habitación, y ciertamente no se mataría.

En las elecciones al Parlamento Europeo (15 de junio de 1989) se creó la Agrupación electoral Bacteria, pero se retiraron a última hora del proceso electoral. De ellos se dijo⁶: *“Dado que candidatura tan impactante difícilmente va a gozar de trato de favor en los medios de comunicación me permito hacer un panegírico de sus virtudes y defectos...”*

Bacteria era también, y es, es el nombre de una nación gobernada por el dictador Benzino Napaloni (parodia de Benito Mussolini) en la película *“El gran dictador”* de Charles Chaplin (1940).

Hubo también un profesor Bacterio, personaje creado por Francisco Ibáñez para sus historietas de Mortadelo y Filemón. Su primera aparición tuvo lugar en la historieta *“El sulfato atómico”* (1969).

Pero hay bacterias ilustres. Así Don Santiago Ramón y Cajal, el primer científico español que consiguió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina, usaba como pseudónimo ‘Dr. Bacteria’ en el libro titulado *Cuentos de vacaciones*, y también en un artículo sobre *“Las Maravillas de la Histología: La Teoría Celular”* publicada el 5 de agosto de 1883

⁶ http://www.sergioplou.com/el_partido_bacteria.html

en *La Clínica: Semanario de Medicina, Cirujía*⁷ y *Farmacía*⁸.

Y bacterias con nombres atractivos, como “el cabello de Venus”. Este bello nombre se ha dado a unas bacterias de la especie *Thiolava veneris* que se desarrollaron alrededor del cono volcánico que surgió en la isla canaria de El Hierro entre octubre de 2011 y marzo de 2012 (Danovaro *et al.*, 2017).

2. LA TIERRA PRIMITIVA Y EL ORIGEN DE LA VIDA

La Tierra se formó hace unos 4.500 millones de años a partir de materiales que constituían una nebulosa formada por polvo y gases liberados por la supernova de una vieja estrella masiva⁹. Cuando una nueva estrella, nuestro Sol, se fue formando a partir de esa nebulosa, empezó a compactarse, sufrió fusión nuclear¹⁰ y liberó grandes cantidades de energía en forma de luz y calor. Los materiales que quedaban en la nebulosa empezaron a agruparse y a fusionarse, a causa de las colisiones y de la atracción gravitatoria, originando acúmulos que fueron creciendo poco a poco hasta formar nuestro planeta. La Tierra era un planeta de magma en ebullición, pero con el paso del tiempo se enfrió y, por efecto de la densidad, se formó un núcleo interior metálico, un manto rocoso y una fina corteza superficial. El agua en la Tierra se originó a partir de infinidad de colisiones con cometas y asteroides helados y de la liberación de gases volcánicos del interior de nuestro planeta. Hace unos 4.300 millones de años el agua se em-

⁷ Aparece Cirujía en el nombre de la revista y no Cirugía.

⁸ <http://blog.biblioteca.unizar.es/wp-content/uploads/2016/09/articulodoblecajal.jpg>.

⁹ Una estrella masiva es aquella que al formarse tienen una masa mayor a unas 10 masas solares (MS), es decir, cuya masa es 10 veces mayor que la del Sol.

¹⁰ Fusión nuclear es el proceso por el cual varios núcleos atómicos de carga similar se unen y forman un núcleo más pesado liberando una gran cantidad de energía.

pezó a condensar en los océanos dando lugar a unas condiciones que empezaron a ser compatibles con la vida. No obstante, las condiciones ambientales en la superficie de la Tierra eran extremadamente hostiles (altas temperaturas, altos niveles de radiación ultravioleta, ausencia de oxígeno, gases tóxicos, etc.) para la formación de la vida tal como la conocemos (Nisbet and Sleep, 2001). La hipótesis más factible es que la vida se originara en las fuentes hidrotermales¹¹ de los fondos oceánicos. Sin embargo, no podemos descartar otras posibilidades como, por ejemplo, que la vida se originara en cualquier otro lugar¹² y que posteriormente quedara confiada a ambientes marinos profundos debido a catástrofes como el bombardeo intenso tardío¹³ que pudo tener lugar en la Tierra entre los 4.100 y los 3.800 millones de años.

El origen de la vida en la Tierra sigue siendo el mayor de los misterios y hay muchas hipótesis para intentar explicarlo. Abordaremos alguna de ellas.

2.1. Teoría heterotrófica de Oparin

El científico ruso Alexandre I. Oparin presentó una descripción detallada de un proceso evolutivo que comenzaría con la síntesis no biológica de compuestos orgánicos en el planeta Tierra con una atmósfera reductora¹⁴, seguida de un proceso de evolución precelular que dio

¹¹ Fuente hidrotermal es una grieta en la superficie de un planeta por donde fluye agua geotermalmente caliente. Las áreas situadas alrededor de las fuentes hidrotermales submarinas (o fumarolas) son biológicamente productivas y hospedan comunidades complejas que se nutren de los compuestos químicos disueltos en los fluidos que emite. Es frecuente encontrar bacterias quimiolitotrofas y archaeas que son la base de una cadena alimenticia que sostiene diversos organismos como gusanos de tubo gigantes (*Riftia pachyptila*), almejas, y camarones.

¹² <http://microbioun.blogspot.com.es/2016/10/luca-el-ultimo-ancestro-comun-universal.html>

¹³ La Luna y otros cuerpos del sistema solar interior sufrieron frecuentes impactos muy violentos de grandes asteroides.

¹⁴ Sin oxígeno.

lugar a la aparición de microorganismos anaerobios¹⁵, heterótrofos¹⁶ y fermentadores¹⁷. Estos primeros seres vivos dependerían totalmente de la materia orgánica presente en la Tierra primitiva (Oparin, 1927).

Oparin no fue el único científico que propuso la teoría heterotrófica y otros autores, como John Haldane (1929), hablaron de la “*sopa primitiva*” producida de una manera abiótica a partir del dióxido de carbono por acción de la luz ultravioleta (Lazcano, 2016).

2.2. El experimento de Miller-Urey

La síntesis prebiótica de compuestos orgánicos se consiguió mucho antes de que se descubrieran las moléculas interestelares en 1987, cuando la nave espacial “Vega 1” de la Unión Soviética se acercó al cometa Halley (Kissel and Krueger, 1987). En ese año se encontraron por primera vez en nuestra galaxia moléculas de amoníaco y agua y, en años posteriores, hidrógeno, monóxido de carbono, ácido cianhídrico, cianoacetileno, nitruro de fósforo y cianamida, a partir de los cuales se pueden generar la mayor parte de los compuestos químicos esenciales para la vida. Se podría decir que el Universo es esencialmente orgánico y que está preparado para que la vida aparezca cuando se dan las condiciones idóneas (Oró, 1961).

Stanley Miller y Harold Urey (1953) construyeron un aparato en el que introdujeron gases que estarían presentes en la Tierra primitiva (metano, hidrógeno y amoníaco) y los hacían circular a medida que aplicaban descargas eléctricas de alta energía, calor y vapor de agua (Fig. 2). De esta forma Miller y Urey lograron unas condiciones ambientales que podrían estar presentes en la Tierra primitiva. Al cabo

¹⁵ Capaces de crecer en ausencia de oxígeno.

¹⁶ Necesitan una fuente de carbono orgánica (azúcares) para crecer.

¹⁷ Obtienen energía de la oxidación de compuestos orgánicos en ausencia de oxígeno.

de una semana se habían formado algunos aminoácidos¹⁸ tales como glicocola, alanina, aspártico, glutámico (Miller, 1953). Unos años más tarde se consiguió la síntesis abiótica de la base nitrogenada adenina¹⁹ a temperaturas por debajo de 100°C (Oró, 1960) o nucleótidos²⁰ (Ponnamperuma and Mack, 1965). Estos, y otros muchos experimentos similares, fortalecieron la hipótesis heterotrófica de Oparin, pero era preciso que esos aminoácidos y nucleótidos se polimerizaran para originar las proteínas y los ácidos nucleicos.

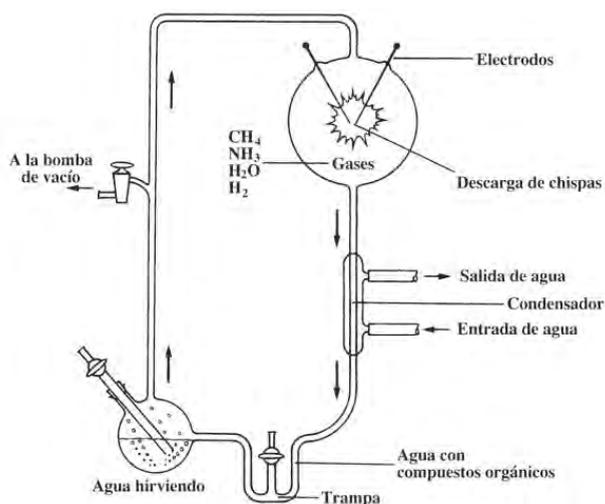


Fig. 2. Aparato construido por Miller y Urey para mostrar la formación de aminoácidos en las condiciones ambientales que se supone habría en la Tierra primitiva.

2.3. Síntesis de biopolímeros, vida precelular y aparición de LUCA

Las reacciones de síntesis de biopolímeros (proteínas y ácidos nucleicos) deberían realizarse en un ambiente acuoso y temperaturas moderadas (entre 0 y 70°C), pH cercano a la neutralidad, con cambios cíclicos de temperatura, condiciones de humedad y sequedad alter-

¹⁸ Bloques estructurales que constituyen las proteínas.

¹⁹ Una de las bases nitrogenadas que forman parte de la composición de los ácidos nucleicos.

²⁰ Un nucleótido está formado por un grupo fosfato, un azúcar de cinco carbonos y una base nitrogenada.

nantes que permitan la evaporación del agua y faciliten la condensación de los productos resultantes. En estas condiciones, y con la ayuda de la cianamida, un compuesto existente en la Tierra primitiva y en el espacio interestelar, se consiguieron sintetizar pequeñas proteínas (oligopéptidos) y pequeños ácidos nucleicos (oligonucleótidos) (Oro, 1963). Con la ayuda también de la cianamida se sintetizaron los fosfolípidos que son esenciales para la formación de las membranas celulares (Oro, 1991).

En algún momento de esa evolución, se debió formar un sistema autorreplicativo, que sería el precursor de la vida celular. Las moléculas de RNA²¹ fueron probablemente un componente central en los primeros sistemas autorreplicativos, y es posible que la vida empezara en un “*mundo de RNA*”, moléculas con actividad catalítica (Bartel and Unrau, 1998) y capaces de sintetizar proteínas a través de las distintas formas de RNAs (RNAm, RNAt y RNAr).

Más adelante y a medida que aparecieron diferentes tipos de proteínas, algunas de ellas con propiedades catalíticas, empezaron a asumir la función catalítica de los RNAs. Con el tiempo habría surgido el DNA, una molécula que, por naturaleza, es más estable que el RNA y, por tanto, un mejor almacén de la información genética que habría adoptado el papel de molde para la biosíntesis de RNA (Dworkin *et al.*, 2003). Las primeras formas de vida celular poseían moléculas de DNA, RNA y proteínas además de un sistema de membrana capaz de conservar la energía y contener y proteger las moléculas biológicas. El último antepasado común universal (LUCA, del inglés *last universal common ancestor*) o *progenote* debió de existir hace unos 3.700-3.800 millones de años, momento en el que bacterias y archaeas divergieron y la vida empezó a diversificarse.

²¹ Ácido ribonucleico o ARN.

A principios de 2017 se publicó un trabajo en la revista *Cell* en el que los autores se preguntaban si sería posible la vida sin fosfato (Goldford *et al.*, 2017). En la portada de dicha revista aparece una fotografía de una gran cantidad de cerillas y se preguntan que si las cerillas inicialmente usaban azufre en lugar de fósforo por qué no pudo suceder algo similar con el origen de la vida²³. La razón es que el fosfato es un componente importante de la materia viva (DNA, RNA, cofactores...) pero su disponibilidad es muy baja debido a que está combinado en rocas y minerales. El fosfato es un nutriente limitante en una gran cantidad de ecosistemas, incluso en el agua del mar (lugar donde parece que se originó la vida) (Sánchez, 1991) y por ello los microorganismos poseen enzimas específicas para obtener fosfato de compuestos orgánicos y para acumularlo en el interior de las bacterias (gránulos de polifosfato²⁴). Goldford y col. usaron una aproximación informática para analizar si sería posible la vida sin fosfato y encontraron un conjunto de 315 reacciones bioquímicas perfectamente interconectadas que podrían sintetizar 260 metabolitos (aminoácidos, ácidos di- y tricarbónicos...). (Fig. 4) y concluyeron que podría haber sido un microorganismo fijador de dióxido de carbono usando el ciclo reductivo de los ácidos tricarbónicos, el sistema más primitivo de fijación de carbono (Morowitz *et al.*, 2000).

Este posible microorganismo sería un tipo de “fósil” bioquímico que podría ser anterior a LUCA no sólo por el mecanismo de fijación de dióxido de carbono sino por carecer de un sistema de información genética basada en el fosfato (RNA o DNA).

²³ <http://curiosidadesdelamicrobiologia.blogspot.com.es/2017/03/en-el-principio-no-habia-fof-fato.html>

²⁴ Inclusiones citoplásmicas de reserva de fosfato. También llamadas gránulos metacromáticos o gránulos de volutina.

A Core phosphate-free metabolic network



Fig. 4. Biosíntesis de metabolitos por un teórico microorganismo creciendo en ausencia de fosfato. Tomado de (Goldford *et al.*, 2017)

Sea como fuere, y sigue siendo todavía un misterio, los microorganismos aparecieron en nuestro planeta hace unos 3.800-3.700 millones de años, y eran capaces de obtener nutrientes y energía del medio ambiente que les rodeaba, crecer y multiplicarse. Estos primeros microorganismos eran quimiolitotrofos y anaerobios pues el oxígeno no había aparecido todavía en la atmósfera terrestre.

2.5. Los microorganismos cambiaron la atmósfera terrestre

El metabolismo de los microorganismos anaerobios y quimiolitotrofos habrían sustentado la producción de grandes cantidades de materia orgánica a partir de la fijación del dióxido de carbono y del nitrógeno atmosférico. Con el tiempo, y debido a la acumulación de materia orgánica, debieron aparecer unos microorganismos anaerobios que usaron dicha materia orgánica como fuente de carbono y obtenían energía de la oxidación de la materia orgánica. Estos microorganismos serían los microorganismos fermentadores de la teoría heterotrófica de Oparin (sección 2.1)

Tanto los microorganismos quimiolitotrofos como los fermentadores tienen un metabolismo poco eficiente, y fue necesaria la utilización de una forma de energía excelente e ilimitada como es la del Sol. Aparecieron entonces unos microorganismos fotosintéticos anoxigénicos²⁵ que usaban la energía solar para oxidar moléculas inorgánicas como el ácido sulfhídrico (H_2S) y sintetizaban moléculas orgánicas complejas (azúcares) a partir del dióxido de carbono atmosférico. Estos microorganismos, como todos los anteriormente citados, excepto el fósil bacteriano sin fosfato y LUCA, siguen existiendo en la actualidad (Fig. 5).

El paso más decisivo en la evolución biológica se produjo cuando las bacterias fotosintéticas “aprendieron” a descomponer el agua, originando la fotosíntesis oxigénica²⁶. Ese aprendizaje se debió a la adquisición de un nuevo sistema de captación de energía solar para realizar la fotólisis del agua y liberar oxígeno a la atmósfera (Fig. 6)

²⁵ Usan la luz solar como fuente de energía, fijan dióxido de carbono y no producen oxígeno.

²⁶ Usan la luz solar como fuente de energía, fijan dióxido de carbono y producen oxígeno a partir del agua.

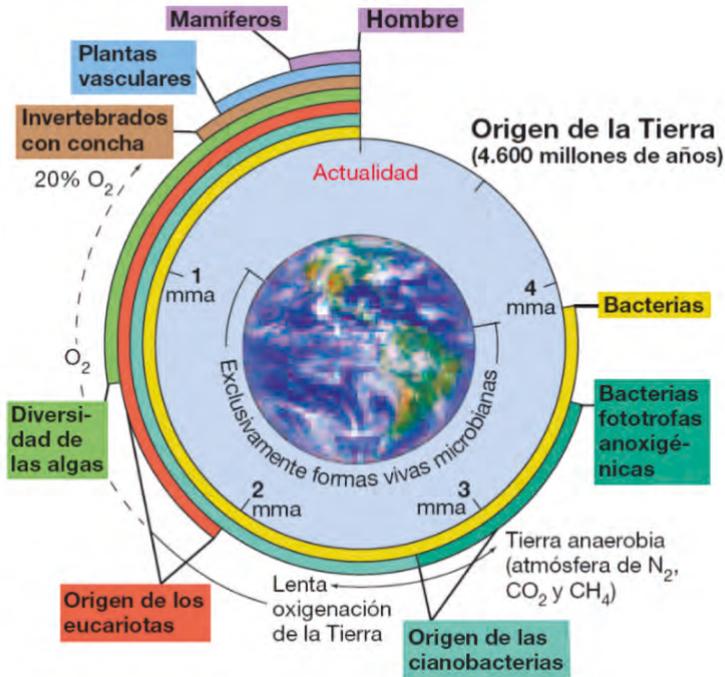


Fig. 5. Aparición de los distintos seres vivos en la Tierra. Obsérvese que durante más de 3.000 millones de años sólo había microorganismos (procariotas y eucariotas) en nuestro planeta. Tomado del Brock: Biología de los microorganismos (Madigan *et al.*, 2015)

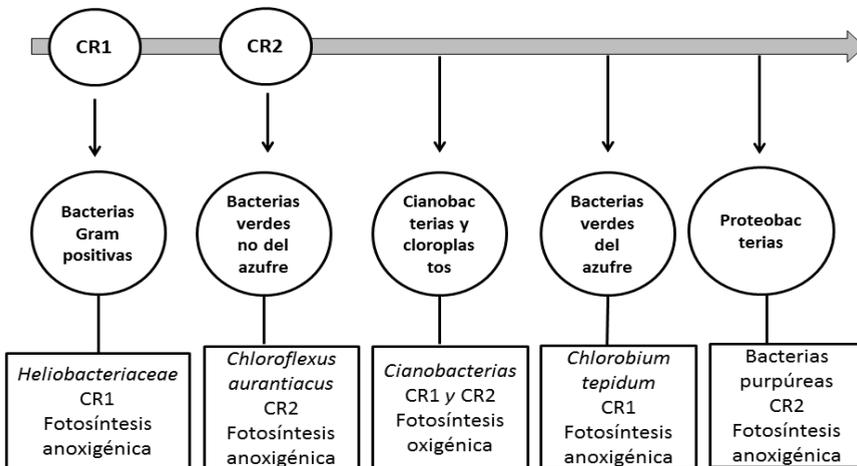


Fig. 6. Evolución de la fotosíntesis a través de diferentes organismos fotosintéticos. CR1 y CR2 representan los centros de reacción para la captación de la energía del Sol. Modificado de (Gupta *et al.*, 1999)

El cambio de una atmósfera anaerobia o reductora a una aerobia u oxidante tuvo lugar hace 2.400-2.350 millones de años (Ward *et al.*, 2016) gracias a la fotosíntesis realizada por las cianobacterias, pero la concentración de oxígeno era todavía muy pequeña para los estándares actuales (1 ppm)²⁷. En esa época los mares serían rojos debido a que el hierro, que se encontraba en forma reducida (Fe^{2+}), se iría gradualmente oxidando a la forma insoluble (Fe^{3+}) y depositándose en el suelo marino formando estructuras sedimentarias llamadas formaciones de hierro en bandas (Trouwborst *et al.*, 2007).

A medida que se iba acumulando el oxígeno en la Tierra, la atmósfera fue cambiando gradualmente de anóxica a óxica²⁸. Las bacterias fermentadoras o con respiración anaerobia²⁹ tuvieron que refugiarse en hábitats anóxicos pues el oxígeno es tóxico para ellas. Las bacterias que adquirieron la capacidad para respirar oxígeno obtenían una mayor cantidad de energía que las anaerobias, y pudieron reproducirse más rápidamente.

Otra consecuencia importante de la aparición del oxígeno fue la formación de la capa de ozono. Hace unos 2.000 millones de años, la radiación ultravioleta (UV) del Sol convirtió el oxígeno (O_2) en ozono (O_3) que absorbe la nociva radiación UV. Antes de la generación de la capa de ozono las bacterias sólo podrían vivir en los océanos o en el subsuelo, y a partir de ese momento las bacterias pudieron establecerse en nuevos hábitats y diversificarse cada vez más e incluso dar lugar a las células eucariotas (Fig. 7).

