

# DIARIO DE VALLADOLID

## A por el hígado graso desde el intestino

Investigadores del Ibiomed buscan estrategias para el tratamiento de la enfermedad en la modificación de la microbiota intestinal

E. LERA  
11/06/2019



A por el hígado graso desde el intestino - EL MUNDO

Es un viaje hacia las profundidades. El ecosistema más complejo sobre la faz de la tierra alberga alrededor de 150 veces más genes que el propio genoma humano, y desempeña

# DIARIO DE VALLADOLID

un papel básico tanto en la salud como en la enfermedad. Un apasionado recorrido por un engranaje kilométrico que participa en el mantenimiento del bienestar de la mucosa intestinal, en la digestión de los alimentos y la transformación de aquellos agentes que pudieran ser dañinos en sustancias menos tóxicas.

La microbiota intestinal, compuesta por bacterias, aunque también hay virus y parásitos de todo tipo, tiene otra función esencial en el mantenimiento y regulación de la barrera intestinal, de la que forma parte y que puede resultar modificada por agentes patógenos y mecanismos relacionados con el estilo de vida, como la alimentación y la actividad física. Su alteración se denomina disbiosis, y está involucrada en el desarrollo de numerosas enfermedades, desempeñando un papel fundamental en la aparición de la obesidad, síndrome metabólico y su manifestación hepática, la alteración del hígado por acúmulo de grasa.

De hecho, el hígado representa la primera línea de defensa contra agentes nocivos procedentes del intestino y es uno de los órganos más expuestos a factores tóxicos de dicho origen, tales como bacterias y productos bacterianos.

Dada la gran relevancia clínica que tiene la enfermedad del hígado graso no alcohólico como primera causa de alteración hepática, investigadores del Instituto de Biomedicina de la Universidad de León (Ibiomed) estudian la relación entre la alteración de la microbiota intestinal y dicha enfermedad. El proyecto busca nuevas estrategias en el tratamiento de la patología basadas en la modificación de la microbiota intestinal, considerando para ello el uso de agentes prebióticos, probióticos, intervenciones nutricionales y protocolos de actividad física, así como el trasplante de la microbiota protectora obtenida a partir de heces de donantes seleccionados.

La investigación se ha centrado, tal y como explica la profesora Sonia Sánchez, en evaluar el efecto de la administración del flavonoide quercetina, muy representado en la dieta y con gran capacidad antioxidante y antiinflamatoria, a ratones alimentados con una dieta rica en grasa, que se asocia al desarrollo de obesidad y esteatosis. En este sentido, sostiene que los resultados obtenidos ponen de manifiesto que la quercetina es capaz de contrarrestar el efecto de la dieta demostrando su capacidad prebiótica al actuar bloqueando el desarrollo de disbiosis.

Más tarde, comenta que afrontaron el estudio de la transferencia de la resistencia a la enfermedad mediante el trasplante de microbiota intestinal procedente de donantes seleccionados en función de su capacidad de desarrollar la enfermedad a ratones libres de gérmenes. «La diferente composición de la microbiota de los ratones donantes se asoció con perfiles protector o predisponente a la enfermedad en los ratones receptores».

En este sentido, Sánchez señala que la capacidad que tiene el ejercicio físico de modificar la microbiota intestinal podría desempeñar «un papel clave» en su efecto beneficioso frente al desarrollo de la obesidad, síndrome metabólico y el hígado graso no alcohólico. Por ello, han realizado un estudio, publicado en la revista *Disease Models & Mechanisms*, consistente en evaluar en un modelo nutricional de obesidad temprana y esteatosis hepática en ratas el efecto de la realización de un protocolo de ejercicio físico sobre el desarrollo de la enfermedad y su correlación con la capacidad de la actividad física en modificar la microbiota intestinal. «Nuestros resultados confirman que el ejercicio físico limita la aparición de la obesidad temprana y el síndrome metabólico relacionado, incluyendo el desarrollo de hígado graso, mediante su capacidad de modular la riqueza y diversidad de la microbiota intestinal, al reducir la disbiosis asociada a la obesidad».

Indica que los resultados obtenidos en la investigación son la consecuencia de «un planteamiento novedoso» que integra distintas aproximaciones con fines terapéuticos basadas en la modulación de la microbiota intestinal en los pacientes con hígado graso no alcohólico asociado a obesidad.

# DIARIO DE VALLADOLID

«La combinación de más de un método enfocado a modificar la microbiota intestinal, como es el uso simultáneo de agentes prebióticos y microorganismos probióticos seleccionados, asociados a cambios en el estilo de vida, nos permite valorar la posible utilidad de la implantación de dichos planteamientos en la práctica clínica, tanto con fines preventivos como el objetivo de frenar o revertir el avance de la enfermedad en pacientes obesos, tanto juveniles como adultos».

