

Diseño de nuevos alimentos con propiedades saludables: Importancia del microbioma

Montserrat Rivero, María Rodríguez-Palmero y José Antonio Moreno Muñoz*

Departamento de Investigación Básica. Laboratorios Ordesa.
Parc Científic de Barcelona.

*Autor para correspondencia: josea.moreno@ordesa.es

INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano alberga 10^{14} microorganismos que conviven con las 10^{13} células que forman nuestro cuerpo. Esta relación 10:1 existente entre los microorganismos y nuestras células se convierte en una relación 100:1 cuando hablamos de número de genes de estos microorganismos presentes por cada gen humano presente en nuestro cuerpo. Estos datos pueden darnos una idea de la enorme influencia que a lo largo de toda nuestra vida tienen estos microorganismos para nuestra salud. El conjunto de microorganismos que alberga nuestro cuerpo recibe el nombre de microbiota, mientras que el conjunto de genes que tienen todos estos microorganismos recibe el nombre de microbioma. Dentro de la microbiota humana podemos encontrar, bacterias, hongos, virus y archeobacterias siendo las bacterias el grupo de microorganismos más abundante, 10 de las 70 divisiones hasta la fecha descritas en bacterias se encuentran en la microbiota humana. Se calcula que la biomasa equivalente de toda la microbiota de un adulto de unos 70kg equivaldría a unos 1,5-2 kg, peso equivalente al que podría tener su hígado de ahí que algunos autores denominen a la microbiota como el órgano olvidado. Aunque podemos encontrar una gran diversidad de microorganismos en la piel, la cavidad oral y el aparato genitourinario, es en el tracto gastrointestinal donde se localiza el mayor número de microorganismos y donde también se encuentran en mayor diversidad. Nuestro cuerpo es un ecosistema donde se establece una red de interacciones entre los microorganismos que conviven en él y con nosotros mismos.

Entre el 60-70% de la microbiota humana no es cultivable lo que dificulta su estudio por técnicas de microbiología clásica. La aplicación de diferentes técnicas moleculares independientes de cultivo, como: DGGE (*Denaturing Gradient Gel Electrophoresis*), TGGE (*Temporal Temperature Gradient Gel Electrophoresis*), entre otras, y más recientemente la utilización de las diferentes tecno-

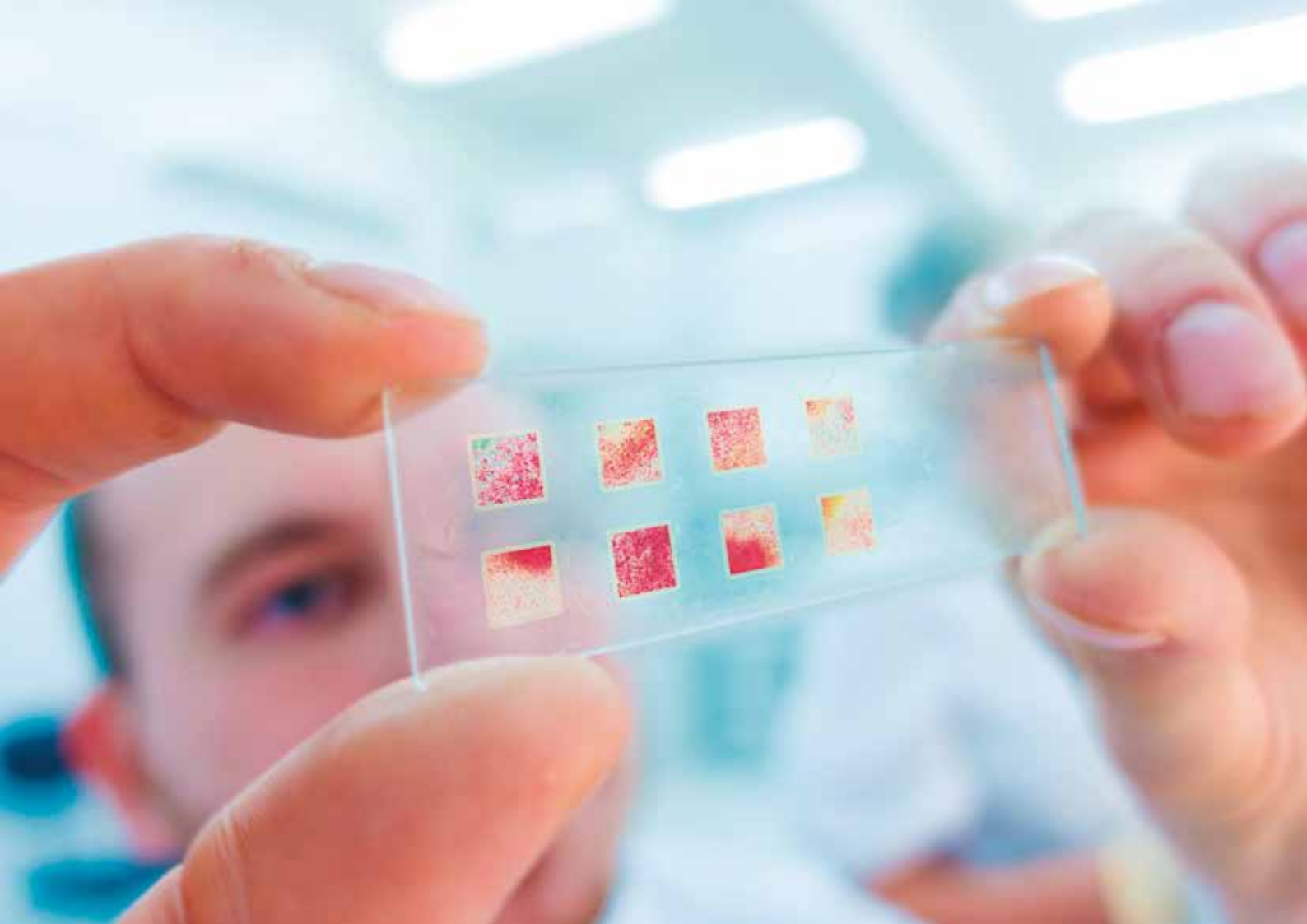
logías de *Next Generation Sequencing* aplicadas a los estudios filogenéticos basados en secuenciación del 16S rDNA o bien estudios metagenómicos, han permitido empezar a profundizar en el estudio de la biodiversidad de la microbiota humana y poner al descubierto la ubicua capacidad de colonización de los microorganismos en el cuerpo humano y su relación con nuestra salud.

