



Informes Anticipando

MICROBIOMA



**Observatorio
de Tendencias**

DE MEDICINA
PERSONALIZADA
DE PRECISIÓN



Informe Anticipando coordinado por:

Rafael Cantón

Jefe de Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Ramón y Cajal y Co-Director del Área Microbiología, Inmunología e Infección del Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid.



Expertos colaboradores:

Rosa del Campo

Investigadora Miguel Servet estabilizado (I3N) del Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS) y adscrita al Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Alejandro Mira

Investigador titular y Jefe de Laboratorio para el Estudio del Microbioma Oral. Centro Superior de Investigación en Salud Pública, Fundación FISABIO, Valencia.

Eduard Monsó

Director del Servicio de Neumología del Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell, Barcelona y Jefe de Grupo CB06/06/1089 del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).



Comité Asesor Observatorio de Tendencias de Medicina Personalizada de Precisión:

Joaquín Arenas

Director del Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre (i+12).

Ángel Carracedo

Director de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (Servicio Gallego de Salud) y Coordinador del Grupo de Medicina Genómica de la Universidad de Santiago de Compostela (CIBERER).

Pablo Lapunzina

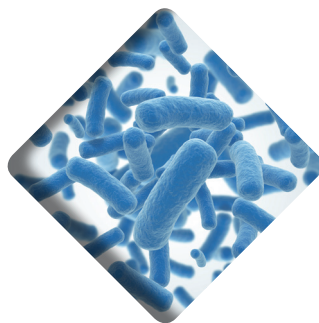
Coordinador del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del IdiPaz y Director científico del CIBERER.

Contenidos

PRESENTACIÓN.....	5
RESUMEN EJECUTIVO	7
INTRODUCCIÓN.....	9
Microbioma.....	9
Factores que influyen en la composición del microbioma.....	10
Interconexión entre los diferentes microbiomas	11
IMPLICACIÓN EN SALUD Y ENFERMEDAD.....	12
Relación del microbioma con la Medicina Personalizada de Precisión.....	12
Enfermedades relacionadas con alteraciones del microbioma	13
Estrategias para intervenir en la estructura del microbioma y su funcionalidad y por lo tanto en el mantenimiento de la salud y prevención y mejora de la enfermedad...	14
RETOS.....	17
Retos tecnológicos	17
Retos en la estandarización y análisis de datos	17
Retos para la traslación a la aplicación clínica.....	18
Retos para la identificación de biomarcadores	18
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES PARA AVANZAR EN EL ESTUDIO DEL MICROBIOMA Y EN SU APLICACIÓN A LA MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN.....	20
Bibliografía	22

MICROBIOMA





PRESENTACIÓN

Los Informes Anticipando, elaborados en el marco del Observatorio de Tendencias de Medicina Personalizada de Precisión (MPP) promovido por la Fundación Instituto Roche, surgen con el objetivo de contribuir a la generación y puesta en común del conocimiento, así como a la difusión de los avances que se producen en la evolución de la MPP para colaborar a traer al presente la medicina del futuro.

El Observatorio cuenta con un Comité Asesor de expertos formado por el **Dr. Ángel Carracedo**, el **Dr. Joaquín Arenas** y el **Dr. Pablo Lapunzina**. Entre sus funciones se incluye la selección de las temáticas que abordan estos informes, la identificación de expertos y la validación de los contenidos.

Este primer informe que versa sobre el Microbioma y sus implicaciones en la MPP está coordinado por el **Dr. Rafael Cantón** y en su elaboración han participado como expertos la **Dra. Rosa del Campo**, el **Dr. Alejandro Mira** y el **Dr. Eduard Monsó**.

El **Dr. Rafael Cantón**, fruto de su labor asistencial en el seguimiento y manejo de la colonización broncopulmonar en el paciente con fibrosis quística y con bronquiectasias, ha impulsado, a través de diferentes proyectos financiados por el Instituto de Salud Carlos III (PI12/00734 y PI15/00466), el estudio secuencial del microbioma respiratorio en estos pacientes y su relación con la evolución de la enfermedad. Asimismo, en su etapa como presidente de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) impulsó la creación del Grupo de Estudio de la Microbiota (GEMBIOTA) en esta sociedad que persigue la transferencia del avance en el estudio y conocimiento del microbioma al diagnóstico microbiológico y su traslación a la clínica.

En el área asistencial, la **Dra. Rosa del Campo** participó en el año 2015 en la implantación del trasplante de

microbiota fecal en el Hospital Universitario Ramón y Cajal como tratamiento de la diarrea causada por *Clostridium difficile*, así como en la optimización del procedimiento. Además, ha coordinado la elaboración del Procedimiento Clínico sobre el Microbioma Humano publicado por la SEIMC. Fruto de su actividad investigadora, en su grupo se han descrito bacterias depredadoras del microbioma pulmonar de pacientes con fibrosis quística lo que constituye una solución más ecológica para reemplazar poblaciones no deseadas. En el campo de la resistencia a antibióticos, en 2017, lograron la erradicación intestinal de *Klebsiella* productora de carbapenemasas tras un trasplante de microbiota fecal. Por último, han realizado varios ensayos clínicos para demostrar científicamente la utilidad de probióticos en determinadas patologías.

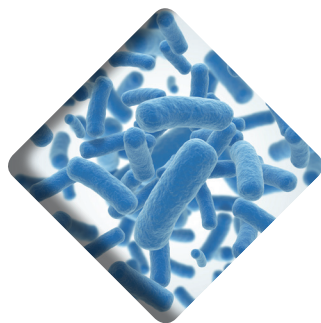
La actividad investigadora del **Dr. Alejandro Mira** se centra en el estudio de la microbiota humana mediante técnicas de secuenciación masiva y otras ciencias ómicas. Esta investigación ha permitido obtener el primer metagenoma, metatranscriptoma y metaproteoma de la placa dental humana a nivel mundial, y su relación con la caries. En el marco de este proyecto se descubrió la bacteria *Streptococcus dentisani* asociada a una buena salud bucodental y que actualmente se encuentra en fase de ensayos clínicos como probiótico para prevenir las caries. Otros proyectos de especial relevancia han sido el estudio de la microbiota de la leche materna en condiciones de salud y de mastitis lactacional; el estudio de la microbiota gástrica en individuos con y sin infección por *Helicobacter pylori*; el desarrollo de la microbiota infantil y su relación con alergias y enfermedades orales; el estudio de la microbiota respiratoria y su relación con la enfermedad invasiva por neumococo; la microbiota asociada al cáncer colorrectal y su aplicación para el desarrollo de un test de diagnóstico precoz; y la relación de la microbiota oral con la salud sistémica, sobre todo el efecto en el riesgo cardiovascular.

