



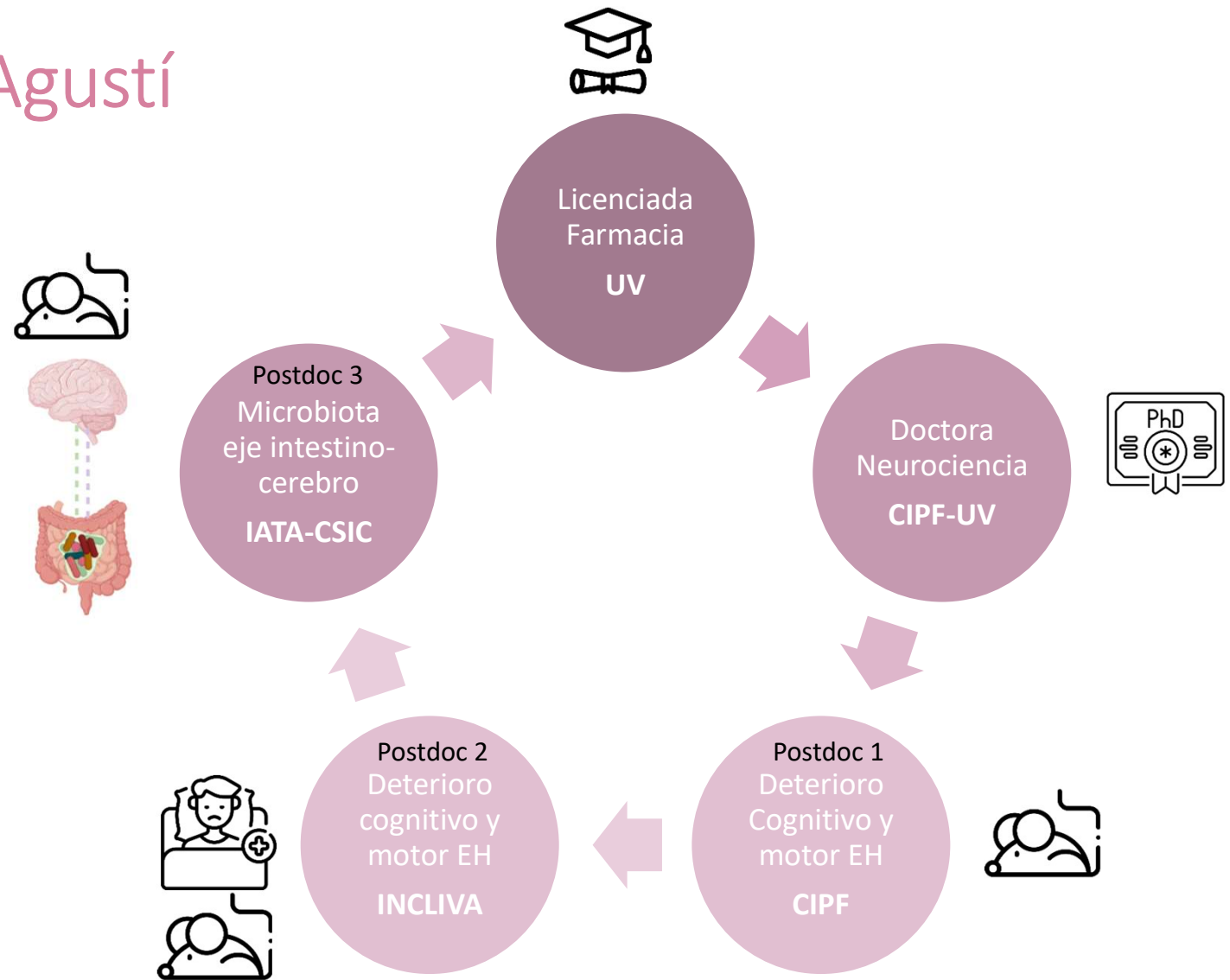
1. Diversidad del microbioma humano

1.1. Definiciones básicas

Ana Agustí Feliu



Ana Agustí





PARTE I: MICROBIOTA

Tema 1. Diversidad del microbioma humano

- 1.1. Definiciones básicas: que es la microbiota, composición, funciones.
- 1.2. Tipos de microorganismos: bacterias, arqueas, virus, hongos, levaduras, protozoos y helmintos.
- 1.3. Factores que alteran nuestra microbiota:
 - A) Estilo de vida: buenos frente a malos hábitos (tabaco y alcohol).
 - B) Antibióticos y otros medicamentos.
 - C) Dieta y deporte.
 - D) Cómo nacimos y etapa del desarrollo vital.



1. Diversidad del microbioma humano

1.1. Definiciones básicas

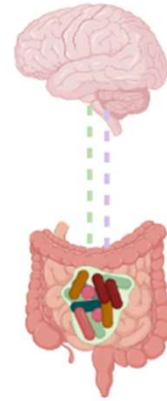
Ana Agustí Feliu



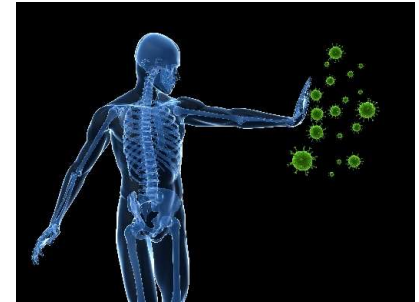
Introducción



Microbiota



Eje intestino-cerebro



Sistema Inmune



Metabolismo



Salud mental



Dieta



¿Qué es la microbiota?



- 2 kg peso corporal
- 1000 especies
- 7000 cepas
- Microbioma
- Órgano virtual
- Diferentes funciones



¿Cómo se descubrió la microbiota?



1880 Theodor Escherich

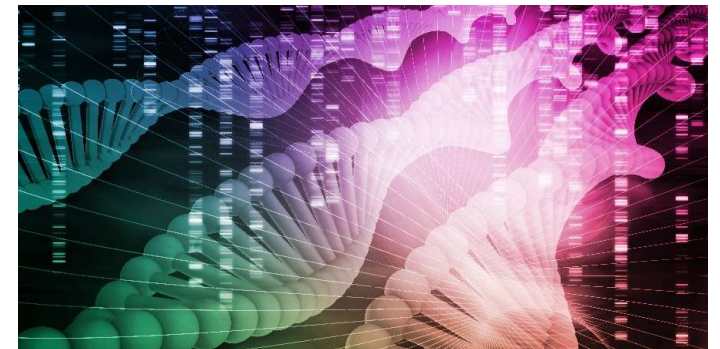


1892 Albert Döderlein



1885 Louis Pasteur

2000. Identificación de bacterias: secuenciación gen 16S y herramientas bioinformáticas.



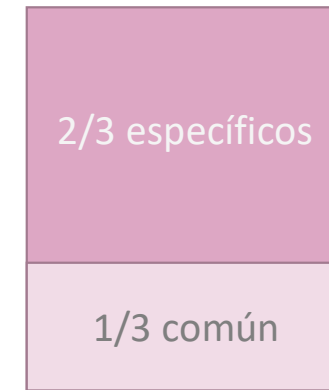


Composición

- Bacterias
- Virus
- Arqueas
- Protozoos
- Hongos
- Levaduras
- Helmintos



2 Kg



Huella
dactilar

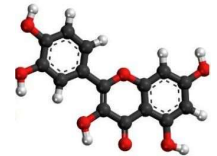
Los Filos mas representados en la microbiota intestinal:
Firmicutes y *Bacteroidetes* que representan el 90% de la microbiota intestinal.



Funciones

1. Nutritiva y metabólica

a) Fermentación HC oligo y polisacáridos no digeribles



b) Aporte de nutrientes esenciales (vitaminas y aminoácidos)



2. Función Inmunitaria



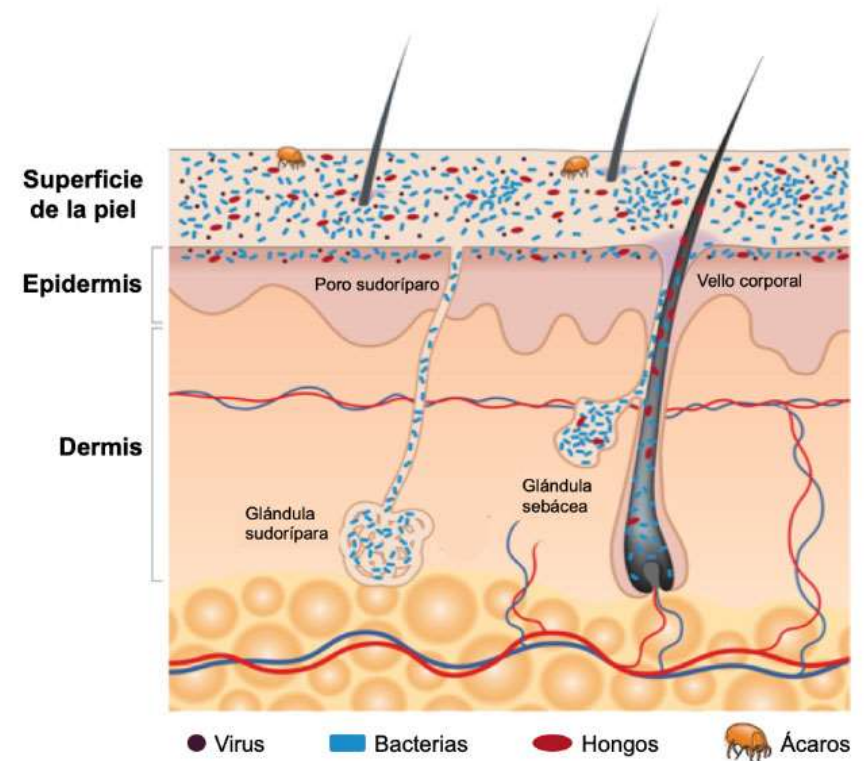
¿Dónde esta la microbiota?