²⁷ ppm: partes por millón o 0,0001%.

²⁸ La concentración de oxígeno en la atmósfera es aproximadamente del 21% (200.000 ppm).

²⁹ Respiración anaerobia: mecanismo de obtención de energía en la que un compuesto orgánico o inorgánico se oxida y un compuesto inorgánico distinto del oxígeno se reduce.

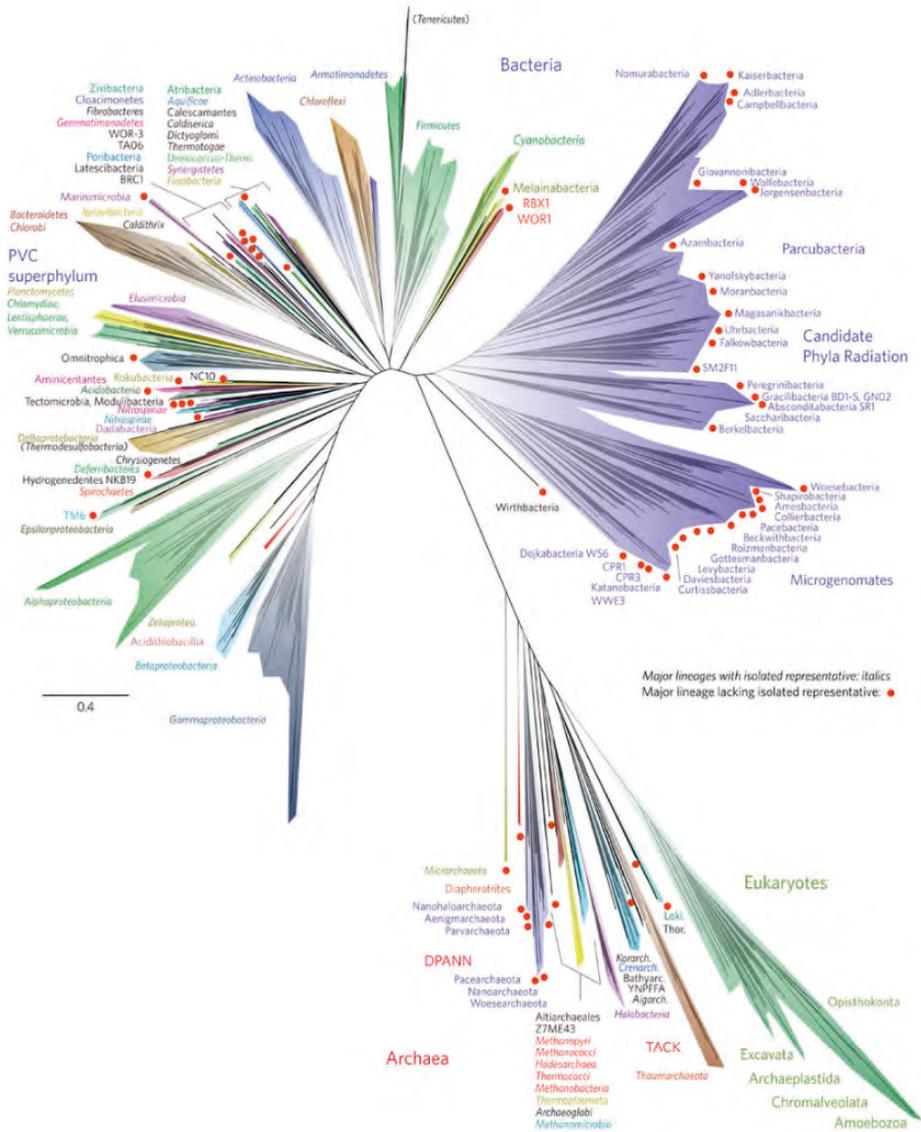


Fig. 7. El nuevo árbol de la vida realizado a partir de datos de metagenómica³⁰. Puede observarse que la mayor diversidad genética se encuentra entre las bacterias. Se señala con un punto rojo los linajes que no tienen un representante aislado y cultivado. Tomado de (Hug *et al.*, 2016).

³⁰ El término metagenoma hace referencia al conjunto de genes microbianos presentes en un entorno o ecosistema determinado. La metagenómica es el método utilizado para el análisis de este metagenoma.

Todavía no está claro el momento en el que una célula fue capaz de englobar el material genético en lo que hoy denominamos el núcleo de las células eucariotas (Martin *et al.*, 2015), pero sí está claramente establecido que las mitocondrias de los eucariotas surgieron de la incorporación estable de una bacteria respiradora en una célula, y que los cloroplastos surgieron de manera parecida por incorporación de una cianobacteria (bacteria fotosintética oxigénica) (Margulis, 1971).

“La grandeza de esta visión de la vida radica en que... a partir de un comienzo tan simple, han evolucionado y lo siguen haciendo innumerables formas extraordinariamente bellas y maravillosas” (Darwin Ch., 1861).

2.6. Creced, multiplicaos y llenad la Tierra

Como dijimos anteriormente, los microorganismos aparecieron en nuestro planeta hace unos 3.800 millones de años y han sido sus únicos pobladores durante más de 3.000 millones de años. Los microorganismos aparecieron en las aguas profundas de los océanos primitivos y a medida que iban cambiando las condiciones ambientales hostiles empezaron a colonizar toda la Tierra (suelo, aire, ríos, lagos y mares). En cualquier lugar podemos encontrar microorganismos capaces de sobrevivir. He aquí algunos ejemplos de microorganismos que viven en ambientes extremos: la archaea *Picrophilus oshimae* que crece a un pH muy ácido (pH óptimo 0.7) (Schleper *et al.*, 1996), bacterias y archaeas que crecen a -13°C en el permafrost³¹ (Murray *et al.*, 2012); la archaea *Methanopyrus kandlery* crece a 122°C a más 2.000 metros de profundidad y la bacteria *Geothermobacterium ferroreducens* a 100°C (Clarke, 2014). Se han encontrado microorganismos enterrados a una profundidad de 2.5 km por debajo del fondo de los océanos (Inagaki *et al.*, 2015) y en la troposfera entre 9 y 17 km de la superficie terrestre (polos

³¹ Capa del suelo permanentemente congelada en las regiones polares.

y ecuador) (Smith, 2013). La bacteria *Deinococcus radiodurans* resiste radiaciones gamma³² de aproximadamente 5.000 Gy (Gray, Sievert o J/Kg)³³ (Battista *et al.*, 1999). ¿Se imaginan qué pasaría si cualquiera de nosotros se enfrentase por unos minutos a esos ambientes extremos?

El número de microorganismos en la Tierra se estima en $4 - 6 \times 10^{30}$ células y representa entre el 60-100% de todo el carbono orgánico presente en plantas. De este dato, unido a la gran cantidad de bacterias de vida libre existentes en el suelo (10^7 - 10^9 bacterias por gramo de suelo), aire, aguas y a los que viven asociados a todos los demás seres vivos, podemos concluir que la mayoría de la biomasa de la Tierra es microbiana y de ahí el concepto de los microorganismos como la “mayoría invisible” (Whitman *et al.*, 1998).

Cuando, por evolución natural, el resto de los seres vivos (algas, hongos, protozoos, plantas, animales) aparecieron en la Tierra, los microorganismos empezaron a colonizarlos y el *Homo sapiens* no podría ser una excepción. Tan pronto como atravesamos el canal del parto nos ponemos en contacto con ellos y no nos abandonan. De hecho, cuando morimos, se apoderan de nosotros, se ocupan de nuestra destrucción y nos convierten en materia inorgánica para continuar los ciclos geoquímicos.

Está claro que los microorganismos claramente entendieron el mandato divino del Génesis 1:28.

³² La radiación gamma o rayos gamma (γ) es un tipo de radiación electromagnética, y por tanto constituida por fotones, producida generalmente por elementos radioactivos que pueden causar graves daños a las células.

³³ Un Gray o Sievert es una unidad de dosis de radiación absorbida y equivale a 100 rads. Se usan para medir la cantidad de radiación ionizante recibida por material (Gy) o por un tejido o un ser vivo (Sv). Una dosis de más de 10 Sv/día produce la muerte de hombre o animal. El Consejo de Seguridad Nuclear de España ha fijado un límite de dosis considerada como asumible de 100 mSv en un periodo de 5 años (<https://www.csn.es/documents/10182/914805/Dosis%20de%20radiaci%C3%B3n>).

3. DESCUBRIMIENTO DE LOS MICROORGANISMOS

Aunque los microorganismos aparecieron en la Tierra hace 3.800-3.700 millones de años, nos han proporcionado alimentos (pan, queso, leche fermentada, vinagre, etc.) y bebidas (vino y cerveza) durante más de 8.000 años, sin que se tuviera noción de su existencia. Hubo que esperar al año 1673, para que el holandés Antony Van Leeuwenhoek, comerciante de tejidos y conserje del Ayuntamiento de Delf, sirviéndose de una lente simple, construida y pulida por él, descubriese el mundo microbiano. Veamos cómo describía los microorganismos presentes en el sarro dental:

“A pesar de mis cincuenta años tengo la dentadura excepcionalmente bien conservada, ya que todas las mañanas acostumbro frotarme enérgicamente los dientes con sal, y después de limpiarme las muelas con una pluma de ganso me las froto fuertemente con un lienzo...”.

Pero al mirarse los dientes con un espejo de aumento, notó que entre ellos le quedaba una substancia blanca y viscosa... ¿De qué estaría compuesta aquella substancia blanca? Tomó de sus dientes una partícula de esta substancia, la mezcló con agua de lluvia pura, mojó en ella un tubito que colocó en la aguja del microscopio, se encerró en su despacho y... (de Kruif, 1926)

“He aquí un ser increíblemente sutil que saltaba en el agua del tubo «como el pez llamado lucio». Había, además, una segunda especie que nadaba un poco hacia adelante, giraba de repente para dar luego una serie de cabriolas; había otros seres más lentos de movimiento, como simples palitos arqueados”,

Leeuwenhoek logró ver que los microorganismos se movían, estaban vivos, y que tenía en la boca un verdadero zoológico (de Kruif, 1926). Hoy día sabemos que en la boca viven unas 700 especies bacterianas (Anexo I) y que en cada mililitro de saliva habitan entre 50-100

millones de microorganismos (Zhou *et al.*, 2015).

Leeuwenhoek nunca asistió a la universidad, aunque este hecho probablemente no fue importante en su trayectoria científica, puesto que sus trabajos tuvieron poco que ver con lo que se enseñaba en aquella época. Dificultades más serias surgieron en el momento en que trató de comunicar sus descubrimientos, ya que no tenía relación con el mundo científico y además no conocía otro idioma que el holandés. Sin embargo comunicó sus resultados a una revista científica de la época (*Philosophical Transactions of the Royal Society*) y en 1673 el mundo científico tiene noticia por primera vez de los microorganismos. Posteriormente, la Royal Society le invita a comunicar periódicamente sus observaciones y en 1680 le elige miembro (FRS)³⁴. Durante los casi 50 años siguientes, Leeuwenhoek continuó comunicando sus descubrimientos, en forma de cartas escritas en holandés, a la Royal Society, donde eran traducidas al inglés y publicadas, difundiéndose así en el mundo científico de la época.

Los microscopios contruidos y utilizados por Leeuwenhoek, tenían poco parecido con los que existen en la actualidad (Fig. 8). Constaban de una única lente casi esférica, montada entre dos placas de metal. La muestra a observar, se colocaba en el extremo de una aguja de punta roma y el enfoque se lograba variando la posición de la aguja con respecto a la lente. A pesar de su sencillez, estos microscopios eran capaces de proporcionar imágenes claras, con aumentos que oscilaban entre 50 y 300 veces el tamaño del objeto.

³⁴ Fellow of the Royal Society.

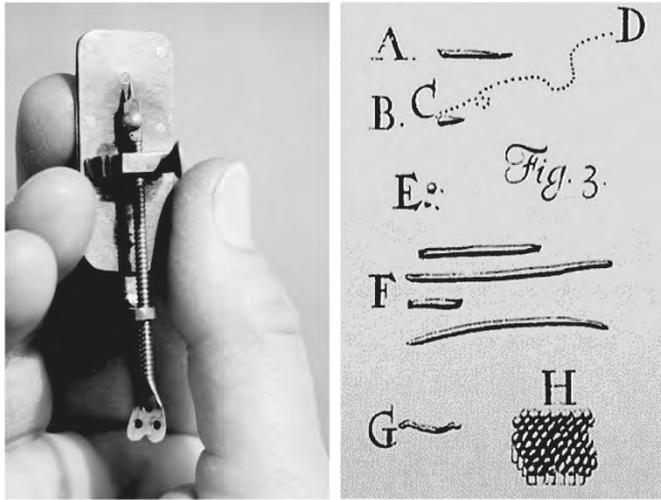


Fig. 8. Panel izquierdo. Microscopio de Leeuwenhoek. Panel derecho. Dibujos de bacterias realizados por Leeuwenhoek. Figura tomada del “Brock: Biología de los microorganismos” (Madigan *et al.*, 2015).

El lugar que Leeuwenhoek ocupa en la historia de la Ciencia no depende sólo de su habilidad como constructor de microscopios, aunque eso fuera esencial, sino de la extraordinaria extensión y agudeza de sus observaciones microscópicas. Hizo magníficas observaciones acerca de la estructura microscópica de las semillas y embriones de plantas y sobre pequeños animales invertebrados. Descubrió la existencia de los espermatozoides y de los glóbulos rojos, observó por primera vez la circulación capilar, completando así los trabajos sobre circulación sanguínea de Servet y Harvey. Sin embargo, su mayor éxito radica en el descubrimiento del mundo microbiano, es decir, el mundo de los *animálculos* como él los denominó, lo cual añadió una nueva dimensión a la Biología. En este campo descubrió todos los grupos de microorganismos unicelulares que hoy conocemos: protozoos, algas, levaduras y bacterias. Sus dotes de observación, así como su habilidad descriptiva y su facilidad para el dibujo fueron tales, que podemos identificar hoy las especies que observaba, gracias a sus descripciones (Fig. 8, panel derecho)

Parece extraño que en ninguna de las 112 cartas (hoy las llamaríamos publicaciones), que Leeuwenhoek envió a la Royal Society hiciera la menor alusión al daño que esos animalillos le podrían causar al hombre.

4. LOS MICROORGANISMOS: ENEMIGOS ACÉRRIMOS

El concepto de que las enfermedades infecciosas podrían estar causadas por “gérmenes” capaces de transmitirse es muy antiguo. En la Biblia se cita la lepra³⁵ como una enfermedad contagiosa que puede ser transmitida por contacto y se aislaba y desterraba a los enfermos que la padecían. El concepto de que el contagio era producido por criaturas invisibles era de aceptación general entre los escritores griegos y romanos. En la Edad Media, el santo patrono de nuestra Universidad, Isidoro de Sevilla (560-636), mencionó el concepto de “*pestífera semina*” para referirse a la semilla que transmitía la peste³⁶ en el capítulo **XXXIX. De pestilentia** del libro *De natura rerum* (La naturaleza de las cosas, año 613) escrito por encargo del rey visigodo Sisebuto:

“La peste es una enfermedad que se propaga rápidamente y que con su contagio mancilla todo lo que toca...”

“Asimismo otros dicen que numerosas semillas pestíferas se trasladan al aire, se suspenden en él y con los vientos o las nubes son transportadas...”

*“y cuando las aspiramos, las introducimos también en nuestro cuerpo, y después éste, debilitándose por la enfermedad, pierde la vida en medio de horribles llagas o de forma repentina”*³⁷.

³⁵ Enfermedad producida por *Mycobacterium leprae*.

³⁶ Enfermedad producida por *Yersinia pestis* y transmitida por picadura de pulgas infectadas.

³⁷ “*Pestilentia est morbus late vagans, et contagio suo, quaeque tetigerit, polluens*”

“Item alii aiunt pestifera semina rerum multa ferri in aerem, atque suspendi, et in externas coeli

Ahora bien, el hombre que más claramente captó el concepto de la teoría germinal³⁸ de la enfermedad antes del descubrimiento de los microorganismos, fue Girolamo Fracastorius el cual en 1530 estudia el posible origen de la sífilis³⁹ y la describe como una enfermedad contagiosa transmitida por gérmenes vivos o “*seminaria morbi*” durante el contacto sexual. Fracastorius expresó además su opinión de que estas “semillas” deberían causar la misma enfermedad en el individuo receptor que en el donador. Fracastorius se anticipó así unos 350 años a la consolidación de la teoría germinal de la enfermedad de Louis Pasteur and Robert Koch en 1870.

Koch fue el primero, en 1876, en demostrar que el carbunco o ántrax es causado por una bacteria esporulada⁴⁰ llamada *Bacillus anthracis*, ya que los experimentos que realizó cumplían los criterios enunciados 36 años antes por Henle y que se conocen como los Postulados de Koch (Fig. 9) por haber sido el primero en aplicarlos.

Una vez que Koch hubo demostrado la etiología del carbunco, se produjo una revolución en la Microbiología y dio lugar a la creación de escuelas que se dedicaron al estudio de las bacterias productoras de enfermedades hasta el punto de que los últimos 20 años del siglo XIX se consideran como la **Edad de Oro de la Microbiología**. Durante ese tiempo florecen dos Escuelas dedicadas a la Bacteriología Médica: la alemana, dirigida por Koch y la francesa, dirigida por Pasteur.

partes, aut ventis, aut nubibus transportari”.

“*et cum spirantes auras, illa quoque in corpus pariter absorbemus, atque inde languescens morbo corpus, aut ulceribus tetris, aut percussione subita exanimatur*”. La traducción de este texto de San Isidoro ha sido realizada por el Prof. Maurilio Pérez González.

³⁸ Teoría científica que propone que los microorganismos son la causa de una amplia gama de enfermedades.

³⁹ Enfermedad de transmisión sexual producida por *Treponema pallidum*.

⁴⁰ Que durante su ciclo vital produce unas formas de resistencia llamadas endosporas.

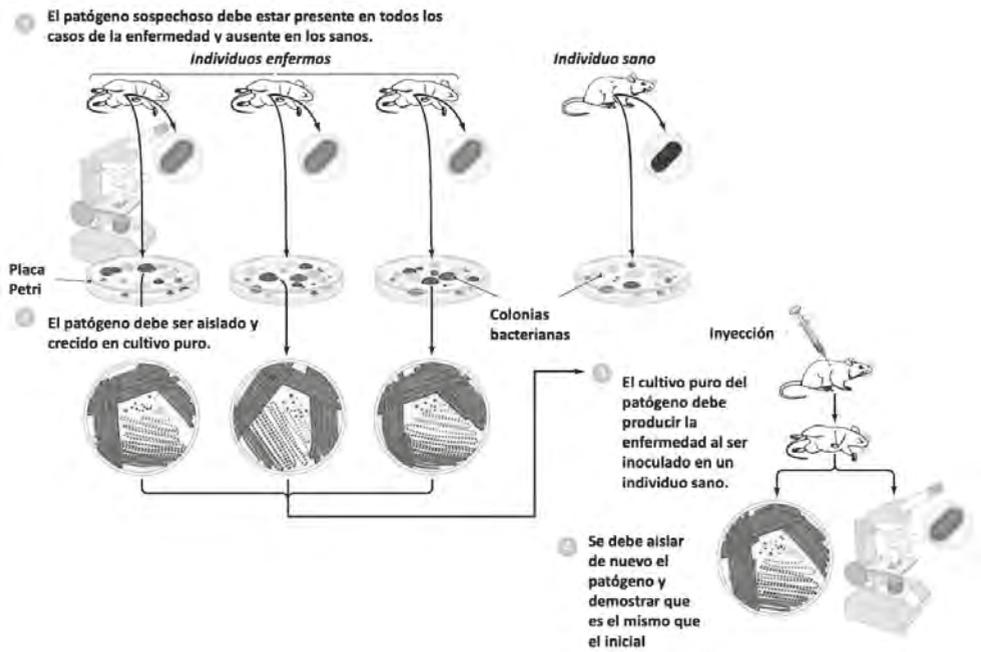


Fig. 9. Postulados de Koch para demostrar la relación causa y efecto en las enfermedades infecciosas. Figura tomada y modificada de (Bauman, 2007).

La escuela alemana se dedicó fundamentalmente al aislamiento, cultivo y caracterización de los agentes causantes de las enfermedades infecciosas del hombre. La escuela dirigida por Pasteur se dedicó al estudio del modo de acción del microorganismo patógeno en el interior del organismo parasitado, los mecanismos por los que el huésped se defiende de la infección y el mecanismo de la inmunidad adquirida⁴¹.