MICROBIOMA

El **Dr. Eduard Monsó** centra su actividad tanto asistencial como investigadora en el campo de las Enfermedades Respiratorias Crónicas, así como en la Microbiología y Microbioma respiratorio. En concreto destaca sus investigaciones en el campo de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y su relación con el microbioma pulmonar. En esta línea, es coordinador del proyecto europeo “El microbioma respiratorio en la EPOC” (PI15/00167), financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria y por la Fundación Barcelona Respiratory Network - Pla Armengol

cuyos resultados se esperan en 2019. Este proyecto persigue determinar la variabilidad regional del microbioma pulmonar, la respuesta inflamatoria e inmunitaria local y sistémica, y la relación entre el microbioma intestinal y las características inflamatorias y clínicas de la enfermedad con el objetivo final de mejorar la comprensión de la patogénesis de la EPOC y de sus agudizaciones. Además, como vía de obtención de nuevas alternativas terapéuticas, se analizarán los datos obtenidos a través de metodologías integrativas fundamentadas en el análisis de redes.





RESUMEN EJECUTIVO

El **microbioma humano** es la población total de microorganismos con sus genes y metabolitos que colonizan el cuerpo humano, incluyendo el tracto gastrointestinal, el genitourinario, la cavidad oral, la nasofaringe, el tracto respiratorio y la piel.

Estas comunidades tienen un comportamiento simbiótico y mutualista con las células humanas y son **imprescindibles para el correcto funcionamiento de nuestro organismo**. Debido a su enorme capacidad metabólica el microbioma es considerada un “órgano” imprescindible para la vida y con influencia en la salud y la enfermedad. Además, presenta **particularidades y características propias inherentes a cada individuo**, pudiendo variar en función de la base genética, la dieta, y la interacción con el medio ambiente.

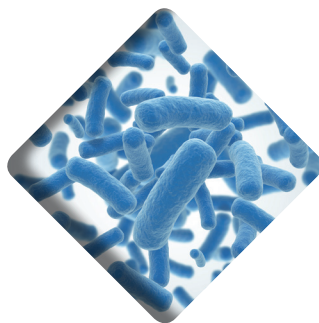
En el marco de la Medicina Personalizada de Precisión, las diferencias interindividuales en la composición del microbioma podrían servir como base para la instauración de **estrategias de estratificación**, la búsqueda de **biomarcadores de riesgo, diagnóstico y pronóstico**, el diseño de **planes terapéuticos personalizados**, así como el desarrollo de **nuevos tratamientos** basados en estrategias de modulación o modificación del microbioma.

Como ejemplo de ello, de acuerdo a los últimos hallazgos se ha demostrado que las **alteraciones del microbioma** por influencias ambientales, exposición a antibióticos, infección o estrés, podrían inducir efectos a largo plazo en la fisiología y el comportamiento del individuo derivando en una **variedad de trastornos**, que incluyen desde enfermedades **locales** como la Enfermedad Inflamatoria Intestinal o el cáncer colorrectal hasta enfermedades **sistémicas** como enfermedades metabólicas, alérgicas y asma o enfermedades del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades neurodegenerativas como son la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple.

Si bien queda camino por recorrer, las **evidencias** actuales en cuanto a la **implicación del microbioma** en la **salud humana** y su potencial en el diseño de nuevos productos o estrategias diagnósticas y terapéuticas, anticipan que la incorporación de **medidas preventivas, diagnósticas y terapéuticas** basadas en el microbioma, junto con otras ciencias **ómicas**, contribuirá a la configuración de la **atención médica personalizada y de precisión del futuro**.

MICROBIOMA



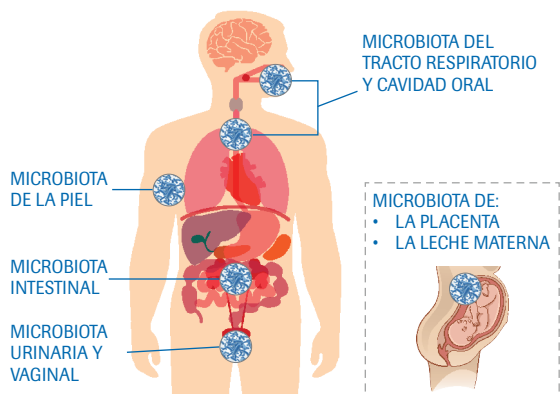


INTRODUCCIÓN

MICROBIOMA

Si bien en ocasiones se usan indistintamente los términos microbiota y microbioma, el término **microbiota** hace referencia al conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) que residen en nuestro cuerpo, mientras que el término **microbioma** es más amplio y hace referencia a todo el hábitat, incluyendo estas comunidades microbianas, sus genes y metabolitos, así como las condiciones ambientales que los rodean en cada una de las localizaciones (Figura 1).

Figura 1. Localizaciones de la microbiota humana



Estos ecosistemas microbianos complejos y adaptados a las particularidades de cada localización o nicho se encuentran en el tracto gastrointestinal, el genitourinario, la cavidad oral, la nasofaringe, el tracto respiratorio y la piel, entre otros. Entre todas estas localizaciones destaca el microbioma intestinal por ser el más complejo, diverso y numeroso, siendo hasta el momento el más estudiado. Así pues podemos hablar de microbioma de forma global o referido a cada una de sus localizaciones concretas.

El microbioma es considerado como un “órgano” imprescindible para la vida y con clara influencia en la salud y la enfermedad. Estas comunidades microbianas tienen un comportamiento simbiótico y mutualista con las células humanas manteniendo un importante diálogo con nuestro sistema inmune. Varias funciones esenciales conferidas por el microbioma, como la transformación de componentes de alimentos no digeribles en metabolitos absorbibles, la síntesis de vitaminas esenciales, la eliminación de compuestos tóxicos, el fortalecimiento de la barrera intestinal o la regulación del sistema inmune, demuestran su importancia. Además, presenta particularidades y características propias inherentes en cada individuo, pudiendo variar en función del sustrato genético, la dieta, la exposición temprana, la geografía y la interacción con el medio ambiente.

Dado que la gran parte de los microorganismos que forman parte del microbioma no son cultivables en los medios tradicionales, los avances tecnológicos, incluyendo las técnicas de secuenciación masiva o las herramientas de análisis masivo de datos (técnicas meta-ómicas) han supuesto una revolución en el conocimiento de la microbiota. Estudios recientes sugieren que, más que la composición microbiana, la importancia del microbioma radica en su funcionalidad dado que diferentes especies microbianas pueden llevar a cabo funciones metabólicas equivalentes y una misma especie, diferentes funciones.

En los últimos años numerosas evidencias científicas relacionan al microbioma y su potencial metabólico con diversos estados patológicos, originando nuevas estrategias terapéuticas para controlar y regular este ecosistema. Por tanto, el estudio del microbioma, es actualmente un campo de rápido avance científico partiendo de la premisa de que una microbiota “sana” es necesaria para alcanzar un estado de salud adecuado.



