

VIII Lección Magistral Andrés Laguna  
2019  
Universidad de Alcalá

---

YO SOY YO  
CON MIS MICROBIOS

---

Profesor Andrés Moya

Doctor en Biología y Filosofía  
Instituto de Biología Integrativa de Sistemas, Universitat de  
València y Consejo Superior de Investigación Científicas (CSIC)  
Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y  
Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO)  
Centro de Investigación Biomédica en Red en Epidemiología y  
Salud Pública (CIBEResp)



17 de octubre de 2019

VIII Lección Magistral Andrés Laguna  
2019  
Universidad de Alcalá

---

YO SOY YO  
CON MIS MICROBIOS

---

Profesor Andrés Moya

Doctor en Biología y Filosofía

Instituto de Biología Integrativa de Sistemas, Universitat de  
València y Consejo Superior de Investigación Científicas (CSIC)

Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y  
Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO)

Centro de Investigación Biomédica en Red en Epidemiología  
y Salud Pública (CIBEResp)



17 de octubre de 2019

## ÍNDICE

1. Resumen .....	5
2. Andrés Laguna y los fundamentos metafísicos de la ciencia moderna .....	7
3. Reflexión filológica .....	9
4. Reflexión filosófica .....	13
5. El microbioma humano .....	15
6. La evolución del microbioma .....	19
7. Conclusión .....	21
8. Agradecimientos .....	22
9. Literatura citada .....	23

# 1

## RESUMEN

Simbiosis implica vivir juntos dos o más organismos toda o buena parte la vida, aunque no necesariamente para beneficiarse los miembros del consorcio, que es solamente el caso de las simbiosis mutualistas. En realidad, podemos estar en simbiosis con parásitos o comensales o, por qué no, ser nosotros mismos parásitos o comensales de algunos microbios. Por otro lado, ahora sabemos que vivimos con muchos microbios, pero eso no quiere decir que vivamos en simbiosis con ellos. La microbiota humana es el conjunto de microorganismos con los que convivimos, el microbioma el subconjunto de los que conviven en simbiosis y, finalmente, el microbioma mutualista es el subconjunto del microbioma de aquellos microbios que están en simbiosis mutualista con la especie humana. El programa de investigación de la microbiota humana tiene por finalidad demostrar quienes son los microbios que están en simbiosis mutualista con su hospedador, el papel del hospedador sobre los microbios mutualistas y, finalmente, las relaciones de beneficio o perjuicio que se establece entre los microbios del microbioma. En esta lección se hará un repaso del estado del mencionado programa de investigación y los retos que todavía tenemos por delante.

## 2

### ANDRÉS LAGUNA Y LOS FUNDAMENTOS METAFÍSICOS DE LA CIENCIA MODERNA

Fundamental para la ciencia de cualquier país es poder acreditar en forma debida desde cuando se tiene, qué instituciones y personas la han hecho posible y cuales han sido las contribuciones a su avance universal. Se sostiene que la ciencia moderna surge con Galileo (1564-1642) y tiene en Bacon (1561-1626) y Descartes (1586-1650) el fundamental apoyo filosófico a esa nueva forma de aproximarse al conocimiento del mundo. Andrés Laguna (1499-1559), Leonardo da Vinci (1452-1519) o Copérnico (1473-1543), una generación anterior a ellos, son tanto hijos como promotores del humanismo renacentista que se inicia en Italia en el siglo XV y se expande al resto de Europa. Cuando se indaga en la obra de los autores renacentistas, se puede apreciar la importancia que tuvo el hecho de desarrollar un pensamiento caracterizado a la vez por su vocación filológica clásica y por su antropocentrismo frente al teocentrismo medieval. Tal y como sostiene Burt (1960), la ciencia moderna no nace de un plumazo; requirió de una progresiva pero también profunda transformación metafísica sobre la relación del hombre con la naturaleza y con Dios. Pues bien, es ahí donde nos encontramos a Laguna y su obra, la propia de un intelectual humanista de su tiempo. Laguna está en el núcleo de esa transformación metafísica que en Europa se estaba experimentando y que tan esencial fue para la emergencia de la ciencia moderna, tal y como hoy la conocemos.