Gracias a estos estudios intensivos, la mayoría de los agentes causales de infecciones bacterianas eran descubiertos en menos de 50 años (Tabla III) y se desarrollaron métodos para combatirlos como la inmu-

⁴¹ Inmunidad que se desarrolla con la exposición a diversos antígenos (virus, bacterias...).

nización artificial⁴² o la adopción de medidas de higiene. No obstante, la lucha más eficiente frente a los microorganismos productores de enfermedades se llevó a cabo con el desarrollo de la asepsia, la quimioterapia y la antibioterapia.

Tabla III. Cazadores de bacterias.
Datos tomados de la Sociedad Americana de Microbiología⁴³

Año	Descubridor (es)	Bacteria	Enfermedad	Publicación
1874	Gerhard H.A. Hansen	<i>Mycobacterium leprae</i>	Leprosia	Hansen, G. A. 1874. <i>Norsk Mag. Laegevid.</i> 4 : 1-88.
1876	Robert Koch	<i>Bacillus anthracis</i>	Ántrax o carbunco	Koch, R. 1876. <i>Beitr. z. Biol. D. Pflanzen</i> 2 : 277-310.
1879	Albert Neisser	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Gonorrea	Neisser, A. 1879. <i>Cbl. F. d. Med. Wiss.</i> 28 : 497-500.
1880	Karl J. Eberth	<i>Salmonella typhi</i>	Fiebres tifoideas	Eberth, C.J. 1880. <i>Archiv f. pathol. Anat.</i> 81 : 58.
1882	Robert Koch	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	Tuberculosis	Koch, R. 1882. <i>Berl. Klin. Wchschr.</i> , XIX : 221-230.
1883	Robert Koch	<i>Vibrio cholerae</i>	Cólera	Koch, R. 1884. <i>Dtsche Med Wschr.</i> , 10 : 111-112
1884	Fredrich Loeffler	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteria	Loeffler, F. 1884. <i>Gesundheitsampte.</i> II : 421-499.
1885	Theodor Escherich	<i>Escherichia coli</i>	Diarreas infantiles	Escherich, T. 1885. <i>Fortschr.d. Med.</i> 3 : 515-522.
1887	Anton Weichselbaum	<i>Neisseria meningitidis</i>	Meningitis	Weichselbaum A. 1887. <i>Fortschr Med</i> 5 : 583.
1889	Kitasato Shibasaburō	<i>Clostridium tetani</i>	Tétanos	Kitasato, S. 1889. <i>Ztschr. Hyg. u. Infektionskrank.</i> 7 :225-234.
1892	William Welch y George Nuttall	<i>Clostridium perfringens</i>	Gangrena gaseosa	Welch W. H. and G. Nuttall. 1892. <i>Johns Hopkins Hosp. Bull.</i> 3 : 81-91.
1894	Alexandre Yersin y Shibasaburo Kitasato	<i>Yersinia pestis</i>	Peste bubónica	Yersin, A. 1894. <i>Ann. Inst. Pasteur.</i> 8 : 662-667. Kitasato, S. 1894. <i>Lancet</i> 2 : 428-430.

⁴² Vacunación.

⁴³ <https://www.asm.org/index.php/71-membership/archives/7852-significant-events-in-microbiology>

1898	Kiyoshi Shiga	<i>Shigella dysenteriae</i>	Disentería bacteriana	Shiga K. 1898. <i>Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg</i> , 23 : 599–600
1905	Fritz R. Schaudinn y Erich Hoffman	<i>Treponema pallidum</i>	Sífilis	Schaudinn, F. R. and E. Hoffman. 1905. <i>Dtsch. Med. Wschr.</i> 31 : 711.
1906	Jules Bordet y Octave Gengou	<i>Bordetella pertusis</i>	Tosferina	Bordet J, Gengou O. 1906. <i>Annales de L'Institut Pasteur.</i> 20 :731–741.
1907	Ludwig Halberstaedter y Stanislaus von Prowazek*	<i>Chlamidia trachomatis</i>	Tracoma	Halberstaedter J, Prowazek S. 1907. <i>Dtsch Med Wochchr.</i> 33 : 1275-1277
1909	Howard Ricketts**	<i>Rickettsia rickettsii</i>	Fiebre de las Montañas Rocosas	Ricketts, H. 1909. <i>J. Am. Med. Soc.</i> 52 : 379-380
1912	McCoy, G. W. y Chapin, C. W.	<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia	McCoy, G. W, Chapin, C. W. 1912. <i>J Infect Dis</i> 10 , 61-72.
1916	Henrique da Rocha Lima	<i>Rickettsia prowazeki</i>	Tifus exantemático	Rocha-Lima, H. 1916. <i>Berliner klinische Wochenschrift</i> , 53 : 567-569.
1918	Alice Evans	<i>Brucella melitensis</i>	Fiebres de Malta	Evans, A. 1918. <i>J. Infect. Dis.</i> 22 : 580-593.
1926	Everitt Murray	<i>Listeria monocytogenes</i>	Listeriosis	Murray, E.G.D., R. A. Webb, and M.B.R. Swann. 1926. <i>J. Pathol. Bacteriol.</i> 29 :407-39
1937	Frank M. Burnet y Mavis Freeman	<i>Coxiella burnetti</i>	Fiebre Q	Burnet FM, Freeman M. 1937. <i>Med J Aust.</i> 2 : 299–305.
1983	Barry Marshall y J. Robin Warren	<i>Helicobacter pylori</i>	Úlcera de estómago	Warren, J. R., and B. Marshall. 1983. <i>Lancet</i> 321 : 1273-1275

* Murió de tifus exantemático

** Murió de Fiebre de las Montañas Rocosas.

4.1. Algunos datos acerca de nuestros “enemigos acérrimos”

Los microorganismos en general, y las bacterias en particular, han sido los agentes causales de muchas muertes a lo largo de la historia de la humanidad y lo siguen siendo todavía en algunos países. Como indicamos al principio de la lección, y por motivos de tiempo nos centraremos en algunas enfermedades importantes producidas por bacterias.

4.1.1. La peste

Yersinia pestis es un agente infeccioso que ha sido directamente responsable de más muertes humanas que cualquier otra enfermedad infecciosa producida por bacterias. Se estima que unos 200 millones de personas murieron de peste a lo largo de la Historia. La mayoría de los contagios se producen por la picadura de pulgas procedentes de roedores infectados. (Fig. 10).

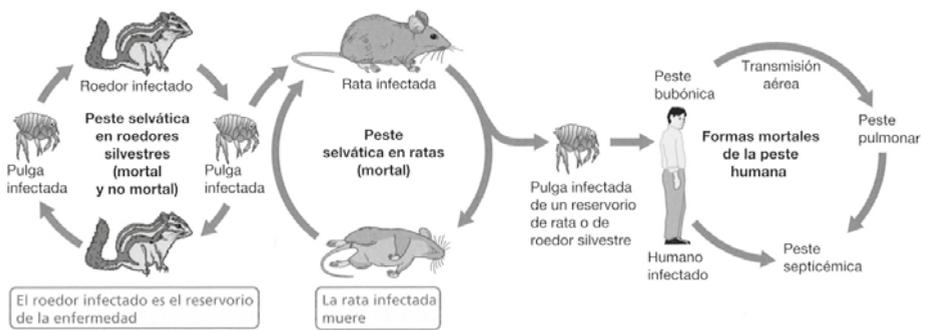


Fig. 10. Epidemiología de la peste. *Yersinia pestis* puede vivir sin producir enfermedad aparente en los roedores silvestres, pero puede ser transmitida por picadura de pulgas a ratas. El hombre es infectado por pulgas infectadas de los roedores silvestres o de las ratas infectadas. Figura tomada de (Madigan *et al.*, 2015)

Y. pestis ha originado diversas pandemias a lo largo de la historia, entre las que cabe destacar: la plaga de Justiniano (541-542 d. C.), que asoló Asia, el norte de África, Arabia y parte de Europa; la peste negra (1347-1351 d. C.), que acabó con la vida de un tercio de la población de Europa (25 millones de muertes) junto a otros 40-60 millones en África y Asia. La Tercera Pandemia⁴⁴ (1855-1918), que comenzó en China e India, terminó por extenderse por el resto de Asia, África y América. Sólo en la India se produjeron 12,5 millones desde 1898 hasta 1918.

Según la Organización Mundial de la Salud, entre enero de 2010 y

⁴⁴ Propagación mundial de una enfermedad infecciosa.

diciembre de 2015, se produjeron 3.248 casos de peste en humanos y 584 muertos.

Yersinia pestis se considera un agente de guerra biológica de categoría A y se dice que fue usado como tal durante la Edad Media por los mongoles. En el año 1346, los cadáveres de guerreros mongoles que murieron de peste fueron lanzados con catapultas al interior de la ciudad de Kaffa (hoy Teodosia). Se ha especulado que esa “estrategia militar” pudo haber sido responsable de la llegada de la Peste Negra a Europa.

4.1.2. El tifus epidémico

Rickettsia prowazekii es el agente causal del tifus que ha sido una enfermedad devastadora para el hombre y responsable de muchas epidemias. El microorganismo se transmite al hombre por picadura de piojo humano. La picadura del piojo no es la causante de la infección de tifus sino que son las heces que los piojos dejan sobre la piel y que están repletas de bacterias. Cuando el hombre se rasca las picaduras, extiende las heces por la herida, facilitando el acceso de las bacterias al interior del cuerpo. Por lo tanto, es posible reducir el riesgo de infección por tifus siguiendo normas de higiene y una correcta desinfección de las picaduras producidas.

La primera descripción fiable de la enfermedad tiene lugar en España durante el cerco de Granada (1489), cuando los españoles perdieron 3.000 hombres en acciones del enemigo, pero 17.000 musulmanes murieron por tifus.

Entre los años 1577 y 1579, el tifus mató al 10% de la población de Inglaterra. En la Primera Guerra Mundial (1914-1918) el tifus causó más muertes de soldados que las que se produjeron por las armas de fuego (Zinsser, 1943). Entre 1918 y 1922 el tifus causó, al menos, 3 mi-

llones de muertes en Europa.

Miles de prisioneros murieron de tifus en los campos de concentración de Auschwitz, Theresienstadt y Bergen-Belsen durante la Segunda Guerra Mundial (1939-1945).

El uso del DDT⁴⁵ (para eliminar los piojos) (Fig. 11) y la vacuna, que se desarrolló durante la Segunda Guerra Mundial, hizo que no se volvieran a producir grandes epidemias. Pero no estamos a salvo del tifus, ya que se siguen dando casos de tifus en los “sin techo” de los países desarrollados y en los “campos de refugiados” donde se hacina una gran cantidad de “desplazados” en situación de bajas condiciones higiénicas y sanitarias.

El éxito mundial del antiparasitario humano

Neocid

Este famoso producto fue el que las tropas norteamericanas espolvorearon en las islas del Pacífico para exterminar los insectos y parásitos del cuerpo humano. Pero lo que le dio fama mundial, y lo consagró como uno de los productos más maravillosos de nuestra época, fue el empleo que de él hicieron las autoridades sanitarias aliadas al entrar en Nápoles. En pocos días 1.300.000 neapolitanos fueron espolvoreados con NEOCID, con lo que se evitó la terrible epidemia de tifus exantemático, transmitido por el piojo verde, que amenazaba a aquella ciudad y a Europa entera. Desde entonces el NEOCID es el preparado DDT-GEIGY-DDT ideal para el exterminio de toda clase de parásitos del cuerpo humano, tanto si se trata de los vulgares parásitos de la cabeza de los niños como de los que absorben la sangre y contaminan terribles morbos. Ningún parásito del cuerpo humano resiste la acción de un sencillo espolvoreo con NEOCID, producto que a su eficacia une la ventaja de no perjudicar ni irritar la piel en lo más mínimo.

J. R. Geigy, S.A.
BASILEA (SUIZA)
REPRESENTANTE GENERAL: LABORATORIO PADRO, S.A.
BARCELONA

DDT Geigy DDT

Fig. 11. Propaganda de la época sobre el DDT cuyo principal uso era: “eliminar parásitos de la cabeza de los niños como de los que absorben la sangre y contaminan terribles morbos” .

⁴⁵ DDT (Dicloro-Difenil-Tricloroetano) es un insecticida organoclorado sintético de amplio espectro, de acción prolongada y muy estable. Se ha prohibido su uso como insecticida debido a que se acumula en el tejido adiposo de animales provocando contaminación de los alimentos y se ha encontrado hasta en la leche materna.

4.1.3. Tuberculosis

La tuberculosis (TB) o tisis es una enfermedad que afecta al aparato respiratorio, es producida por *Mycobacterium tuberculosis*, y causó una gran cantidad de muertes en el pasado. Los vedas la describieron en el año 1.500 AC e Hipócrates en el año 430 AC. Se consideraba una enfermedad incurable y que afectaba a jóvenes de entre 18 a 35 años. La primera epidemia en Europa tuvo lugar a mediados del siglo XVIII y se llamó la “plaga blanca”, “mal del siglo” o “enfermedad romántica”. Ha habido en la historia muchas muertes de famosos por tuberculosis, y entre ellos podemos citar escritores y poetas (Allan Poe, Bécquer, Kafka, Molière, Orwell, Rousseau, Voltaire...), compositores (Boccherini, Chopin, Stravinski...) o filósofos y científicos (Bell, Celsius, Goethe, Kant...)

Mediante el uso de antibióticos, vida saludable, estancia en sanatorios antituberculosos (como el Monte de San Isidro en León), se consiguió disminuir la incidencia de la tuberculosis, pero no su desaparición total ya que está muy ligada a colectivos marginales, inmigrantes, prisioneros⁴⁶ y enfermos de SIDA.

Según la Organización Mundial de la Salud en el año 2015 se detectaron 10,4 millones de nuevos casos de TB en el mundo de los cuales el 10% fueron niños y el 11% enfermos de SIDA. El nº de muertos por TB se estima en 1,4 millones más 0,4 millones de enfermos con SIDA y TB. La TB sigue siendo una de las 10 mayores causas de muertes a nivel mundial en el año 2015. La no desaparición de la TB se debe a la emergencia de cepas de *M. tuberculosis* multirresistentes a antibióticos (480.000 nuevos casos en 2015).

⁴⁶ Las cárceles españolas con mayores casos de tuberculosis entre los internos son: Soto del Real, Topas, Algeciras, Madrid 3 y Melilla. Tomado de <http://www.elnortedecastilla.es/salamanca/201510/06/carcel-topas-segunda-pais-20151005232538.html>

La Estrategia Fin a la TB⁴⁷, adoptada por la Organización Mundial de la Salud en mayo de 2014 tiene como objetivo poner fin a la epidemia mundial de TB reduciendo el número de muertes en un 95% y la tasa de incidencia en un 90% entre los años 2015 y 2035. Para conseguir ese objetivo se necesita una inversión de 8.300 millones de dólares.

4.1.4. Cólera

El cólera es una enfermedad infecto-contagiosa intestinal aguda, causada por *Vibrio cholerae*, que produce una diarrea abundante y provoca la muerte por deshidratación. El microorganismo fue aislado en 1854 por el médico italiano Filippo Pacini y ese mismo año John Snow, médico británico, demostró que el cólera era causado por el consumo de aguas contaminadas con materias fecales al comprobar que los casos de esta enfermedad se agrupaban en las zonas de Londres donde el agua consumida estaba contaminada con heces.

Las primeras descripciones de la enfermedad se pueden ver en los escritos de Hipócrates (460-377 a.C.) o Galeno (129-216). En 1503 se describe la primera epidemia de cólera en Calicut (India) poco después de la llegada de Vasco de Gama⁴⁸. En 1629 se produce la primera referencia documentada de un brote de cólera fuera de la India en Yakarta (Isla de Java). Desde esa época hasta 1817, hay sesenta y cuatro brotes relativamente aislados de cólera en la India, Sri Lanka, Birmania, Bengala e Islas Mauricio y Reunión. Tras un período de receso de los brotes, se inicia la primera pandemia de cólera el año 1820 (Fig.12).

⁴⁷ <http://www.who.int/tb/strategy/end-tb/es/>

⁴⁸ Navegante y explorador portugués (1467-1524) descubridor de la ruta marítima a la India.

Pandemias	1	2	3	4	5	6	7			8?	
Años	1820	1840	1860	1880	1900	1920	1940	1960	1980	2000	
Regiones	Asia, África	Europa, América del Norte, América latina	Asia, Europa, América del Norte, África	Oriente Medio, Europa, África, América del Norte,	Asia, África, América del Sur, Japón	India, Oriente Medio, África, Europa		Asia, Oriente Medio, África, Italia, América del Sur (1989), Haití (2010)			

Fig.12. Cronología de las pandemias de cólera. La séptima pandemia comenzó en 1961 y aún no ha terminado. Se piensa que una cepa aparecida en Bangladesh en 1991 puede ser el inicio de la octava pandemia de cólera. Tomado del Brock. *Biología de microorganismos* (Madigan *et al.*, 2015).

A lo largo del siglo XIX, el cólera se propagó por el mundo desde su reservorio original en el delta del Ganges, en la India. Seis pandemias sucesivas mataron a millones de personas en todos los continentes. Hay una película del año 2006⁴⁹, adaptada de una novela de W. Somerset Maugham (1874-1975), ambientada en la China de 1920 y que describe crudamente los síntomas del cólera, las condiciones higiénicas de los hospitales y cómo se frenó la epidemia.

La actual pandemia (la séptima) comenzó en el sur de Asia en 1961 y llegó a África en 1971 y a América en 1991. En la actualidad, el cólera es endémico en muchos países, incluyendo el Subcontinente Indio, Sureste Asiático, Latinoamérica y el África Subsahariana. En Haití se produjo un importante brote de cólera como efecto secundario del terremoto de enero de 2010. Posteriormente el huracán “Matthew” sacudió Haití en octubre de 2016, y desde entonces se ha registrado un aumento significativo en los casos de cólera y de muertes, por lo que se ha iniciado una intensa campaña de vacunación contra el cólera en dicho país.

Las epidemias de cólera en España ocurrieron desde el primer tercio del siglo XIX hasta finales del mismo siglo y fallecieron entre 600.000 y 800.000 personas (Angolotti Cardenas, 1971). En 1885 Jaime

⁴⁹ “The painted veil” (El velo pintado) dirigida por John Curran.

Ferrán puso a punto en Valencia la primera vacuna viva frente al cólera y Santiago Ramón y Cajal, uno de los detractores de aquella vacuna, pudo estudiar dicha epidemia ya que desde 1882 se encontraba como Catedrático de Anatomía Descriptiva en la universidad de la mencionada ciudad.

El número de casos de cólera notificados a la OMS sigue siendo elevado en los últimos años. A lo largo de 2015 se notificaron 172.454 casos en 42 países, de los que 1.304 fueron mortales. El cólera sigue siendo un gran problema de salud pública que afecta a personas que viven en países en vías de desarrollo que no tienen acceso a suministro de agua potable y carecen de sistemas adecuados de tratamientos de aguas residuales.

4.1.5. Enfermedades de transmisión sexual (ETSs)

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) son un problema muy grave de salud pública mundial. Inicialmente se llamaron enfermedades venéreas (de Venus, la diosa romana del amor) y se producen por contacto sexual “sin protección”. Los datos de la OMS del año 2016 indican que más de un millón de infecciones se producen diariamente en el mundo y están causadas por bacterias, levaduras, protozoos o virus. Cada año se producen más de 300 millones de nuevas ETS bacterianas (gonorrea, sífilis y tracoma) en personas de grupos de edad más activos sexualmente (entre los 15 y 30 años de edad).

En la Fig. 13 se muestra la evolución de dos ETSs (gonorrea y sífilis) desde principios del siglo XX, y cómo ambas disminuyeron drásticamente cuando se empezó a usar la penicilina. Los casos de sífilis y gonorrea aumentaron durante la Segunda Guerra Mundial y los de gonorrea volvieron a aumentar después de la introducción de las píldoras anticonceptivas. Como la transmisión de las ETS se limita a la

actividad sexual, su propagación se puede controlar y minimizarse mediante el uso de preservativos. ¿Saben que científico experimentó con preservativos para evitar la sífilis?

El primer documento de ámbito médico que se conoce sobre los preservativos fue escrito por el clérigo y médico italiano Gabriel Falopio⁵⁰, en plena epidemia de sífilis en Europa, y se publicó en 1564 (dos años después de su muerte). Falopio describió el preservativo como una pieza de lino que se adaptaba como una caperuza al glande de los hombres antes de las relaciones sexuales y evitaba la enfermedad. Falopio lo probó con más de 1.100 hombres y ninguno contrajo sífilis (Youssef, 1993).