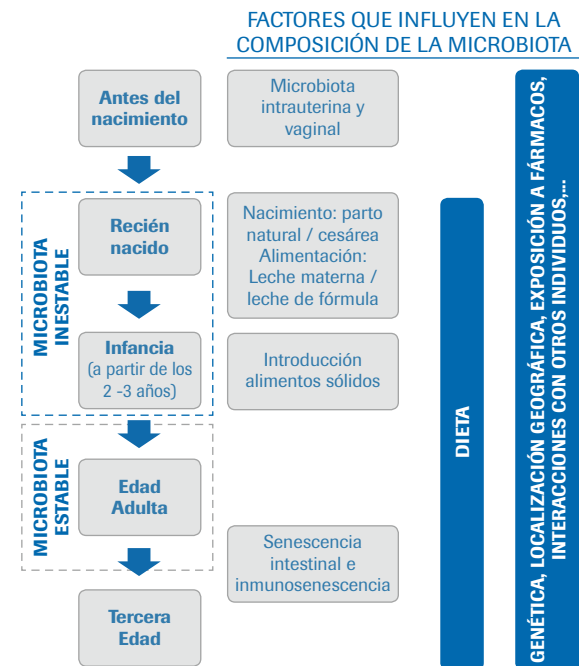
FACTORES QUE INFLUYEN EN LA COMPOSICIÓN DEL MICROBIOMA

El microbioma evoluciona a lo largo de la vida de cada persona y a pesar de las variaciones interpersonales y las fluctuaciones a lo largo de la vida, varios estudios han encontrado patrones similares de modificación del microbioma. Estas modificaciones en la composición del microbioma se relacionan tanto con factores intrínsecos, es decir propios del individuo, como la genética y el sistema inmunológico, como con factores extrínsecos como la dieta, la exposición a antimicrobianos y otros fármacos, factores ambientales o el intercambio/interacción con otros microbiomas.

En cuanto a las variaciones del microbioma en las distintas etapas etarias, los recién nacidos presentan una microbiota inestable y con poca diversidad influenciada por la propia microbiota intrauterina de la madre. La presencia de microbiota en la placenta, que después puede detectarse en el meconio del recién nacido, ha supuesto un hallazgo importante, aunque muy debatido, ampliando los conocimientos relacionados con el desarrollo del sistema inmunológico durante la vida intrauterina. Este hallazgo establece la posibilidad de que el sistema inmune de este nuevo individuo se esté modulando en cierta medida por la microbiota de la madre antes del nacimiento, sentando así las bases para la instauración de una microbiota sana tras el parto y durante la infancia. El tipo de nacimiento es otro de los factores que condicionan la microbiota del recién nacido ya que durante el parto natural se produce una transferencia de microbiota vaginal de la madre al niño que no ocurre en los nacimientos por cesárea. Por último, el tipo de alimentación juega también un papel importante en la configuración de esta primera microbiota ya que la lactancia materna es otra vía por la cual la madre transfiere microbiota al recién nacido. Se ha demostrado la existencia de una vía enteromamaria que permite la transmisión de microbiota desde las mucosas del intestino y la boca hasta las glándulas mamarias, transfiriéndose a través de la leche materna al recién nacido. Todos estos factores condicionan la composición y la diversidad de la microbiota de manera que el establecimiento y desarrollo de la microbiota intestinal en el período neonatal temprano constituye uno de los pasos más críticos y determinantes para la salud posterior del individuo. A partir de los

2-3 años se produce una maduración de la microbiota intestinal que permanece estable a lo largo de la edad adulta si bien ciertos factores pueden modificarla (Figura 2).

Figura 2. Evolución de la Microbiota a lo largo de la vida. Adaptado de (2)



El proceso de envejecimiento va acompañado de cambios en la microbiota que inducen alteraciones fisiológicas capaces de modificar la homeostasis del sistema inmune y el estado inflamatorio contribuyendo a un aumento del riesgo de enfermedad y fragilidad. La disminución general del estado de salud acompañada de desnutrición y una creciente necesidad de medicamentos como antiinflamatorios y antimicrobianos condicionan los cambios en el microbioma que no tienen por qué estar necesariamente causados de manera exclusiva por el propio envejecimiento.

Por todo ello, el estudio del microbioma representa un importante avance para la comprensión de su implicación e influencia en el desarrollo inmunológico de cada individuo a lo largo de la vida. También se ha comprobado su relación con el estado neurológico.



INTERCONEXIÓN ENTRE LOS DIFERENTES MICROBIOMAS

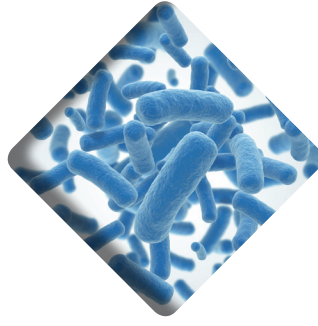
Las interconexiones entre los diferentes microbiomas presentes en un mismo individuo pueden enfocarse por dos vías: la primera hace referencia a las interconexiones entre las diferentes comunidades microbianas que forman el microbioma en una localización concreta y, la segunda, a las interconexiones entre los microbiomas alojados en las diferentes localizaciones del propio cuerpo humano.

En cuanto a las primeras interconexiones mencionadas, la mayor parte de la información acumulada hasta el momento se centra en el denominado **bacterioma** (microbioma bacteriano) pero hay evidencias de las relaciones existentes entre este y el **viroma** (microbioma vírico), p. ej. a través de profagos y bacteriófagos que de alguna manera modifican la funcionalidad bacteriana, y, en menor medida, de este con el **micobioma o fungioma** (microbioma fúngico), ya que comparten espacio y por tanto forman parte de un mismo ecosistema.

El segundo grupo de interconexiones hace referencia a la relación entre los diferentes microbiomas presentes en distintas localizaciones anatómicas de un mismo individuo y que es posible, en muchos casos, gracias a la ausencia de barreras que impiden el paso de microorganismos de un lugar a otro. Existe una clara interconexión entre el microbioma bucal y orofaríngeo, el microbioma intestinal y el microbioma respiratorio a través de mecanismos como la deglución, la aspiración o el reflujo. Los diferentes microbiomas están más conectados entre sí de lo que cabría esperar en un principio, aumentando por fenómenos de translocación en momentos concretos como es el caso de los pacientes críticos donde se ha demostrado migración de microorganismos entre el microbioma intestinal y el pulmonar o durante el embarazo, en especial en las etapas finales, ya que los cambios en el cuerpo de la mujer a nivel físico y hormonal fomentan que los fenómenos de translocación sean más frecuentes.

Estas interconexiones hacen que un desequilibrio puntual en una región anatómica en concreto, influya en todo el ecosistema microbiano de nuestro organismo.





IMPLICACIÓN EN SALUD Y ENFERMEDAD

RELACIÓN DEL MICROBIOMA CON LA MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN

Las investigaciones científicas sobre el microbioma han dirigido sus esfuerzos a definir su composición y características en las diferentes localizaciones anatómicas y en la población sana como punto de partida para detectar y corregir aquellas configuraciones que impliquen algún tipo de patología.

Inicialmente, se consideró el “**microbioma sano**” como un conjunto ideal de microorganismos asociado con un estado de salud de tal manera que la ausencia o variación en esta composición desencadenarían una disbiosis que podría estar relacionada con un estado patológico. Sin embargo, la variabilidad detectada entre el microbioma de personas sanas descartó esta posibilidad.

El **proyecto Human Microbiome**, iniciado en el año 2008, ha permitido sentar las bases para la definición del microbioma “sano” a través del análisis del microbioma, en diferentes localizaciones, a 300 voluntarios sanos. Los resultados de este análisis demostraron, por un lado, que cada territorio corporal tiene su propia comunidad microbiana, constituyendo un hábitat microbiano único y, por otro, que las funciones metabólicas colectivas de estas comunidades microbianas son similares para cada una de las regiones del cuerpo en los sujetos sanos.