1. Microbiota piel

El 95% de la microbiota de la piel son bacterias.

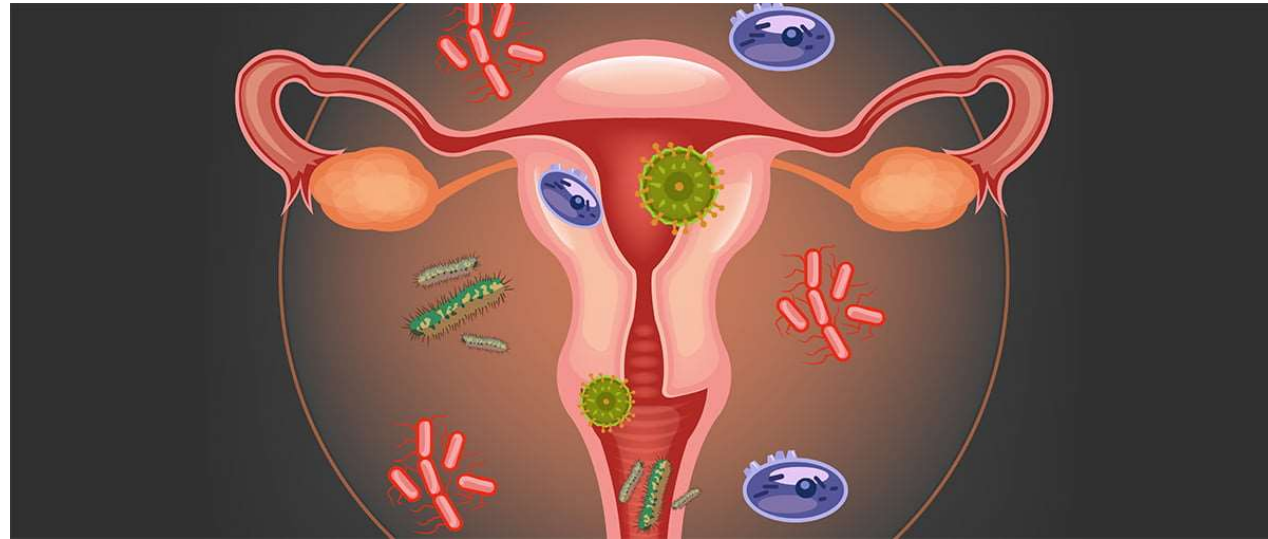
Filos Actinobacteria (60% del total) fundamentalmente corinebacterias y propionibacterias.

Filo Firmicutes (25%) representado básicamente por *Staphylococcus epidermidis*.



¿Dónde esta la microbiota?

2. Microbiota vaginal

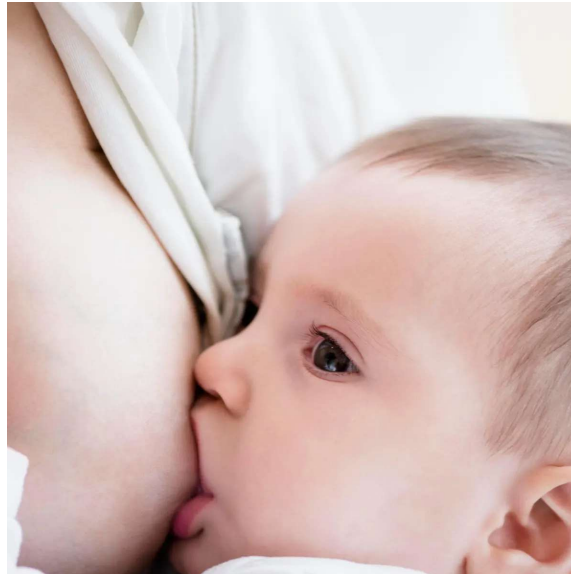


La microbiota vaginal esta formada fundamentalmente los lactobacilos que producen ácido láctico, lo que hace que el pH vaginal sea 4-4,5



¿Dónde esta la microbiota?

3. Microbiota leche materna



Staphylococcaceae y *Streptococcaceae*, con cantidades menores de *Lactobacillaceae*, *Corynebacteriaceae* y otros organismos.



¿Dónde esta la microbiota?

4. Microbiota oral

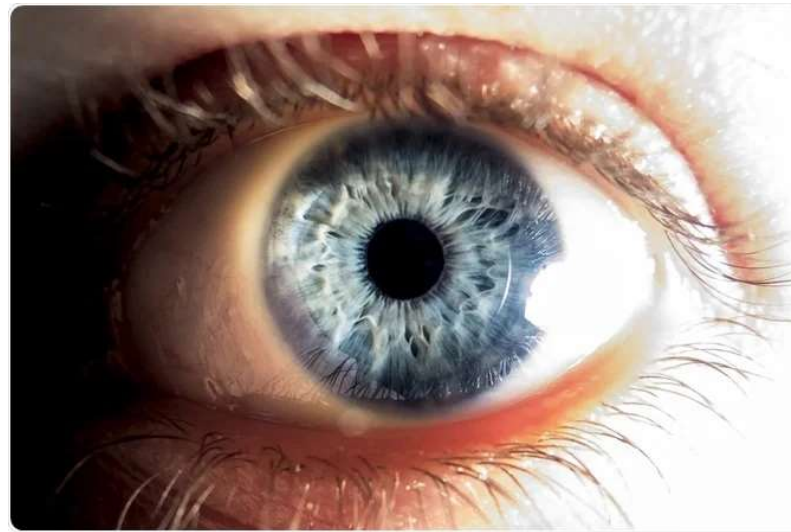


Fundamentalmente encontramos bacterias de los *Filos Firmicutes, Bacillus, Proteobacteria, and Actinomycetes.*



¿Dónde esta la microbiota?

5. Microbiota ocular



El núcleo del microbioma de la superficie ocular en la mayoría de las personas tiene apenas cuatro especies: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Propionibacterium* y *Corynebacterium*.



1. Diversidad del microbioma humano

1.2. Tipos de microorganismos

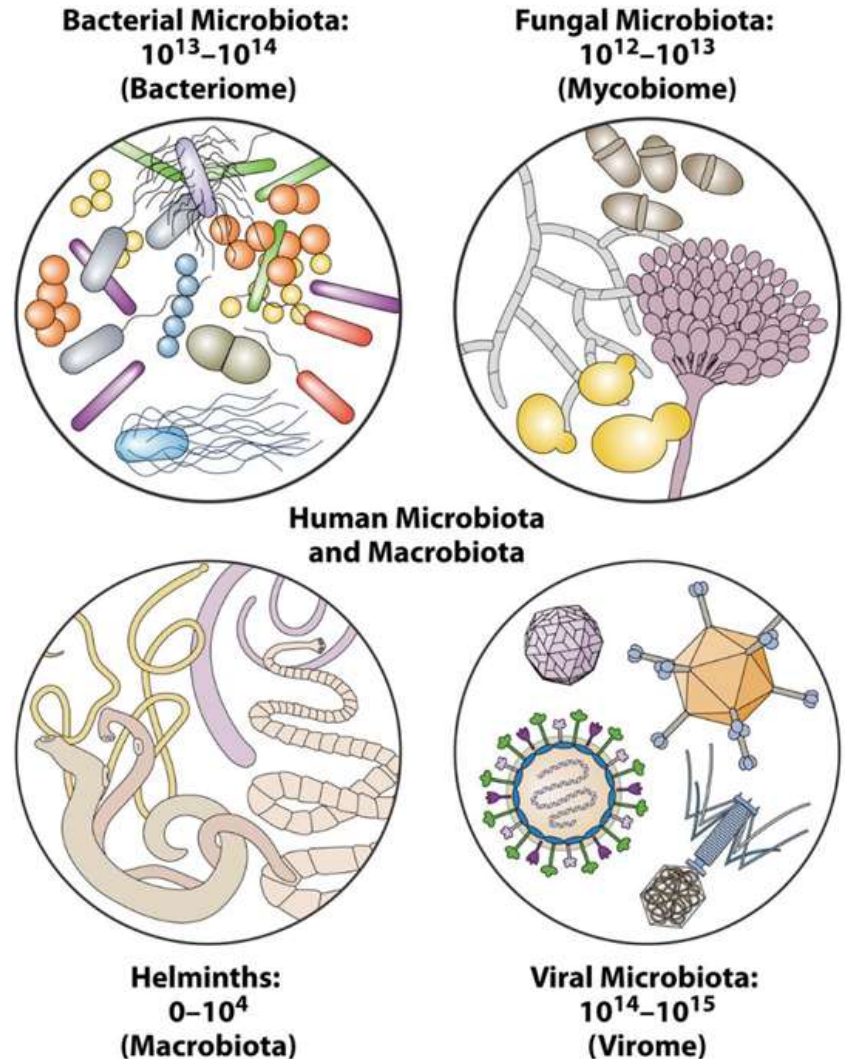
Ana Agustí Feliu

Introducción

¿Qué microorganismos encontramos en la microbiota intestinal?

¿Son las bacterias la únicas protagonistas?

¿Quién más tiene un rol relevante en el mantenimiento de la homeostasis?