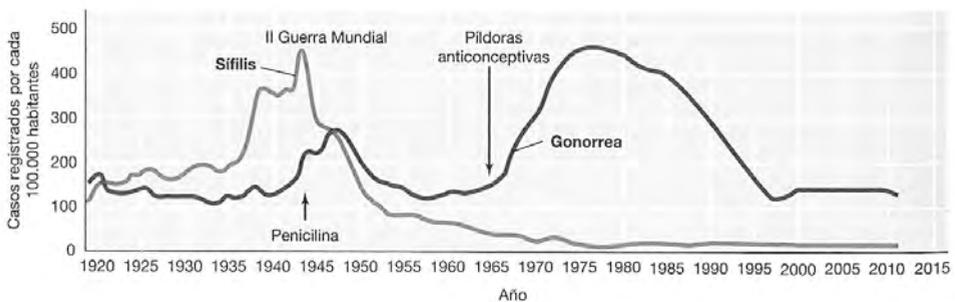


Fig. 13. Casos de gonorrea y sífilis registrados en los Estados Unidos. Figura tomada del Brock. Biología de microorganismos (Madigan *et al.*, 2015)

La gonorrea es causada por *Neisseria gonorrhoeae* (el “gonococo”) que se encuentra en las membranas mucosas del tracto genitourinario, el ojo, el recto y la garganta. Generalmente es asintomática en las mujeres y en el hombre produce secreciones de pus uretral y micción dolorosa acompañada de sensación de quemazón. Si la mujer embarazada está infectada, el recién nacido puede contagiarse al pasar por el canal del parto y originar “conjuntivitis del recién nacido” que en el pasado fue una de las principales causas de ceguera en muchas par-

⁵⁰ Las trompas de Falopio y el canal de Falopio (canal del nervio facial) recibieron este nombre en honor a su descubridor.

tes del mundo. Para evitar este tipo de ceguera es obligatorio el uso de colirios con nitrato de plata y antibióticos en los ojos de los recién nacidos.

Hasta hace unos años ser diagnosticado de gonorrea no parecía terrible ya que el gonococo podía eliminarse con una sola inyección o comprimido de antibióticos. Pero esto está cambiando ya que los gonococos son cada vez más resistentes a los antibióticos que anteriormente los eliminaban (Lewis, 2010). Según la OMS, los gonococos multirresistentes a antibióticos se han detectado en 36 países y la gonorrea está ya en la lista creciente de infecciones que podrían no tener tratamiento en un futuro inmediato.

La sífilis (del griego *syn*, juntos, y *philein*, amar) es una enfermedad contagiosa de transmisión sexual causada por la bacteria *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* que entra en el cuerpo a través de las membranas mucosas del tracto genitourinario, migra a los ganglios linfáticos y se propaga por todo el cuerpo. La enfermedad, si no se trata, progresa a través de cuatro fases: primaria (chancro, linfadenopatías locales), secundaria (erupciones diseminadas en la piel, linfadenopatías generalizadas). Estas dos fases son las más infecciosas. La enfermedad puede llegar a la fase latente (ausencia de síntomas, poco infecciosa, pero las madres embarazadas pueden transmitir la enfermedad al feto) y a una tercera fase que se caracteriza por una afectación del sistema nervioso que produce trastornos cognitivos, ceguera, caminar inestable o locura (Fig. 14)

Muchos de estos síntomas se han asociado con personajes famosos como Al Capone, Lenin, Francisco de Goya, Enrique VIII, Adolf Hitler, Friedrich Nietzsche, Franz Schubert, Oscar Wilde, Vincent van Gogh... (Willey *et al.*, 2009).

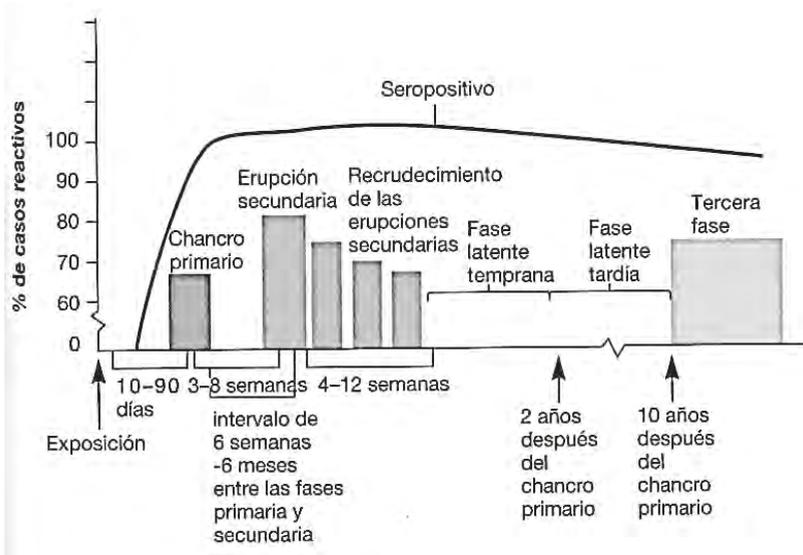


Fig.14. Evolución de la sífilis no tratada apropiadamente. Figura tomada de “Microbiología de Prescott, Harley y Klein” (Willey *et al.*, 2009)

Según datos de la OMS, más de 900.000 mujeres embarazadas contrajeron sífilis en el año 2012, lo que causó complicaciones en alrededor de 350.000 nacimientos, incluidos casos de muerte prenatal. Más allá del efecto inmediato de la infección en sí misma, la sífilis puede tener consecuencias graves, entre ellas la esterilidad de la madre o la transmisión de infecciones de la madre al niño (sífilis congénita).

Cada año se producen 11 millones de nuevos casos de sífilis a nivel mundial entre personas de 15 a 49 años y está aumentando en regiones de América del Norte, Europa Occidental, China y Australia (Stamm, 2016). Como en el caso de la gonorrea, una única dosis de penicilina G era suficiente para tratar un problema de sífilis, pero hay pacientes alérgicos a penicilina que deben ser tratados con tetraciclinas (Hook, 2017) o con antibióticos macrólidos como la azitromicina. Desgraciadamente ya han aparecido cepas de *T. pallidum* resistentes a azitromicina, que era el antibiótico de segunda línea para el tratamiento de la sífilis.

4.2. Principales causas de muerte en el mundo

A finales del siglo XX (1980-90) se confiaba que la ciencia había triunfado sobre las enfermedades infecciosas debido a la gran cantidad de antibióticos disponibles y a las campañas de vacunaciones y de salud pública. Esto estaba apoyado por los datos globales de muertes que se observan en la Fig. 15 donde se compara el número de muertes al principio y al final del siglo XX. Efectivamente, la cifra de muertes debido a infecciones microbianas se redujo a finales del siglo XX, y la idea de que las enfermedades infecciosas ya no suponían una amenaza seria para la salud humana estaba obsoleta. Hay incluso una “leyenda urbana” (Spellberg and Taylor-Blake, 2013) que atribuye al Dr. William H. Stewart (“USA Surgeon General” entre 1965 y 1969) la siguiente frase que ha pasado a la historia de la biomedicina⁵¹: “Ha llegado el tiempo de cerrar el libro de las enfermedades infecciosas y declarar ganada la guerra contra los microorganismos”.

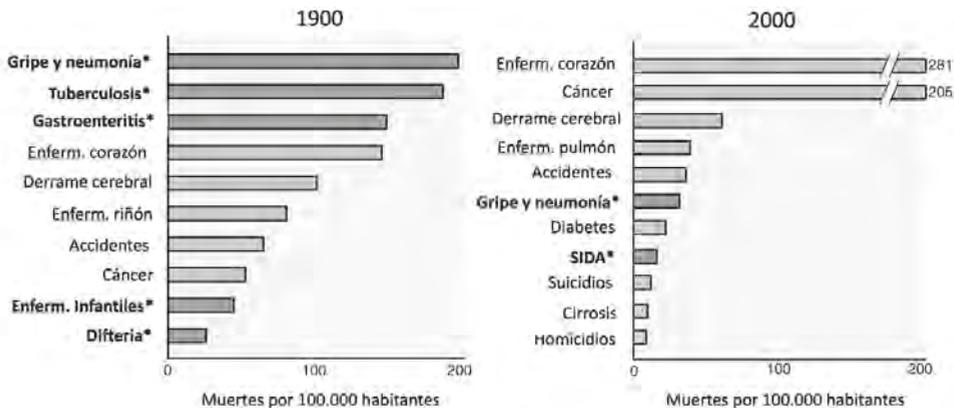


Fig. 15. Datos de muertes acaecidas a principios del siglo XX y al final de dicho siglo. Las enfermedades producidas por microorganismos están resaltadas en negrita y con un asterisco. Datos tomados del Brock: Biología de los microorganismos (Madigan *et al.*, 2015).

Sin embargo, esta tendencia a la baja terminó cuando aparecieron

⁵¹ It is time to close the book on infectious diseases, and declare the war against pestilence won.

enfermedades como el SIDA, el resurgimiento de la tuberculosis, hepatitis C, virus Ébola, la enfermedad de Lyme, las bacterias multirresistentes a antibióticos y un largo etcétera.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud 56,4 millones de defunciones se produjeron en el mundo en el año 2015. Las principales causas de mortalidad en el mundo son la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular, que ocasionaron 15 millones de defunciones en dicho año.

Las infecciones de las vías respiratorias son la enfermedad transmisible más letal; en 2015 causaron 3,2 millones de defunciones en todo el mundo. La tasa de mortalidad por enfermedades diarreicas, que se redujo a la mitad entre 2000 y 2015, fue de 1,4 millones de muertes en 2015. También han disminuido las muertes por tuberculosis durante el mismo periodo, pero esta enfermedad continúa siendo una de las 10 principales causas de muerte, con 1,4 millones de fallecimientos. En cambio, la infección por el SIDA (1,1 millones de fallecimientos) ya no figura entre las 10 primeras causas de muerte en el mundo.

Hoy en día, siete de cada diez muertes en los países en vías de desarrollo son debidas a infecciones causadas por microorganismos. Las principales causas de muerte en África son el SIDA, la malaria, enfermedades diarreicas, infecciones pulmonares, el sarampión y la tuberculosis.

La gran diferencia entre países ricos y pobres nos debería hacer pensar (Fig. 16) ya que muchas de esas muertes son evitables si les proporcionáramos antibióticos, vacunas o mejores condiciones higiénicas.

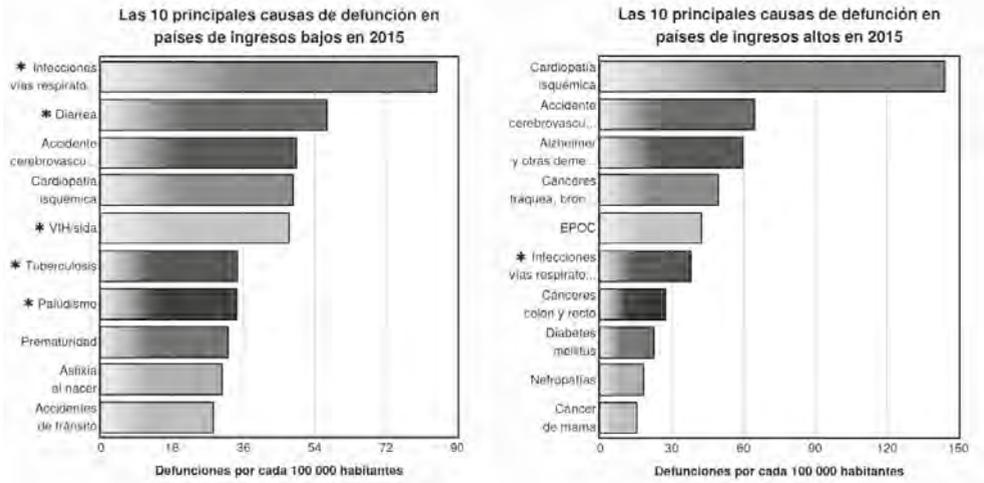


Fig. 16. Principales causas de muerte en países pobres y países ricos. Las enfermedades producidas por microorganismos están señaladas con un asterisco. Datos tomados de la Organización Mundial de la Salud.

Existe el riesgo de que muchas enfermedades infecciosas se vuelvan intratables debido a la aparición de microorganismos resistentes y multirresistentes a antibióticos y que retrocedamos a la época anterior al descubrimiento de los antibióticos. Muchos científicos se están esforzando en buscar nuevos antibióticos utilizando estrategias diferentes a la desarrollada por Waksman (Schatz *et al.*, 1944) que parece estar agotada (Kolter and van Wezel, 2016) o modificar los ya existentes mediante modernas técnicas de manipulación genética (Lautru *et al.*, 2005; O'Connor, 2015). Recientemente se ha aislado un nuevo antibiótico (teixobactina) de una bacteria no cultivable y que todavía no ha inducido la aparición de cepas de microorganismos patógenos (*Staphylococcus aureus* o *Mycobacterium tuberculosis*) resistentes a dicho antibiótico (Ling *et al.*, 2015).

El primer caso de muerte por una bacteria resistente a todos los antibióticos disponibles ocurrió en el pasado mes de enero en un hospital de Nevada (L., Chen *et al.*, 2017) y ha sido noticia en muchos perió-

dicos del mundo entero. Pero no es el único caso, ya que el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades Infecciosas (CDC) estima que se producen 23.000 muertes/año debido bacterias resistentes a antibióticos. Este número se eleva a 700.000 muertes anuales según datos del *Review of Antimicrobial Resistance*⁵² (O`Neill, 2016).

4.3. ¿Por qué los microorganismos generan tantos problemas?

Los microorganismos están empezando de nuevo a darnos problemas después de un siglo XX marcado por avances espectaculares en investigación médica y microbiológica en el que se ha reducido el número de muertes por enfermedades infecciosas y ha disminuido la tasa de mortalidad infantil. El dato numérico que confirma estos avances espectaculares es que nuestra esperanza de vida aumentó en España de 45 años en 1900 a 83 años en 2015 (Goerlich and Pinilla, 2006). A este aumento de la esperanza de vida también han contribuido la mejora de las condiciones higiénicas y una mejor alimentación. No obstante, muchos factores típicos de nuestra forma de vida actual están favoreciendo el desarrollo y dispersión de los microorganismos patógenos. He aquí algunos ejemplos:

1.- Crecimiento de la población mundial que en el siglo pasado pasó de 1.650 millones a 7.500 millones de personas y la estimación de las Naciones Unidas para el 2025 será de 8.500 millones. A estos datos hay que sumarles una urbanización sin precedentes y una invasión humana de los hábitats salvajes que son reservorios de insectos y animales que albergan microorganismos infecciosos.

2.- Incremento en los viajes internacionales de personas, mercancías, alimentos y animales. Cada día, más de un millón de personas

⁵² https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf.

realizan viajes internacionales y un viaje alrededor del mundo se puede completar en 80 horas (comparado con los 80 días de Julio Verne) lo que facilita la diseminación de enfermedades infecciosas. Un viajero puede llegar a un país antes de que se manifiesten los síntomas de la enfermedad por lo que no llega a decretarse la cuarentena antes de salir del aeropuerto.

3.- Migraciones. Las tensiones sociales, guerras civiles, terrorismo, etc., producen migraciones de millones de personas que atraviesan muchos países y mares y al llegar a la “tierra prometida” se les interna en campos de refugiados en condiciones higiénicas poco saludables.

4.- Las campañas antivacunación están haciendo mucho daño en la lucha contra las enfermedades infecciosas. Todo empezó en 1998 cuando Andrew Wakefield y colaboradores establecieron una falsa correlación entre la vacuna triple vírica (sarampión, rubéola y paperas) y el autismo⁵³ (Wakefield *et al.*, 1998). El estudio tuvo un gran impacto en Reino Unido y, posteriormente, en otros países desarrollados, incluida España, donde por su causa ha habido desde entonces un descenso de los índices de vacunación. La situación ha llegado a tal punto que algunos gobiernos están tomando ya medidas para frenar la antivacunación y, con ello, impedir el resurgimiento de enfermedades que estaban a punto de desaparecer.

Nadie ha podido demostrar la relación entre la triple vírica y el autismo defendida por Wakefield, quien ha visto como su estudio ha sido completamente desacreditado. En el año 2004, diez de los coautores de la investigación retiraron su firma de dicho artículo y en febrero de 2010, los editores de la revista *The Lancet* retiraron el texto de sus archivos por fraudulento (The Editors of The Lancet, 2010)

⁵³ Autismo: trastorno del desarrollo que afecta a la comunicación y a la interacción social, caracterizado por patrones de comportamiento restringidos, repetitivos y estereotipados.

Según datos de la OMS, en el año 2015 se produjeron 134.200 muertes por sarampión, (350 muertos cada día, 15 muertos por hora) y la vacunación es 99% efectiva. Desde enero de este año, ha habido más de 500 casos de sarampión en Europa, la mayoría en Rumanía e Italia. La vacunación es el remedio más eficaz para eliminar totalmente el sarampión como ha ocurrido con la viruela. El último caso natural de viruela se detectó hace exactamente 40 años en Somalia (octubre de 1977) y desde 1980 se declaró erradicada del planeta⁵⁴.

En España, las campañas antivacunación han reducido el número de niños vacunados contra el sarampión del 98% de la población infantil en el año 2003 al 95% en el 2013⁵⁵. Por ese motivo la Asociación Nacional de Informadores de la Salud (ANIS) de España ha elaborado el “Manifiesto por una comunicación responsable en vacunación” con el objetivo de garantizar el rigor en la información sobre las vacunas y llamar a la colaboración de las instituciones y los profesionales de la salud en la lucha contra la antivacunación⁵⁶.

El caso de un niño que murió en 2015 de difteria por no haber sido vacunado, por decisión de sus padres, es otro ejemplo de la campaña contra las vacunas⁵⁷. La difteria, producida por cepas de *Corynebacterium diphtheriae* infectadas por el fago β , es una enfermedad de declaración obligatoria en España desde 1904 y la vacunación empezó en 1965. Desde entonces se ha pasado de 879 casos a 2 casos en 1986. Desde 1986 sólo ha habido un caso leve en 2014 en un niño que había recibido algunas dosis de la vacuna y se curó con un tratamiento con antibióticos.

⁵⁴ <http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en/>.

⁵⁵ http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=ESP&commit=OK.

⁵⁶ <http://anisalud.com/sites/default/files/noticias/manifiestoanis.pdf>.

⁵⁷ http://ccaa.elpais.com/ccaa/2015/06/27/catalunya/1435393852_158995.html

4.- Uso y abuso de los antibióticos. La medicina del siglo XX disponía de un extraordinario arsenal de “balas mágicas”⁵⁸ para luchar contra los microorganismos productores de enfermedades infecciosas, pero lo hemos desaprovechado. Hemos hecho un uso irracional de los antibióticos, no sólo en medicina sino también en agricultura y ganadería, y han aparecido microorganismos multirresistentes a antibióticos o “superbugs” (Schneider *et al.*, 2017) y para combatirlos las empresas farmacéuticas deberán invertir 40 billones⁵⁹ de dólares en un periodo de 10 años para sacar al mercado 15 nuevos antibióticos (O’Neill, 2016). Pero no sólo hay que buscar nuevos antibióticos, sino también promover medios de diagnóstico rápidos para la prescripción racional de antibióticos, y no recetar antibióticos como en 1950⁶⁰. Ahora debería ser absolutamente necesario utilizar antibióticos después de realizar un test de sensibilidad del microorganismo patógeno frente a distintos antibióticos, es decir realizar un antibiograma.

El problema de los microorganismos resistentes a antibióticos es de tal envergadura que se ha decretado un Día Europeo del Uso prudente de los Antibióticos⁶¹ y los distintos Estados Miembros están realizando campañas como el Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos (2015)⁶² de nuestro país.

En febrero de 2017 la Organización Mundial de la Salud propuso las líneas de actuación para la búsqueda de nuevos agentes antimicrobianos estableciendo una lista de prioridades (Tabla IV). La situación

⁵⁸ Nombre dado a los primeros compuestos antimicrobianos.

⁵⁹ Billones americanos: mil millones europeos.

⁶⁰ I find it incredible that doctors must still prescribe antibiotics based only on their immediate assessment of patient’s symptoms, just like they used to when antibiotics first entered common use in the 1950s (O’Neill, 2016).

⁶¹ <http://www.msssi.gob.es/campannas/campanas16/AntibioticosUsoAdecuado.htm>.

⁶² <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/triptico-plan-estrategico-antibioticos-2014-2015.pdf>.

es crítica con relación a las bacterias multirresistentes que se encuentran en los hospitales y entre aquellos pacientes que necesitan ventilación asistida y alimentación por catéteres. Entre estas bacterias se encuentran especies de *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y varias Enterobacterias (incluyendo *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Serratia* y *Proteus*). Estas bacterias multirresistentes a antibióticos producen muchas muertes por neumonía y bacteriemias⁶³.