Actualmente, se define como “microbioma sano” la complementariedad entre el metabolismo propio de cada persona y otras funciones metabólicas que realiza el microbioma dentro de un hábitat particular pero que no necesariamente se corresponde con la presencia

de los mismos microorganismos en diferentes personas. Además, este “microbioma sano” se caracteriza por su comportamiento en el tiempo cumpliendo, a priori, dos características clave: por un lado, la resistencia al estrés y las perturbaciones y, por otro, la capacidad de recuperar un perfil funcional saludable después de una perturbación (resiliencia).

Dadas las **diferencias interindividuales** en la composición del microbioma éste podría servir como base para estrategias de clasificación y estratificación de pacientes en el marco futuro de la MPP pudiendo jugar un papel fundamental a todos los niveles.

La **búsqueda de biomarcadores de riesgo, diagnóstico o progresión de enfermedad** a partir del microbioma permitirán actuar en estadios tempranos de algunas enfermedades e incluso prevenir su progresión. Ejemplos de esto son los avances que se están produciendo en relación al **cáncer de colon**, ya que la detección de ciertos microorganismos en un análisis rutinario de heces (como p. ej. *Fusobacterium nucleatum*) podría tener valor en el diagnóstico precoz antes de la aparición de síntomas, la posibilidad de predecir el riesgo de desarrollar **asma y alergias** a través del estudio de la microbiota intestinal en niños a partir del primer mes de vida o de detectar el riesgo de desarrollar **caries** en ausencia de bacterias con efectos beneficiosos (como p. ej. *Streptococcus dentisani*).

Las particularidades del microbioma y la asociación de cambios en cuanto a su composición y funcionalidad con ciertas patologías, aún por terminar de definir, apuntan a la posibilidad de que el microbioma pudiera utilizarse en un futuro como **estrategia de estratificación**. Por un lado, permitiría clasificar a los pacientes con una misma



patología en función del riesgo de que esta evolucione o se agrave y, por otro, permitiría individualizar los tratamientos farmacológicos, seleccionando aquellos que resulten más adecuados para cada paciente en función de su microbioma ya que estudios recientes sugieren la relación entre el microbioma y la **respuesta a algunos fármacos** (p. ej. a la inmunoterapia) o de la aparición de **toxicidad** en algunos tipos de quimioterapias.

Los posibles **tratamientos relacionados con el trasplante (transferencia) de microbiota o la modificación del microbioma** a través, por ejemplo, del empleo de antimicrobianos o probióticos deberán considerar su interacción con el perfil genético del paciente, ya que es probable que la respuesta a los mismos se vea modulada o modificada por factores específicos del individuo que interactúan con el “nuevo” microbioma modificado. Por todo ello, será fundamental que futuros enfoques en el marco de la MPP incorporen características individuales de cada paciente en la selección del régimen de tratamiento óptimo para lograr los mejores resultados en salud.

El establecimiento de estrategias de modulación o modificación del microbioma parece que formarán parte de los tratamientos personalizados del futuro, lo que haría necesaria la caracterización del microbioma individual del paciente con el objetivo de poder realizar un seguimiento individualizado y observar como impactan dichas estrategias de modulación en el microbioma, permitiendo restaurar el microbioma sano propio del paciente y recuperando el estado de salud general. Algunas de estas estrategias estarían basadas en la nutrición personalizada, el diseño de probióticos personalizados o el autotrasplante de microbiota intestinal. Un ejemplo de esto podría ser en aquellos pacientes en los que, como consecuencia del tratamiento recibido, como es el caso de la radioterapia, su microbiota intestinal se ha visto afectada pudiendo restaurarse tras el tratamiento a partir de materia fecal congelada del propio paciente sano.

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON ALTERACIONES DEL MICROBIOMA

Cada vez son más numerosas las evidencias que relacionan alteraciones en el microbioma con diversas

patologías, si bien no para todas ellas se tiene una certeza plena de esta asociación. En este sentido, el proyecto *Human Microbiome* arrojó luz concluyendo que, salvo casos excepcionales, no se detecta una comunidad microbiana característica asociada con el estado de enfermedad y sugiriendo que más bien pueden existir **pérdidas o ganancias de funciones clave** del microbioma asociadas con enfermedades particulares.

La relación del microbioma intestinal con el desarrollo de diversas patologías ha sido la más estudiada hasta el momento detectándose evidencias de su implicación en enfermedades a nivel local, como la **Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)**, la diarrea por *Clostridium difficile* o el **cáncer colorrectal**, y a nivel sistémico, con **enfermedades metabólicas, alergias y asma** o enfermedades del **sistema nervioso central**.

Un desequilibrio en la relación entre el sistema inmune y el microbioma podría desencadenar un proceso patológico. La producción de metabolitos tóxicos, la respuesta inmune exagerada ante estímulos bacterianos o la inflamación intestinal mantenida serían algunos de los elementos clave en la aparición y desarrollo de enfermedades como la EII, el cáncer colorrectal, la obesidad o la diabetes tipo 2. El tipo de alimentación o la exposición temprana a antibióticos actuarían como factores de riesgo que parecen estar implicados en los cambios que sufre la microbiota.

Por otra parte, la microbiota intestinal y el sistema nervioso central interactúan de manera bidireccional mediante el denominado **eje cerebro-intestino**. Esta comunicación se produce principalmente por medio del nervio vago y está regulada por muchos intermediarios como el sistema inmune, la señalización hormonal intestinal, el metabolismo de aminoácidos y los propios metabolitos del microbioma. A través de la regulación de este eje, el microbioma parece jugar un papel crítico en procesos fisiológicos como el neurodesarrollo o los trastornos neurodegenerativos relacionados con la edad. Las alteraciones del microbioma, como resultado de influencias ambientales, exposición a antibióticos, infección o estrés, podrían inducir efectos a largo plazo en la fisiología y el comportamiento del individuo derivando en una variedad de trastornos, que incluyen **depresión, autismo, esquizofrenia y enfermedades neurodegenerativas** como son la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple. En esta última, según estudios recientes, el

microbioma podría actuar como agente esencial en el desencadenamiento de la desmielinización autoinmune.

Además, las alteraciones del microbioma relacionadas con el envejecimiento parecen ser un factor importante en la aparición de desórdenes patológicos relacionados con la edad y, por el contrario, el mantenimiento de su funcionalidad es uno de los procesos determinantes en el aumento de la **longevidad**.

El microbioma también parece estar **implicado en patologías respiratorias**, observándose una pérdida de diversidad en la composición de la microbiota respiratoria relacionada con la gravedad en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y la fibrosis quística (FQ). En este sentido aún están por definir el impacto de la competencia entre especies, la exposición a antibióticos, la respuesta inmune del huésped u otros factores que puedan impulsar la pérdida de diversidad y la abundancia de diferentes especies.

Un aspecto relevante a tener en cuenta es el impacto local y sistémico de los diferentes microbiomas ya que pueden ejercer importantes efectos a distancia mediante la producción de metabolitos, así como también por la liberación de microorganismos o mediadores (inductores) de la inflamación en el torrente sanguíneo. Un ejemplo de ello es la posible relación existente entre las **enfermedades de la cavidad oral** (gingivitis y periodontitis) y el aumento de **riesgo cardiovascular** o el incremento de **partos prematuros**.

