Gabriel Núñez: "No hay una microbiota única y perfecta"

08/04/2025

El Dr. Gabriel Núñez Ollero es doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla, España. Entre 1979 y 1984, realizó su formación posdoctoral como investigador en la Facultad de Medicina de la Universidad de Texas, en Dallas. Posteriormente, entre 1985 y 1990, completó su residencia clínica en el Departamento de Anatomía Patológica y de investigación en Biología Molecular en la Universidad de Washington en San Luis (Misuri). En 1991, aceptó un puesto como profesor asistente en el Departamento de Patología de la Universidad de Michigan en Ann Arbor, donde fue promovido a profesor titular en 2001. Actualmente, ocupa la cátedra Paul de Kruif en Patología Académica. En su laboratorio, se identificaron los genes NOD1 y NOD2, los primeros miembros de la familia de receptores de tipo Nod, una clase de receptores de inmunidad innata responsables de la detección citosólica de microorganismos. El Dr. Núñez y sus colaboradores demostraron que la variación genética en el receptor NOD2 está estrechamente asociada con la susceptibilidad a la enfermedad de Crohn.

Actualmente, su equipo investiga las vías de señalización que regulan la inmunidad innata, las interacciones entre el hospedador y los microorganismos, así como el papel de la microbiota en la patogénesis de enfermedades inflamatorias y la defensa contra patógenos bacterianos. Ha sido mentor de más de 100 investigadores, incluidos 65 posdoctorales, la mayoría de los cuales han logrado convertirse en investigadores independientes y profesores en universidades de Estados Unidos, Europa y Asia.

- **Su investigación estudia la relación entre la microbiota y las enfermedades inflamatorias y autoinmunes. ¿Podría explicar cómo influye la microbiota en estas enfermedades?**

La microbiota es un sistema complejo. Desde el punto de vista numérico, el número de bacterias que conforman nuestra microbiota es mayor que el de nuestras propias células somáticas. De hecho, en términos de cantidad, podríamos decir que somos más bacterias que humanos. Lo mismo ocurre a nivel genético, ya que los genes de la microbiota superan en número a los de nuestro propio genoma. Está claro que algunas enfermedades son causadas directamente por la microbiota. Hay personas que mueren por infecciones provocadas por microorganismos que ya estaban dentro de su cuerpo. Un ejemplo claro es la sepsis: cuando una bacteria llega al torrente sanguíneo y provoca un shock séptico, muchas veces no se trata de una bacteria adquirida en el hospital, sino de una que ya habitaba en el organismo del paciente.

Existen otras enfermedades, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, que tienen un componente genético importante, pero en las que también juegan un papel ciertos microorganismos del intestino. En estos casos, sabemos que la microbiota es un factor necesario para el desarrollo de la enfermedad.

Luego, hay muchas otras patologías en las que se sospecha que la microbiota tiene una influencia, aunque no está claro en qué medida. Por ejemplo, en la aterosclerosis, se ha identificado que ciertos metabolitos producidos por bacterias pueden promover el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, no sabemos si la aterosclerosis ocurriría de la misma manera sin la presencia de estas bacterias o si simplemente su influencia acelera el proceso.

La lista de enfermedades en las que se cree que la microbiota tiene un papel es cada vez más amplia. Se ha estudiado su posible relación con el autismo, enfermedades hepáticas y muchas otras condiciones. Sin embargo, la mayoría de los estudios se han realizado en modelos animales, por lo que aún no está claro si los efectos son los mismos en humanos. Lo que sí sabemos con certeza es que, en enfermedades como la sepsis o el shock séptico, la bacteria que causa la enfermedad proviene del propio paciente y, en algunos casos, puede ser letal.

- **¿Cómo podemos ayudar o contribuir o mejorar nuestra microbiota?**

Todos tenemos una microbiota única y diferente. La colonización de la microbiota comienza inmediatamente después del nacimiento, influenciada por la madre, el contacto físico con ella, el

entorno hospitalario, los médicos y las enfermeras. Desde ese momento, el tubo digestivo y la piel empiezan a poblarse de microorganismos. Sin embargo, la mayor parte de la microbiota se encuentra en el intestino, ya que allí hay más nutrientes disponibles. En la piel, en cambio, la cantidad de bacterias es menor porque hay menos fuentes de alimento.

La nutrición juega un papel fundamental en la microbiota. La dieta puede modificar su composición de manera drástica en apenas 48 horas. Por ejemplo, una alimentación rica en carne o una dieta vegana generan cambios significativos en la microbiota intestinal. Muchas bacterias dependen de la fibra vegetal para sobrevivir. Aunque nuestro organismo no puede digerir la fibra, esta llega al colon, donde ciertas bacterias la fermentan y producen compuestos beneficiosos para la salud.