Al igual que el proyecto genoma humano el estudio del microbioma humano ha sido abordado vía la creación de grandes consorcios de investigación en los que se aúnan diversos centros internacionales de investigación cabe destacar el proyecto Europeo MetaHIT, el proyecto estadounidense *Human Microbiome Project* y recientemente el *International Human Microbiome Consortium* que engloba centros de diverso países del planeta.

La traslación de la investigación realizada en microbiota gastrointestinal humana al diseño de nuevos productos en el área de alimentación es prácticamente directa, puesto que microbiota gastrointestinal y dieta están íntimamente interrelacionadas. Es factible modular la microbiota humana administrando probióticos (microorganismos vivos que administrados en cantidades suficientes confieren un beneficio a la salud del hospedador) y/o prebióticos (ingredientes alimentarios que al ser fermentados selectivamente producen cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal confiriendo beneficios en la salud del individuo), la administración conjunta de probióticos y prebióticos recibe el nombre de simbiótico.

DISBIOSIS Y PATOGENIA

El ecosistema gastrointestinal lo conforman la microbiota intestinal y todos los factores ambientales que la modulan. Tener una microbiota equilibrada es sinónimo de un tracto gastrointestinal saludable y por extensión de un estado sa-



ludable para todo el individuo. La pérdida de biodiversidad en la microbiota intestinal está asociada a una microbiota desequilibrada y por tanto a problemas de salud gastrointestinal extensibles a problemas de salud en el individuo. Los factores ambientales que pueden desequilibrar nuestra microbiota gastrointestinal son variados como por ejemplo; la dieta y los hábitos alimentarios, la farmacoterapia (consumo de antibióticos), la edad del individuo, el estrés, la presencia de bacterias exógenas (infecciones), la respuesta inmune del individuo, la temperatura ambiente, el peristaltismo, modificaciones del pH, presencia de sales biliares y el cáncer entre otros.