Los retos actuales se centran en profundizar en la composición e interacciones del microbioma, así como en descifrar los mecanismos bioquímicos relacionados con los procesos patológicos con el fin de desarrollar estrategias capaces de preservar y mejorar la microbiota, demostrar si los cambios observados en el microbioma son la causa o la consecuencia de dichas enfermedades y, en definitiva, mejorar la salud de los individuos.

ESTRATEGIAS PARA INTERVENIR EN LA ESTRUCTURA DEL MICROBIOMA Y SU FUNCIONALIDAD Y POR LO TANTO EN EL MANTENIMIENTO DE LA SALUD Y PREVENCIÓN Y MEJORA DE LA ENFERMEDAD

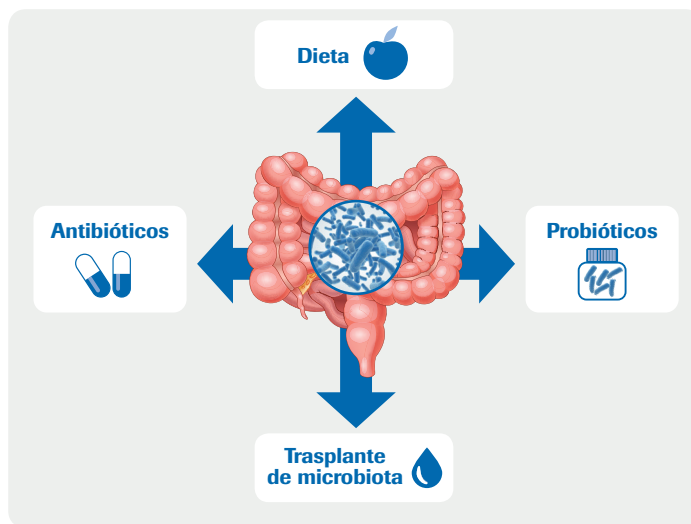
En el caso de la microbiota intestinal, modificar su composición en cuanto a poblaciones bacterianas es relativamente fácil a partir del diseño de estrategias basadas en la dieta, diferentes regímenes antibióticos, los probióticos o la **trasferencia de materia fecal (TMF)**. Diversos estudios han demostrado que dos semanas de intervención dietética pueden cambiar significativamente la naturaleza de la composición de la microbiota intestinal en humanos. Los **probióticos**, definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del hospedador, pueden ser utilizados con éxito en la modificación o modulación de la microbiota intestinal. Evidencias recientes muestran que los cambios en la microbiota intestinal a través del uso de probióticos pueden reducir la inflamación crónica, restaurar la microecología y normalizar la permeabilidad de la mucosa intestinal actuando incluso como inmunomoduladores. Sin embargo, son necesarios más estudios para el desarrollo de dietas y suplementos nutricionales con capacidades preventivas y terapéuticas, así como estudios de seguridad dirigidos a detectar los posibles riesgos del tratamiento prolongado con probióticos.

La TMF, aprobada en 2013 por la Food and Drug Administration (FDA) y cuya única indicación en la actualidad es el tratamiento de la recidiva de la **diarrea por C. difficile**, consiste en transferir, generalmente por colonoscopia, un filtrado de heces de un donante sano al tracto intestinal del receptor, lo que supone la transferencia de microbiota sana para tratar una enfermedad particular. EL TMF tiene un gran potencial como estrategia preventiva y terapéutica en otro tipo de patologías como la EII, la obesidad, el síndrome metabólico, las alergias, otras enfermedades autoinmunes, y algunas enfermedades neuropsiquiátricas, entre otras. Hasta el momento, de todas ellas, es en la **colitis ulcerosa** en la que se han obtenido mejores resultados clínicos. Si bien los efectos secundarios parecen ser escasos y poco relevantes, no se conocen los efectos a largo plazo por lo que se deben ampliar los estudios de seguridad y eficacia. Por otro lado, es importante resaltar que hay factores que no se suelen tener en cuenta, como la obesidad o la condición anímica del donante, que podrían repercutir en el receptor (por ejemplo se ha descrito algún caso de desarrollo de obesidad después de una TMF a partir de un donante obeso).

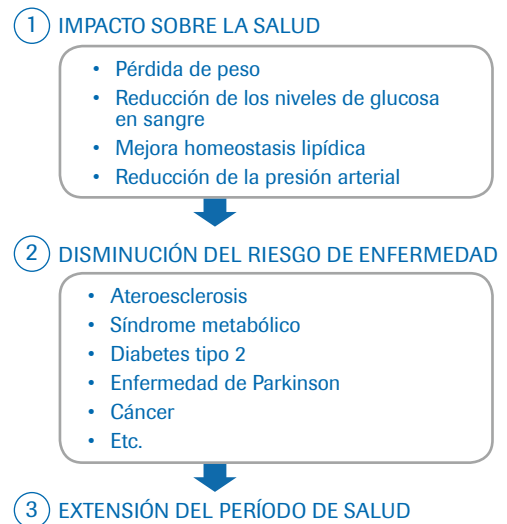


Figura 3. Estrategias de intervención sobre la microbiota intestinal y potenciales efectos en la salud humana. Adaptado de (4)

POTENCIALES ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN SOBRE LA MICROBIOTA



RESULTADOS DE LA INTERVENCIÓN



Actualmente se está estudiando la posibilidad de realizar TMF controlados, es decir transferir microbiota diseñada a partir de consorcios de especies bacterianas cultivadas de manera controlada evitando la variabilidad y los problemas de seguridad relacionados con la TMF a partir de un donante, o la TMF a partir de materia fecal propia obtenida en un período de salud y previamente congelada. Además, a largo plazo es posible que el campo de la transferencia de microbiota se extienda más allá de la TMF consiguiendo llevar a cabo esta transferencia en otras localizaciones (oral, vaginal o respiratoria) si bien es necesario la realización ensayos que proporcionen a estas futuras estrategias una validez científica.

En un futuro próximo se abren múltiples opciones de intervención sobre la microbiota humana. A través de la bioingeniería se prevé factible la aparición de nuevos probióticos personalizados, con propiedades y funciones nuevas, diseñados ad hoc para un paciente determinado en función de su microbiota y la patología que se pretende tratar, así como la producción de sustancias potencialmente promotoras de la salud y con propiedades terapéuticas o antienvajecimiento. Por otra parte, los prebióticos,

término que hace referencia a los ingredientes no digeribles de los alimentos que producen efectos beneficiosos sobre el huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o actividad de un tipo o de un número limitado de bacterias en el colon, hasta ahora poco explorados, tienen una alta probabilidad de éxito dado que permitirán estimular el crecimiento de los microorganismos con efectos positivos que forman parte de la microbiota del propio individuo. Esta estrategia presenta una ventaja clara frente a los probióticos cuyo efecto es temporal por tratarse de bacterias exógenas que pueden ser eliminadas por el sistema inmune del paciente que no las reconoce como propias o por otros microorganismos presentes en la microbiota propia del paciente.

