

David Manrique Vergara

Ashfield Iberia

@manriquedvd



MICROBIOTA Y NUTRICIÓN: SOMOS MÁS QUE HUMANOS



MICROBIOTA

Comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado

MICROBIOMA

Término utilizado para hacer referencia al conjunto de los genes de todos los organismos componentes de la microbiota. Conceptualmente, en ocasiones se puede utilizar en lugar de microbiota si se hace referencia al conjunto

En nuestro cuerpo habitan unos **cien billones** de bacterias que conforman un auténtico ecosistema que ejerce importantes funciones defensivas, metabólicas y tróficas y que se considera ya un **órgano** en sí mismo

Las bacterias pueblan la superficie de la piel y de las mucosas de las cavidades en contacto con el exterior (aparato digestivo y genitourinario)

La simbiosis con nuestras bacterias del tubo digestivo se basa en que nosotros les ofrecemos hábitat y alimentación, mientras que ellas contribuyen a diversas funciones de nuestra fisiología.

Dime lo que comes y te diré que bacterias tienes. Dr. Francisco Guarner. Web El Probiótico

Microbiota característica del aparato digestivo

- El grueso de la microbiota se encuentra en el **colon**, con 10^{10} microorganismos/gramo de fluido digestivo (Antoine JM. Probiotics: beneficial factors of the defence system. Proc Nutr Soc. 2010 Aug;69(3):429-33)
- Está dominada por bacterias, pero también hay arqueas, hongos (levaduras) y protozoos
- Para dar una idea de su abundancia: Aproximadamente el **50%** del volumen de nuestras heces son bacterias que viven en el colon y que son arrastradas con los desechos de la digestión
- Además de una enorme densidad bacteriana, existe una gran diversidad; se calcula que hay **más de 500 especies** ocupando ese hábitat

(<http://www.sepye.es/es/sabermas>)

METAGENOMA HUMANO

Conjunto de genes distintos de los del anfitrión humano que influye continuamente en la vida humana

El estudio europeo **MetaHIT** ha definido un catalogo de los genes microbianos que componen el metagenoma humano. Se han identificado en muestras fecales > **3 millones de genes microbianos**

Se han identificado > **20.000 funciones biológicas** asociadas a esos genes, unas 6.000 comunes a todos los individuos



Metagenomics
of the Human Intestinal Tract
European research project

INTRODUCTION

Since 2008, researchers with the European consortium MetaHIT have been analyzing the collected genomes of the microorganisms present in our intestine: the microbiota.

Budget

22 million euros

The 4 year program was financed in large part by the European Union under the FP7 (7th Framework Programme).

Laboratories

**8 countries
14 research & industrial**

Institutions are involved in the consortium, with more than 50 researchers and cooperation between Europe and China.

The microbiota



The microbiota is an ecosystem composed of billions of bacteria that make up a veritable "organ." Within 24 hours of birth, these bacteria colonize our digestive tract to form our intestinal microbiota (2kg for adults). MetaHIT focuses on the digestive tract since it is where the largest and most diversified bacterial community lives in our body.

RESEARCH

Little understood until now, the intestinal microbiota interests researchers as an avenue of inquiry to explain the evolution of chronic diseases.

Observations

chronic diseases
infectious diseases

Observations made in the past 50 years cannot be solely explained by variations of our genome.

Research themes



Nutrition. Better Knowledge of the intestinal microbiota of individuals will enable the nutritional needs to adapt to everyone's specific nutrient needs.

Medicine. With the study of the microbiota and the established catalogue of genes, we can have an unprecedented overview of the microbiota in healthy individuals and in patients. With the discovery of enterotypes we can imagine the upcoming development of new diagnostic or even prognostic tools for human health.

DEFINITION



*Enterotypes

There are three in the world's population, each characterized by a predominant bacterial population.

FINDINGS

The MetaHIT consortium published two major findings in the scientific journal Nature: an established catalog of bacterial genes in the intestine; and the discovery of enterotypes.

Genome sequencing

3,3 million genes

The gut bacterial gene catalog, which can be compared to a molecular scanner, was established by metagenomic high throughput sequencing and allows the observation of the human gut microbiome.

Discovery of the 3 enterotypes*



Chronic diseases



Disturbances in the microbiota can be early warning signs for certain diseases like Crohn's disease or diabetes.