Cuando tiene lugar un desequilibrio de la microbiota gastrointestinal se produce lo que se conoce como disbiosis, una alteración en la relación de poblaciones microbianas habituales en nuestro tracto gastrointestinal. La disbiosis de la microbiota gastrointestinal está asociada frecuentemente a patología. La disbiosis juega un papel fundamental en el desarrollo de enfermedades asociadas a la dieta de gran prevalencia en las sociedades occidentales, ya sean a nivel local del tracto gastrointestinal (enfermedad inflamatoria intestinal; cáncer colorectal; síndrome del intestino irritable) o sistémicas (diabetes de tipo II; ate-

LA PÉRDIDA DE BIODIVERSIDAD en la microbiota intestinal está asociada a una microbiota desequilibrada y por lo tanto a distintos problemas de salud gastrointestinal extensibles a problemas de salud en el individuo. Además, son diversos los factores ambientales que pueden desequilibrar nuestra microbiota.

rosclerosis y enfermedad del hígado graso no alcohólico) definir cuáles son los géneros bacterianos característicos de las poblaciones sanas *versus* poblaciones con patología y su relación con los distintos patrones dietéticos, es clave para poder influir en la salud a través de la dieta.

DIETA, NUTRIENTES Y MICROBIOTA

Influencia de la dieta sobre la microbiota a lo largo de la vida

Diversos estudios han demostrado que la dieta influye, junto con otros factores genéticos y ambientales, en la composición y diversidad de la microbiota, aportando nutrientes que son moduladores del crecimiento selectivo de determinadas especies bacterianas. Por otro lado, las bacterias generan energía y metabolitos que son >>>

>>> aprovechables por el hospedador, bien sean compuestos de síntesis (vitaminas o aminoácidos) o convirtiendo sustancias no asimilables directamente por el organismo en compuestos que sí son absorbibles.

Funciones metabólicas de la microbiota intestinal sobre los nutrientes de la dieta

Las bacterias que forman parte de la microbiota intestinal poseen una actividad metabólica muy importante, aportando sistemas enzimáticos complementarios a los del organismo humano, que han evolucionado con la finalidad de utilizar de forma óptima los nutrientes de la dieta para su crecimiento y desarrollo.

Muchos de los nutrientes que no son absorbidos por el organismo llegan intactos en las partes distales del intestino delgado y al intestino grueso, donde interactúan con la microbiota intestinal. Las bacterias utilizan estos compuestos como fuente de energía y nutrientes gracias a sus propias enzimas, algunos de ellos diferenciales a los del hombre. De esta manera, el resultado del metabolismo microbiano puede conllevar: i) una mejora de la biodisponibilidad de los nutrientes, ii) la degradación de compuestos no utilizables por el hombre, iii) el aporte de nuevos nutrientes o iv) la eliminación de compuestos perjudiciales o antinutrientes.

Regulación de la función enteroendocrina

La fermentación de las fibras en la región distal del intestino produce ácidos grasos de cadena corta

(AGCC), que no solo suponen un aporte adicional de energía a partir de la dieta, sino además ejercen importantes funciones de señalización en el intestino a través de distintos receptores acoplados a proteínas G, como el receptor de ácidos grasos libres FFAR2 (antes GPR43) y FFAR3 (antes GPR41) ejerciendo el control de hormonas anorexigénicas como el péptido YY y el GLP-1 (glucagon-like peptide 1), que tienen una acción significativa sobre el control del apetito y la saciedad.

Moduladores de la microbiota intestinal

La modulación de la composición de la microbiota intestinal utilizando probióticos, prebióticos ó simbióticos (combinación de ambos) a través de dieta constituye una oportunidad excelente de fomentar las propiedades funcionales derivadas de aquella en beneficio del hospedador, ya sea con fines preventivos o terapéuticos. En la *tabla 2* encontramos algunas de las especies probióticas más utilizadas en alimentos.

A los probióticos actualmente se les atribuye un gran número de acciones beneficiosas sobre la salud, entre las que se encuentran la reducción de las infecciones gastrointestinales y urogenitales, modulación de la respuesta inmune, la prevención y tratamiento de diarreas asociadas a uso de antibióticos, regulación del tránsito intestinal, mejora de la función y bienestar digestivo, mejor tolerancia a la lactosa, etcétera.

Tabla 1. Resumen de algunos de los efectos que la actividad microbiana tiene sobre el metabolismo de los distintos tipos de nutrientes.