Estudios recientes plantean la posibilidad de diseñar nuevas estrategias de intervención sobre el microbioma no exploradas hasta el momento, basadas en las denominadas **bacterias depredadoras**, detectadas a bajas concentraciones en el microbioma intestinal y pulmonar, capaces de eliminar selectivamente otras bacterias que podrían jugar un papel perjudicial en el organismo.

Informes Anticipando

MICROBIOMA

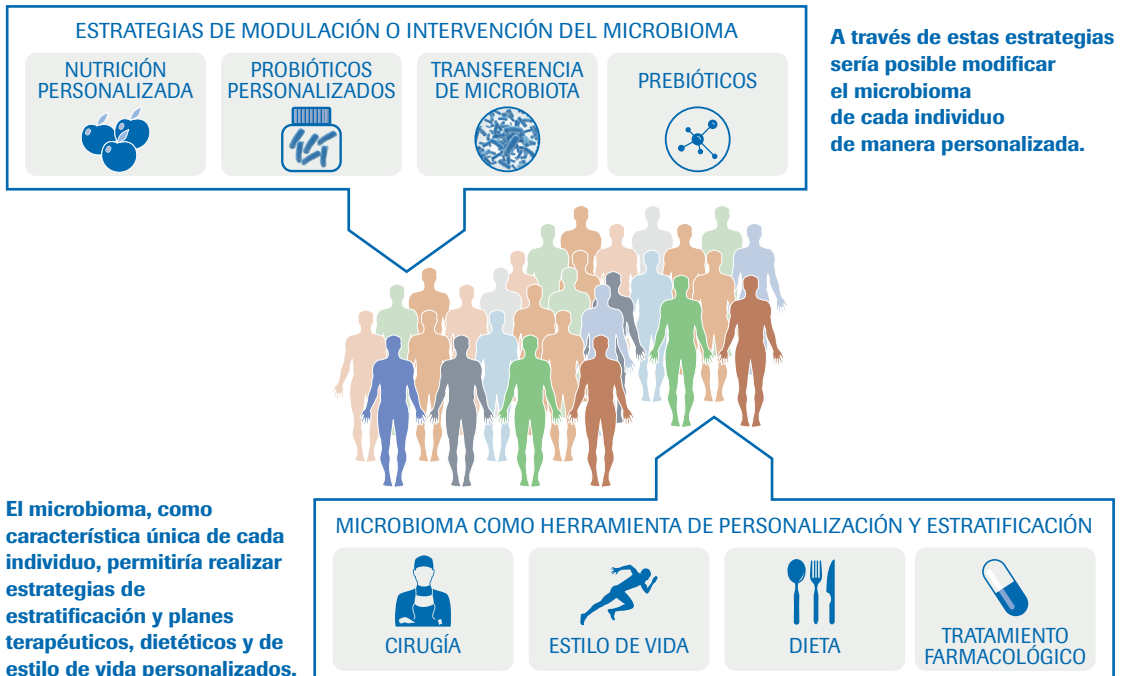
En todas estas estrategias futuras habrá que tener en cuenta la importancia de la intervención temprana ya que, por sus características, la modificación de la microbiota durante los primeros años de vida, incluso en el período gestacional, será más factible y duradera debido al desarrollo en paralelo del sistema inmune del individuo. También debe considerarse la interconexión existente entre microbiomas de diferentes localizaciones ya que permite inducir cambios

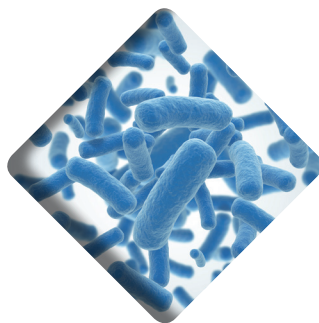
en un microbioma a través de modificaciones en otro microbioma conectado y más accesible (p. ej. modificar el microbioma respiratorio a partir de la introducción de cambios en el microbioma bucal y orofaríngeo).

Por tanto, el microbioma se posiciona como un elemento a considerar en el diseño de estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades en los próximos años.

Tabla 1. Resumen de las principales implicaciones futuras del microbioma en el ámbito de la MPP (Adaptado de 21)

Búsqueda de biomarcadores de riesgo, diagnóstico o progresión de enfermedad a partir del microbioma permitiendo actuar en estadios tempranos de la enfermedad.
Instauración de estrategias de estratificación que permitan clasificar a los pacientes en función del riesgo de evolución o agravamiento del problema de salud basados en la asociación de ciertas patologías con cambios en el microbioma.
Diseño de planes terapéuticos personalizados basados en la microbiota del paciente dado el papel que juega en el metabolismo de ciertos fármacos afectando a su disponibilidad, eficacia o toxicidad.
Desarrollo de nuevos tratamientos basados en estrategias de modulación o modificación del microbioma:
<div style="background-color: #0056b3; color: white; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Nutrición personalizada</div> <div style="background-color: #0056b3; color: white; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Probióticos personalizados</div> <div style="background-color: #0056b3; color: white; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Trasferencia de microbiota</div> <div style="background-color: #0056b3; color: white; padding: 5px;">Prebióticos</div>





RETOS

RETOS TECNOLÓGICOS

Dado que los tipos de especies microbianas parecen no ser un factor tan determinante en cuanto al estado de salud del individuo, sino que más bien la importancia del microbioma radica en su funcionalidad, parece clara la necesidad de analizar las propiedades funcionales del microbioma, y la relación de estas con las del propio individuo. En este sentido, recientemente se han desarrollado nuevos métodos analíticos y herramientas computacionales de cara a analizar el conjunto completo de datos relacionados con propiedades biológicas del microbioma derivados de la **metatranscriptómica** (estudio de la expresión genética de los genes de la microbiota), la **metaproteómica** (estudio de la síntesis de proteínas por parte de la microbiota) y la **metabolómica** (estudio de los metabolitos originados por la microbiota), entre otras. La recolección de todos estos datos, así como su posterior análisis es una labor complicada y costosa que, actualmente, sólo es posible realizar en algunos laboratorios de investigación.

La utilización de las técnicas de secuenciación masiva, especialmente las de segunda generación (Next Generation Sequencing) han supuesto un gran avance tecnológico que ha permitido profundizar en el conocimiento del microbioma y sus funciones. Sin embargo, el aluvión de datos multi-ómicos derivados del estudio del microbioma (**el microbioma intestinal contiene unos 3 millones de genes lo que equivale, aproximadamente, a 150 veces el genoma humano**) requiere el avance en el ámbito de la biología de sistemas de manera que por un lado se progrese en la integración de datos de diferente origen que permitan su estudio, así como en el diseño de modelos metabólicos sobre el que analizar dichos datos en un marco biológicamente relevante.

El análisis del microbioma y su interacción con el huésped de manera global se enfrenta a grandes retos, como la necesidad de estandarizar los datos derivados de las ciencias ómicas. El uso de enfoques basados en el análisis de redes ofrece una vía prometedora para el estudio de la relación microbioma - huésped más allá de la integración de las ómicas. Además, la definición y validación de un modelo metabólico microbiano holístico y multiómico proporcionaría la plataforma ideal para la adición, a los estudios de funcionalidad, de otros sistemas del huésped como el sistema inmune o el sistema nervioso.