Nutritional impact

If it is possible to reveal early warning signs of obesity, one can imagine nutritional intervention and diet advice being used to reestablish a healthy microbiota. The possibility of intervening directly in the flora, in the case of disturbance to the intestinal ecosystem, could also be envisioned.

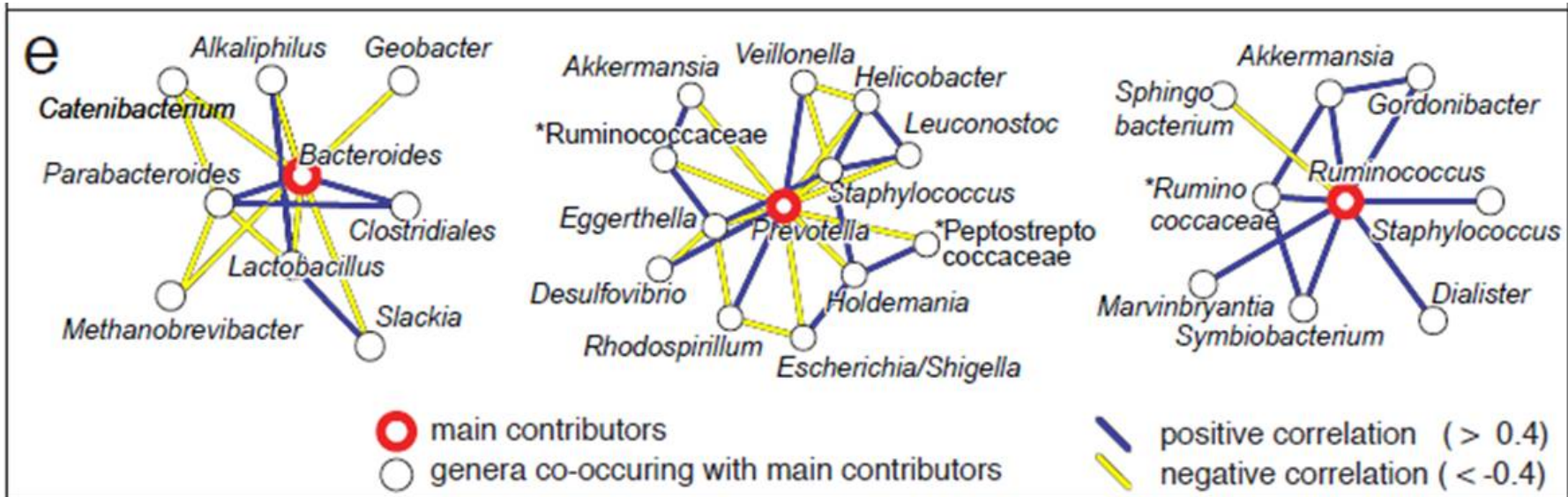
Personalized medicine

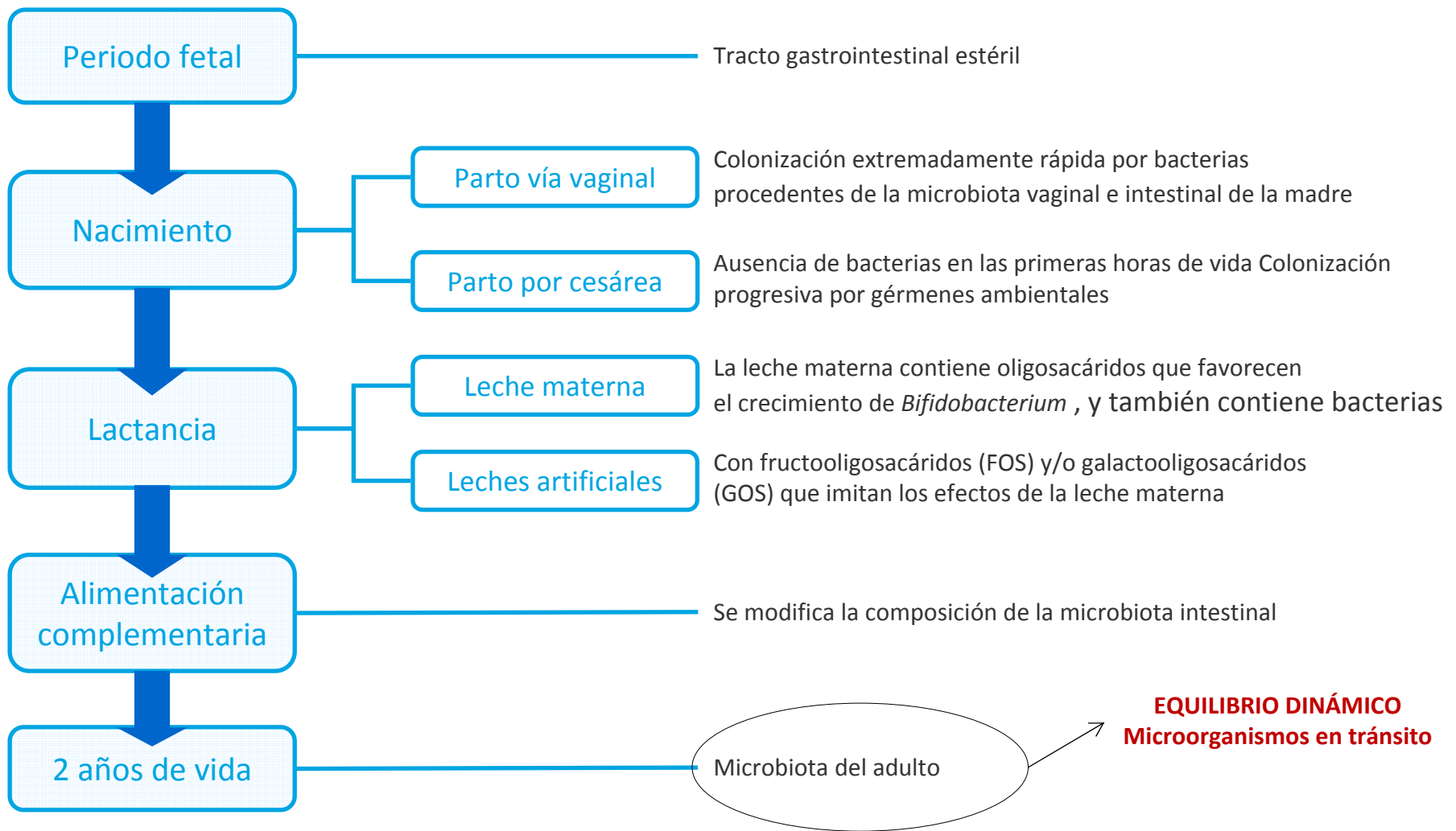


Classification by enterotype will help in the development of diagnostic tools able to reveal cases where a planned treatment would not be effective, and to adapt it accordingly.

PERSPECTIVES

MetaHIT opens avenues for further efforts in the field of human microbiome research: early detection of chronic diseases, personalized medicine, and more healthful food.





Factores que pueden alterar la microbiota intestinal (disbiosis)

- Hábitos alimentarios
- Tóxicos (tabaco, alcohol, contaminación...)
- Estrés
- Medicamentos / Quimioterapia/ Radioterapia
- Edad (disminución de bifidobacterias en personas mayores)
- Gastroenteritis infecciosas agudas
- Enfermedades inflamatorias intestinales
- Estreñimiento funcional

Enfermedades asociadas a disbiosis intestinal, entre otras:

- Enfermedades alérgicas
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Obesidad
- Síndrome metabólico
- Síndrome del intestino irritable

ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA EN EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE. Dra. Ma Eugenia Icaza
<http://prezi.com/siyeinudbrsu/sii-y-microbiota/>

El síndrome del intestino irritable (SII) y el estreñimiento idiopático crónico son trastornos funcionales del intestino. La evidencia sugiere que la alteración de la microbiota gastrointestinal puede estar implicada en ambos casos

The American Journal of Gastroenterology 109, 1547-1561 (October 2014)

La ***falta de diversidad bacteriana*** en el intestino se asocia a riesgo de enfermedades metabólicas

Aquellos individuos con una ***baja diversidad***, es decir, poca variedad de genes bacterianos, presentaban un claro **fenotipo inflamatorio**: elevación de la proteína C reactiva, etc.

Le Chatelier et al. *Nature*. 2013

En los individuos con diabetes tipo 2 se observa un cierto grado de disbiosis en la microbiota intestinal

Qin J, Li Y, Cai Z et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012; 490(7418): 55-60. doi: 10.1038/nature11450

Diferente composición de la microbiota en individuos obesos, pero:

¿Es la microbiota la que juega una función causativa de la obesidad?