Nutriente	Efecto del metabolismo de la microbiota
Hidratos de carbono complejos no digeribles.	Fermentación gracias a enzimas glicohidrolasas bacterianas y producción de AGCC (fundamentalmente propiónico, butírico y acético).
Antinutrientes presentes en la fibra dietética (ácido fítico).	Defosforilación gracias a fitasas bacterianas. y generación de ácido fítico defosforilado (pérdida de antinutrientes).
Lactosa.	Utilización de lactosa gracias a la actividad β-galactosidasa de algunas bacterias.
Proteínas.	Hidrólisis de proteínas derivadas de la dieta por medio de proteasas bacterianas, lo que mejora la biodisponibilidad pero genera a la vez aminoácidos que son utilizados por especies gramnegativas (lo que puede tener efectos negativos para la salud) .
Lípidos.	Deconjugación de sales biliares, lo que contribuye a la reducción de los niveles de colesterol sérico.
Polifenoles.	Las bacterias intestinales contribuyen al metabolismo de los compuestos fenólicos generando en determinados casos metabolitos más activos que son absorbidos por el organismo y tienen efectos saludables.
Fitoquímicos y Xenobióticos.	Detoxificación por biotransformación.



Tabla 2. Género y especie de algunos de los probióticos más utilizados en alimentos.

<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. animalis</i>
<i>L. bulgaricus</i>	<i>B. bifidum</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. breve</i>
<i>L. johnsonii</i>	<i>B. lactis</i>
<i>L. paracasei</i>	<i>B. longum subsp. longum</i>
<i>L. reuteri</i>	<i>B. longum subsp. infantis</i>
<i>L. rhamnosus</i>	

Las sustancias mejor estudiadas como prebióticos son los oligosacáridos y glicoconjugados de la leche humana y los oligo y polisacáridos de origen vegetal. En alimentos los más utilizados son los fructanos, es decir la inulina polisacárido o fructo-oligosacáridos (FOS) derivados de diversos cultivos como la achicoria o el ágave azul u obtenidos de forma sintética a partir de sacarosa, y los galactooligosacáridos (GOS) aislados de la leche. Se ha demostrado que su administración puede modificar la composición de la microbiota y, en algunos casos, sus potenciales efectos beneficiosos en nutrición, como por ejemplo la modulación del sistema inmune, la mejoría de la absorción de minerales y la reducción de los niveles séricos del colesterol.

Algunos de los compuestos que están en estudio son la lactulosa, oligosacáridos y dextrinas resistentes, polisacáridos tales como povidex, arabinosilanos y almidones resistentes, así como algunos polioles tales como lactitol e isomaltulosa. Muchos prebióticos y probióticos candidatos actuales caen en la definición nutricional y regulador de fibra dietética y se etiquetan como nutrientes de esa categoría.

Los polifenoles también han demostrado tener efectos sobre la composición de la microbiota intestinal, como es el caso de los polifenoles del vino tinto, otros polifenoles han demostrado ser inhibidores del crecimiento de microorganismos patógenos, como es el caso de los del té verde y el té negro.

DISEÑO DE ALIMENTOS Y PRODUCTOS

Diversas tecnologías han permitido la inclusión de probióticos en los nuevos alimentos de diseño, teniendo un especial cuidado con la supervivencia de las cepas en los productos para asegurar su viabilidad y, con ello, su efectividad y eficacia.

Los probióticos tienen que cumplir una serie de requisitos tecnológicos para ser utilizables a nivel industrial, como que sean cultivables a gran escala, estables genéticamente, viables en una matriz alimentaria concreta y ser seguros (en Europa *tener status QPS, Qualified Presumption of Safety*). >>>

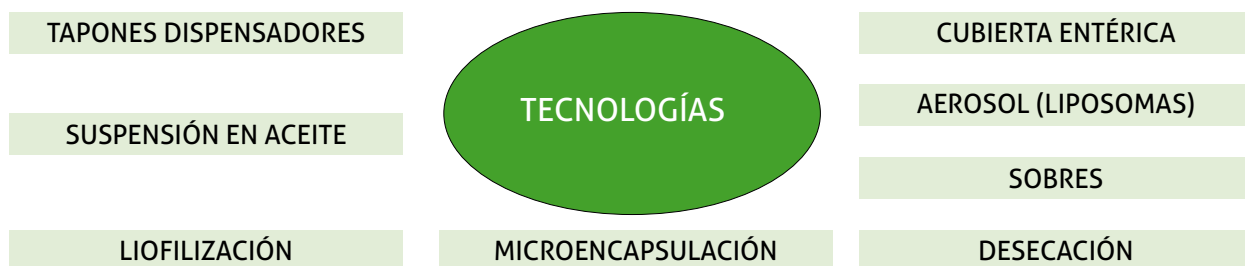


Figura 1. Esquema de las tecnologías que han permitido la gran diversidad de alimentos y productos de diseño impensables hasta ahora.