RETOS EN LA ESTANDARIZACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Disponer de un conjunto de referencia sólido y completo de muestras de microbioma junto con metadatos sobre las muestras que estén disponibles para su uso público y sin restricciones es crucial y, actualmente, es una de las carencias principales en el ámbito de la investigación del microbioma.

En este sentido los expertos consideran que se necesitan **bases de datos** robustas que sirvan como marco de referencia con el que comparar los nuevos resultados obtenidos permitiendo a los investigadores interpretar mejor los patrones observados.

De cara a disponer de estas bases de datos de referencia globales es importante contar con una **metodología** bien diseñada para la recolección tanto de muestras como de datos relacionados con cada una de las muestras de manera que, en estudios posteriores, se pueda extraer la mayor cantidad de información posible. Además, para evitar que las conclusiones biológicas obtenidas deriven de variaciones técnicas es necesario que se

establezcan **normas** comunitarias y **protocolos** estandarizados para el manejo de las muestras y para la secuenciación y análisis de datos, incluyendo las plataformas y programas bioinformáticos. A nivel nacional, el Grupo de Estudio de la Microbiota (**GEMBIOTA**) perteneciente a la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (**SEIMC**) tiene entre sus objetivos el llegar a una estandarización en el estudio del microbioma elaborando guías para ello.

La bioinformática y las herramientas computacionales a gran escala permiten disminuir los errores y realizar análisis comparativos entre todos los datos y variables obtenidas si bien se ha de facilitar el acceso ya que la mayoría de investigadores dependen de hardware básicos para el análisis de datos.

RETOS PARA LA TRASLACIÓN A LA APLICACIÓN CLÍNICA

A pesar de que los clínicos son cada vez más conscientes de la importancia del microbioma y de las posibilidades de aplicación a futuro, por el momento el uso de la información derivada del estudio del microbioma no está reflejado en las **guías de práctica clínica**. Este paso es necesario para que se normalice su uso, así como de cara al futuro diseño de estrategias de intervención basadas en el microbioma dentro de la estrategia terapéutica de los pacientes.

Además, con el objetivo de que los análisis del microbioma tengan un impacto real en la práctica clínica es necesario disminuir los tiempos tanto del análisis del propio microbioma, incluyendo el análisis del componente metabólico, como del posterior análisis bioinformático de los datos de manera que sea posible hacer un seguimiento y valorar las intervenciones llevadas a cabo para modular el microbioma en un tiempo adecuado a dicha práctica clínica. Esta disminución de los tiempos acompañada de un abaratamiento de los costes y una simplificación de los métodos permitiría incorporar en análisis del microbioma en la rutina asistencial de los hospitales.

La ausencia, en la mayoría de centros, de la figura del bioinformático integrado en la rutina asistencial y la ausencia en ocasiones de una interacción a igual nivel en el lenguaje utilizado dificulta la posibilidad de dar un sentido

biológico a los datos obtenidos y, por tanto, su posterior aplicación clínica.

RETOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES

La definición de biomarcadores que permitan distinguir entre los microbiomas sanos de los que no lo son, a partir de la composición y propiedades funcionales del microbioma supone un gran reto tanto por el alto grado de diversidad interpersonal como por la complejidad en su estudio.

Parece probable que los biomarcadores basados en cambios en la composición de la microbiota varíen de una persona a otra lo que hará difícil que un solo biomarcador de composición sea suficiente teniendo que identificar varios biomarcadores responsables de una misma función.

El aumento del uso de la metabolómica en el estudio del microbioma posiblemente permitirá ampliar la búsqueda de biomarcadores relacionando la presencia de metabolitos derivados de la actividad microbiana con ciertas patologías y disminuyendo así la variabilidad interindividual.

En base a lo expuesto anteriormente, a partir del estudio del microbioma parece probable que puedan identificarse, a priori, dos tipos de biomarcadores. Por un lado, los **“Biomarcadores de composición”** basados en la presencia o ausencia de especies bacterianas concretas y, por otro, **“Biomarcadores de funcionalidad”** basados en la presencia de metabolitos derivados de la actividad bacteriana con implicación en los estados de salud y enfermedad.

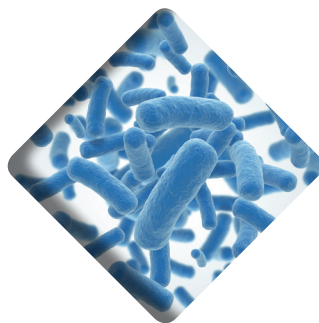
Hay mucho camino por recorrer, pero hay indicios del papel que jugará el microbioma en la definición de biomarcadores contribuyendo al diagnóstico de enfermedades relacionadas con el microbioma proporcionando nuevos medios para prevenir el inicio o mejorar el pronóstico, así como herramientas para el seguimiento.



Tabla 2. Microbioma como biomarcador potencial

BIOMARCADOR POTENCIAL	TIPO	EVIDENCIA	SIGNIFICADO POTENCIAL
<i>Streptococcus dentisani</i>	Biomarcador de composición	Presente, en alta frecuencia, en la placa dental de personas sanas sin caries	Biomarcador de buena salud bucodental
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Biomarcador de composición	Mayor presencia en los tejidos de cáncer colorrectal frente a tejidos sanos	Biomarcador de cáncer de colon
<i>Faecalibacterium praustnitzii</i>	Biomarcador de composición	Niveles reducidos en las heces y los tejidos intestinales de pacientes con Enfermedad de Crohn durante la enfermedad activa	Biomarcador de remisión en Enfermedad de Crohn y buena salud de la mucosa intestinal
Óxido nítrico	Biomarcador de funcionalidad	Metabolito producido por algunas bacterias de la cavidad oral con efecto vasodilatador	Biomarcador metabólico de riesgo de hipertensión arterial
Succinato	Biomarcador de funcionalidad	Metabolito producido por algunas bacterias de la flora intestinal cuyos niveles circulantes se encuentran incrementados en pacientes obesos. Podría explicar el origen de las alteraciones metabólicas propias de la obesidad al facilitar la inflamación crónica	Biomarcador metabólico de control glucémico y lipídico en la obesidad





CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES PARA AVANZAR EN EL ESTUDIO DEL MICROBIOMA Y EN SU APLICACIÓN A LA MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN

La incorporación y combinación de medidas preventivas, diagnósticas y terapias basadas en el microbioma junto con otros componentes de la MPP como otras ciencias ómicas, contribuirá a avanzar en la personalización del abordaje de la salud y la enfermedad en cada paciente incrementando la eficacia de las intervenciones, reduciendo simultáneamente los efectos adversos, así como los costes de la atención sanitaria y contribuyendo por tanto a la configuración de la atención médica personalizada del futuro.

A pesar de las evidencias en la implicación del microbioma en la salud humana, de su gran potencial en el diseño de nuevos productos o estrategias diagnósticas y terapéuticas, con el consiguiente impacto en la sociedad, y de recursos destinados hasta el momento para su estudio, aún queda mucho camino por recorrer en la comprensión de la complejidad de este “órgano” vital.