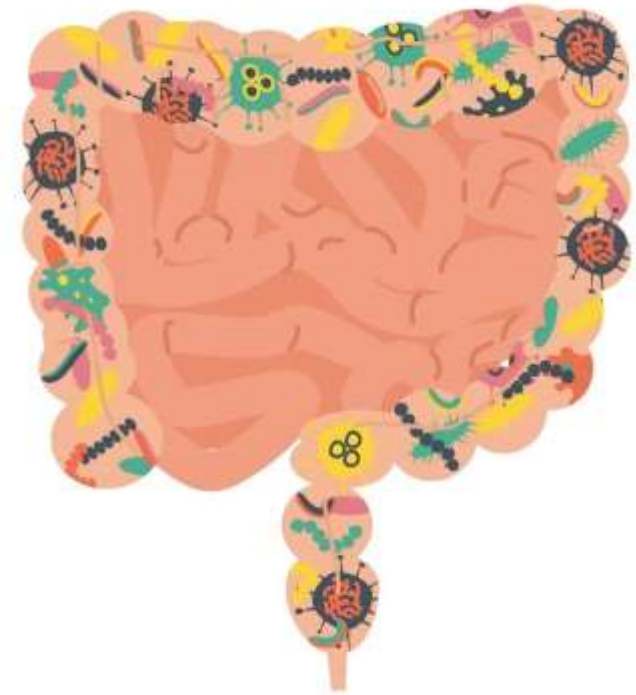




Introducción

Microorganismos intestinales

- Bacterias
- Arqueas
- Virus
- Hongos y Levaduras
- Helmintos y protozoos





BACTERIAS

Organismos procariotas unicelulares

Tipos de bacterias

⇒ Patógenas
⇒ Comensales
↓
Probiotico

Presencia o no de Oxígeno

⇒ Aerobias
⇒ Anaerobias
⇒ Facultativas

Filos predominantes:

- Firmicutes
- Bacteroidetes

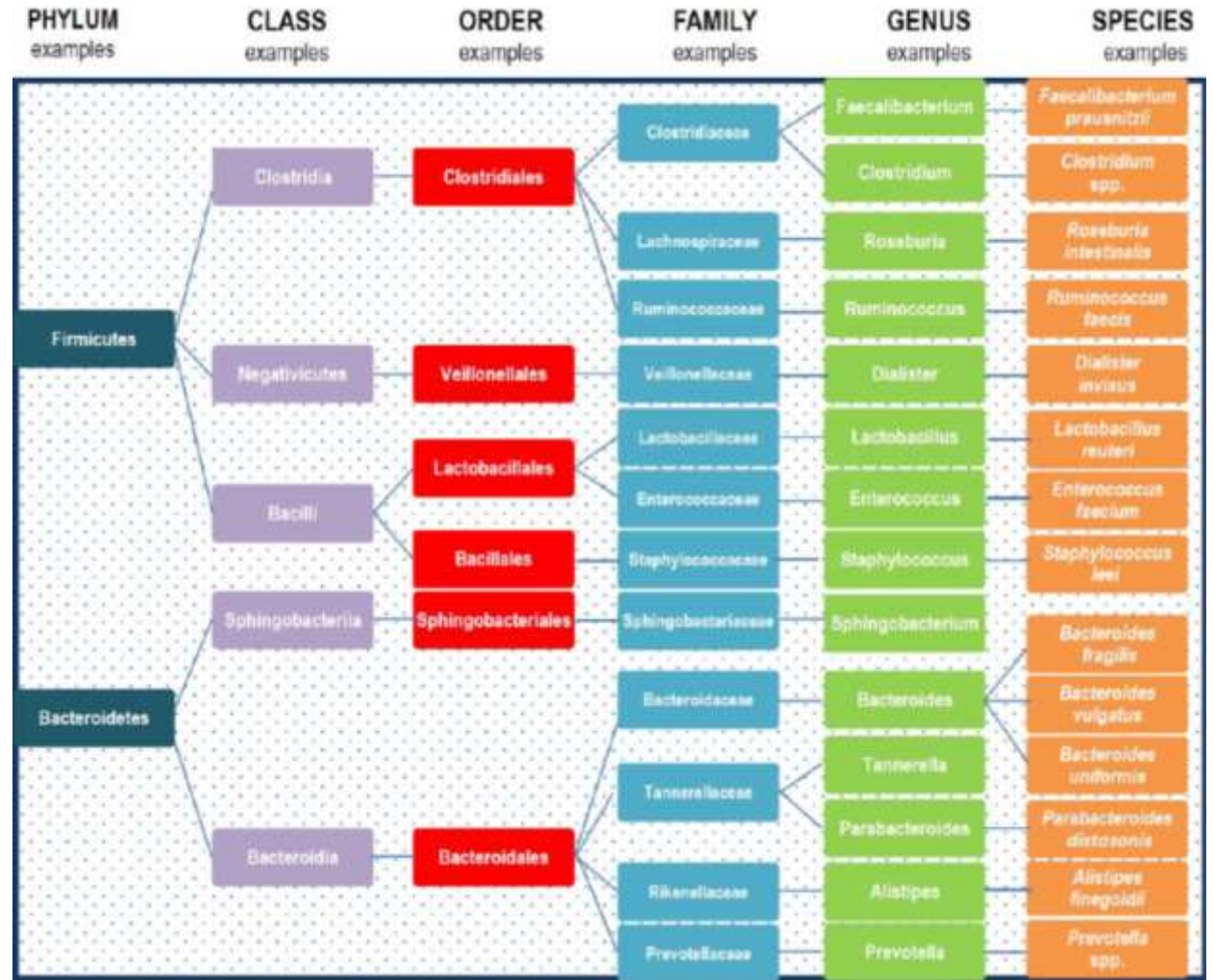


Bacterias

Taxonomía:

- Filos
- Clase
- Orden
- Familia
- Genero
- Especies
- Cepas

Ejemplo de la
composición
taxonómica de la
microbiota intestinal.





Bacterias

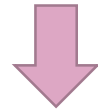
Ejemplos probiótico:

Bifidobacterium pseudicatenulatum CECT 7765



Colección española de cultivos tipo

Bifidobacterium breve CNCM I-4035

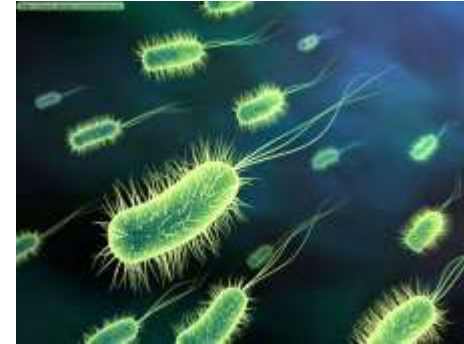


Comisión Nacional de los Mercados y la Competencia (**CNMC**)



Arqueas

- Microorganismos procariotas unicelulares
- Reino Arqueas
- Piel, boca e intestino humanos
- ARQUEOMA: principalmente arqueas productoras metano.
- Diversidad y abundancia dependen huésped:
 - Dieta
 - Edad

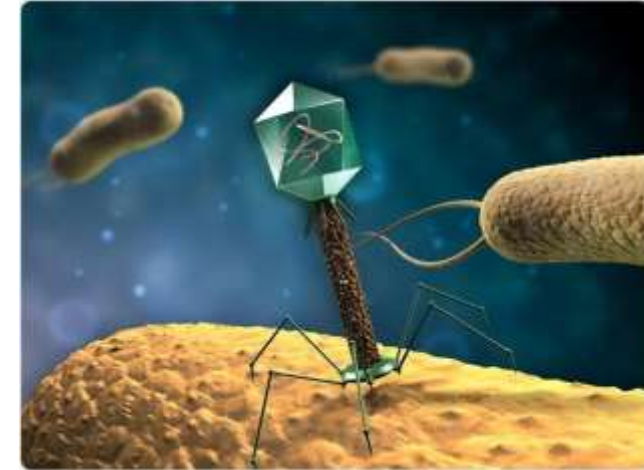




Virus

¿Qué es el viroma?

Viroma → Virus eucariotas
→ Bacteriófagos



Virus patógenos → *Enterovirus, Rotavirus, Norovirus*

Virus residentes → No patógenos

Virus

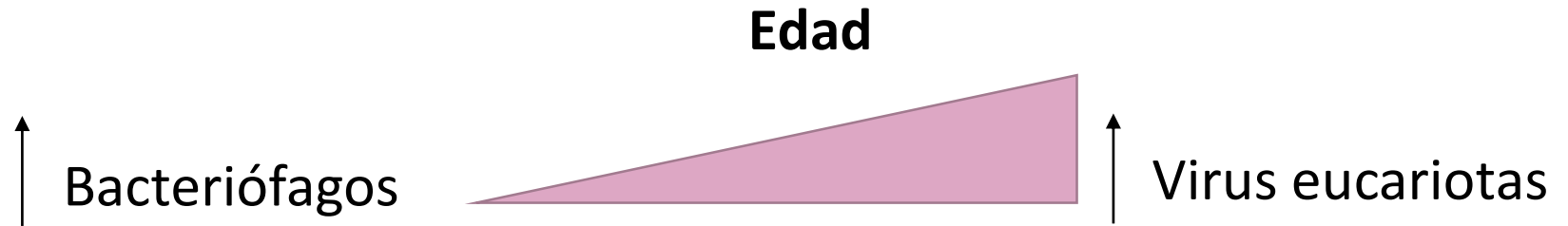


Tabla 1. Principales virus eucariotas que se encuentran en la microbiota intestinal humana.