Tabla IV. Patógenos* priorizados por la OMS para la I+D en nuevos antibióticos.

Prioridad 1: CRÍTICA

1. *Acinetobacter baumannii*, resistentes a carbapenemas
2. *Pseudomonas aeruginosa*, resistentes a carbapenemas
3. *Enterobacteriaceae*, resistentes a carbapenemas, productores de β -lactamasas de amplio espectro.

Prioridad 2: ALTA

1. *Enterococcus faecium*, resistentes a vancomicina
2. *Staphylococcus aureus*, resistentes a meticilina, resistentes a vancomicina.
3. *Helicobacter pylori*, resistentes a claritromicina
4. *Campylobacter* spp., resistentes a fluoroquinolonas
5. *Salmonellae*, resistentes a fluoroquinolonas
6. *Neisseria gonorrhoeae*, resistentes a fluoroquinolonas, resistentes a cefalosporinas

Prioridad 3: MEDIUM

1. *Streptococcus pneumoniae*, sin sensibilidad a penicilina
2. *Haemophilus influenzae*, resistentes a ampicilina
3. *Shigella* spp., resistentes a fluoroquinolonas

* *Mycobacterium tuberculosis* no está incluido en esta tabla pues hay programas específicos de la OMS para dicho microorganismo.

Para acabar esta sección me gustaría utilizar una cita del Padre de la Microbiología, Louis Pasteur, que dijo⁶⁴: “Señores, los microbios ten-

⁶³ Presencia de bacterias en la sangre.

⁶⁴ Messieurs, c'est les microbes qui auront le dernier mot.

drán la última palabra” o la de un microbiólogo español, Antonio de Vicente: “Las bacterias ya llevan aquí demasiado tiempo como para que unos listillos recién llegados las eliminen”.

5. LOS MICROORGANISMOS: NUESTROS AMIGOS INVISIBLES

Después de esta visión totalmente negativa de los microorganismos intentaremos demostrar que los microorganismos son nuestros amigos invisibles.

El número de microorganismos (bacterias, virus, protozoos...) productores de enfermedades se estima en doscientas diecisiete⁶⁵, nada comparable con las 12.391 especies bacterianas descritas en “List of prokaryotic names with standing in nomenclature” (Parte, 2014) o los 3,5 millones de especies en el “Ribosomal database project” (Cole *et al.*, 2014). Estos números demuestran que más del 99% de las bacterias son beneficiosas o que no ejercen efectos perjudiciales para el ser humano.

Una forma de entender el papel de los microorganismos en nuestro planeta es intentar averiguar lo que pasaría en la Tierra si todos los microorganismos se hubieran extinguido o no hubiera habido microorganismos.

5.1. Si no hubiera microorganismos...

...desaparecerían todas las enfermedades infecciosas (cólera, peste, gastroenteritis, tuberculosis, difteria, SIDA, gripe...), disminuiría la mortalidad y aumentaría el número de personas sobre la Tierra. Recordemos que anualmente mueren unos 10 millones de personas

⁶⁵ https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_infectious_diseases.

por enfermedades producidas por microorganismos.

...**umentaría la producción agrícola y ganadera**, ya que muchos animales y cosechas se ven afectados negativamente por enfermedades microbianas, pero como los recursos hídricos para la agricultura y ganadería son limitados se llegaría a un escenario de hambre o hambruna mucho mayor que la existente en la actualidad. Según estimaciones de la FAO (FAO, 2017) hay unos 700 millones de personas que viven en la pobreza, 800 millones en extrema pobreza y 2.000 millones con deficiencias en nutrientes esenciales.

...**la Tierra (mares, ríos y continentes) estaría llena de cadáveres y restos de plantas**, ya que los microorganismos se encargan de descomponer la materia orgánica muerta para transformarla en sustancias inorgánicas ricas para el suelo.

...**la Tierra estaría atiborrada de productos tóxicos** naturales o artificiales (xenobióticos) que contaminarían los suelos y aguas. Los microorganismos eliminan y degradan los vertidos de petróleo (Chen *et al.*, 2017), disolventes, pesticidas y otros muchos productos tóxicos.

...**no funcionarían los ciclos geoquímicos** que contribuyen al reciclado de los elementos esenciales para la vida en la Tierra (carbono, nitrógeno, azufre, hierro, fósforo, magnesio). Tanto los macroorganismos como los microorganismos contribuyen al reciclado de nutrientes, pero para cada nutriente concreto predominan las actividades de origen microbiano. Pongamos un par de ejemplos: en el ciclo del carbono la fijación de dióxido de carbono (producción primaria neta) por microorganismos supone el 50% del total de la Tierra, y sólo dos especies de cianobacterias marinas (*Prochlorococcus* y *Synechococcus*) son responsables del 25% de dicho proceso. Parece demasiado, pero recordemos que dichas bacterias son las más numerosas de la Tierra

($3,6 \times 10^{27}$ bacterias) (Flombaum *et al.*, 2013). En cuanto al ciclo del nitrógeno debemos señalar que sólo algunas bacterias y archaeas son capaces de fijar nitrógeno atmosférico que es el principal reservorio de este elemento en la Tierra y su forma más estable. Algunas plantas (las leguminosas) son capaces de utilizar el nitrógeno atmosférico, pero en realidad las plantas no fijan el nitrógeno, lo hacen unas bacterias que viven en simbiosis con dichas plantas. La fijación microbiológica de nitrógeno supone el 50% del total (2×10^{25} g) siendo el otro 50% de origen antropogénico (fabricación de fertilizantes) (Fowler *et al.*, 2013).

...**la atmósfera sería irrespirable.** Gracias a las cianobacterias apareció el oxígeno sobre la Tierra, y si hubieran desaparecido sólo quedarían las plantas (y algas) para devolver a la atmósfera el oxígeno que consumimos los organismos aerobios. Incluso con microorganismos los niveles de O_2 están bajando drásticamente en los últimos 25 años (Fig. 17) y si no se pone remedio no podremos vivir en la Tierra dentro de 3600 años (Martin *et al.*, 2017).

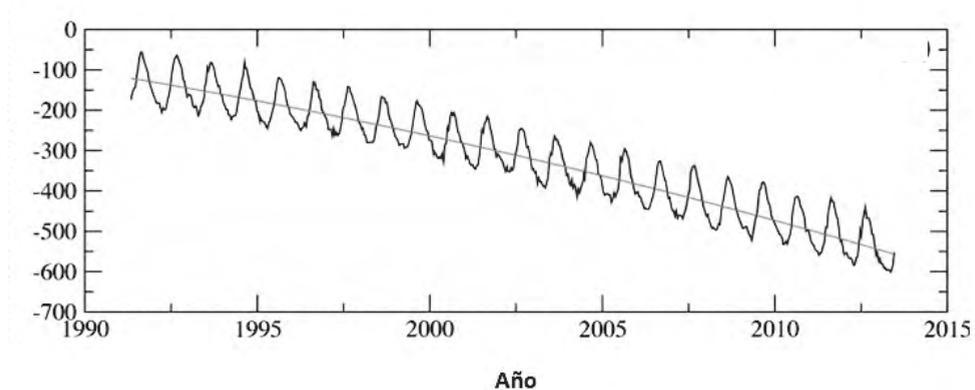


Fig. 17. Disminución de la concentración de oxígeno en la atmósfera en los últimos 25 años. Datos tomados de (Martin *et al.*, 2017).

...**aumentaría el nivel de dióxido de carbono,** uno de los gases que producen el “efecto invernadero” e incrementaría la temperatura del planeta. Como indicamos anteriormente, la fijación de dióxido de

carbono por microorganismos representa más del 50% de total de la Tierra. Sin microorganismos estos valores serían muy superiores (Fig. 18), y la temperatura media incrementaría. No obstante, e incluso en presencia de microorganismos la temperatura media de la Tierra ha aumentado unos $0,17^{\circ}\text{C}$ por década y los 16 años del siglo XXI han sido los más calurosos desde que se tienen registros.

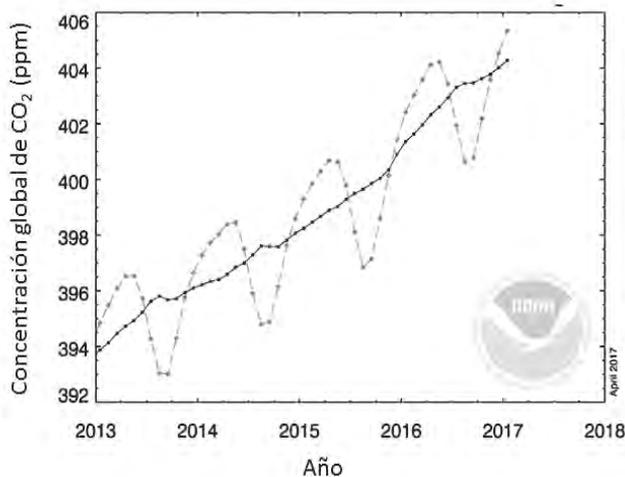


Fig. 18. Incremento de los niveles globales de dióxido de carbono en los últimos 5 años. Los niveles actuales son un 18% mayor que los niveles de 1980, cuando la “National and Oceanic Atmospheric Administration” (NOAA) calculó por primera vez el promedio mundial.

...**bajarían los niveles de metano** (CH_4), otro gas de efecto invernadero, con un potencial de calentamiento 28 veces superior al del anhídrido carbónico. Una bajada de los niveles de metano impediría en gran medida el calentamiento global ya que, como se aprecia en la Fig. 19, los niveles de metano siguen creciendo desde 1984. El metano es producido por archaeas metanogénicas que viven en el suelo, en pantanos, en depuradoras de aguas residuales y en los tubos digestivos de animales y del hombre. La producción biológica de metano se estima en un 60% del total. Este metano o bien se emite a la atmósfera o queda atrapado bajo tierra y/o en los sedimentos marinos como hidratos

de metano (Sloan, 2003). El resto del metano se debe a la industria de petróleo y gas natural (31%) y a la minería del carbón (9%)⁶⁶.

Los rumiantes son la mayor fuente de emisión de metano (Roehé *et al.*, 2016) y, concretamente, una vaca puede emitir hasta 300 litros de metano. Esto ha llevado a la Unión Europea a financiar varios proyectos de investigación para reducir las emisiones de metano por las vacas. En el pasado, los dinosaurios fueron los mayores emisores de metano y pudieron desaparecer por el exceso de este gas en la atmósfera (Wilkinson *et al.*, 2012).

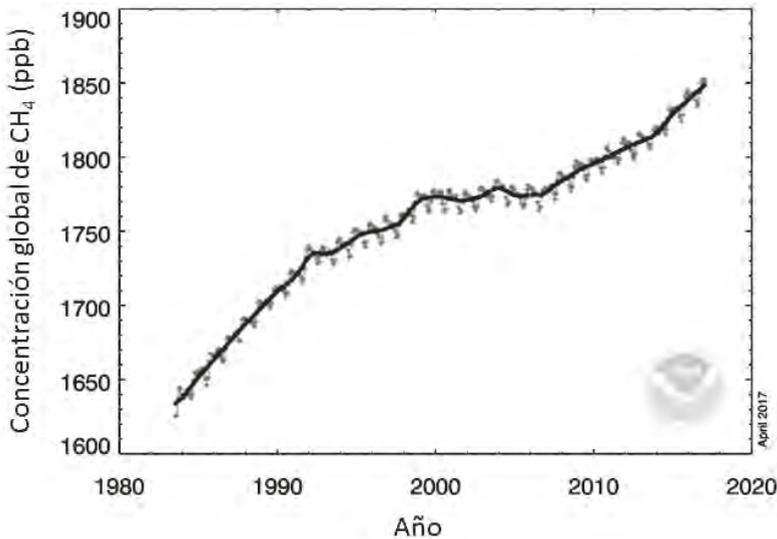


Fig. 19. Concentración global de metano. Estos valores serían más bajos sin microorganismos (archaeas metanógenas) ya que contribuyen con un 60% del total del metano en la Tierra. 1 ppb indica que una de cada billón de moléculas en el aire es de metano.

...no habría pan, quesos, yogures, embutidos, encurtidos. Los microorganismos tienen funciones relevantes en la industria alimentaria y en muchos casos los alimentos dependen de transformaciones microbianas. Los microorganismos también pueden ser usados como

⁶⁶ <https://www.epa.gov/ghgemissions/overview-greenhouse-gases#methane>.

alimentos y un ejemplo claro son los suplementos alimenticios a base de la cianobacteria *Spirulina* (Mazard *et al.*, 2016).

...no habría bebidas alcohólicas, ni vino ni cerveza. El vino y la cerveza son productos de la fermentación del mosto de la uva o de los azúcares del grano de cebada respectivamente por acción de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. El hombre empezó a realizar estos procesos de una manera empírica desde el año 6.000 AC (cerveza) y desde el 3.500 AC (vino) (Buchholz and Collins, 2013).

...no habría productos de la clásica o moderna biotecnología. Los microorganismos son capaces de producir, bien naturalmente o mediante manipulación genética, antibióticos, vitaminas, aminoácidos, ácidos orgánicos (vinagre, ácido cítrico), glicerol, acetona, etanol, butanol, hormonas humanas, productos terapéuticos (vacunas, factores de coagulación sanguínea, factor de crecimiento, anticuerpos monoclonales, etc.), enzimas para procesos industriales (lipasas, amilasas, proteasas, etc.), biocombustibles, biogás y bioelectricidad (Buchholz and Collins, 2013; Demain and Martens, 2017).

La conclusión que podemos sacar de este apartado es que sin microorganismos no habría vida tal como la conocemos y que el *Homo sapiens*, “Rey de la Creación”, los necesita para su supervivencia⁶⁷. También podemos realmente aplicar a los microorganismos la clásica cita de *El principito*⁶⁸: “lo esencial es invisible a los ojos”.

⁶⁷ Alguna de estas ideas fueron tomadas de un relato corto de M^a Carmen de la Rosa Jorge (UCM).

⁶⁸ Obra cumbre del francés Antoine de Saint-Exupéry (1900-1944).

6. LOS MICROORGANISMOS: COMPAÑEROS INSEPARABLES

Los microorganismos aparecieron en nuestro planeta hace unos 3.800 millones de años y han sido sus únicos pobladores durante más de 3.000 millones de años. Tan pronto como la especie *Homo sapiens* apareció sobre la Tierra (hace unos 300.000 años) (Richter *et al.*, 2017) los microorganismos empezaron a colonizarnos.

El conjunto de bacterias, archaeas, virus y hongos que se encuentran en toda la superficie de nuestro cuerpo y en nuestro interior constituyen nuestra “flora microbiana” o **microbiota**. El **metagenoma humano** es el conjunto de todos los genomas de nuestra microbiota, y la totalidad de la microbiota, metagenoma y sus interacciones es el **microbioma humano**.

El término “microbioma” se le atribuye al Premio Nobel Joshua Lederberg para referirse al conjunto de los genomas de todos los microorganismos que habitan en un ecosistema particular (Lederberg, 2000). No obstante, en dicho trabajo nunca aparece el término “microbioma”, sino que aparece citado por primera vez en el año 2001 (Hooper and Gordon, 2001) como una comunicación personal del Prof. Lederberg a los autores del artículo⁶⁹. Tenemos que distinguir claramente entre microbioma y microbiota ya que son conceptos similares, pero muy diferentes debido a que mayoría de los microorganismos no podemos cultivarlos en el laboratorio, pero sí aislar su material genético y estudiarlos (Ward *et al.*, 1990).

⁶⁹ The Nobel laureate Joshua Lederberg has suggested using the term “microbiome” to describe the collective genome of our indigenous microbes (microflora), the idea being that a comprehensive genetic view of *Homo sapiens* as a life-form should include the genes in our microbiome.

¿Cuántos microorganismos tenemos en nuestro cuerpo? Hasta agosto de 2016 toda la comunidad científica consideraba que el número de microorganismos presentes en cada ser humano era unas 10 veces superior al número de células humanas y que suponían casi dos kilos de nuestro peso y por ello al microbioma se le consideró como un “órgano humano” (Baquero and Nombela, 2012). Una reciente estimación realizada en 2016 (Sender *et al.*, 2016) concluyó que un hombre de 70 kg tiene unos 30 billones de células humanas y 38 billones de bacterias que suponen unos 0,2 kg de nuestro peso y no los 2 kg estimados anteriormente (Fig. 20). Cada día eliminamos una gran cantidad de bacterias, ya que hay cien mil millones de bacterias por gramo de heces (el 60% de las heces son bacterias). En conclusión, somos mitad bacterias-mitad humanos.

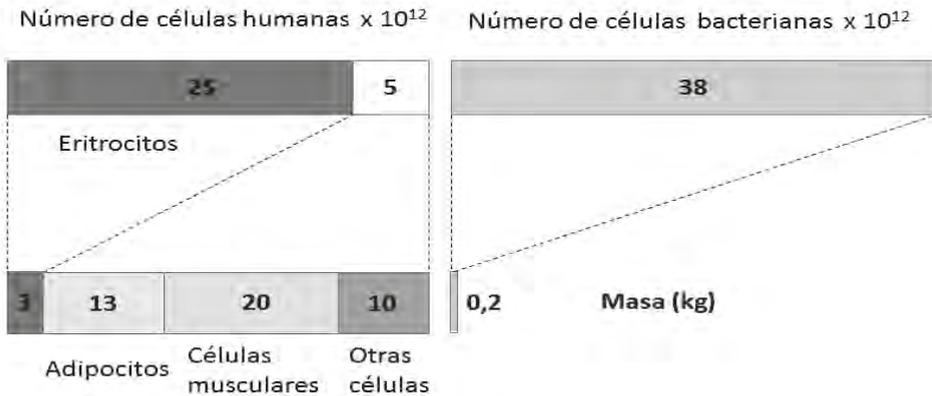


Fig. 20. Distribución del número de células y masa de los diferentes tipos de células en un cuerpo humano de 70 kg. La barra superior indica el número de células mientras que la inferior muestra la contribución de cada tipo celular a la masa del cuerpo humano (no está incluido los líquidos extracelulares que suponen unos 24 kg). Nuestras bacterias contribuyen con 0,2 kg (0,3 % de nuestro peso). Figura modificada de (Sender *et al.*, 2016).

¿Cuántos genes tenemos en nuestro cuerpo? Los humanos tenemos un total de 23.000 genes en nuestros 46 cromosomas y entre 3 millones (Qin *et al.*, 2010) y 9 millones de genes bacterianos (Yang *et al.*, 2009). Esto significa que menos del 1% de nuestros genes los hemos

recibido de nuestros padres (transferencia vertical de genes) y el 99% pertenecen a las bacterias que nos proporciona nuestra madre al nacer, de la alimentación y del medio ambiente que nos rodea.

¿Es posible que alguno de esos millones de genes bacterianos se haya incorporado en el genoma humano? Cuando se secuenció por primera vez el genoma humano se encontraron 233 genes/proteínas que podrían tener un origen bacteriano (Lander *et al.*, 2001), es decir que pudieron ser transferidos a lo largo de la evolución animal por transferencia horizontal de genes (HGT). Con el aumento exponencial del número de secuencias de DNA en las bases de datos, se descartaron alguno de dichos genes bacterianos del genoma humano y 33 nuevos genes se confirmaron como transferidos de bacterias al hombre (Crisp *et al.*, 2015). Una publicación más reciente niega esos resultados, por lo que, a día de hoy, no se puede afirmar que haya habido esa transferencia horizontal de genes (Salzberg, 2017), pero sí hay otros tipos de transferencia de DNA que causan un gran impacto negativo en humanos. Así por ejemplo, cuando se analizaron las secuencias de DNA de distintos tipos de tumores se encontraron secuencias de DNA de bacterias insertados en el DNA de células de leucemias mieloides agudas (*Acinetobacter*), adenocarcinoma de estómago (*Pseudomonas*) y cáncer gástrico (*Helicobacter pylori*) (Cui *et al.*, 2015; Riley *et al.*, 2013). Se piensa que estas integraciones podrían ser un efecto lateral y no la causa del cáncer.

6.1. Estudios sobre el microbioma humano

El estudio del microbioma humano es complejo y necesita de buenos grupos de investigación en Biología Molecular, Microbiología, Bioquímica, Genética, Genómica, Proteómica, Medicina, Bioinformática y un largo etcétera. No se trata de una investigación que pueda hacerse en periodos de “crisis económica” o sin estar integrados en

proyectos internacionales.