Esta relación entre el cuerpo humano y la microbiota se conoce como mutualismo: nosotros proporcionamos alimento y un entorno estable para estos microorganismos, y ellos, a cambio, nos ofrecen beneficios metabólicos, protección contra enfermedades infecciosas y otras funciones esenciales. Es un equilibrio en el que ambas partes se benefician.

- **Y aparte de la dieta.**

Se puede modificar la microbiota de diversas maneras, pero algunas son más eficientes que otras. La dieta es un factor clave que puede alterarla de forma significativa. Sin embargo, otro elemento que influye profundamente en su composición es el uso de antibióticos. Cuando tomamos antibióticos, eliminamos ciertas bacterias sensibles a ellos, lo que cambia temporalmente la microbiota. Aunque al suspender el tratamiento muchas de estas bacterias pueden volver a colonizar el intestino, siempre hay un reservorio de microorganismos resistentes que sobrevive y contribuye a su recuperación.

El uso de antibióticos en la infancia es un tema particularmente importante. Existe evidencia de que su administración frecuente en los primeros años de vida puede estar relacionada con un mayor riesgo de desarrollar alergias y otras enfermedades en la edad adulta. Por este motivo, se recomienda utilizar antibióticos solo cuando sea estrictamente necesario, no solo para evitar la resistencia bacteriana, sino también para minimizar los posibles efectos a largo plazo en la microbiota y la salud en general.

- **Probióticos, prebióticos...**

Los probióticos contienen microorganismos vivos, como los que se encuentran en el yogur. Sin embargo, no está claro que su consumo tenga un impacto significativo en la microbiota intestinal. Cuando ingerimos estos microorganismos, no permanecen mucho tiempo en el sistema digestivo, ya que son eliminados naturalmente. Por eso, siempre digo: "Tómate el yogur si te gusta, porque es un alimento saludable, pero no esperes grandes beneficios probióticos". Hasta ahora, no hay estudios concluyentes que demuestren que el consumo de yogur u otros probióticos altere de manera significativa la microbiota, en parte porque es muy difícil diseñar estudios que lo comprueben con certeza.

Sin embargo, en algunas enfermedades sí se han encontrado tratamientos eficaces basados en la microbiota. Un caso concreto es la colitis pseudomembranosa, una infección grave causada por Clostridioides difficile, una bacteria que libera toxinas y provoca inflamación intestinal severa. Esta enfermedad suele aparecer cuando el uso prolongado de antibióticos reduce la diversidad de la microbiota intestinal, permitiendo que la bacteria patógena prolifere sin control.

En estos casos, los trasplantes de microbiota fecal han demostrado ser un tratamiento altamente efectivo y económico. Consisten en transferir microbiota intestinal completa de un donante sano a un paciente, restableciendo el equilibrio bacteriano en su intestino. En EEUU, el material suele provenir de familiares, mientras que en Europa se seleccionan donantes evaluados médicamente para garantizar que no porten patógenos.

Anteriormente, este procedimiento se realizaba de forma rudimentaria, administrando la microbiota

directamente mediante sondas. Hoy en día, existen cápsulas blancas especialmente diseñadas para contener las bacterias necesarias, haciendo el tratamiento más accesible.

- **Le quería preguntar algo que mencionó antes sobre la adquisición de bacterias al nacer. Hay muchos estudios que indican que los niños nacidos por cesárea tienen un microbioma diferente al de los nacidos por parto natural.**

No está claro si esto es mejor o peor. Lo que sí se ha confirmado es que sus microbiotas son distintas en los primeros meses de vida. Algunos estudios sugieren que, alrededor de los seis meses, estas diferencias pueden equilibrarse debido al contacto con la madre y el entorno. Hasta ahora, no hay evidencia clara de que haya un efecto significativo a largo plazo. Es cierto que los bebés nacidos por cesárea tienen una microbiota inicial diferente, pero en unos meses suele equilibrarse. Así que no parece ser un factor determinante para la salud en general.

- **Lo que sí parece demostrado es que las poblaciones que viven en entornos más aislados, como comunidades indígenas en la selva, tienen una microbiota mucho más diversa que las poblaciones de zonas industrializadas.**

Sí, exactamente. Tienen una mayor diversidad microbiana y especies de bacterias que nosotros ya no tenemos. Se cree que algunas de estas bacterias formaban parte de la microbiota humana en el pasado, pero que se han perdido con los cambios en la alimentación y el estilo de vida moderno. La dieta juega un papel fundamental en esta diferencia.