Family	Genus	References
<i>Picornaviridae</i>	<i>Enterovirus</i>	[36]
	<i>Parechovirus</i>	[36]
	<i>Cardiovirus</i>	[37]
	<i>Salivirus</i>	[38]
<i>Picobirnaviridae</i>	<i>Picobirnavirus</i>	[16]
<i>Astroviridae</i>	<i>Astrovirus</i>	[39]
<i>Reoviridae</i>	<i>Rotavirus</i>	
<i>Caliciviridae</i>	<i>Norovirus</i>	[40]
	<i>Sapovirus</i>	[41]
<i>Adenoviridae</i>	<i>Mastadenovirus C and F,</i> and others	[42]
<i>Anelloviridae</i>	<i>Anellovirus</i>	[16]
<i>Cycloviridae</i>	<i>Circovirus</i>	[43]
	<i>Cyclovirus</i>	[43]
<i>Parvoviridae</i>	<i>Bocavirus</i>	[44,45]

Recent reviews or informative papers are cited when available.



Hongos y levaduras

- Micobioma
- Organismos eucariotas
- Reino Hongos: mohos, levaduras, productores de setas
- No producen nutrientes: parásitos
- Saprófitos
- Micosis

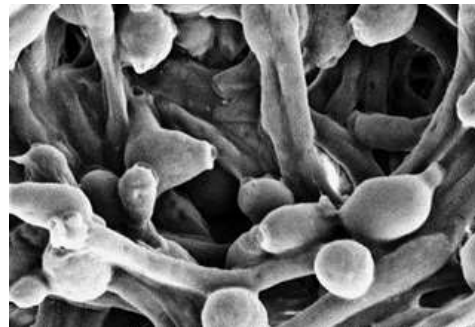




Hongos y levaduras

Hongos intestinales → Se sabe poco
→ Pueden ser beneficiosos

Levadura *Saccharomyces boulardii* → PROBIÓTICO



Papel de lo hongos en microbiota vinculado a enfermedades:

-*Candida Albicans* en brotes Enfermedad Inflamatoria Intestinal



Helmintos y protozoos

- Parásitos perjudiciales.
- Residentes en la microbiota intestinal: comensales, beneficiosos

Protozoos:

- Mayoría patógenos
- Blastocystis spp.* en individuos sanos
- Intestino: + 15 géneros

Helmintos:

- Beneficiosos
- Mejora diarrea e inflamación tras infección





1. Diversidad del microbioma humano

1.3. Factores que alteran nuestra microbiota

A) Estilo de vida: buenos frente a malos hábitos (tabaco y alcohol)

Ana Agustí Feliu



Introducción



Estilo de vida



Figura 1.

Factores del estilo de vida (dieta y ejercicio) que determinan el equilibrio en la microbiota intestinal.



Tabaco

- Nicotina
- Hidrocarburos policíclicos aromáticos
- Compuestos orgánicos volátiles
- Aldehídos
- Gases tóxicos
- Metales pesados



Disbiosis de la microbiota gastrointestinal a través de mecanismos: actividad antimicrobiana y la regulación del microambiente intestinal.

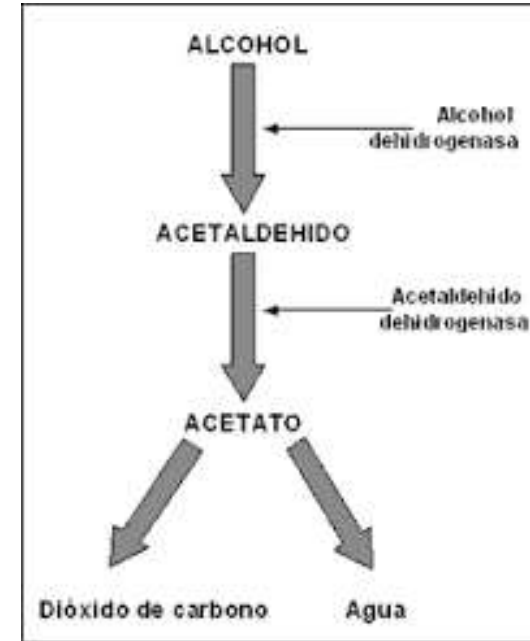
Tabaco

TABLE 1 | The effects of cigarette smoke toxicants on intestinal microbiota.

Type	Pollutants	Content ($\mu\text{g/cigarette}$)	Specie	Gut microbiota
Nicotine	Nicotine	2500–5000	Human	Bacteroidetes↓ Firmicutes↑ Proteobacteria↑
			Mouse	<i>Turicibacteraceae</i> ↑ <i>Peptococcaceae</i> ↑
Polycyclic aromatic hydrocarbons	Benzo[a]pyrene	13.4	Mouse	<i>Bacillus</i> ↑ <i>Acinetobacter</i> ↑ <i>Erysipelotrichaceae</i> ↑ <i>Comamonadaceae</i> ↑

Nicotina se absorbe por pulmones, piel y tracto gastrointestinal

Alcohol



- Disbiosis
- Aumenta bacterias gram negativas y disminuye bacterias productoras de AGCC
- Altera la integridad de la barrera intestinal (endotoxina-gram negativas)
- Aumentando de la permeabilidad de la barrera intestinal.



1. Diversidad del microbioma humano

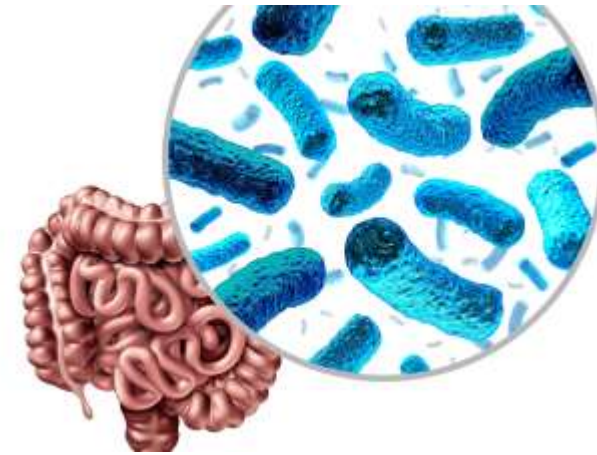
1.3. Factores que alteran nuestra microbiota B) Antibióticos y otros medicamentos