Actualmente hay varios proyectos en curso sobre el microbioma humano: “The Human Microbiome Project” (HMP)⁷⁰ financiado por los Institutos Nacionales de la Salud (USA) y “The International Human Microbiome Consortium” (IHMC)⁷¹ que agrupa investigadores europeos, canadienses, chinos y americanos. El proyecto MetaHIT⁷² (“Metagenomics of the Human Intestinal Tract”) fue enteramente financiado por la Comisión Europea y finalizó en 2011.

La cantidad de información obtenida, y que se sigue obteniendo, es tan inmensa que no podemos hablar en esta lección de todo el microbioma humano y las enfermedades asociadas a cambios en dicho microbioma (Fig. 21), y nos vamos a centrar sólo en el microbioma intestinal y en una enfermedad asociada a dicho microbioma como es la obesidad.

6.2. El microbioma intestinal

Nuestro microbioma contiene una gran cantidad de especies bacterianas distintas, y las primeras que adquirimos (*Lactobacillus*, *Prevotella* y *Sneathia*) proceden de la mucosa vaginal de la madre cuando atravesamos el canal del parto o de la flora bacteriana de la piel de la madre (*Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*) si el nacimiento es por cesárea (Dominguez-Bello *et al.*, 2010)

Nuestro sistema inmune al nacer es inmaduro y susceptible a una gran cantidad de infecciones. La leche materna nos proporciona nutrientes esenciales y protección frente a patógenos debido la presencia de altas concentraciones de anticuerpos en el calostro. Además,

⁷⁰ <http://hmpdacc.org/>.

⁷¹ <http://www.human-microbiome.org/>.

⁷² <http://www.sanger.ac.uk/resources/downloads/bacteria/metahit/>.

otros componentes de la leche materna (oligosacáridos y membranas de glóbulos de grasa) son muy importantes en la protección frente a patógenos.

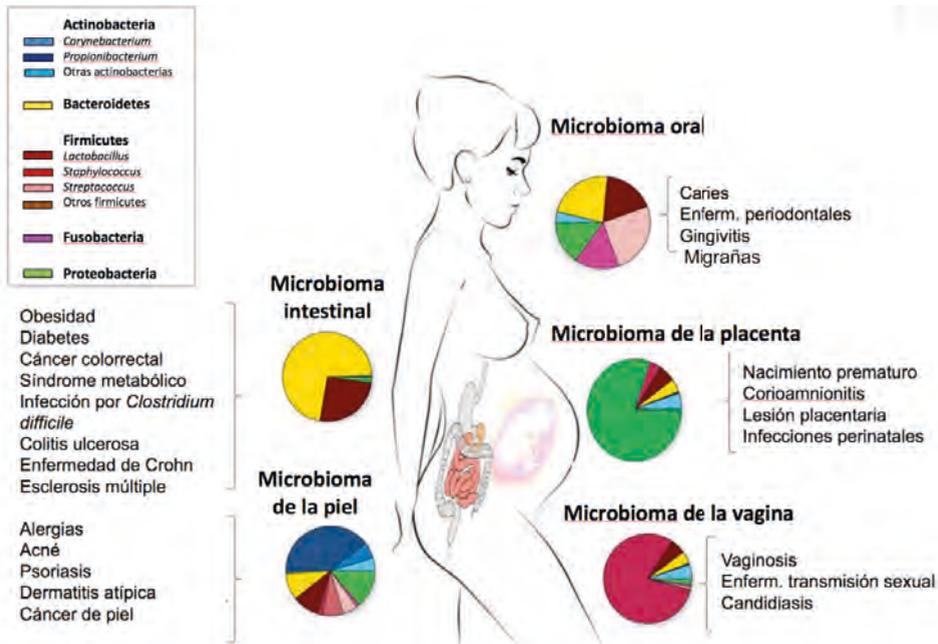


Fig. 21. Distribución taxonómica y abundancia de taxones microbianos que habitan en determinadas localizaciones de un cuerpo humano sano y las diferentes enfermedades que pueden producirse como consecuencia de cambios en el microbioma. La figura ha sido tomada y modificada de (Belizário and Napolitano, 2015). Recientemente se ha mostrado la relación entre las migrañas y el microbioma oral (Gonzalez et al., 2016).

Al iniciar la toma de leche materna el intestino empieza a poblarse de bifidobacterias (*Bifidobacterium longum* y *B. breve*) que son muy beneficiosas para la salud del neonato (Fig. 22). Este enriquecimiento de debe al poder prebiótico de los oligosacáridos de la leche materna (HMO)⁷³ que no son digeridos por el neonato pero sí por las bifidobacterias que metabolizan dichos oligosacáridos y sus productos de

⁷³ Human milk oligosaccharides.

hidrólisis utilizamos nosotros. Los oligosacáridos de la leche materna también se unen a virus y patógenos intestinales y así evitan que se adhieran a nuestra mucosa intestinal. Es decir, nos protegen de virus (SIDA/VIH, rotavirus, calicivirus) y microorganismos patógenos (*Vibrio cholerae*, *Salmonella*, *Campylobacter* y *Escherichia coli*) (Smilowitz *et al.*, 2014).

Otro componente importante de la leche materna son las proteínas de las membranas de los glóbulos de grasa (MFGM)⁷⁴, que son las membranas que rodean a los gránulos de la grasa de la leche durante su secreción. Dichas proteínas sólo representan el 1-4% del total de las proteínas de la leche materna pero también neutralizan toxinas (cólera) y patógenos (*Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella entérica* y *Helicobacter pylori*) (Peterson *et al.*, 2013).

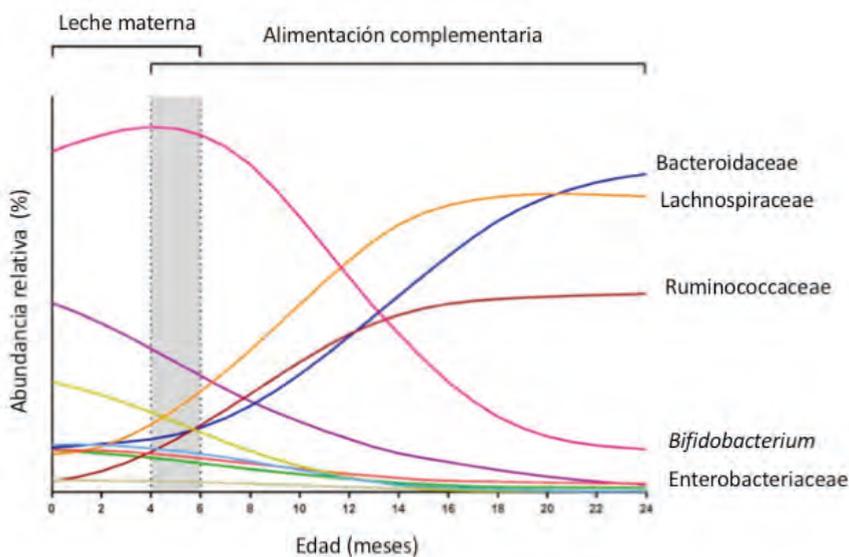


Fig. 22. Evolución del microbioma intestinal durante los primeros 24 meses de vida de un niño con alimentación materna. Figura tomada y modificada de (Laursen *et al.*, 2017)

⁷⁴ Milk fat globule membrane.

Cuando el niño empieza a tomar alimentación complementaria, las bifidobacterias empiezan a descender y se acompañan de un incremento en bacterias asociadas a la vida adulta (Fam. Lachnospiraceae y Ruminococcaceae) (Fig. 22).

La edad exacta a la cual un niño pasa a tener una composición de bacterias en el intestino como un adulto se estima en 2,5-3 años (Yatsunenkeno *et al.*, 2012). Sin embargo, esta microbiota puede cambiar debido a los cambios hormonales de la pubertad, hábitos de alimentación, tratamientos con antibióticos, relaciones amorosas... ¿Se imaginan el número de microorganismos que se transfieren de una persona a otra en un beso? En un trabajo realizado con 21 parejas⁷⁵ (homo y heterosexuales) en el que se analizaron los microorganismos presentes en la boca (saliva y lengua) antes y después de un beso de 10 segundos, dio como resultado que la media del número de bacterias transferidas fue de 80 millones (Kort *et al.*, 2014).

Para darnos una idea del número de especies bacterianas existentes en el intestino humano y heces hemos realizado una búsqueda microorganismos cultivables y no cultivables en el "Ribosomal Database Project"⁷⁶. Los resultados fueron que del millón y medio de especies bacterianas analizadas, 58.571 estaban relacionadas con intestino y heces. Las bacterias Gram-positivas⁷⁷ o Firmicutes suponen el 63% del total y los Bacteroidetes (bacterias Gram-negativas⁷⁸) un 26% del total (Fig. 23 y Anexo II).

⁷⁵ Las parejas fueron elegidas entre los visitantes al Zoo de Ámsterdam el día 26 de julio de 2012.

⁷⁶ <https://rdp.cme.msu.edu/>

⁷⁷ Grupo de bacterias que se caracterizan por retener el colorante cristal violeta que se usa en la tinción de Gram (Gram, 1884).

⁷⁸ Grupo de bacterias que no retienen el colorante cristal violeta en la tinción de Gram.

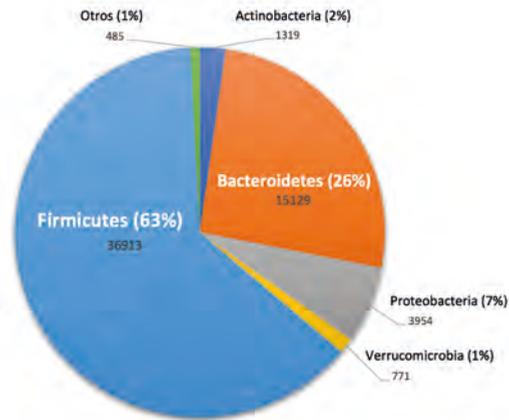


Fig. 23. Distribución del número de especies bacterianas encontradas en el microbioma del intestino y heces tomados de la base de datos de RNAr16S. Datos actualizados a 2107 a partir de (Yang *et al.*, 2009).

6.2.1. Funciones del microbioma intestinal

Se han realizado análisis del microbioma de una gran cantidad de seres humanos de distintas edades, distintas razas, localizaciones geográficas (Yatsunenko *et al.*, 2012), así como de individuos sanos, obesos o con distintas enfermedades (Qin *et al.*, 2010) con la idea de establecer las mínimas funciones que realizan los microorganismos intestinales o “minimal gut metagenome”.

Como era de esperar, la mayoría de las funciones estaban relacionadas con la **degradación de azúcares complejos** como las pectinas que están presentes en todas las frutas y verduras y que no son digeridas/absorbidas por el hombre. Los microorganismos intestinales también son capaces de fermentar azúcares sencillos o complejos (manosa, fucosa, fructosa, sacarosa o celulosa). Como consecuencia de este proceso de fermentación obtienen energía para su crecimiento y los productos de fermentación (ácidos grasos de cadena corta como acetato, propionato o butirato) son utilizados como fuente de carbono por di-

ferentes células de nuestro organismo (Havenaar, 2011).

Los microorganismos intestinales también **nos proporcionan aminoácidos y vitaminas** que no podemos sintetizar o que no tomamos en la dieta. Se ha comprobado que entre el 1-20% del aminoácido lisina circulante en sangre proviene de las bacterias intestinales (Metges, 2000). Recordemos que la lisina es un aminoácido esencial para el hombre y debe obtenerla de las proteínas animales, ya que las proteínas vegetales son deficientes en lisina. Una dieta vegetariana, pobre en lisina, es complementada por las bacterias intestinales.

Los humanos no somos capaces de **producir vitaminas** hidrosolubles del grupo B (tiamina (vit. B1), riboflavina (vit. B2), niacina (vit. B3), ácido pantoténico (vit. B5), piridoxina (vit. B6), biotina (vit. B7), ácido fólico (vit. B9) y cobalamina (vit. B12)]. Estas vitaminas, necesarias para el correcto funcionamiento de nuestro metabolismo y la síntesis de DNA, debemos ingerirlas en nuestra dieta. Afortunadamente entre el 40-65% de los microorganismos de nuestro intestino son capaces de producir las ocho vitaminas del grupo B y satisfacen en parte nuestras necesidades de ese tipo de vitaminas (Magnúsdóttir *et al.*, 2015).

Las bacterias intestinales son capaces de **degradar una gran variedad de compuestos tóxicos** (compuestos aromáticos halogenados) (Qin *et al.*, 2010). Un ejemplo interesante es la degradación del aditivo alimentario E211 o ácido benzoico. Su degradación por las bacterias intestinales conduce a un intermediario (pimeloil-CoA) de la biosíntesis de la vitamina B1 o biotina (Lin and Cronan, 2011; Ploux *et al.*, 1992).

Para hacernos una idea de las funciones de nuestro microbioma hemos utilizado una aplicación informática de la “KEGG Pathways

Database⁷⁹ que representa las vías metabólicas que tenemos los seres humanos y las comparamos con las que nos proporciona nuestro microbioma (Anexo III). La conclusión que podemos sacar es que nuestras bacterias llevan a cabo muchas de las reacciones metabólicas que nosotros no estamos genéticamente preparados para realizar y que suponen más del 95% de las vías metabólicas conocidas o de referencia⁸⁰.

6.2.2. Alteraciones del microbioma intestinal: obesidad

El microbioma intestinal, además de las funciones estudiadas en la sección anterior, es muy importante para el desarrollo del sistema inmune. La microbiota intestinal juega un papel crítico en el desarrollo y función del sistema inmune gastrointestinal pero también nuestro sistema inmune regula la composición y/o función de nuestra microbiota. Esta interacción bidireccional está perfectamente equilibrada en los individuos sanos, pero un desequilibrio conduce a una gran variedad de enfermedades intestinales o extraintestinales indicadas en la Fig. 20 y que, alguna de las cuales, citamos a continuación:

- Diabetes tipo 2 (Qin *et al.*, 2012).
- Infección por *Clostridium difficile* (Skraban *et al.*, 2013).
- Cáncer colorrectal (Louis *et al.*, 2014).
- Asma (Earl *et al.*, 2015).
- Alergias (Prince *et al.*, 2015)
- Esclerosis múltiple (Miyake *et al.*, 2015).
- Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (Vindigni *et al.*, 2016).

⁷⁹ <http://www.genome.jp/kegg/pathway.html>

⁸⁰ http://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?map01100

- Enfermedades reumáticas (Van de Wiele *et al.*, 2016).
- Enfermedades neurodegenerativas (Erny and Prinz, 2017).
- Obesidad y sobrepeso⁸¹.

La obesidad es una enfermedad no completamente conocida y que es considerada por la OMS como una epidemia global con más de 2,8 millones de muertes anuales por obesidad. Según datos del año 2014, 42 millones de niños menores de cinco años y más de 1.900 millones de adultos tenían sobrepeso. De éstos últimos, más de 600 millones eran obesos. El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para numerosas enfermedades crónicas, entre las que se incluyen la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

La obesidad se debe al consumo excesivo de azúcares, grasas saturadas y ejercicio físico reducido. No obstante, otros factores como hipotiroidismo, stress, medicaciones antipsicóticas, dejar de fumar, infecciones víricas y alteraciones del microbioma intestinal pueden contribuir al desarrollo de la obesidad (Schwartz *et al.*, 2010).

En la Fig. 24 se muestra cómo varían los porcentajes de los principales grupos de bacterias presentes en el intestino de personas normales, con sobrepeso y obesas. En las personas obesas aumentan significativamente las bacterias Gram negativas (Bacteroidetes) y disminuyen las Gram positivas (Firmicutes).

⁸¹ Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Para medir la obesidad se usa el índice de masa corporal (IMC) que se obtiene dividiendo el peso de una persona en kilogramos por el cuadrado de su altura en metros. Una persona con un IMC igual o superior a 30 es considerada obesa y con un IMC igual o superior a 25 es considerada con sobrepeso.

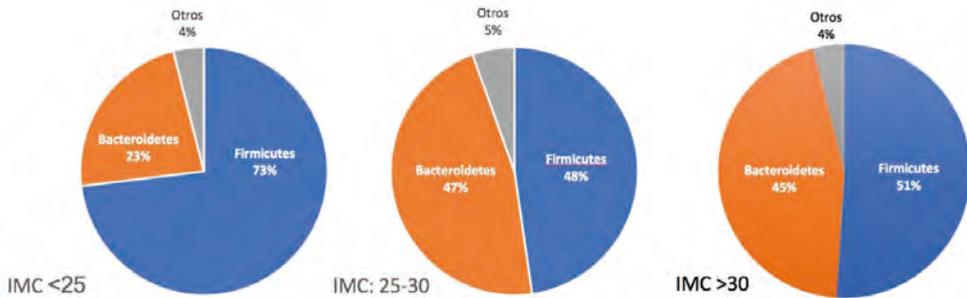


Fig. 24. Distribución del número de especies bacterianas encontradas en el microbioma del intestino de personas normales (IMC <25), con sobrepeso (IMC: 25-30) y obesas (IMC >30). Datos obtenidos de (Schwiertz *et al.*, 2010)

Ambos tipos de bacterias (Bacteroidetes y Firmicutes) se encargan de degradar los azúcares complejos dando lugar a ácidos grasos de cadena simple (acetato, propionato y butirato) que son utilizados para la biosíntesis de grasas y azúcares y como fuente adicional de energía. Además, la microbiota intestinal de personas o animales obesos es capaz de obtener más nutrientes y energía a partir de los alimentos que la microbiota intestinal de los sanos (Turnbaugh *et al.*, 2006), lo que conduce a un incremento de peso.

Investigaciones recientes han encontrado una nueva función para el acetato producido por la microbiota intestinal en ratones alimentados con una dieta rica en grasas (Perry *et al.*, 2016) y es que el acetato estimula el sistema nervioso parasimpático⁸² y produce, entre otros, un incremento en la producción de insulina, de grelina (hormona del hambre) y las ansias de comer.

⁸² El sistema nervioso parasimpático pertenece al sistema nervioso autónomo, que controla las funciones y actos involuntarios, y se encarga de generar un estado de reposo que permita al organismo ahorrar o recuperar energía tras un periodo de estrés.

6.2.3. *Trasplante fecal*

El trasplante fecal de microbiota es la transferencia de materia fecal de un donante sano a un paciente enfermo para restablecer en este último el equilibrio de su microbiota intestinal que estaba alterada por diferentes enfermedades o infecciones. La microbiota que se administra en el trasplante fecal está compuesta de millones de bacterias que son capaces de colonizar la flora intestinal del individuo enfermo, reestablecer el equilibrio bacteriano y eliminar o mitigar la enfermedad.

El trasplante fecal se lleva utilizando desde el siglo IV por el médico chino Ge Hong quien descubrió que la administración oral de materia fecal de un individuo sano a uno enfermo podía ser un buen “remedio” para tratar ciertas infecciones o intoxicaciones alimentarias que causaban diarreas severas (Zhang *et al.*, 2012). En el siglo XVI otro médico chino Li Shizhen describe, en su libro *Ben Cao Gang Mu* (Compendio de Materia Médica), la utilización de soluciones fecales frescas, heces secas o heces de niños para tratar diarreas, vómitos o estreñimiento. Por razones “estéticas” se denominaba “sopa amarilla”.

En el siglo XVII el trasplante fecal fue usado en medicina veterinaria por un discípulo de Falopio, el cirujano Fabricius⁸³ Aquapendente (Borody *et al.*, 2004) y en los últimos 10-15 años el trasplante fecal se ha convertido en una alternativa ideal al uso de antibióticos para combatir infecciones intestinales en humanos por *Clostridium difficile* (López-Sanromán *et al.*, 2017).

La primera demostración de la utilidad del trasplante fecal para luchar contra la obesidad proviene de trabajos con ratones gnotobió-

⁸³ La Bolsa de Fabricio (el sitio donde tiene lugar la hematopoyesis en aves) debe su nombre a su descubridor.

ticos⁸⁴ a los cuales se les administró el microbioma intestinal de dos gemelas (una obesa y otra normal), posteriormente se alimentaron con una dieta baja en grasas y los ratones adquirieron el fenotipo⁸⁵ del donante (Fig. 25).

Para realizar trasplantes fecales se usan enemas, sondas nasogástricas, colonoscopias, gastroscopias o cápsulas que se ingieren por vía oral, pero todavía hay que hacer muchos ensayos clínicos, y sensibilizarnos sobre lo que vamos a tomar, antes de recibir un tratamiento de ese tipo (Marotz and Zarrinpar, 2016).