# 3

## REFLEXIÓN FILOLÓGICA

En mi lección en este paraninfo de la Universidad de Alcalá se me ocurre homenajear y reconocer la obra de Laguna haciendo en buena medida lo que él hacía: la reflexión filológica y filosófica. Así, voy a llevar a cabo las citadas reflexiones sobre lo que considero una gran aventura científica y médica de nuestro tiempo: la microbiota humana. En un trabajo previo (Moya, 2018), invitado por la Fundación Lilly para contribuir a una monografía sobre la medicina centrada en el paciente, se me ocurrió explorar la relación existente entre la tesis de Ortega y Gasset “yo soy yo y mis circunstancias” y esta otra: “yo soy yo y mi microbiota”. Este fue, precisamente, el título de mi artículo en la referida monografía. Pero debo observar que el que he utilizado para esta lección es distinto, a saber: “Yo soy yo con mis microbios”. Hay relevantes diferencias entre ambos conceptos que requieren una explicación y que, desde luego, van a ser importantes para entender mejor qué sea eso formado por los microbios que conviven con nosotros y nosotros mismos.

Bajo el paraguas de la tesis de Ortega de que yo soy yo y mis circunstancias, consideremos una circunstancia en particular: la microbiota o conjunto de microorganismos con los que cada uno convive. Hay que observar, no obstante, que la conjunción copulativa “y” viene a decirnos que el yo y las circunstancias se unen en un concepto afirmativo, una especie de “yo” ampliado. Pero la ampliación hay que entenderla a su vez. Vayamos por partes y empe-

emos por dos términos parecidos, pero no idénticos: “microbiota” y “microbioma” (Rosenberg y Zilna-Rosenberg, 2019). La microbiota está constituida por todos aquellos microbios que conviven con nosotros en algún momento o a lo largo de nuestra vida. El microbioma, en cambio, es un subconjunto de la microbiota, porque hace referencia a aquellos microbios que son simbioses con nosotros. Es decir, no todos los microbios de la microbiota son simbioses. Por entendernos: podemos estar en relación pasajera con algún microbio en algún momento de nuestra vida; a ese microbio no lo consideramos simbiote. Simbiote -vamos de nuevo a las definiciones- es un microbio que tiene una relación prolongada y estrecha con nosotros. El término “simbiosis” es eso: vivir juntos. Suele admitirse que la simbiosis implica beneficio para los miembros del consorcio, pero esto no es necesariamente así. Vivir juntos no implica vivir mejor por estar juntos. Otra cuestión es si la mayor parte de los microbios que conviven con nosotros nos aportan algún beneficio al tiempo que nosotros también se lo aportamos a ellos. Esas simbiosis son mutualistas. Pero fácilmente podemos hacer una tipología de cómo son las relaciones de los simbioses atendiendo a si la convivencia entre ambos miembros implica beneficio, perjuicio o es neutra (se suele utilizar el término “comensal”).

Ya hemos avanzado algo en esta digresión filológica. Podemos afirmar que nosotros convivimos con nuestra microbiota, pero también con un microbioma. Esta combinación entre nosotros y el microbioma, el conjunto de microbios simbióticos, ha llevado a algunos autores a afirmar tesis de la siguiente guisa: “seres complejos como nosotros formamos un todo con nuestro microbioma”, algo así como un superorganismo (Margulis, 1993). El término

que Margulis introdujo para describir esta unidad es el de “holobionte”. Llegados a este punto se puede entender la importancia de las definiciones y los conceptos en ciencia. Cuestión otra es su factibilidad, la demostración empírica de su existencia. Veamos. En un estudio reciente Sender et al. (2016) demuestran que si contamos el número de células de un humano adulto de 70 kilos de peso y el número de microbios –en este caso bacterias- de que es portador, la proporción está a la par prácticamente. No es un mal dato para la idea del holobionte saber que llevamos tantas bacterias en nuestro cuerpo como células propias; ahora bien: ¿cuántas de ellas son simbiotes? No es un asunto nada trivial determinar cuántos de nuestros microbios son pasajeros o transitorios de aquellos otros con carácter más permanente. En realidad, esta es una cuestión bien compleja y que se está abordando con diferentes aproximaciones experimentales como tendré oportunidad de mostrar más adelante.