Ana Agustí Feliu

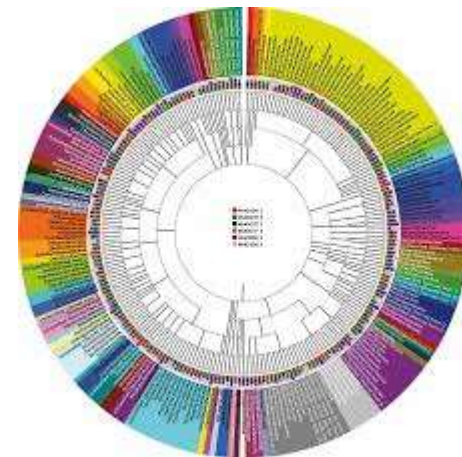


Introducción

Importancia microbiota en salud y enfermedad



Nuevos estudios a partir de secuenciación 16S

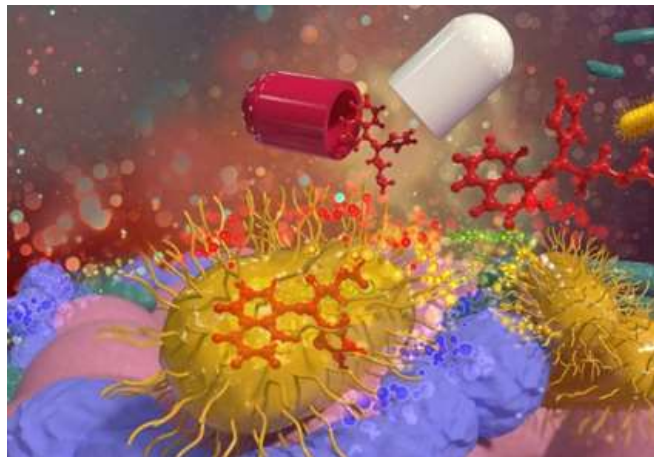




Introducción



-Louis Pasteur, 1885
Germ-free animals

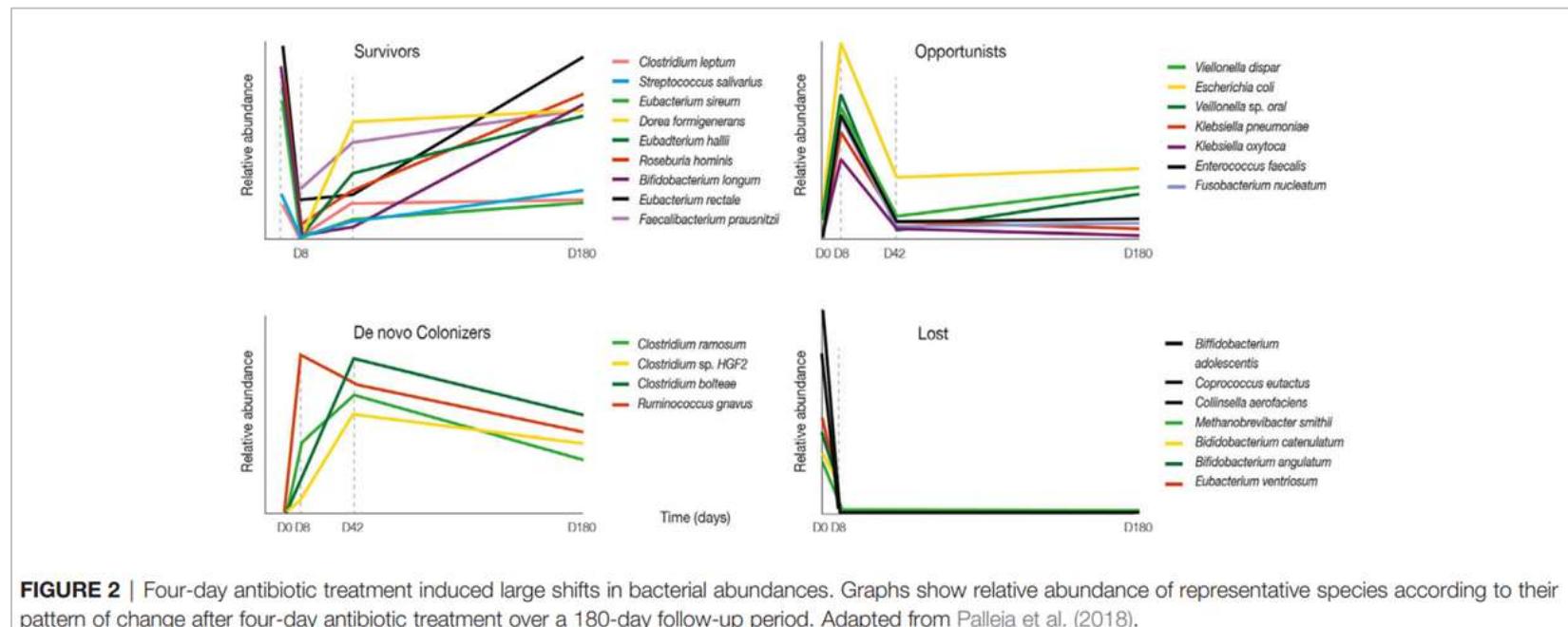


-Medicamentos:
↑ Antibióticos 65% entre 2000-2015
Otros medicamentos
-Cambio en microbiota intestinal

Antibióticos



- Reducción de la riqueza y diversidad de la microbiota
- Alteran el metaboloma
- Generan resistencia a antibióticos





Antibióticos: reducción riqueza y diversidad

- ↓ menos especies
- Disbiosis
- ↑ bacterias patógenas



Clostridium difficile

- ↓ Especies protectoras



Bifidobacterias

- Recuperación microbiota depende individuos





Antibióticos: alteración metaboloma

- moléculas menores 1500 Da

- poco estudiado

- Dosis bajas



Aumentar adiposidad y de las hormonas asociadas al metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y el colesterol





Resistencia a antibióticos

¿Qué es la resistencia?

¿Cómo empezó?

¿Quién produce antibióticos?

➡ Penicillium: penicillina

➡ Streptomyces: tetraciclinas, estreptomicina y eritromicina





Resistencia a antibióticos

- Aumento indiscriminado uso.
- Amoxicilina y acido clavulánico
- 35.000 muertes en USA y 25.000 muertes en Europa cada año.
- Según la OMS 10 millones de muertes en 2050
- Necesidad nuevos antibióticos





Mecanismos resistencia

1. Reducen permeabilidad
2. Enzimas que modifican o degradan el antibiótico
3. Alteran las moléculas a las cuales se dirige el antibiótico: cambios estructurales
4. Eliminan los antibióticos de las células mediante proteínas de eflujo





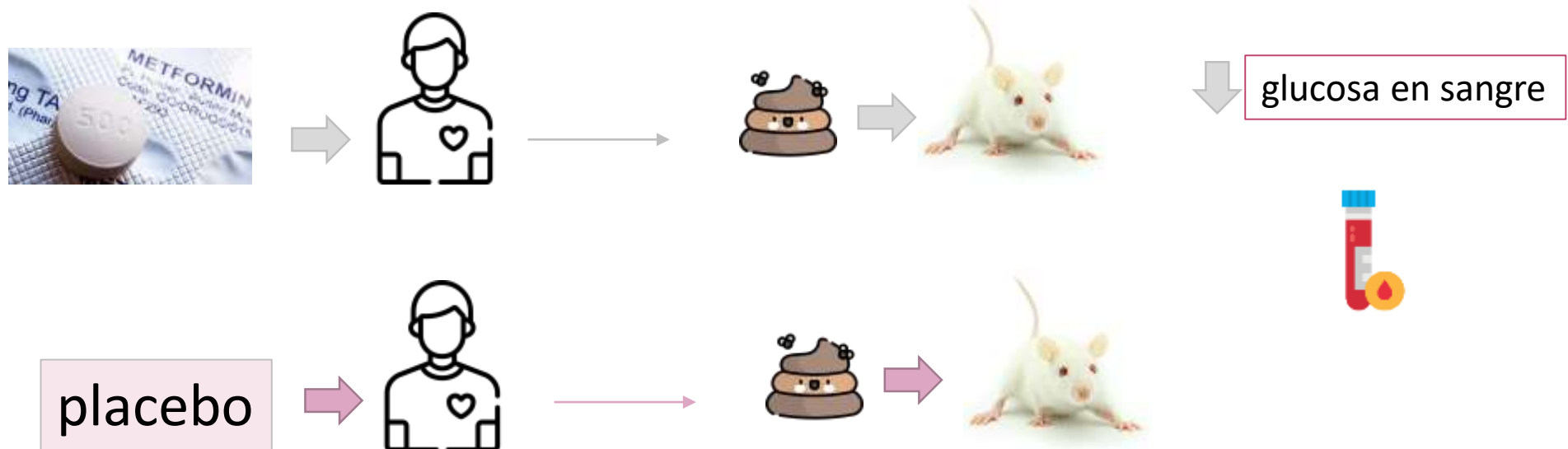
Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

- Omeprazol, pantoprazol,etc.
- Uso indiscriminado
- Seguro y pocos efectos secundarios
- Disminución de la diversidad y cambios taxonómicos en el microbioma intestinal. Reducción 20% taxones
- Disminuyen bacterias intestinales y aumentan las orales



Metformina

- Tratamiento diabetes 2
- Reduce gluconeogénesis hepática
- Aumenta *Escherichia coli* y reduce la abundancia de *Intestinibacter*.





1. Diversidad del microbioma humano

1.3. Factores que alteran nuestra microbiota

C) Dieta y deporte (parte 1)

Ana Agustí Feliu



Introducción

La microbiota depende de diferentes factores

- Dieta
- Deporte

Parte I: componentes dieta

Parte II: diferentes dietas
deporte



Proteínas

Consumo: ↑ diversidad microbiana

Dieta alta en proteínas y baja en

Hidratos: ↓ peso

↓ *Roseburia* y *Eubacterium rectale*

↓
Butirato

-Pacientes con EII: ↓ *Roseburia*
Sanos : 10 veces mas *E. rectale*

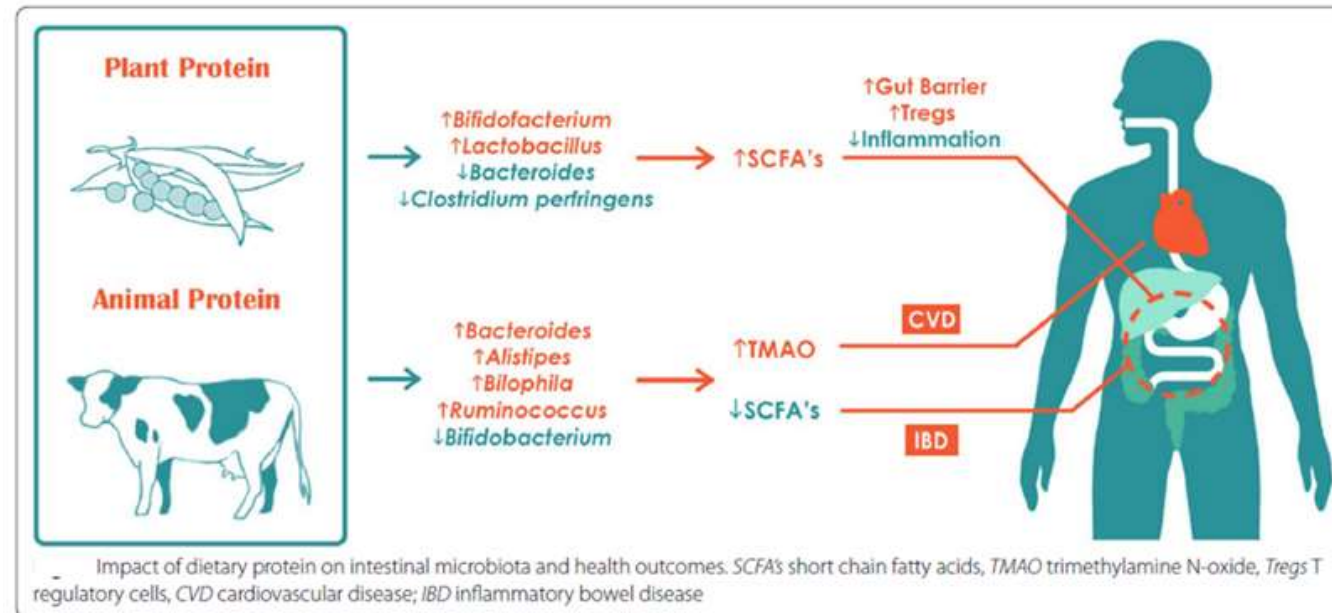


Proteínas

Efecto de las proteínas en la microbiota intestinal

	Microbial diversity	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Lactobacilli</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Alistipes</i>	<i>Bilophila</i>	<i>Clostridia</i>	<i>Roseburia</i>	<i>Eubacterium Rectale</i>
Animal protein	↑	↑↓		↑↓	↑	↑	↑	↓	↑↓
Whey protein extract	↑	↑	↑	↓			↓		
Pea protein extract	↑	↑	↑						