Y es que a día de hoy no existe un tratamiento específico para esta dolencia, que tiene «gran relevancia» tanto social como económicamente dada su elevada prevalencia en la población, constituyendo «un grave problema» de salud pública en España. Además, la investigadora del Ibiomed va más allá y asegura que el establecimiento de un perfil de microorganismos intestinales que pueda desempeñar un papel protector en los pacientes facilita la consecución futura de tratamientos basados en el trasplante de heces con dichas características protectoras.

En la investigación complementan los estudios experimentales en modelos animales de la enfermedad, que reproducen la situación descrita en pacientes con gran fiabilidad, con estudios en cultivos celulares, que simulan la alteración tanto intestinal como hepática que caracteriza a la enfermedad de hígado graso no alcohólico y en la que la alteración de la microbiota intestinal desempeña un papel fundamental.

Además, Sánchez subraya que aunque se trata de una investigación biomédica básica cuenta con una gran capacidad traslacional para su aplicación en la práctica clínica. Ello es debido a que, simultáneamente a los modelos experimentales, están realizando estudios en pacientes con obesidad asociada a hígado graso no alcohólico. Al principio, evaluaron el papel de la alteración de la microbiota intestinal en el desarrollo de la enfermedad, con la meta de identificar el patrón de disbiosis asociado a la misma.

En la actualidad están llevando a cabo un estudio en pacientes con obesidad asociada a esteatosis y que son sometidos a cirugía bariátrica, encaminada a tratar la obesidad e, indirectamente, la alteración hepática por acúmulo de grasa. «En dichos pacientes evaluamos el efecto que dicha intervención quirúrgica tiene sobre la microbiota intestinal, con el objetivo de identificar un perfil de microorganismos intestinales que podrían considerarse como beneficiosos».

Los estudios se están llevando a cabo gracias a la colaboración establecida con los servicios de Aparato Digestivo del Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE) y del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y el Instituto de Biomedicina de la Universidad de León.

La línea de investigación, que comenzó hace décadas, está en continua adaptación en función de los resultados obtenidos y de las necesidades que les transmiten los clínicos. Sus trabajos actuales se centran en la combinación de los agentes prebióticos y microorganismos con posible capacidad probiótica, con fines preventivos y de tratamiento en modelos experimentales de obesidad y esteatosis juvenil y en adultos.

En esta línea, expone que están evaluando la aproximación encaminada a la modulación de la microbiota mediante la combinación de un agente antioxidante con capacidad prebiótica, la quercetina, junto con un microorganismo que en la actualidad han asociado a un perfil protector frente a la enfermedad en los pacientes y en los modelos experimentales realizados.

En relación al trasplante de microbiota fecal, dice que se han observado que la transferencia de fenotipos microbianos establecidos condiciona la respuesta de la enfermedad. Por ello, la profesora del Área de Fisiología y directora del departamento de Ciencias Biomédicas adelanta que están estudiando la posibilidad de transferir la protección frente a la enfermedad mediante el trasplante de microbiota intestinal procedente de ratones

# DIARIO DE VALLADOLID

modificados genéticamente con un fenotipo resistente al hígado graso no alcohólico a ratones libres de gérmenes.

Sonia Sánchez, profesora titular del área de Fisiología y directora del departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad de León (ULE), asegura que la investigación que se está llevando a cabo en Castilla y León tiene «gran calidad», comparable a la de cualquier otro territorio nacional, y «con gran proyección y reconocimiento internacional», como puede comprobarse por la productividad científica y la representación de los distintos grupos de investigación que existen en la Comunidad, asociados tanto a universidades como a institutos y centros de investigación.

Es cautelosa y dice que «cuanto mayor sea la inversión en equipamiento, instalaciones, formación de personal investigador, su futura contratación y la financiación de los proyectos de investigación, mayor será la calidad y repercusión de la investigación llevada a cabo, lo que revertirá en un avance real tanto a nivel social como económico para la región, además de suponer un prestigio internacional que sin duda beneficiará a todos».

En este sentido, Sánchez deja claro que el planteamiento tiene que ser dinámico y mantener el ritmo de crecimiento, ya que en el campo de la investigación es «clave» para no quedarse atrás y «perder el tren del liderazgo» en las distintas líneas en las que están centrados en Castilla y León. Por ello, recuerda a las administraciones públicas la importancia de seguir invirtiendo en generación de conocimiento y en formación de profesionales de calidad en investigación para poder mantener y optar siempre a superar el listón actual de la investigación en la Comunidad.

En su opinión, el talento no está suficientemente premiado en España, y no se refiere solo a la remuneración económica derivada del ejercicio de la carrera investigadora, que es «realmente inferior» a otros países comunitarios, sino a la visibilidad y al reconocimiento que deberían tener todos los que contribuyen a hacer progresar un país en aspectos de innovación e investigación.

«Una remuneración justa, desde el comienzo de la carrera investigadora, y la eliminación de figuras imposibles, como el eterno becario de formación, son pasos para dignificar esta profesión y a los que la ejercemos», zanja Sonia Sánchez.