RECOMENDACIONES

- Apoyar la investigación traslacional destinada a ampliar el conocimiento sobre el microbioma y sus implicaciones, haciendo especial énfasis en los **estudios dirigidos a dilucidar el efecto y función metabólica** del mismo, así como en el desarrollo de **estudios en individuos sanos**.
- Aunar y coordinar los esfuerzos dirigidos a la investigación en el campo del microbioma humano a través de la creación de **redes temáticas de investigación cooperativa** o de su inclusión dentro de los centros de investigación biomédica en red.
- Fomentar la creación de una **base de datos sobre el microbioma**, centralizada a nivel nacional y relacionada con otras iniciativas internacionales de igual nivel, de cara a establecer umbrales de salud y enfermedad y que sirva, en un futuro,



como referencia a la hora de comparar los resultados del análisis del microbioma de un paciente y así determinar su estado de salud o enfermedad y definir un posible plan terapéutico.

- Fomentar la **participación en iniciativas internacionales** dirigidas a la **recolección de muestras y datos** de microbiota con fines clínicos que permitan establecer bases de datos de referencia robustas.
- Crear **plataformas tecnológicas de referencia para llevar a cabo el procesamiento y análisis de muestras y datos** empleando técnicas potentes de secuenciación y de análisis estadístico, con el fin de estandarizar los métodos de estudio, optimizar los costes y tiempos necesarios para generar la evidencia que permita la traslación del conocimiento del microbioma a la práctica asistencial.
- **Estandarizar y normalizar el análisis del microbioma** para su posterior **incorporación a las guías de práctica clínica**, fomentando su uso

como herramienta diagnóstica, terapéutica y de seguimiento y en el ámbito de la prevención de las enfermedades.

- Establecer un **marco regulatorio** a nivel nacional e internacional, que defina tanto el uso de los datos derivados del microbioma de cada individuo como del empleo de las estrategias relacionadas con la modificación del mismo, en especial en cuanto a la TMF, asegurando que la realización de estas estrategias y las recomendaciones derivadas de los datos obtenidos a partir del análisis del microbioma se realizan y supervisan por profesionales cualificados.
- Consolidar **equipos especializados en el microbioma en los centros asistenciales** e incorporar a los mismos a profesionales del área de la **bioinformática**.
- Incidir en la importancia de la conservación de una microbiota sana a través de la formación y las políticas de **uso racional de antimicrobianos**.



BIBLIOGRAFÍA

1. Microbiota and Aging. A Review and Commentary. García-Peña, C., Álvarez-Cisneros, T., Quiroz-Baez, R., Friedland, R.P. 2017, Archives of Medical Research.
2. Microbiota. Alarcón Cavero T, D'Auria G, Delgado Palacio S, Del Campo Moreno, R, Ferrer Martínez, M. 2016, Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).
3. Early microbiota, antibiotics and health. Nogacka, A. M., Salazar, N., Arboleya, S., Suárez, M. 2017, Cellular and Molecular Life Sciences.
4. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging. Vaiserman, A. M., Koliada, A. K., Marrat, F. 2017, Ageing Research Reviews.
5. The National Institutes of Health Human Microbiome Project. Proctor, L. M. 2016, Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.
6. The healthy human microbiome. Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G., Huttenhower, C. 2016, Genome Medicine.
7. Functional Genomics of Host-Microbiome Interactions in Humans. Luca, F., Kupfer, S. S., Knights, D., Khoruts, A., Blekman, R. 2018, Trends in Genetics.
8. Combined therapies to treat complex diseases: The role of the gut microbiota in multiple sclerosis. Calvo-Barreiro, L., Eixarch, H., Montalban, X., Espejo, C. 2017, Autoimmunity Reviews.
9. Aberrant IgA responses to the gut microbiota during infancy precede asthma and allergy development. Dzidic, M., Abrahamsson, T.R., Artacho, A., Björkstén, B., Collado, M.C., Mira, A., Jenmalm, M.C. 2016, Journal of Allergy and Clinical Immunology.
10. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. Faner, R., Sibila, O., Agustí, A., Bernasconi, E., Chalmers, J. D., Huffnagle, G. B., Manichanh, C., Molyneux, P. L., Paredes, R., Pérez Brocal, V., Ponomarenko, J., Sethi, S., Dorca, J., Eduard Monsó, E. 2017, European Respiratory Journal.
11. Periodontal disease and systemic complications. Oppermann, R. V., Weidlich, P., Musskopf, M. L. 2012, Brazilian Oral Research.
12. Individual Patterns of Complexity in Cystic Fibrosis Lung Microbiota, Including Predator Bacteria, over a 1-year Period. Caballero, J.D., Vida, R., Cobo, M., Máiz, L., Suárez, L., Galeano, J., Baquero, F., Cantón, R., del Campo, R. s.l. : American Society for Microbiology, 2017, mBio.
13. Health-Associated Niche Inhabitants as Oral Probiotics: The Case of *Streptococcus dentisani*. López-López, A., Camelo-Castillo, A., Ferrer, M.D., Simon-Soro, A., Mira, A. 2017, Frontiers in Microbiology.
14. Metabolic modeling with Big Data and the gut microbiome. Sung, J., Hale, V., Merkel, A. C., Kima, P., Chia, N. 2016, Applied & Translational Genomics.
15. Human Gut Microbiome: Function Matters. Heintz-Buschart, A., Wilmes, P. 2017, Trends in Microbiology.
16. Context and the human microbiome. McDonald, D., Birmingham, A., Knight, R. 2015, Microbiome.
17. Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers. Mira-Pascual, L., Cabrera-Rubio, R., Ocon, S., Costales, P., Parra, A., Suarez, A., Moris, F., Rodrigo, L., Mira, A., Collado, M. C. 2014, Journal Gastroenterology.
18. The fecal microbiota as a biomarker for disease activity in Crohn's disease. Tedjo, D.I., Smolinska, A., Savelkoul, P.H., Masclee, A.A., van Schooten, F.J., Pierik, M.J., Penders, J., Jonkers, D.M.A.E. 2016, Scientific Reports.
19. Elevated circulating levels of succinate in human obesity are linked to specific gut microbiota. Serena, C., Ceperuelo-Mallafré, V., Keiran, N., Queipo-Ortuño, M., Bernal, R., Gomez-Huelgas, R., Urpi-Sarda, M., Sabater, M., Pérez-Brocal, V., Andrés-Lacueva, C., Moya, A., Tinahones, F.J., Fernández-Real, J.M., Vendrell J., Fernández-Veledo, S. 2018, ISME Journal.
20. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on the Role of Microbiota in Blood Pressure Regulation. Raizada, M.K., Joe, B., Bryan, N.S., Chang, E.B., Dewhirst, F.E., Borisy, G.G., Galis, Z.S., Henderson, W., Jose, P.A., Ketchum, C.J., Lampe, J.W., Pepine, C.J., Pluznick, J.L., Raj, D., Seals, D.R., Gioscia-Ryan, R.a., Wilson Tang, W.H., Oh, Y.S. 2017, Hypertension.
21. Microbiome at the Frontier of Personalized Medicine. Kashyap, P.C., Chia, N., Nelson, H., Segal, E. 2017, Mayo Clinic Proceedings.