Otro asunto en relación con la factibilidad del superorganismo u holobionte es que, para que pueda ser considerado como un todo, tenga la capacidad de reproducirse como un todo. Un individuo, a través de sus células germinales, pasa su dotación genética a la siguiente generación. Una buena prueba de la existencia del holobionte sería la demostración de que todo su microbioma pasa a la siguiente generación. Aunque este es un asunto de gran complejidad sí se puede adelantar, por ejemplo, en la especie humana que, sea cual sea la forma en cómo el microbioma pasa a la descendencia, la forma en cómo lo hace no es a través de la línea germinal. Obsérvese que no digo que no puedan existir procedimientos efectivos por los que los microbios simbiotes pasan a la siguiente generación, pero sí parece



que no son exactamente iguales que los procedimientos que utiliza el ser humano para transmitir sus genes.

Llegados hasta aquí podemos ser más cautos en cuanto al alcance fáctico de nuestros conceptos y formular este otro: “yo soy yo y mi microbiota”. Es mucho menos pretenciosa que “yo soy yo y mi microbioma” o “mi microbioma y yo somos un holobionte”. Las tres tienen un orden decreciente de verificación empírica. Pero la reflexión filológica todavía se puede extender un poco más. Sería tan sencillo como pasar de la expresión “yo soy yo y mi microbiota” a “yo soy yo con mi microbiota”. La preposición “con” se ajusta probablemente más a la realidad de eso que sea nuestra relación con los microbios. Porque el término “con” hace referencia a “juntamente y en compañía”, pero no a “juntamente y en compañía permanente”. Es decir, “yo soy yo con mi microbiota” viene a decir que yo convivo con microbios, algunos de forma permanente y con quien tengo relaciones mutuas de beneficio, perjuicio o comensalismo, pero también con otros con los que no convivo de forma permanente y que también pueden tener relaciones de beneficio o perjuicio conmigo. En el estado actual de la investigación sobre la microbiota humana y la de otras especies, creo que la expresión más acertada sobre nuestra relación con ella es decir que “yo soy yo con mi microbiota” o “yo soy yo con mis microbios”. Afirmar que “yo soy yo y mi microbiota” o, mucho peor “yo soy yo y mi microbioma” puede llevarnos a suponer que ellos con nosotros formamos algo así como una unidad reproductiva cuya demostración está lejos de haberse realizado.

## REFLEXIÓN FILOSÓFICA

Vamos a quedarnos, de momento, con el concepto “Yo soy yo con mis microbios”. Y permítaseme hacer una reflexión adicional sobre lo que esa expresión comporta. La primera y más importante es que, aunque afirmo que yo soy algo más que yo, concretamente yo con mis microorganismos, doy a entender que el asunto sigue todavía abierto a saber exactamente cuáles son esos microorganismos. El agruparlos bajo el término “microbioma” no deja de ser una aproximación cualitativa a algo bastante complejo, a saber: cuantos y quienes son exactamente esos microbios con los que convivimos. En realidad, todavía no lo sabemos, aunque ya sabemos que existen y que nos son necesarios. Convivimos muy estrechamente, pero conservando cada uno su individualidad. Una expresión muy acertada es la de que co-evolucionamos juntos, pero no hasta el extremo de decir que ya constituimos una unidad de evolución.

No pretendo restar importancia a nuestro yo al afirmar que los microbios nos necesitan como nosotros los necesitamos a ellos. Pero esa es la realidad. Sin todavía saber cuáles son en su totalidad, podríamos afirmar que “yo soy yo con mis microbios”, al igual que “el microbio x es él con yo como su circunstancia”, por no decir también que el “microbio x es él y la circunstancia de otros microbios que conviven conmigo”. Es verdad que Ortega y Gasset tenía en mente la idea de que el yo humano va mucho más allá de su “yo biológico”, pero nuestro fundamental filósofo quedaría sorprendido al comprobar, a la luz de la ciencia

actual, cómo nuestra biología aporta más a nuestro yo de lo que pudiera imaginar cuando formuló tan relevante concepto. Veamos por qué.

