

RESUMEN

La obesidad es un problema de salud a nivel mundial que incrementa el riesgo de sufrir un amplio rango de comorbilidades, incluyendo la diabetes tipo II y las enfermedades cardiovasculares. Estas patologías pueden estar precedidas por el síndrome metabólico, definido como una agrupación de marcadores de riesgo cardiometabólico, incluyendo la obesidad abdominal, el desequilibrio en la homeostasis de la glucosa, la dislipidemia y la hipertensión. La obesidad y el sobrepeso causan cada vez más muertes cada año y se estima que aproximadamente un cuarto de la población adulta sufre síndrome metabólico. Debido a estos motivos, es necesario encontrar estrategias para reducir la obesidad y sus comorbilidades y que puedan ser implementadas en los sistemas de salud públicos.

El objetivo general de la tesis ha sido avanzar en el conocimiento de la influencia de la composición y funciones de la microbiota intestinal y su genoma (microbioma) en la obesidad y alteraciones metabólicas asociadas e identificar bacterias intestinales que, junto a cambios en la dieta, puedan contribuir a establecer estrategias de intervención más eficaces para controlar estos desórdenes.

El capítulo primero de la tesis se centra en el estudio de la seguridad y habilidad para metabolizar distintas fuentes de fibra de *Bacteroides uniformis* CECT 7771, una cepa que demostró capacidad para reducir las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad inducida por la dieta en estudios pre-clínicos previos. Para ello, hemos llevado a cabo la secuenciación del genoma y el análisis del transcriptoma de la bacteria en respuesta a diferentes fuentes de carbono (glucosa, salvado de trigo, pectina, mucina, goma arábica e inulina). Se ha observado que *B. uniformis* CECT7771 es capaz de fermentar todos los sustratos evaluados y crecer más rápido en presencia de aquellas fuentes de carbono de estructura más sencilla (salvado de trigo rico en arabinoxilanos (AXOS) y glucosa). Además, *B. uniformis* CECT 7771 posee la capacidad de degradar los O-glicanos de la mucina y producir butirato y disminuir la producción de ácidos grasos de cadena larga y proteínas transportadoras de acilo (ACPs), implicados en la síntesis de lipopolisacárido (LPS) bacteriano causante de endotoxemia. Cuando crece en presencia de pectina, *B. uniformis* CECT 7771 incrementa la producción y secreción de GABA, lo cual podría tener un impacto en el eje intestino-cerebro. *B. uniformis* CECT 7771 no ha mostrado signos de toxicidad o patogenicidad tras el análisis exhaustivo de los genes codificados en su genoma, ni tras su administración por vía oral en un modelo de toxicidad sub-crónica en ratas. En este modelo, la bacteria produce un perfil de citocinas anti-inflamatorio comparado con el grupo placebo y muestra un efecto dosis-dependiente en la disminución de los valores de la alanina aminotransferasa (ALT), sugiriendo un efecto hepato-protector.

En el segundo capítulo de la tesis se ha llevado a cabo un estudio de intervención en humanos con sobrepeso y síndrome metabólico en el que se evaluó, en un primer lugar, los efectos de la suplementación dietética con fibras enriquecidas en AXOS y ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) durante 4 semanas en la composición de la microbiota intestinal y en los parámetros bioquímicos (medidas antropométricas, metabolismo de glucosa, perfil lipídico, marcadores de inflamación, etc.). Los resultados demuestran que la ingesta de AXOS modifica la microbiota, ejerciendo un efecto bifidogénico y un aumento de especies bacterianas productoras de

butirato, aunque no hemos visto una mejora en los parámetros bioquímicos analizados. En el caso de la intervención con PUFAs, no hemos detectado cambios en la composición de la microbiota ni en los parámetros bioquímicos evaluados.

En segundo lugar, hemos llevado a cabo un estudio multi-ómico en un subgrupo de sujetos de la intervención con AXOS a fin de profundizar en los efectos de este tipo de fibra. El análisis metagenómico nos ha permitido identificar cambios en la configuración de la microbiota intestinal, incluyendo un aumento de *Ruminococcus gnavus* y *Prevotella* spp. así como una disminución de *Parabacteroides*, *Paraprevotella* y *Rikenella*. También hemos detectado un incremento de metagenes implicados en la producción de tetrahidrofolato y derivados del ácido fólico, los cuales llevan a cabo una función protectora frente a la hiperhomocisteinemia; la vitamina K2, implicada en la correcta absorción del calcio; y el GABA, cuya baja concentración en el organismo se asocia a estados de ansiedad y desbalance energético y que favorece la secreción de insulina y regula los niveles de ceramidas en plasma. El análisis conjunto del metagenoma y el metaboloma nos ha permitido establecer correlaciones positivas entre la abundancia de *Prevotella* y las concentraciones de ácidos grasos de cadena corta y succinato, así como entre aumentos de *Eubacterium rectale* y reducciones en metilaminas, que podrían estar implicadas en la mejora del metabolismo de glucosa y reducción del riesgo de sufrir patologías crónicas. Además, el análisis lipidómico demuestra una reducción de las ceramidas en plasma, que sugieren mejoría del metabolismo de la glucosa. La integración de datos multi-ómicos sugieren, globalmente, que la ingesta de AXOS podría contribuir especialmente al mantenimiento de la homeostasis de la glucosa en individuos con sobrepeso.