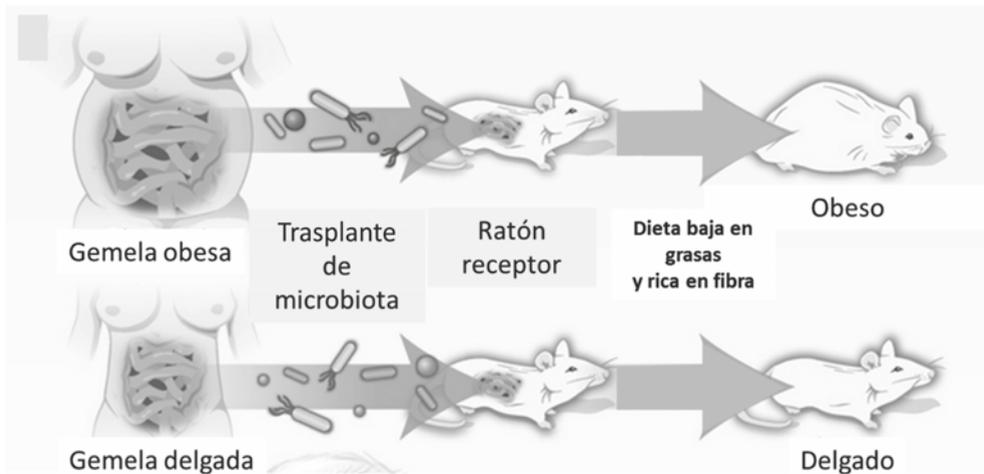


Fig. 25. Trasplante de microbiota fetal de humanos a ratones. Figura tomada y modificada de (Ridaura *et al.*, 2013).

En la actualidad se están realizando 9 ensayos clínicos para validar los resultados de trasplantes fecales en personas con obesidad. En la web de ensayos clínicos⁸⁶ se pueden encontrar dichos ensayos, alguno

⁸⁴ Libres de gérmenes.

⁸⁵ Conjunto de caracteres visibles que un individuo presenta y es el resultado de la interacción entre su material genético y el medio que le rodea.

⁸⁶ www.clinicaltrials.gov

de los cuales está en fase 1 como el “Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of Obesity” (nº de registro: NCT02741518) o en Fase 2 como el “Fecal Microbiota Transplant for Obesity and Metabolism” (nº de registro: NCT02530385). Cuando finalicen estos ensayos clínicos se podrá tener evidencias de la relación causa-efecto entre los cambios en la microbiota y la obesidad y cómo alterar el microbioma intestinal vía trasplante fecal, o procedimientos similares, para combatir la epidemia de la obesidad.

6.3. Aplicaciones biotecnológicas del microbioma intestinal

Dada la gran cantidad de especies microbianas presentes en el tracto intestinal, algunas cultivables y conocidas, pero la inmensa mayoría no cultivables y desconocidas, no es necesario ir a lugares exóticos para buscar nuevos compuestos con actividad biológica. Vamos a hablar sólo de un par de ejemplos recientes para ilustrar este apartado.

Nuevos antibióticos

Como indicamos anteriormente, los microorganismos patógenos se están haciendo resistentes a casi todos los antibióticos de los que disponemos actualmente, y esto se está convirtiendo en un gran problema sanitario a nivel global. Desde hace unos años se están buscando nuevos antibióticos de diferentes microbiomas o metagenomas de muestras ambientales (Kallifidas *et al.*, 2012).

En el caso de la búsqueda de nuevos antibióticos del microbioma intestinal, la tecnología usada se basa en la predicción informática de genes de producción de algunos tipos de antibióticos (poliketidos o peptídicos) en las secuencias DNA de los microorganismos del microbioma intestinal, lo que se conoce como “minería de genomas” (Lautru *et al.*, 2005) 2005), y posterior síntesis química de dichos antibióti-

cos. Es decir, no se necesita cultivar el microorganismo productor en el laboratorio ni expresar los genes de producción de dichos antibióticos. A este nuevo tipo de productos naturales se les ha denominado “syn-BNPs” (synthetic-bioinformatic natural products) y un ejemplo son las humimicinas (Chu et al., 2016) (Fig. 26).

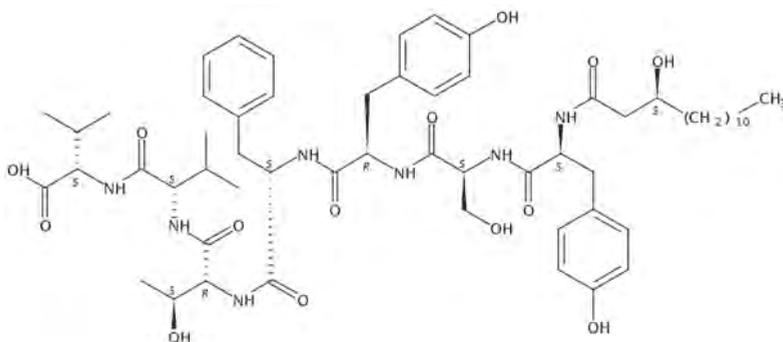


Fig. 26. Estructura de la humimicina A, un nuevo compuesto antimicrobiano obtenido a partir del análisis del DNA de una bacteria que vive en nuestro microbioma intestinal.

Una de ellas, la humimicina A⁸⁷, es activa “in vitro” frente a cepas de *Staphylococcus aureus* meticilina resistentes (MRSA)⁸⁸ aisladas de pacientes. Todos los ratones infectados con dichas cepas de *S. aureus* y tratados con humimicina A y una penicilina (dicloxacilina) sobrevivieron, mientras que murieron la mitad de los ratones que fueron tratados sólo con humimicina A o sólo con penicilina (Chu et al., 2016). La combinación de ambos antibióticos puede ser una opción para el tratamiento de infecciones por MRSA.

Nuevas actividades enzimáticas

El microbioma humano contiene un elevadísimo número de enzimas o actividades enzimáticas, algunas conocidas (véase Apartado

⁸⁷ La humimicina A inhibe una de las etapas de la biosíntesis de la pared celular de las bacterias y potencia la acción de las penicilinas.

⁸⁸ Las cepas MRSA son un problema grave a nivel mundial ya que provoca infecciones que son resistentes a varios antibióticos y se encuentran en hospitales.

6.2.1) y otras desconocidas. Hay una gran cantidad de estudios intentando averiguar la función de esas actividades enzimáticas para conocer el papel que juegan en la salud o en la enfermedad de nuestro organismo (Koppel and Balskus, 2016), pero sólo vamos a exponer un ejemplo reciente.

En un estudio publicado en 2017 se ha demostrado la presencia de enzimas de radicales glicil (GRE) en los microbiomas de personas sanas. Estas enzimas son funcionales sólo en ausencia de oxígeno y son muy abundantes en microorganismos anaerobios y anaerobios facultativos como los que viven en nuestro intestino. Las enzimas GRE se sintetizan en forma inactiva, pero necesitan activarse por otra proteína llamada “proteína activadora” y que son sintetizadas de manera coordinada (Sawers, 1998).

Hasta la fecha se conocían varias enzimas GRE tales como la piruvato formato liasa, la ribonucleótido reductasa anaerobia, la bencil-succinato sintasa, una glicerol deshidratasa, hidrofénilacetato descarboxilasa y la colina-trimetilamina liasa (Shisler and Broderick, 2014).

En el metagenoma de individuos sanos se han caracterizado dos enzimas GRE que están presentes, y en gran proporción, en todos los metagenomas humanos sanos analizados. Una de ellas es la enzima que produce una deshidratación del propanediol y lo convierte en propiónico (ácido graso de cadena corta), cuyo papel como fuente de carbono y energía ha sido descrito en la sección 6.2.1. El propanediol se produce en el intestino cuando nuestras bacterias degradan el azúcar fucosa (Levin et al., 2017).

Por otra parte, la enzima GRE más abundante en el intestino, no caracterizada previamente, produce la deshidratación del compuesto

trans-4-hidroxi-L-prolina⁸⁹, un aminoácido modificado y presente en muchas proteínas como en el colágeno, hasta ácido pirrolino-5-carboxílico que es último intermediario de la biosíntesis del aminoácido L-prolina (Fig. 27).

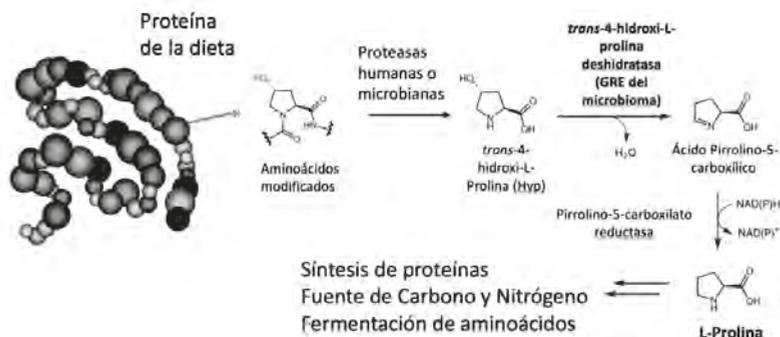


Fig. 27. Nuevas actividades enzimáticas descubiertas en el microbioma intestinal. Figura modificada de (Levin *et al.*, 2017)

Las bacterias del metagenoma intestinal, y gracias a esta nueva actividad enzimática, son capaces de convertir un aminoácido no proteínógeno⁹⁰ (*trans*-4-hidroxi-L-prolina) en uno proteínógeno (L-prolina) para la síntesis de nuevas proteínas, o podemos usarlo como fuente de carbono y nitrógeno, o ser fermentados por las bacterias intestinales para su permanencia en nuestro tubo digestivo (Levin *et al.*, 2017).

7. DATOS PARA RECORDAR -"TAKE HOME MESSAGES"

1.- Los microorganismos aparecieron en el planeta Tierra hace 3.800 millones de años y durante más de 3.000 millones de años ellos fueron los únicos habitantes de la Tierra.

⁸⁹ La *trans*-4-Hidroxiprolina (Hyp) es un aminoácido modificado presente en el colágeno. La cantidad de Hyp varía entre 8 al 10% de los aminoácidos presentes en el colágeno de mamíferos y es un indicador de la calidad del colágeno.

⁹⁰ Aminoácido que no se incorpora en proteínas durante la biosíntesis de dichas proteínas.

2.- Los microorganismos cambiaron la atmósfera terrestre y permitieron la aparición del resto de seres vivos (algas, hongos, protozoos, plantas y animales).

3.- Los microorganismos son las formas de vida más abundantes y más ampliamente distribuidas en la Tierra.

4.- La mayoría de microorganismos realizan funciones importantes para la supervivencia del resto de los seres vivos: intervienen en los ciclos geoquímicos, limpian nuestros deshechos, nos proporcionan alimentos...

5.- Una minoría de microorganismos produce enfermedades muy mortíferas para el hombre, animales y plantas.

6.- Los microorganismos conviven con nosotros desde que nacemos hasta que morimos y, normalmente, en perfecta armonía. Somos mitad hombre-mitad bacterias. Una alteración de esa relación provoca enfermedades importantes en el hombre.

7.- Algunas enfermedades humanas, como la obesidad y las infecciones por *Clostridium difficile*, pueden ser tratadas mediante el uso de trasplantes fecales.

8.- El microbioma humano es una fuente de nuevos productos biotecnológicos

CODA

No ha habido nunca en nuestro planeta tantos científicos, tantos recursos, ni se han producido tantos descubrimientos como en los últimos 50 años. Estamos en una posición más favorable que antes en la historia de la humanidad para solucionar cualquier problema científico, pero tenemos que actuar con precaución, cuidar nuestro medio ambiente y no molestar mucho a nuestros amigos invisibles.

He dicho.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Angolotti Cardenas, E.** (1971) Datos para la historia del cólera en España. *Rev. Sanid. Hig. Publica (Madr)*. **45**, 1199–1214.
- Baquero, F. and Nombela, C.** (2012) The microbiome as a human organ. *Clin. Microbiol. Infect.* **18**, 2–4.
- Bartel, D.P. and Unrau, P.J.** (1998) RNA-catalysed nucleotide synthesis. *Nature* **395**, 260–263.
- Battista, J.R., Earl, A.M. and Park, M.J.** (1999) Why is *Deinococcus radiodurans* so resistant to ionizing radiation? *Trends Microbiol.* **7**, 362–365.
- Bauman, R.W.** (2007) *Microbiology : with diseases by taxonomy*, New York: Pearson/Benjamin Cummings.
- Belizário, J.E. and Napolitano, M.** (2015) Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front. Microbiol.* **6**, 1050.
- Borody, T.J., Warren, E.F., Leis, S.M., Surace, R., Ashman, O. and Siarakas, S.** (2004) Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J. Clin. Gastroenterol.* **38**, 475–483.
- Buchholz, K. and Collins, J.** (2013) The roots: a short history of industrial microbiology and biotechnology. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **97**, 3747–3762.
- Chen, L., Todd, R., Kiehlbauch, J., Walters, M. and Kallen, A.** (2017) Notes from the field : Pan-resistant New Delhi metallo-Beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* Washoe County, Nevada, 2016. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **66**, 33.
- Chen, Q., Li, J., Liu, M., Sun, H. and Bao, M.** (2017) Study on the biodegradation of crude oil by free and immobilized bacterial consortium in marine environment. *PLoS One* **12**, e0174445.
- Chu, J., Vila-Farres, X., Inoyama, D., et al.** (2016) Discovery of MRSA active antibiotics using primary sequence from the human microbiome. *Nat. Chem. Biol.* **12**, 1004–1006.
- Clarke, A.** (2014) The thermal limits to life on Earth. *Int. J. Astrobiol.* **13**, 141–154.
- Cole, J.R., Wang, Q., Fish, J.A., et al.** (2014) Ribosomal Database Project: data and tools for high throughput rRNA analysis. *Nucleic Acids Res.* **42**, D633–D642.
- Crisp, A., Boschetti, C., Perry, M., Tunnacliffe, A. and Micklem, G.** (2015) Expression of multiple horizontally acquired genes is a hallmark of both vertebrate and

- invertebrate genomes. *Genome Biol.* **16**, 50.
- Cui, J., Yin, Y., Ma, Q., et al.** (2015) Comprehensive characterization of the genomic alterations in human gastric cancer. *Int. J. cancer* **137**, 86–95.
- Danovaro, R., Canals, M., Tangherlini, M., et al.** (2017) A submarine volcanic eruption leads to a novel microbial habitat. *Nat. Ecol. Evol.* **1**, 144.
- Darwin Ch.** (1861) *The origin of species by means of natural selection*, New York: Appleton and Company.
- Demain, A.L. and Martens, E.** (2017) Production of valuable compounds by molds and yeasts. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **70**, 347–360.
- Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N. and Knight, R.** (2010) Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **107**, 11971–11975.
- Dworkin, J.P., Lazcano, A. and Miller, S.L.** (2003) The roads to and from the RNA world. *J. Theor. Biol.* **222**, 127–134.
- Earl, C.S., An, S. and Ryan, R.P.** (2015) The changing face of asthma and its relation with microbes. *Trends Microbiol.* **23**, 408–18.
- Editorial** (1983) Toxic oil syndrome. *Lancet* **321**, 1257–1258.
- Erny, D. and Prinz, M.** (2017) Microbiology: Gut microbes augment neurodegeneration. *Nature* **544**, 304–305.
- FAO** (2017) *The future of food and agriculture – Trends and challenges.*, Roma.
- Flombaum, P., Gallegos, J.L., Gordillo, R.A., et al.** (2013) Present and future global distributions of the marine cyanobacteria *Prochlorococcus* and *Synechococcus*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **110**, 9824–9829.
- Fowler, D., Coyle, M., Skiba, U., et al.** (2013) The global nitrogen cycle in the twenty-first century. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* **368**, 20130164.
- Fox, G.E., Stackebrandt, E., Hespell, R.B., et al.** (1980) The phylogeny of prokaryotes. *Science*. **209**, 457–463.
- Goerlich, F. and Pinilla, R.** (2006) *Esperanza de vida en España a lo largo del siglo XX*, Fundación BBVA. Bilbao.
- Goldford, J.E., Hartman, H., Smith, T.F. and Segrè, D.** (2017) Remnants of an ancient metabolism without phosphate. *Cell* **168**, 1126–1134.
- Gram, C.** (1884) Ueber die isolirte färbung der Schizomyceten: in schnitt-und trocken-

- enpräparaten. *Fortschritte der Med.* **2**, 185–189.
- Gupta, R.S., Mukhtar, T. and Singh, B.** (1999) Evolutionary relationships among photosynthetic prokaryotes (*Heliobacterium chlorum*, *Chloroflexus aurantiacus*, cyanobacteria, *Chlorobium tepidum* and proteobacteria): implications regarding the origin of photosynthesis. *Mol. Microbiol.* **32**, 893–906.
- Havenaar, R.** (2011) Intestinal health functions of colonic microbial metabolites: a review. *Benef. Microbes* **2**, 103–114.
- Hook, E.W.** (2017) Syphilis. *Lancet* **389**, 1550–1557.
- Hooper, L. V and Gordon, J.I.** (2001) Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* **292**, 1115–1118.
- Hug, L.A., Baker, B.J., Anantharaman, K., et al.** (2016) A new view of the tree of life. *Nat. Microbiol.* **1**, 16048.
- Inagaki, F., Hinrichs, K.-U., Kubo, Y., et al.** (2015) Exploring deep microbial life in coal-bearing sediment down to 2.5 km below the ocean floor. *Science.* **349**, 420–424.
- Kallifidas, D., Kang, H.-S. and Brady, S.F.** (2012) Tetarimycin A, an MRSA-active antibiotic identified through induced expression of environmental DNA gene clusters. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 19552–19555.
- Katz, M., Hover, B.M. and Brady, S.F.** (2016) Culture-independent discovery of natural products from soil metagenomes. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **43**, 129–141.
- Kissel, J. and Krueger, F.R.** (1987) The organic component in dust from comet Halley as measured by the PUMA mass spectrometer on board Vega 1. *Nature* **326**, 755–760.
- Kolter, R. and Wezel, G.P. van** (2016) Goodbye to brute force in antibiotic discovery? *Nat. Microbiol.* **1**, 15020.
- Koppel, N. and Balskus, E.P.** (2016) Exploring and understanding the biochemical diversity of the human microbiota. *Cell Chem. Biol.* **23**, 18–30.
- Kort, R., Caspers, M., Graaf, A. van de, Egmond, W. van, Keijser, B. and Roeselers, G.** (2014) Shaping the oral microbiota through intimate kissing. *Microbiome* **2**, 41.
- Kruif, P. de** (1926) *Microbe hunters*, New York: Harcourt Brace.
- Lander, E.S., Linton, L.M., Birren, B., et al.** (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* **409**, 860–921.
- Laursen, M.F., Bahl, M.I., Michaelsen, K.F. and Licht, T.R.** (2017) First foods and

- gut microbes. *Front. Microbiol.* **8**, 356.
- Lautru, S., Deeth, R.J., Bailey, L.M. and Challis, G.L.** (2005) Discovery of a new peptide natural product by *Streptomyces coelicolor* genome mining. *Nat. Chem. Biol.* **1**, 265–269.
- Lazcano, A.** (2016) Alexandr I. Oparin and the Origin of Life: A Historical Reassessment of the Heterotrophic Theory. *J. Mol. Evol.* **83**, 214–222.
- Lederberg, J.** (2000) Infectious history. *Science* **288**, 287–293.
- Levin, B.J., Huang, Y.Y., Peck, S.C., Wei, Y., Martínez-del Campo, A., Marks, J.A., Franzosa, E.A., Huttenhower, C. and Balskus, E.P.** (2017) A prominent glyceryl radical enzyme in human gut microbiomes metabolizes trans -4-hydroxy-l-proline. *Science* **355**, eaai8386.
- Lewis, D.A.** (2010) The Gonococcus fights back: is this time a knock out? *Sex. Transm. Infect.* **86**, 415–421.
- Lin, S. and Cronan, J.E.** (2011) Closing in on complete pathways of biotin biosynthesis. *Mol. Biosyst.* **7**, 1811.
- Ling, L.L., Schneider, T., Peoples, A.J., et al.** (2015) A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature* **517**, 455–459.
- López-Sanromán, A., Rodríguez de Santiago, E., Cobo Reinoso, J., et al.** (2017) Resultados de la implementación de un programa multidisciplinar de trasplante de microbiota fecal por colonoscopia para el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridium difficile*. *Gastroenterol. Hepatol.*, in press.
- Louis, P., Hold, G.L. and Flint, H.J.** (2014) The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat. Rev. Microbiol.* **12**, 661–672.
- Madigan, M.T., Martinko, J.M., Bender, K.S., Buckley, D.H. and Stahl, D.A.** (2015) Brock. Biología de los microorganismos, Madrid: Pearson Educación.
- Magnúsdóttir, S., Ravcheev, D., Crécy-Lagard, V. de and Thiele, I.** (2015) Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Front. Genet.* **6**, 148.
- Margulis, L.** (1971) Symbiosis and evolution. *Sci. Am.* **225**, 48–57.
- Martin, D., McKenna, H. and Livina, V.** (2017) The human physiological impact of global deoxygenation. *J. Physiol. Sci.* **67**, 97–106.
- Martin, W.F., Garg, S. and Zimorski, V.** (2015) Endosymbiotic theories for eukaryote origin. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* **370**, 20140330.