El concepto aparece formulado por primera vez en su primer libro, “Meditaciones del Quijote”, publicado en 1914 (Ortega y Gasset, 2019) y su formulación completa es la siguiente: “Yo soy yo y mi circunstancia, y si no la salvo a ella no me salvo yo”. Qué interesante la coletilla final para lo que aquí estoy tratando: “y si no la salvo a ella no me salvo yo”. Es decir: “si yo no salvo a mis microbios, yo no me salvo”. Esa comunión entre yo y mis microbios es la de una simbiosis mutualista, aunque puede existir una cierta asimetría a favor de mi yo con respecto a mis microbios pues, aunque yo no me salvo si no los salvo a ellos, soy yo quien debe de hacer algo para poder salvarlos. La consecuencia lateral de esta acción, que voy a considerar involuntaria, es que los microbios que conviven conmigo me benefician, y por eso me salvo, sobrevivo. Pero de forma indirecta ellos se garantizan la posibilidad de seguir existiendo también, manteniendo su individualidad.

## EL MICROBIOMA HUMANO

El microbioma claramente influye en la salud de su hospedador. Tiene un papel crucial en el desarrollo del sistema inmune, la prevención de infecciones, la adquisición de nutrientes y, probablemente, en el adecuado funcionamiento del cerebro y el sistema nervioso (McBurney et al., 2019). En una reciente revisión mostramos que, a fecha de julio de 2016, se habían identificado 105 enfermedades y desórdenes (agrupadas en 28 grandes tipos de patologías) así como 22 covariables o factores ambientales asociados a cambios en la composición del microbioma intestinal, fundamentalmente, pero también el respiratorio, el de la piel, el del tracto urinario y el de la vagina (Rojo et al., 2017). El microbioma tiene un papel causal en el desarrollo de patologías en modelos animales de enfermedades humanas, tales como la obesidad, enfermedades autoinmunes y neurológicas. La causalidad es mucho más difícil de establecer en humanos, pero se ha puesto de manifiesto que factores ambientales que alteran el desarrollo del microbioma, por ejemplo, la forma del nacimiento, la leche materna frente a fórmulas artificiales, o el tratamiento con antibióticos a edad temprana, están asociados a riesgo de enfermedad. La disbiosis del microbioma consiste en una alteración relevante de la composición y/o la función del mismo comparado con la de controles sanos (Moya y Ferrer, 2016). Por otro lado, si bien es cierto que hemos de poder determinar la función alterada del microbioma en cualquier patología, también lo es que debemos llegar

a poder establecer qué taxones son los responsables del cambio funcional.

Es importante remarcar que en el estudio de patologías se asume que el microbioma de los controles (sanos) está sano a su vez y la de los casos probablemente no lo esté; de hecho, es lo que se trata de investigar: la alteración disbiótica del microbioma de los casos frente a los controles y su rol en la patología bajo estudio. Ahora bien, las disbiosis tienen una amplia dependencia del contexto y tipo de enfermedad y, con frecuencia, no son coincidentes en diferentes estudios de las mismas. Además, para muchas enfermedades, no está claro si la disbiosis es la causa o una consecuencia de la enfermedad, en buena medida debido a que se desconocen los mecanismos moleculares precisos por los que microbiomas alterados pudieran ser la causa de la enfermedad (Fischbach 2018). Todas estas complicaciones hacen bastante difícil definir lo que constituye un microbioma sano y, a día de hoy, sigue siendo un problema formidable que requiere de mucha más investigación (McBurney et al., 2019). Solamente hay que ver que vengo utilizando desde el principio de esta sección el término microbioma y, en realidad, cuando determinamos los microorganismos no podemos todavía saber si son simbiotes (microbioma propiamente) o transitorios (microbiota como conjunto de ambos, simbiotes y transitorios).

El estudio longitudinal del microbioma, es decir, la determinación de su composición en momentos de la vida de los individuos, está ayudando a delimitar mejor entre aquellas alteraciones que son disbióticas frente a las que no lo son y pone de manifiesto los cambios tan prominentes que presenta, aun siendo no disbiótica, en según qué periodos de la vida. En efecto, el microbioma varía según

edades a lo largo de la vida, intervalos de tiempo dentro de edades y en respuesta a determinados factores ambientales, genéticos, geográficos, etc. y, a pesar de ello, pueden corresponder todas ellos a microbiotas sanas