Arrow thickness corresponds to relative number of studies supporting the relationship





Grasas

Grasas trans y saturadas: ↑ LDL



Riesgo enfermedad cardiovascular

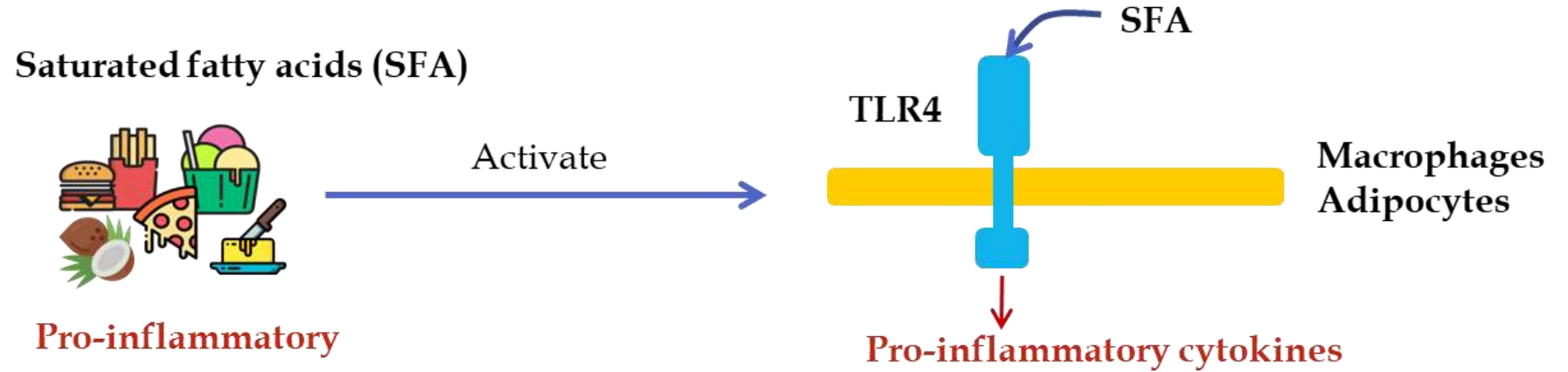
Grasas insaturadas (PUFA): ↓ LDL



Omega 3,6,9



Grasas

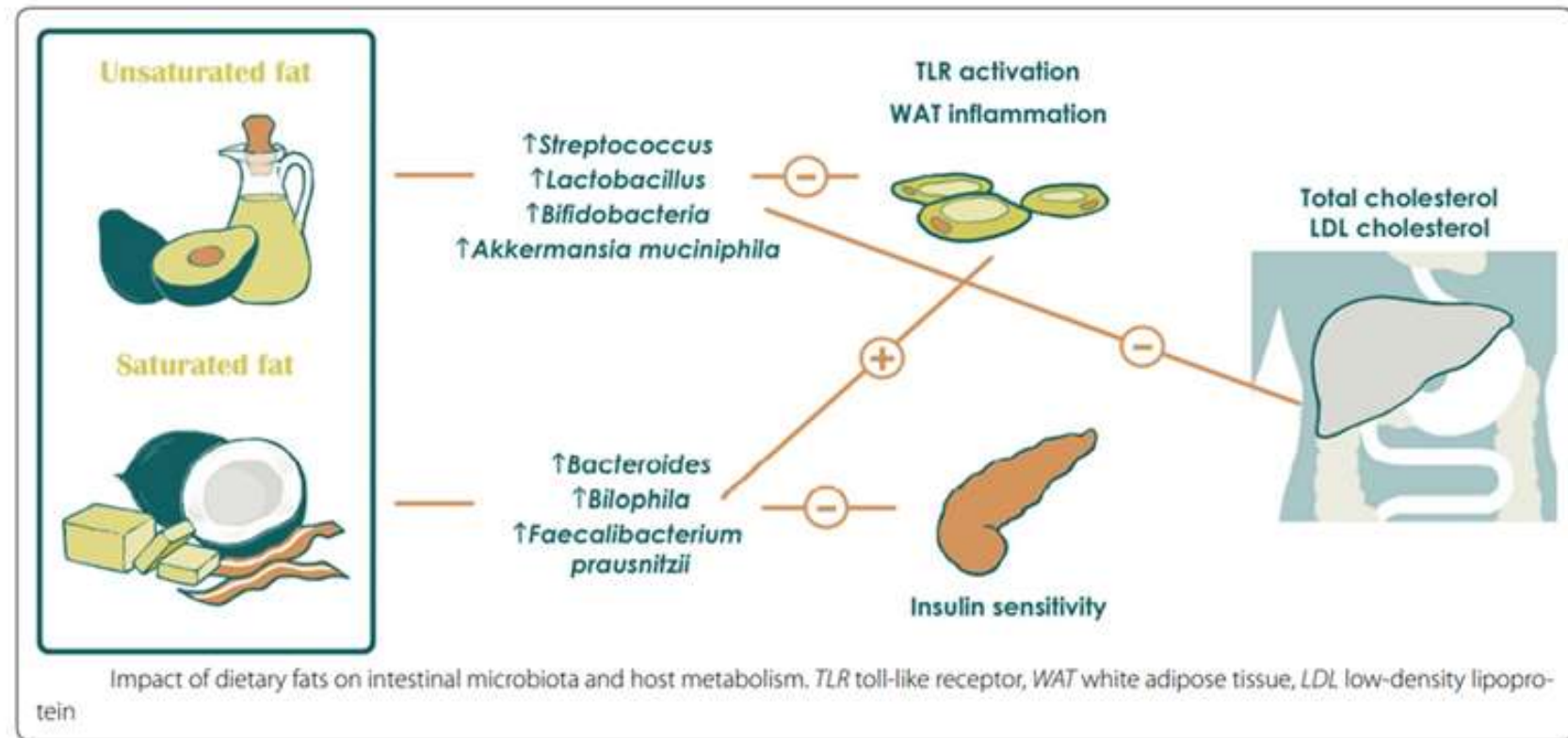


Efecto de las grasas en la microbiota intestinal

	Lactic acid bacteria ^a	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Clostridiales</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Bilophila</i>	<i>Faecalibacte- rium prausnitzii</i>	<i>Akkermansia muciniphila</i>
High fat	↓		↑	↑			
Low fat		↑					
High saturated fat				↑	↑	↑	
High unsaturated fat	↑	↑					↑

^a Lactic acid bacteria include *Lactobacillus* and *Streptococcus*

Grasas



Hidratos de carbono

Digeribles: azúcares

- glucosa
- fructosa
- lactosa



-Edulcorantes

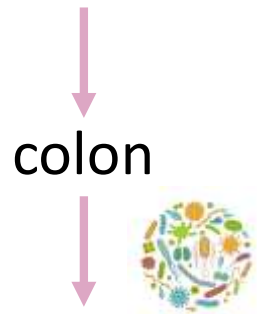
- sacarina
- sucralosa
- aspartamo

Efecto de los hidratos de carbono digeribles en la microbiota intestinal

	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Clostridia</i>	<i>Lactobacilli</i>
Glucose	↑	↓		
Fructose	↑	↓		
Sucrose	↑	↓		
Lactose	↑	↓	↓	↑
Artificial sweeteners	↓	↑	↓	↓

Hidratos de carbono

No digeribles: almidón y fibra



Ácidos grasos de cadena corta



Prebiótico: componentes dietéticos no digeribles que benefician la salud del huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de ciertos microorganismos.

Soja, las inulinas, el trigo, la cebada, avena cruda y oligosacáridos no digeribles

Probióticos

-Yogur o Kefir

-Benefician el estado general de salud



↑ *Bifidobacterias* y los *Lactobacilos*
↓ *Helicobacter pylori* y *E. coli*



	Bacterial abundance	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Lactobacilli</i>	<i>Streptococcus</i>	Total aerobes/ anaerobes	Total coliforms	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Escherichia coli</i>
Probiotics	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓

Polifenoles

Catequinas, flavonoles, flavonas, antocianinas, proantocianidinas o ácidos fenólicos

Frutas, las semillas, las verduras, el té, los productos del cacao y el vino



Efecto antibacteriano

	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Lactobacilli</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Clostridia</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Polyphenols	↑	↑	↓	↓	↓	↓



1. Diversidad del microbioma humano

1.3. Factores que alteran nuestra microbiota B) Dieta y deporte (parte II)

Ana Agustí Feliu



Introducción

Dieta Mediterránea

Dieta Western

Dieta vegetariana o vegana

Dieta sin gluten



Dieta Western

-Alta en grasas, azúcares y procesados.

Impacto en microbiota:

↓ Bacterias totales

↓ *Bifidobacterium* y *Eubacterium* beneficiosas

↑ Nitrosaminas





Dieta sin gluten

-Individuos sanos. 30 días sin gluten.

Impacto sobre la microbiota:

↓ *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*

↑ *E. coli* y *Enterobacteriaceae* totales



Si no eres celíaco o intolerante no es saludable eliminar el gluten



Dieta vegetariana y vegana

Se necesitan más estudios.