- Mazard, S., Penesyan, A., Ostrowski, M., Paulsen, I.T. and Egan, S.** (2016) Tiny microbes with a big impact: the role of cyanobacteria and their metabolites in shaping our future. *Mar. Drugs* **14**, 97.
- Metges, C.C.** (2000) Contribution of microbial amino acids to amino acid homeostasis of the host. *J. Nutr.* **130**, 1857S–1864S.
- Miller, S.L.** (1953) A production of amino acids under possible primitive Earth conditions. *Science* **117**, 528–529.
- Miyake, S., Kim, S., Suda, W., et al.** (2015) Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *PLoS One* **10**, e0137429.
- Morowitz, H.J., Kostelnik, J.D., Yang, J. and Cody, G.D.** (2000) The origin of intermediary metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **97**, 7704–7708.
- Murray, A.E., Kenig, F., Fritsen, C.H., et al.** (2012) Microbial life at –13 °C in the brine of an ice-sealed Antarctic lake. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **109**, 20626–20631.
- Nisbet, E.G. and Sleep, N.H.** (2001) The habitat and nature of early life. *Nature* **409**, 1083–1091.
- O'Connor, S.E.** (2015) Engineering of secondary metabolism. *Annu. Rev. Genet.* **49**, 71–94.
- O'Neill, J.** (2016) *The review on antimicrobial resistance*, London: Wellcome Trust & HM Government.
- Oparin, A.I.** (1927) Chemical theory of the origin of life. *J Communist Acad Sci* **21**, 229–243.
- Oro, J.** (1991) Origen y evolución de la vida. En Nuestros orígenes: el universo, la vida, el hombre. En homenaje a Severo Ochoa. (Fernández-Rañada, A., ed), pp. 173–199. Fundación Ramón Areces.
- Oro, J.** (1963) Studies in experimental organic cosmochemistry. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **108**, 464–81.
- Oró, J.** (1961) Comets and the formation of biochemical compounds on the primitive Earth. *Nature* **190**, 389–390.
- Oró, J.** (1960) Synthesis of adenine from ammonium cyanide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2**, 407–412.
- Parte, A.C.** (2014) LPSN--list of prokaryotic names with standing in nomenclature. *Nucleic Acids Res.* **42**, D613–D616.

- Perry, R.J., Peng, L., Barry, N.A., et al.** (2016) Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature* **534**, 213–217.
- Peterson, R., Cheah, W.Y., Grinyer, J. and Packer, N.** (2013) Glycoconjugates in human milk: Protecting infants from disease. *Glycobiology* **23**, 1425–1438.
- Ploux, O., Soularue, P., Marquet, A., Gloeckler, R. and Lemoine, Y.** (1992) Investigation of the first step of biotin biosynthesis in *Bacillus sphaericus*. Purification and characterization of the pimeloyl-CoA synthase, and uptake of pimelate. *Biochem. J.* **287**, 685–690.
- Ponnamperuma, C. and Mack, R.** (1965) Nucleotide synthesis under possible primitive Earth conditions. *Science*. **148**, 1221–1223.
- Prince, B.T., Mandel, M.J., Nadeau, K. and Singh, A.M.** (2015) Gut microbiome and the development of food allergy and allergic disease. *Pediatr. Clin. North Am.* **62**, 1479–1492.
- Qin, J., Li, R., Raes, J., et al.** (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* **464**, 59–65.
- Qin, J., Li, Y., Cai, Z., et al.** (2012) A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* **490**, 55–60.
- Richter, D., Grün, R., Joannes-Boyau, R., et al.** (2017) The age of the hominin fossils from Jebel Irhoud, Morocco, and the origins of the Middle Stone Age. *Nature* **546**, 293–296.
- Ridaura, V.K., Faith, J.J., Rey, F.E., et al.** (2013) Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* **341**, 1241214.
- Riley, D.R., Sieber, K.B., Robinson, K.M., White, J.R., Ganesan, A., Nourbakhsh, S. and Dunning Hotopp, J.C.** (2013) Bacteria-human somatic cell lateral gene transfer is enriched in cancer samples. *PLoS Comput. Biol.* **9**, e1003107.
- Roche, R., Dewhurst, R.J., Duthie, C.-A., et al.** (2016) Bovine host genetic variation influences rumen microbial methane production with best selection criterion for low methane emitting and efficiently feed converting hosts based on metagenomic gene abundance. *PLoS Genet.* **12**, e1005846.
- Salzberg, S.L.** (2017) Horizontal gene transfer is not a hallmark of the human genome. *Genome Biol.* **18**, 85.
- Sánchez, F.** (1991) Origen de los elementos químicos. Somos polvo de estrellas. En *Nuestros orígenes: el universo, la vida, el hombre. En homenaje a Severo Ochoa.*, pp. 83–136. Madrid: Fundación Ramón Areces.

- Sawers, G.** (1998) Biochemistry, physiology and molecular biology of glycyl radical enzymes. *FEMS Microbiol. Rev.* **22**, 543–551.
- Schatz, A., Bugle, E. and Waksman, S.A.** (1944) Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Exp. Biol. Med.* **55**, 66–69.
- Schleper, C., Puhler, G., Klenk, H.-P. and Zillig, W.** (1996) *Picrophilus oshimae* and *Picrophilus torridus* fam. nov., gen. nov., sp. nov., two species of hyperacidophilic, thermophilic, heterotrophic, aerobic archaea. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 814–816.
- Schneider, E.K., Reyes-Ortega, F., Velkov, T. and Li, J.** (2017) Antibiotic–non-antibiotic combinations for combating extremely drug-resistant Gram-negative “superbugs.” *Essays Biochem.* **61**, 115–125.
- Schwartz, R.M. and Dayhoff, M.O.** (1978) Origins of prokaryotes, eukaryotes, mitochondria, and chloroplasts. *Science* **199**, 395–403.
- Schwartz, A., Taras, D., Schäfer, K., Beijer, S., Bos, N.A., Donus, C. and Hardt, P.D.** (2010) Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* **18**, 190–195.
- Sender, R., Fuchs, S. and Milo, R.** (2016) Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLOS Biol.* **14**, e1002533.
- Shisler, K.A. and Broderick, J.B.** (2014) Glycyl radical activating enzymes: structure, mechanism, and substrate interactions. *Arch. Biochem. Biophys.* **546**, 64–71.
- Skraban, J., Dzeroski, S., Zenko, B., Mongus, D., Gangl, S. and Rupnik, M.** (2013) Gut microbiota patterns associated with colonization of different *Clostridium difficile* ribotypes. *PLoS One* **8**, e58005.
- Sloan, E.D.** (2003) Fundamental principles and applications of natural gas hydrates. *Nature* **426**, 353–363.
- Smilowitz, J.T., Lebrilla, C.B., Mills, D.A., German, J.B. and Freeman, S.L.** (2014) Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate. *Annu. Rev. Nutr.* **34**, 143–169.
- Smith, D.J.** (2013) Microbes in the upper atmosphere and unique opportunities for astrobiology research. *Astrobiology* **13**, 981–990.
- Spellberg, B. and Taylor-Blake, B.** (2013) On the exoneration of Dr. William H. Stewart: debunking an urban legend. *Infect. Dis. poverty* **2**, 3.
- Stamm, L. V.** (2016) Syphilis: Re-emergence of an old foe. *Microb. Cell* **3**, 363–370.

- The Editors of The Lancet** (2010) Retraction—Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* **375**, 445.
- Toxic Epidemic Syndrome Study Group** (1982) Toxic Epidemic Syndrome, Spain, 1981. *Lancet* **320**, 697–702.
- Trouwborst, R.E., Johnston, A., Koch, G., Luther, G.W. and Pierson, B.K.** (2007) Biogeochemistry of Fe(II) oxidation in a photosynthetic microbial mat: Implications for Precambrian Fe(II) oxidation. *Geochim. Cosmochim. Acta* **71**, 4629–4643.
- Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Mahowald, M.A., Magrini, V., Mardis, E.R. and Gordon, J.I.** (2006) An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* **444**, 1027–131.
- Vindigni, S.M., Zisman, T.L., Suskind, D.L. and Damman, C.J.** (2016) The intestinal microbiome, barrier function, and immune system in inflammatory bowel disease: a tripartite pathophysiological circuit with implications for new therapeutic directions. *Therap. Adv. Gastroenterol.* **9**, 606–625.
- Wakefield, A.J., Murch, S.H., Anthony, A., et al.** (1998) Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* **351**, 637–641.
- Ward, D.M., Weller, R. and Bateson, M.M.** (1990) 16S rRNA sequences reveal numerous uncultured microorganisms in a natural community. *Nature* **345**, 63–65.
- Ward, L.M., Kirschvink, J.L. and Fischer, W.W.** (2016) Timescales of oxygenation following the evolution of oxygenic photosynthesis. *Orig. Life Evol. Biosph.* **46**, 51–65.
- Weiss, M.C., Sousa, F.L., Mrnjavac, N., Neukirchen, S., Roettger, M., Nelson-Sathi, S. and Martin, W.F.** (2016) The physiology and habitat of the last universal common ancestor. *Nat. Microbiol.* **1**, 16116.
- Whitman, W.B., Coleman, D.C. and Wiebe, W.J.** (1998) Prokaryotes: the unseen majority. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **95**, 6578–6583.
- Wiele, T. Van de, Praet, J.T. Van, Marzorati, M., Drennan, M.B. and Elewaut, D.** (2016) How the microbiota shapes rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* **12**, 398–411.
- Wilkinson, D.M., Nisbet, E.G. and Ruxton, G.D.** (2012) Could methane produced by sauropod dinosaurs have helped drive Mesozoic climate warmth? *Curr. Biol.* **22**, R292–R293.

- Willey, J.M., Sherwood, L. and Woolverton, C.** (2009) *Microbiología de Prescott, Harley y Klein* 7ª Ed., Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España.
- Wood, H.G. and Ljungdahl, L.G.** (1991) Autotrophic character of acetogenic bacteria. In *Variations in Autotrophic Life*. (Shively, J. and Barton, L., eds), pp. 201–250. San Diego CA: Academic Press.
- Yang, X., Xie, L., Li, Y. and Wei, C.** (2009) More than 9,000,000 unique genes in human gut bacterial community: estimating gene numbers inside a human body. *PLoS One* **4**, e6074.
- Yatsunencko, T., Rey, F.E., Manary, M.J., et al.** (2012) Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* **486**, 222–227.
- Youssef, H.** (1993) The history of the condom. *J. R. Soc. Med.* **86**, 226–228.
- Zhang, F., Luo, W., Shi, Y., Fan, Z. and Ji, G.** (2012) Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am. J. Gastroenterol.* **107**, 1755–1755.
- Zhou, X., Liu, X., Li, J., Aprecio, R.M., Zhang, W. and Li, Y.** (2015) Real-time PCR quantification of six periodontal pathogens in saliva samples from healthy young adults. *Clin. Oral Investig.* **19**, 937–946.
- Zinsser, H.** (1943) *Rats, lice and history*. 5ª Ed. Routledge and Kegan Paul. Londres.

9. ANEXOS

Anexo I. Número de taxones microbianos encontrados en la boca (Junio 2017)⁹¹

- Dominio **Archaea** (1)
 - Filo Euryarchaeota (1)
 - Filo Methanobacteria (1)
- Dominio **Bacteria** (732)
 - Filo **Actinobacteria** (92)
 - Clase Actinobacteria (77)
 - Clase Coriobacteriia (15)
 - Filo **Bacteroidetes** (127)
 - Clase Bacteroidetes (12)
 - Clase Bacteroidia (83)
 - Clase Flavobacteriia (28)
 - Clase Sphingobacteriia (4)
 - Filo **Chlamydiae** (1)
 - Clase Chlamydiia (1)
 - Filo **Chlorobi** (3)
 - Clase Chlorobia (1)
 - Clase Ignavibacteria (2)
 - Filo **Chloroflexi** (3)
 - Clase Anaerolineae (2)
 - Clase Caldilineae (1)
 - Filo **Firmicutes** (258)
 - Clase Bacilli (97)
 - Clase Clostridia (88)
 - Clase Erysipelotrichia (6)
 - Clase Mollicutes (11)
 - Clase Negativicutes (56)
 - Filo **Fusobacteria** (38)
 - Clase Fusobacteriia (38)
 - Filo **Gracilibacteria** (5)
 - Clase GN02 (5)
 - Filo **Proteobacteria** (119)
 - Clase Alpha-proteobacteria (17)
 - Clase Beta-proteobacteria (45)
 - Clase Delta-proteobacteria (5)
 - Clase Epsilon-proteobacteria (9)
 - Clase Gamma-proteobacteria (43)

⁹¹ Datos obtenidos de la página web "Human Oral Microbiome Database". <http://www.homd.org/?name=HOMD&taxonomy=1>

- Filo **Saccharibacteria** (19)
 - Clase TM7 (19)
- Filo **Spirochaetes** (51)
 - Clase Spirochaetia (51)
- Filo **SR1** (5)
 - Clase SR1 (5)
- Filo **Synergistetes** (10)
 - Clase Synergistia (10)
- Filo **WPS-2** (1)
 - Clase WPS-2 (1)

Anexo II. Número de taxones microbianos encontrados en el microbioma intestinal (Junio 2017)

Especies bacterianas (1.558.793/58.571) (total/encontrados)

Dominio Archaea (34.849/8)

Filo **Euryarchaeota** (17.421/8)

Clase Methanobacteria (3.593/4)

Clase Thermoplasmata (4.675/4)

Dominio Bacteria (1502575/58563)

Filo **Actinobacteria** (226.279/1.319)

Clase Actinobacteria (226122/1319)

Filo **Bacteroidetes** (180.267/15.129)

Clase Bacteroidia (116.538/14.899)

Clase Flavobacteriia (33.557/141)

Clase Sphingobacteriia (17.672/87)

Clase Cytophagia (6.719/2)

Filo **Cyanobacteria/Chloroplast** (26.471/1)

Clase Chloroplast (7.121/1)

Filo **Deinococcus-Thermus** (2.186/1)

Clase Deinococci (2186/1)

Filo **Elusimicrobia** (403/14)

Clase Elusimicrobia (99/14)

Filo **Firmicutes** (482.511/36.913)

Clase Bacilli (296.118/1.742)

Clase Clostridia (158.650/30.961)

Clase Erysipelotrichia (7.673/1.724)

Clase Negativicutes (14.966/1.527)

unclassified_Firmicutes (5.095/959)

Filo **Fusobacteria** (11979/25)

Clase Fusobacteriia (11.979/25)

Filo **Lentisphaerae** (1.798/5)

Clase Lentisphaeria (187/5)

Filo **Planctomycetes** (16.438/1)

Clase Planctomycetia (9693/1)

Filo **Proteobacteria** (437.996/3.954)

Clase Alpha-proteobacteria (91.854/292)

Clase Beta-proteobacteria (92.636/588)

Clase Delta-proteobacteria (31.386/206)

Clase Epsilon-proteobacteria (9.062/5)

Clase Gamma-proteobacteria (210.596/2.863)

Filo **Spirochaetes** (11.723/88)

Clase Spirochaetia (11.723/88)

Filo **Synergistetes** (1.333/4)

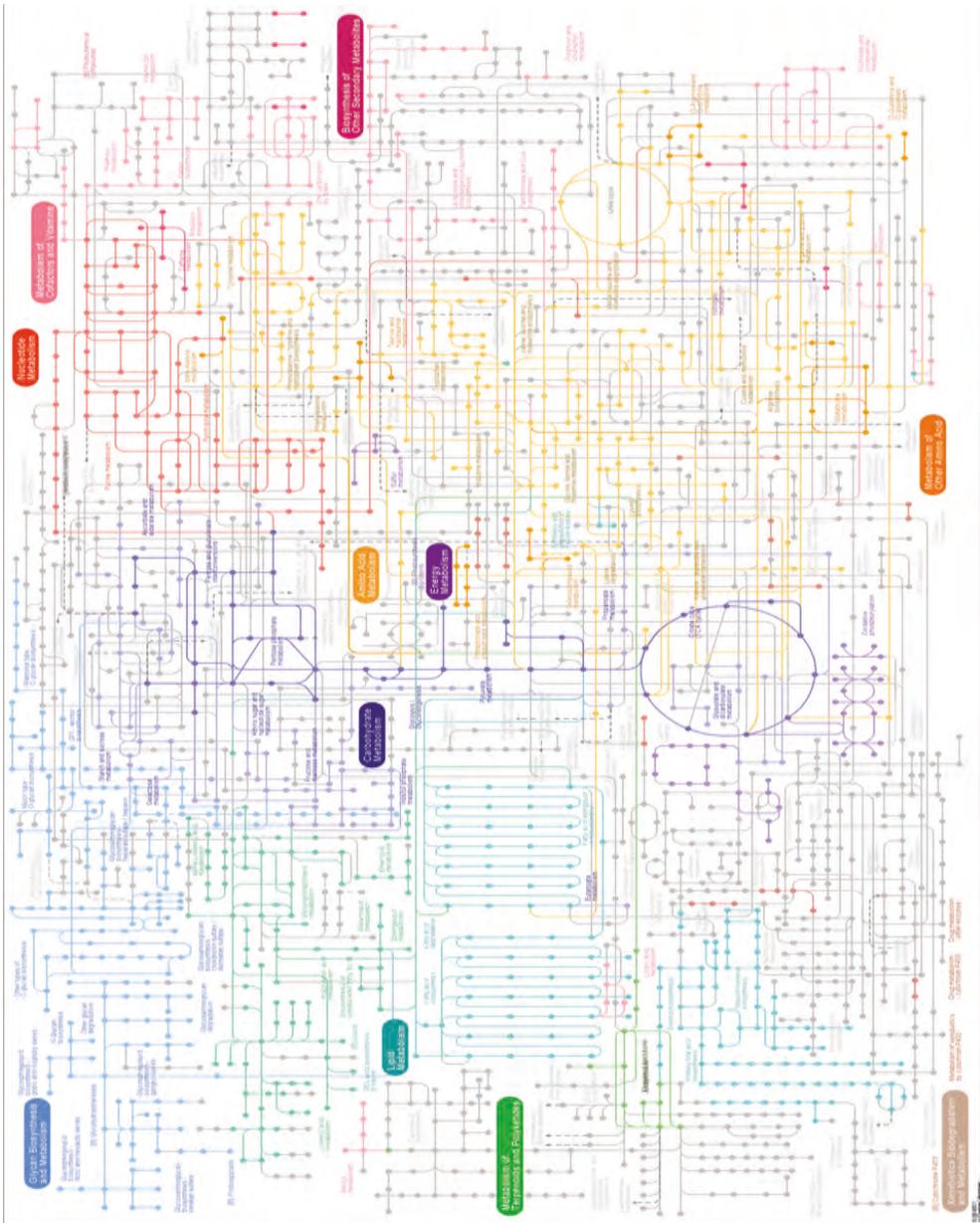
Clase Synergistia (1.333/4)

Filo **Tenericutes** (5.184/29)
 Clase Mollicutes (5.184/29)
Filo **SR1** (343/1)
 genus SR1_genera_incertae_sedis (343/1)
Filo **Saccharibacteria** (2.670/65)
 genus *Saccharibacteria*_genera_incertae_sedis (2.670/65)
Filo **Verrucomicrobia** (10.731/771)
 Clase Opitutae (2.239/1)
 Clase Verrucomicrobiae (3.181/770)

unclassified_Bacteria (29.538/243)

Criterio de búsqueda: (((bacteri* OR archae*) AND human AND (GI OR gut OR colon* OR mucous OR intestin* OR fecal OR stool OR feces OR faec*)) NOT (oral OR dental OR gastritis OR nasopharyngeal OR periodontal OR urinary)) NOT (large subunit OR 5S OR 23S)

Anexo III. Vías metabólicas presentes en un hombre adulto*.



*Las líneas y puntos de colores indican respectivamente las vías metabólicas y los intermediarios metabólicos encontrados en el genoma del *Homo sapiens* adulto. Las líneas y puntos grises indican la ausencia de dichas vías e intermediarios metabólicos.

Imagen tomada de http://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?hsa01100

Lección Inaugural del Curso Académico
2017-2018
Campus de León



universidad
de león
■ Área de Publicaciones