- **¿Hay bancos de microbiota que buscan preservar estas bacterias antes de que desaparezcan con el tiempo?.**

Sí, hay iniciativas para aislar y conservar microbiotas de comunidades indígenas, como las de Colombia, Perú o Brasil, porque estas poblaciones tienen una microbiota muy distinta a la nuestra. En gran parte, esto se debe a su dieta, que difiere de la dieta occidental.

- **Y si alguien conviviera con ellos durante un tiempo prolongado, ¿podría adquirir parte de su microbiota?**

No sé si hay estudios específicos sobre eso, pero es probable. Hay evidencia de que las bacterias pueden transferirse entre personas que conviven, por ejemplo, entre hermanos. Aunque cada persona tiene su propia microbiota, la de los hermanos suele ser más parecida entre sí que a la de individuos no relacionados, aunque no idéntica.

- **Claro, porque, aunque hayan crecido en el mismo entorno, nacieron en momentos distintos, quizá en hospitales diferentes, y eso también influye en la microbiota que adquieren desde el nacimiento.**

Exactamente. El momento y las circunstancias del nacimiento influyen en la microbiota inicial, pero luego factores como la dieta, el entorno y el contacto con otras personas también desempeñan un papel importante en su evolución.

- **¿Existe una microbiota "ideal", aquella que nos proteja de todas las enfermedades?**

No hay una microbiota única y perfecta, pero sí se sabe que ciertos grupos de bacterias pueden protegernos contra algunas enfermedades. Por ejemplo, hay poblaciones de bacterias que ayudan a prevenir infecciones en la vía oral. Sin embargo, aún no comprendemos del todo cómo funcionan ni cuáles son exactamente las especies responsables de esta protección.

- **¿Se podría utilizar ese conocimiento para desarrollar estrategias protectoras?**

Todavía no está claro. La microbiota humana es increíblemente diversa; se estima que cada persona alberga entre 500 y 1.000 especies bacterianas diferentes. Esta variabilidad hace que sea difícil identificar una microbiota "ideal" aplicable a todos.

- **Estudió en la Universidad de Sevilla y luego se marchó a EEUU a hacer un postdoctorado**

Sí, estudié Medicina en Sevilla. Cuando tenía 24 años, me fui a EEUU. Mi caso fue un poco distinto a la de la mayoría de los investigadores que salen de España. Me fui por mi cuenta. Estudié Medicina, me presenté al MIR y obtuve el número 7 de España. Planeaba elegir plaza en el Hospital Puerta de Hierro de Madrid porque tenía un buen departamento de inmunología. Pero en 1978, estando en un congreso en Roma, conocí a un profesor que me ofreció ir a su laboratorio en Texas. Ya lo conocía de antes, pero nunca en persona. Si no hubiera asistido a ese congreso, mi vida habría tomado otro rumbo. Mi intención era irme al extranjero más adelante, después de completar mi formación en España, pero no tenía idea de que sería tan pronto.

Primero estuve en Texas, luego en San Luis y, finalmente, llegué a Michigan, donde llevo 30 años. Probablemente me retire allí. Sin embargo, desde 2019 paso los inviernos en Europa porque los de Michigan son muy duros. Primero estuve en Lisboa, luego en Madrid, Alemania, en Friburgo, y ahora he vuelto a Sevilla. También soy profesor en la Universidad de Osaka, en Japón, y paso un mes al año

- **¿Alguna se ha planteado el retorno a España?**

No, lo que pasa es que todos pasamos por una crisis, una crisis existencial. La mayoría de quienes emigran lo hacen por razones económicas. Muchos piensan que, al llegar a otro país, se harán ricos, pero la realidad es diferente. ¿Volver? No. En realidad, eso es un mito, porque casi nunca ocurre. Muy pocas personas regresan con grandes fortunas, como los llamados "indianos" que compraban

casas en Asturias; ese porcentaje es mínimo, la mayoría se queda.

En mi caso, cuando me fui, no fue por una cuestión económica, sino por interés en formarme como investigador. Fue una elección personal. La crisis existencial puede aparecer después de cinco o diez años, cuando te das cuenta de que te has asentado y que, probablemente, no volverás. Entonces surge la pregunta: ¿realmente quiero vivir aquí o no?

Yo no tenía una conexión fuerte con España en ese momento. Sí, tenía familia en Sevilla, pero no se trataba de eso. La cuestión era decidir dónde quería vivir: en este país, en Estados Unidos o en otro lugar. Y llega el momento en que tienes que tomar una decisión, sobre todo cuando terminas tu formación y debes buscar un trabajo estable con una proyección de futuro. A veces pasas un año dándole vueltas, explorando alternativas, preguntándote si es el camino correcto. Pero llega un punto en el que lo tienes claro y simplemente sigues adelante.