Algunos estudios longitudinales del microbioma sano se han orientado a evaluar la estabilidad del mismo en edades concretas. En general, se trata de identificar bien un núcleo de taxones invariantes con un nivel de presencia superior a un umbral determinado o, lo que es más interesante, qué fracción mínima del microbioma se mantiene con la distancia creciente de intervalos de tiempo. Al menos para adultos sabemos que del orden del 70% de los taxones (especies e incluso cepas) se mantienen durante un año y con pocos cambios al cabo de cuatro. Ahora bien, son pocos los estudios orientados a evaluar comparativamente la dinámica del microbioma a lo largo de toda la vida. Evidentemente, aunque no se puede llevar a cabo el seguimiento del microbioma de un individuo a lo largo de ella sí se puede estudiar comparativamente cohortes de individuos correspondientes a periodos de vida bien diferenciados.

# 6

## LA EVOLUCIÓN DEL MICROBIOMA

Si bien es cierto que, recurriendo a la ecología teórica, se han hecho grandes avances para comprender y explicar la dinámica del microbioma, también lo es que seguimos teniendo grandes lagunas sobre cómo llegan a establecerse evolutivamente las asociaciones entre los hospedadores y sus correspondientes microbiomas (Foster et al., 2017). La evolución del microbioma con sus hospedadores es un asunto que requiere mucha más investigación. Como ya traté al principio, el término “microbioma” entra dentro del paraguas de la “simbiosis mutualista”, donde asumimos que la evolución ha favorecido a ambos miembros del consorcio. El consorcio puede variar desde uno-a-uno a uno-a-muchos. En efecto, en la historia evolutiva de la simbiosis nos encontramos con casos donde el hospedador convive con uno o pocos simbioses que habitan intracelularmente (endosimbiontes) en su hospedador eucariota, con otros donde el hospedador convive con multitud de especies que se alojan en el intestino o en otros órganos (microbioma). Así como la transmisión de los endosimbiontes primarios es vertical, vía embrión en desarrollo dentro de la madre, la adquisición del microbioma humano no es vertical. No parece existir microbioma en la placenta, aunque los bebés al nacer ya tienen algunos microorganismos. El proceso de adquisición del microbioma continuará a lo largo del desarrollo. Mi tesis es que, bajo una perspectiva estrictamente darwiniana de maximización de la eficacia biológica, aquellos microorganismos que han logrado una forma muy efectiva

de transmisión vía materna, o de incorporación temprana al hospedador probablemente sean verdaderos simbioses mutualistas, mientras que aquellos otros de incorporación más tardía no lo sean. La hipótesis que sostengo es que probablemente la fracción “core” del microbioma humano, que se extiende a toda o buena parte de la vida, pueda constituir una simbiosis mutualista, pero no así el resto.

Algunos autores proponen que los eucariotas junto con su microbioma constituyen una unidad de selección u holobionte (Rosenberg y Zilna-Rosenberg, 2019), que no es otra cosa que selección de grupo. Se ha dado excesivo énfasis a los beneficios claros que el microbioma tiene sobre sus hospedadores, sobre todo la especie humana, pero eso no implica de forma necesaria que la evolución de todo el microbioma vaya a la par y que esté evolucionando como una unidad de selección con su hospedador. Para poder determinar si existe realmente tal unidad de evolución hemos de estudiar con mucho más detalle los efectos del hospedador sobre su microbioma y si lo controla, en lo que se denomina un ecosistema (el microbiano) bajo la acción de una correa (la de su hospedador), además de averiguar la naturaleza de las interacciones de los microbios (Foster et al., 2017). El estudio composicional y funcional del microbioma a lo largo del desarrollo puede dar pistas importantes sobre si éste forma o no una unidad de selección con su hospedador humano. Observamos que se va haciendo más compleja con la edad del hospedador y acaba por estabilizarse, probablemente a partir del momento en que la especie humana entra en periodo reproductivo, configurando un microbioma estable y sano. Pero las fases previas y posteriores a ese periodo adulto pueden presentar una buena cantidad de microbios que no están en simbiosis mutualista con su hospedador.