Rica en alimentos fermentados
De origen vegetal.

Impacto en microbiota:

↓ *Bifidobacterium* y *Bacteroides*



Dieta mediterránea

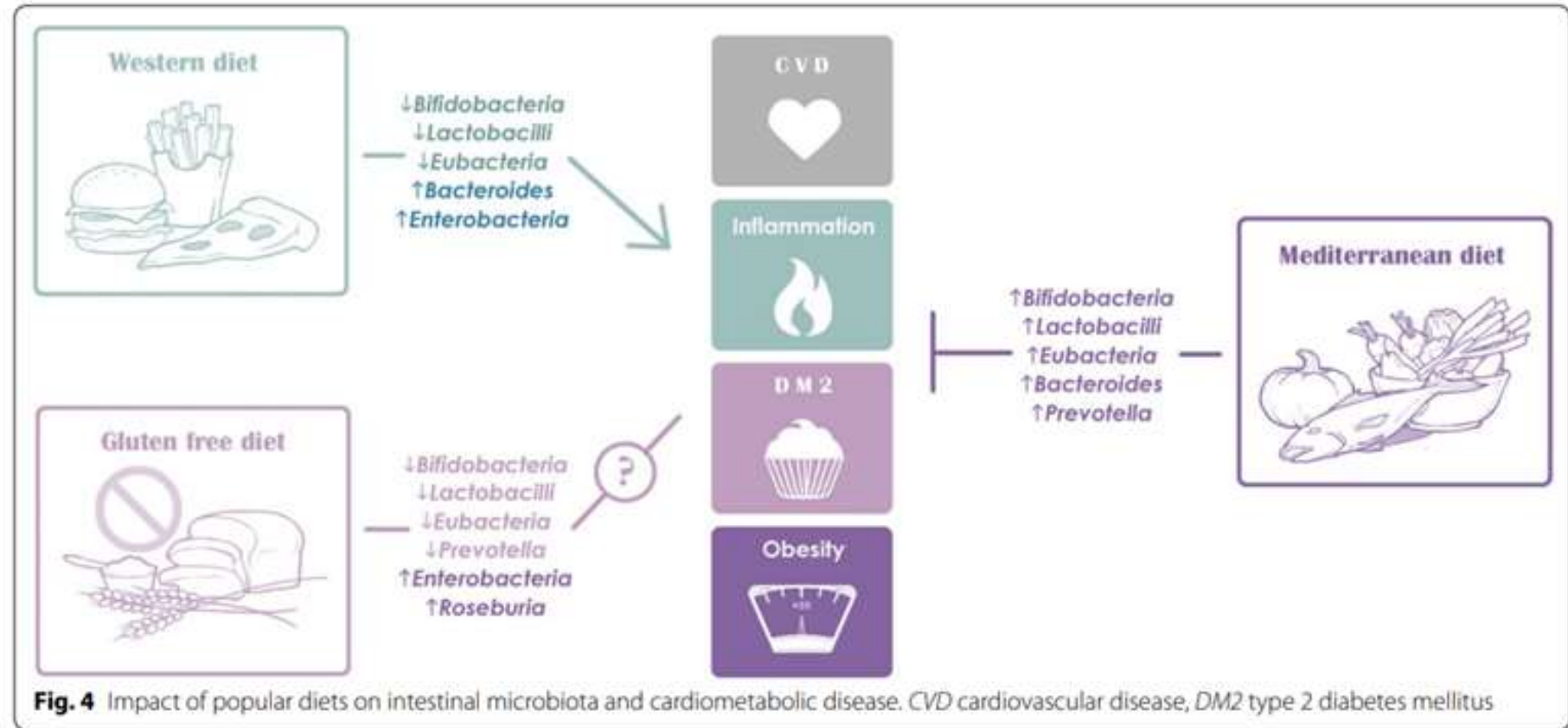
-La más saludable.



- Polifenoles, ácidos grasos insaturados, fibra y otros carbohidratos de bajo índice glucémico.
- Proteínas vegetales (aceite de oliva, frutas, verduras, cereales, legumbres y frutos secos) y animales (pescado, aves de corral).
- Menor consumo de productos lácteos, carne roja, carne procesada y dulces.

Impacto microbiota: ↑ *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Prevotella*
↓ *Clostridium*

Resumen dietas



Deporte

-Pocos estudios

-Ejercicio cardiorrespiratorio:

- Aumenta diversidad microbiota
- Bacterias sintetizan AGCC. ¿Cómo?

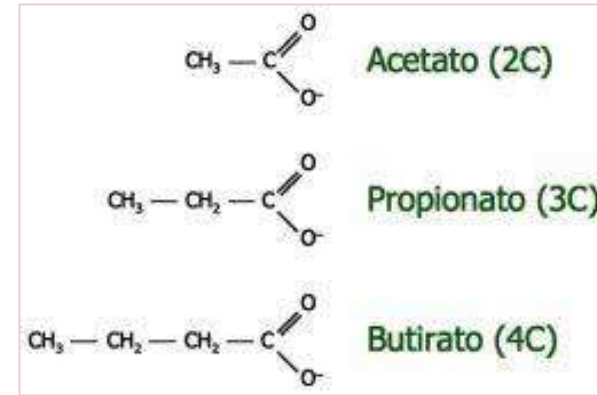


Roseburia spp
Lachnospira spp.
Lachnospiraceae
Clostridiales
Faecalibacterium.



Deporte

Los AGCC → Músculo esquelético



Estudio 6 semanas ejercicio aeróbico ↑ AGCC

Aumento depende del IMC:

Delgados: $\text{ICM} < 25.0 \text{ kg/m}^2$	→	Aumento AGCC
Obesos: $\text{ICM} > 30.0 \text{ kg/m}^2$	→	No aumento AGCC



Deporte

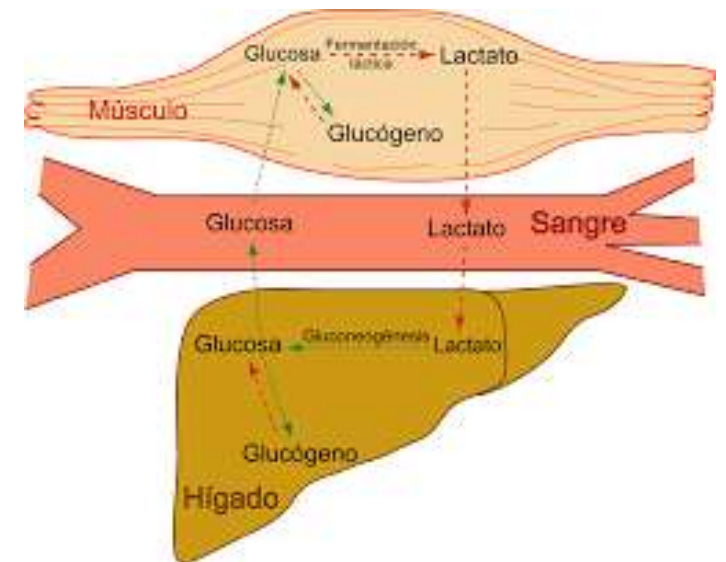
-Estudio en ciclistas

A mayor tiempo ➡ mayor *Prevotella*.

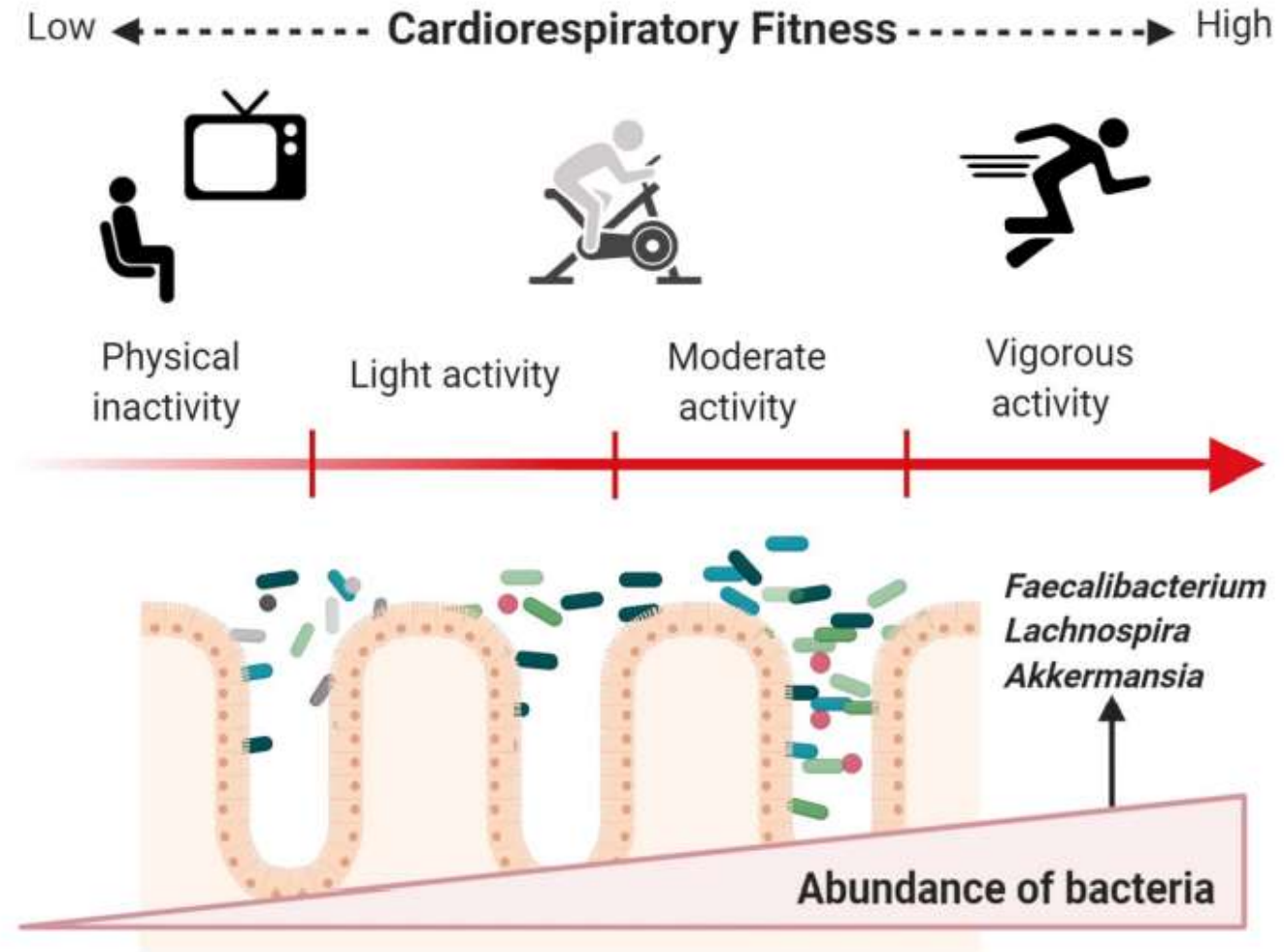
-Estudio maratón Boston:

Corredores ↑ *Veillonella*

Fermenta el lactato sistémico



Deporte





1. Diversidad del microbioma humano

1.3. Factores que alteran nuestra microbiota

D) Cómo nacemos y etapa del desarrollo vital

Ana Agustí Feliu



Introducción

Microbiota condicionada



Tipo de parto

Bacterias no patógenas

- cordón
- liquido amniótico
- placenta



La microbiota en las edades más tempranas es crucial para el desarrollo de sistema inmune y metabólico.



Transmisión

¿Existe transmisión de microbiota de la madre al feto?

Microbiota en meconio
(Firmicutes)



Distinta en primeras heces
(Proteobacterias)



Microbiota vaginal alcanza el útero por una ruta ascendente

Tipo parto

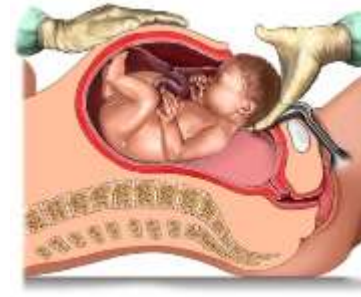
Vaginal

- Microbiota vaginal y fecal madre
 - Bifidocabteium* spp.
 - Lactobacillus* spp.
 - Enterobacteriaceae*
- Similitud RNAr del gen 16 S
- 2 años



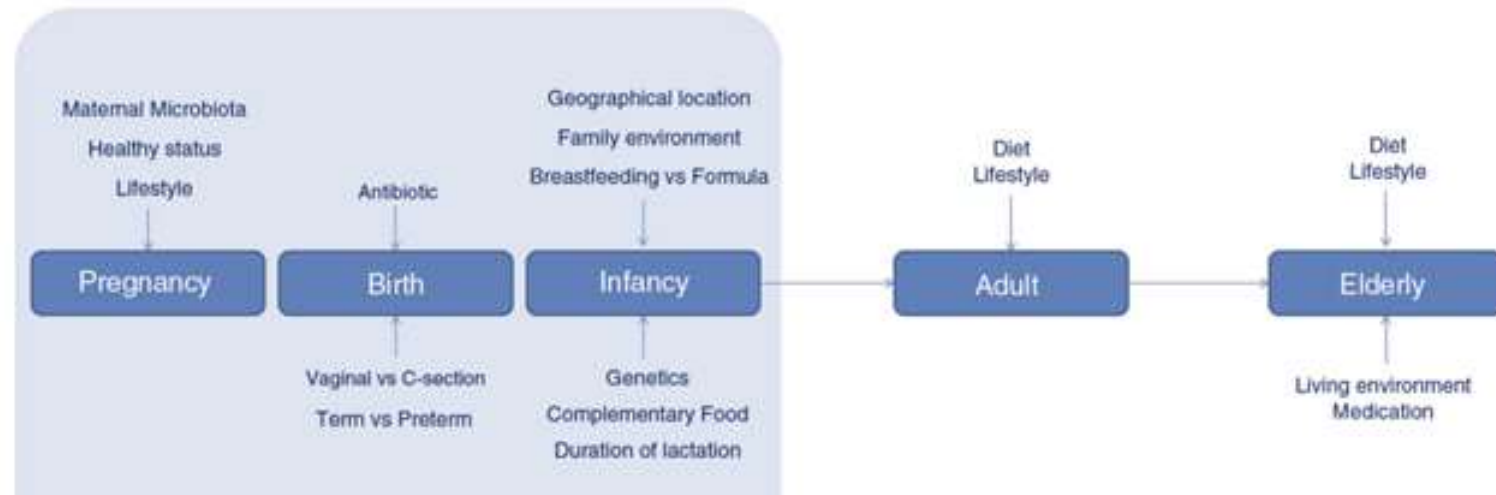
Cesárea

- Microbiota piel y hospital
- Microbiota alterada
- Disminuye diversidad
- Retraso Bacteroidetes

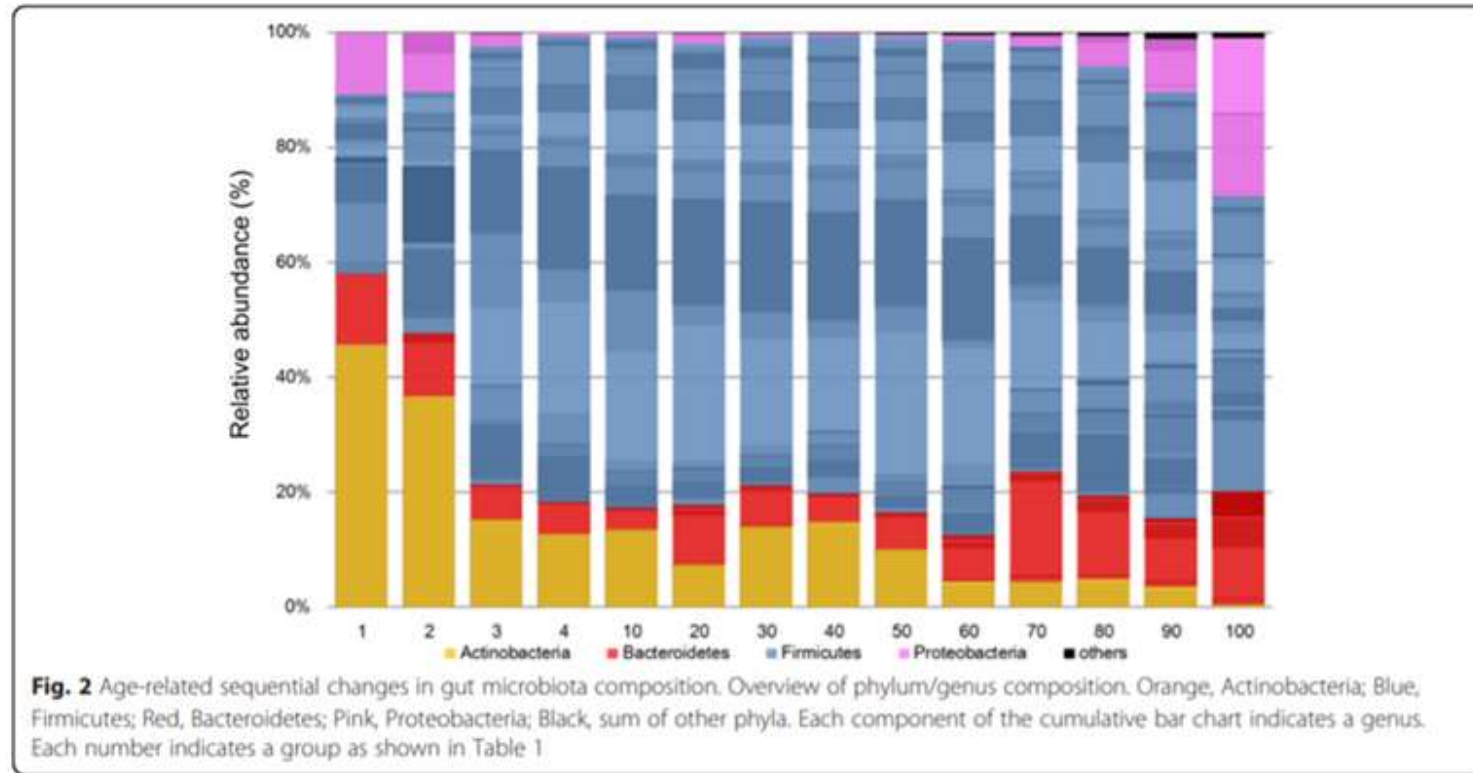




Etapa desarrollo vital



Etapa desarrollo vital



Niños amamantados: Actinobacterias

Tras el destete: Firmicutes la más abundante

Tercera edad (≥ 70): Bacteroidetes y Proteobacterias



Gracias