»» Los productos lácteos fermentados fueron los primeros en incorporar los probióticos y sus cepas y son los mejor conocidos y estudiados. No obstante, actualmente muchísimas empresas también han diseñado nuevos alimentos de productos lácteos no fermentados u otros productos no lácteos que incluyen cepas hasta ahora desconocidas con texturas y presentaciones innovadoras, aunque el grupo de lácteos fermentados sigue siendo el más amplio dado su gran consumo de forma tradicional.

Más de un centenar de grandes y pequeñas empresas han ampliado estas ofertas de lácteos considerados y aceptados por toda la población como beneficiosos a nivel digestivo, en los que incluyen nuevos lactobacilos y nuevas bifidobacterias bien identificadas y patentadas en la mayoría de los casos por las empresas investigadoras que las han aislado y ofertado al mercado.

Una parte importante y muy valorada hoy por el consumidor es la gran variedad de formas de presentaciones que podemos encontrar en el mercado, pudiendo elegir según las edades y capacidades del consumidor, seleccionando la más práctica según las dosis que se pretenden, como puede verse en la *Figura 2*.

Existen alimentos y productos de diseño en forma de barras de cereales, galletas, mantequillas, zumos de frutas y de frutas con leche, helados, chicles, cárnicos y quesos principalmente.

Los diseños más valorados son los que utilizan mezclas de microorganismos desde 4 hasta 32 cepas, cuyas actividades y propiedades se suman o complementan dando productos muy sofisticados con distintos aromas, texturas y aplicaciones a los que se destinan.

Estas mezclas siguen siendo en su mayoría de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Bacillus*, *Streptococcus*, o *Saccharomyces* principalmente.

Entre los complementos y/ o suplementos dietéticos encontramos en el mercado cápsulas, comprimidos masticables, formas líquidas en viales, frascos, bricks y sobres. Las dosificaciones suelen estar entre 10^7 y 10^9 UFC/g y su conservación entre 2 y 8° C. Tras abrir los envases siempre la recomendación es la de conservar en la nevera, para mantener la viabilidad.

Mejoras significativas pueden encontrarse en las leches infantiles. Los preparados para lactantes para niños sanos, así como sus fórmulas especiales han incluido en una gran mayoría los probióticos como ingrediente diferenciador y muy valorado después de que la Unión Europea y la ESPGHAN permitieran su inclusión. Las principales empresas europeas y mundiales han incluido distintos probióticos en sus preparados infantiles, con cepas propias que los diferencian de sus competidores.

Las soluciones de rehidratación oral que se utilizan habitualmente tras episodios de diarreas por varias causas, han incorporado probióticos en sus fórmulas para la recuperación más rápida y eficaz de la microbiota intestinal dañada.

La mayoría de los probióticos son muy sensibles a la temperatura por lo que tanto en su inclusión en alimentos o productos, como en su consumo, se aconseja realizarlo a temperatura ambiente y nunca en caliente.

Diseños muy innovadores se están realizando en los productos de uso urogenital que actúan colonizando el epitelio vaginal y gracias a sus metabolitos disminuyen su pH. Esta restauración de la acidez vaginal junto en algunas ocasiones la producción de compuestos antimicrobianos impide la proliferación de las levaduras y bacterias causante de las infecciones vaginales más comunes.

CONCLUSIÓN

La microbiota, todavía hoy mal conocida, es sin duda de gran transcendencia para la salud humana.

La vitalidad y potencial del sector de los probióticos es innegable.

Los avances tecnológicos han permitido hoy multiplicar el número de alimentos y productos que contienen probióticos y muchas investigaciones están hoy dirigidas a la búsqueda, identificación y evaluación de nuevas cepas probióticas para añadir a nuevos alimentos y productos de diseño y de alto valor añadido, muy valorados y demandados por el consumidor europeo y mundial. ■

PARA LEER MÁS

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. “Catálogo de Parafarmacia 2015-2016”.

Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Sep 4;9(10):577-89.

Human Microbiome Project Consortium . Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012. 486:207-214.

Ramos-Cormenzana A, Monteoliva M, Nades F. “Probióticos y Salud”. Editorial Díaz de Santos.

Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol*. 2014 Sep 22;5:494.

Yee Kwan C, Mehbrod Estaki M, Gibson DL. Clinical Consequences of Diet-Induced Dysbiosis. *Ann Nutr Metab* 2013;63 (suppl):28-40.