# 7

## CONCLUSIÓN

El espectacular avance en la investigación del papel jugado por el microbioma humano en su salud nos ha llevado a la idea de que todo él es una especie de actor benéfico para el hospedador. Si bien es cierto que una buena parte de ese microbioma, el microbioma mutualista, tiene ese papel, al tiempo que este se beneficia de haber evolucionado con su hospedador, que le ha proporcionado ventajas frente a vivir fuera de él, no se puede hacer la generalización y extenderlo a todo el microbioma. Hemos de continuar la investigación del microbioma para poder determinar con precisión quienes son realmente esos microbios que han evolucionado una simbiosis mutualista con el hospedador humano.

Muchas gracias por su atención.

## AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento a la Profesora Amparo Latorre, mi compañera del alma, por la revisión crítica de esta lección y a Doña Yolanda Martín por su colaboración en la edición del texto. Este trabajo se ha beneficiado de las ayudas del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (proyecto SAF2015-65878-R), de la Generalitat Valenciana (proyecto Prometeo II/2014/065) y de los fondos FEDER de la Unión Europea.



## 9 LITERATURA CITADA

- Burt, E.A. 1960. *Los fundamentos metafísicos de la ciencia moderna*. Editorial Sudamericana. Buenos Aires, Argentina.
- Fischbach. M.A. 2018. *Microbiome: focus on causation and mechanism*. Cell 174:785-790.
- Foster, K.R., Schluter, J., Coyte, K.Z., and Rakoff-Nahoum, S. 2017. *The evolution of the host microbiome as an ecosystem on a leash*. Nature 548:45-51.
- Margulis, L. *Symbiosis in Cell Evolution: Microbial Communities in the Archean and Proterozoic Eons*. 2nd ed. W.H. Freeman and Co, New York.
- McBurney, M.I., Davis, C., Fraser, C.M., Schneeman, B.O., Huttenhower, C., Verbeke, K., Walter, J., and Latulippe, M.E. 2019. *Establishing what constitutes a healthy human gut microbiome: state of the science, regulatory considerations, and future directions*. The Journal of Nutrition, doi.org/10.1093/jn/nxz154.
- Moya, A. and Ferrer, M. 2016. *Functional redundancy-induced stability of gut microbiota subjected to disturbance*. Trends in Microbiology 24:402-413.
- Moya, A. 2018. *Yo soy yo y mi microbiota*. Editado por J.A. Sacristán, J. Millán Núñez-Cortés y J.A. Gutiérrez Fuentes en “*Medicina centrada en el paciente. Reflexiones a la carta*”. Unión Editorial y Fundación Lilly, Madrid.
- Ortega y Gasset, J. 2019. *Meditaciones del Quijote*. Ediciones Cátedra, Madrid.
- Rosenberg, E., and Zilber-Rosenberg, I. 2019. *The hologenome concept of evolution: medical implications*. Rambam Maimonides Medical Journal 10:e0005.
- Rojo, D., Méndez-García, C., Raczkowska, B.A., Bargiela, R., Moya, A., Ferrer, M., and Barbas, C. 2017. *Exploring the human microbiome from multiple perspectives: factors altering its composition and function*. FEMS Microbiology Reviews 41:453-478.
- Sender, R., Fuchs, S., and Milo, R. 2016. *Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body*. PLoS Biology 14:e1002533.



## PROFESOR ANDRÉS MOYA

Doctor en Biología y Filosofía  
Instituto de Biología Integrativa de Sistemas, Universitat de  
València y Consejo Superior de Investigación Científicas (CSIC)  
Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y  
Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO)  
Centro de Investigación Biomédica en Red en Epidemiología  
y Salud Pública (CIBEResp)





*La Universidad de Alcalá y la Fundación Lilly convocan  
la LECCIÓN MAGISTRAL ANDRÉS LAGUNA,  
para distinguir anualmente como MAESTRO  
a una personalidad relevante por sus aportaciones  
humanísticas, científicas y médicas,  
que haya contribuido de forma significativa  
al desarrollo de la Medicina y el cuidado de la salud  
en el ámbito de los países en los que se desarrolla  
la cultura hispana.*

*La LECCIÓN MAGISTRAL  
se celebra en el Paraninfo de la Universidad de Alcalá  
y tiene carácter anual coincidiendo con la festividad  
de San Lucas, el día 18 de octubre.*



Universidad de Alcalá



fundación *Lilly*