- **¿Pero ahora de alguna manera está eligiendo lo bueno de cada sitio?**

Cuando llegaba el momento de la jubilación decidí no hacer un retiro abrupto. El sistema americano es bastante flexible en ese sentido. En la academia, no tienes que seguir un camino rígido de arriba abajo. Pensé en retirarme en 10 años y decidí empezar a pasar los inviernos fuera de Michigan y hacer así la transición de manera gradual.

Tenía muchos proyectos y becas, pero opté por reducir el tamaño de mi laboratorio y no renovar más. Afortunadamente, mi centro me lo permite sin problema. Allí tienes la posibilidad de mantener tus propios laboratorios y gestionar el trabajo a tu ritmo, de forma progresiva.

- **¿Siempre quiso estudiar las bacterias?**

No, no, en absoluto. Inicialmente me enfoqué en inmunología, cáncer y luego en inmunidad innata y microbiología. Como la patología de enfermedades inflamatorias está muy relacionada con la inmunidad innata y las infecciones, adentrarme en el estudio de la microbiota fue algo natural. Empecé a trabajar en microbiota alrededor de 2008-2009.

- **Desde su experiencia en distintos países, ¿observa muchas diferencias en cómo se establece la investigación y la docencia?**

Sí, hay muchas diferencias, especialmente en Japón, donde el sistema es muy distinto. Ahora que soy mayor, me dedico mucho a la mentoría, ayudando a jóvenes investigadores. En Osaka, por ejemplo, soy mentor de dos profesores jóvenes. Y en Sevilla, en el Instituto de Biomedicina (IBIS), organizo actividades y apoyo a investigadores predoctorales y postdoctorales.

- **¿En qué consiste la mentoría?**

Este año, por ejemplo, organicé un encuentro entre tres centros de investigación en Sevilla. Era la primera vez que se hacía algo así. Además, fueron los propios estudiantes quienes prepararon el evento y presentaron a los ponentes. Fue una forma de enseñarles a organizar este tipo de encuentros.

- **¿Considera que Europa debe aprender del modelo de investigación de EEUU?**

En Estados Unidos, la organización de la investigación y la economía funcionan de manera muy diferente. Los centros son independientes y su financiación no depende de ninguna entidad central, sino únicamente de los recursos que consiguen por sí mismos. Obtienen apoyo a través de proyectos, becas del gobierno local o estatal, pero cada departamento y hospital gestiona su propia economía. No existe un sistema nacional unificado; cada institución tiene libertad para contratar a

quien desee. Son financieramente autónomas: si tienen mucho dinero en el banco, pueden contratar más personal y operar con mayor flexibilidad. En cambio, si los fondos son limitados, deben ajustarse. Aquí, en cambio, los hospitales dependen de la Seguridad Social y todo está mucho más burocratizado. Eso tiene sus ventajas y desventajas.

- **La investigación en ciencia vive tiempos convulsos en EEUU. ¿Cómo le afecta esta situación a su trabajo?**

Para la Academia y para los investigadores que forman parte de ella, los cambios recientes han sido bastante radicales. Aún no sabemos con certeza cómo se verán reflejados. Existen rumores sobre un posible recorte en el presupuesto de ciencia y la eliminación de algunos temas, pero todavía no hay información definitiva. Muchos proyectos están paralizados y el futuro de la financiación sigue siendo incierto, lo que ha generado una gran preocupación entre los académicos. Por ejemplo, uno de los recortes aprobados afecta a los denominados "overhead" (gastos indirectos). Antes, si se otorgaban $100,000 para una investigación, se añadía un porcentaje adicional para cubrir estos costes, que variaba entre el 30% y el 70%, dependiendo de la institución (por ejemplo, Harvard llegaba al 70%). Ahora, este porcentaje ha sido reducido a un 15% de manera general. Este recorte representa una disminución significativa en los fondos disponibles. Aunque la medida ha sido aprobada, un juez ha bloqueado su aplicación por el momento. Aún no se sabe qué sucederá en el futuro.

- **Participó en el Programa de Investigadores Visitantes de la Fundación Occident en CNIC, pero tuvo que marcharse antes debido a la pandemia de COVID. ¿Le gustaría volver a CNIC?**

Me encantó estar en el CNIC y no me importaría volver al CNIC. Me quedaban unos 15 días más allí cuando tuve que volverme a EEUU de forma repentina en Marzo del 2020 por el COVID.

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/gabriel-nunez-no-hay-microbiota-unica-perfecta