¿O es la microbiota intestinal la que está modulada en respuesta a dietas obesogénicas u otros factores relacionados?

Rodriguez JM, Sobrino OJ, Marcos A, Collado MC, Pérez G, Martinez MC et al. *Nutr Hosp*. 2013;28 S1:S3-S12

La microbiota intestinal realiza o complementa una serie de funciones metabólicas necesarias para el organismo:

1.Funciones de nutrición y metabolismo, como resultado de la actividad bioquímica de la microbiota

2.Funciones de protección, previniendo la invasión de agentes infecciosos o el sobrecrecimiento de especies residentes con potencial patógeno

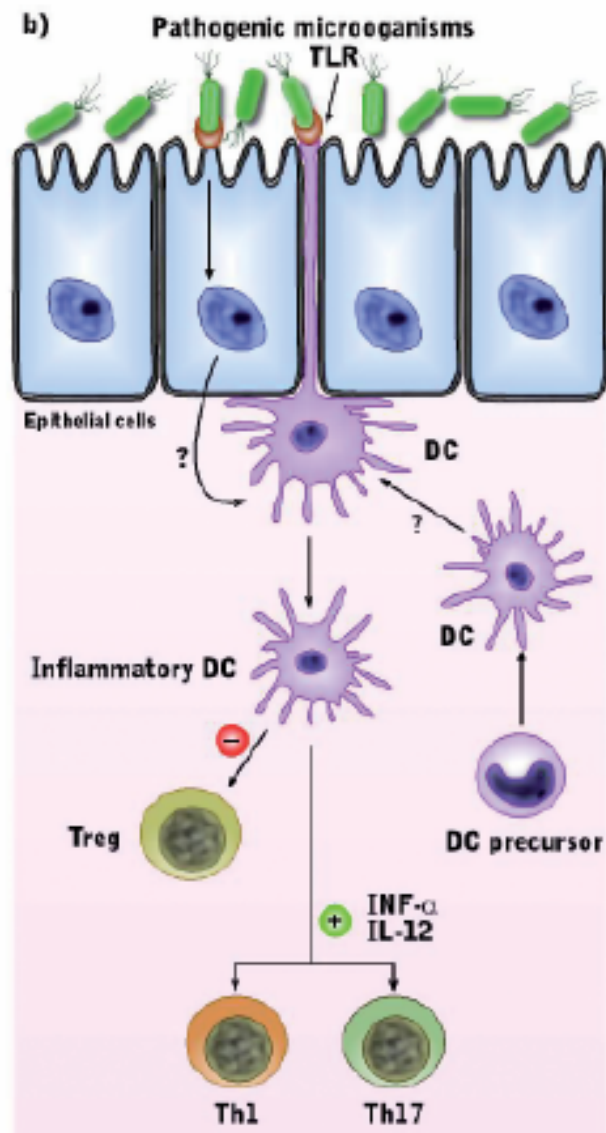
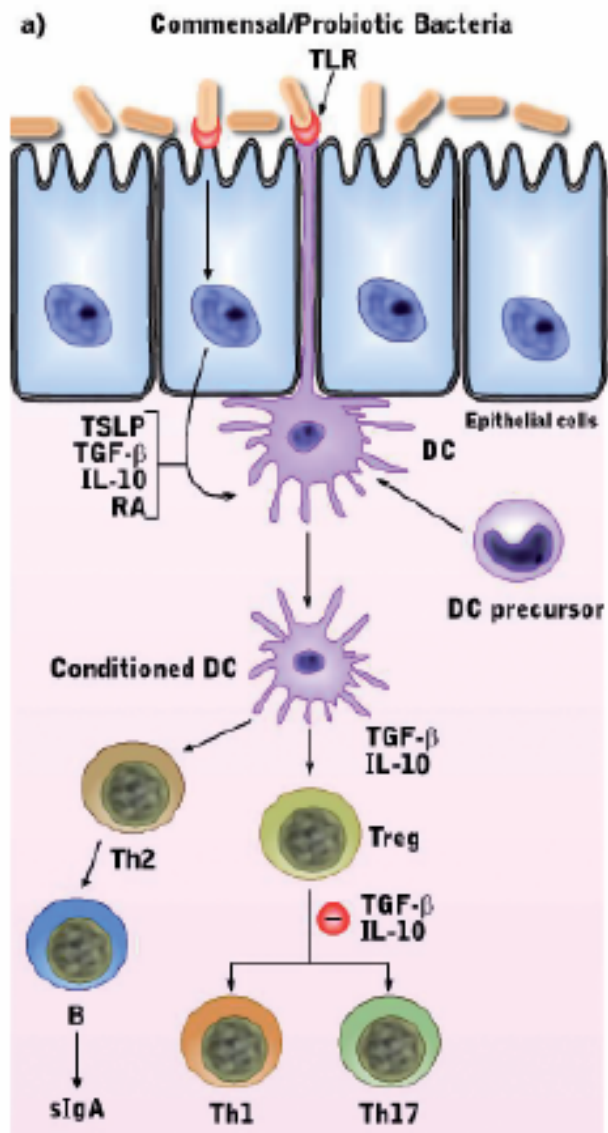
3.Funciones tróficas sobre la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal

4.Funciones inmunomoduladoras sobre el desarrollo y modulación del sistema inmune

INTERACCIÓN CON EL SISTEMA INMUNE

Capacidad de las bacterias probióticas de interactuar con receptores generando la síntesis de **citoquinas** reguladoras con capacidad de favorecer tolerancia inmunológica e inducir una respuesta inmune frente a patógenos intestinales no comensales de la microbiota intestinal

<i>Receptores TLR y su ligandos específicos</i>	
<i>Receptores</i>	<i>Ligando</i>
TLR1	Lipopeptidos
TLR2	Acido lipoteicoico
TLR3	ARN de doble cadena
TLR4	Lipopolisacarido
TLR5	Flagelina
TLR6	Acido lipoteicoico
TLR7	ARN viral
TLR8	ARN viral
TLR9	Regiones del ADN



Probióticos y Salud: Evidencia Científica

Resumen de ponencias

Sumario

Microbiota Intestinal y
Probióticos

Abelardo Margolles Barros
Juan Miguel Rodríguez Gómez
Francisco Guarner Aguilar

Papel de los Probióticos
en Inmunonutrición

Ángel Gil Hernández
Esther Nova Rebato
Ascensión Marcos Sánchez
Amelia Martí del Moral

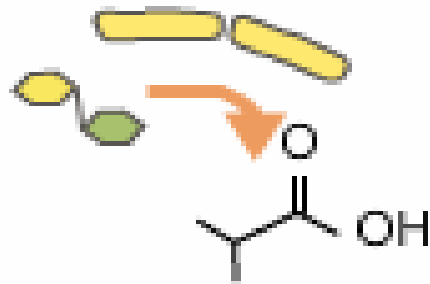
Probióticos y
Funciones Digestivas

Luis Alberto Menchén Viso
Fernando Aspíroz Vidaur
Miguel Mingués Pérez

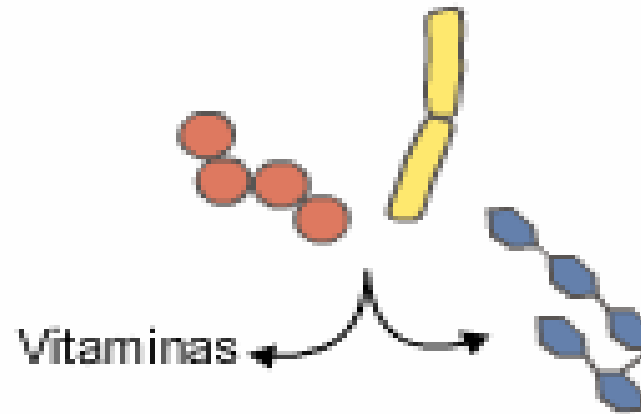
Función nutritiva y metabólica

- Fermentación de componentes de la dieta que no han sido digeridos y formación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC)
- Síntesis de vitaminas: K, B12, ácido fólico, biotina y ác. pantoténico
- Síntesis de aminoácidos a partir del amoníaco o de la urea (Arg, Tre)
- Absorción de minerales: Ca, Fe, Mg

- BIOCONVERSIÓN (Por ejemplo producción de AGCC a partir de fibra vegetal)
- PRODUCCIÓN DE FACTORES DE CRECIMIENTO (Por ejemplo vitaminas)



2. Bioconversiones



3. Producción de factores de crecimiento

Los hidratos de carbono complejos (oligo- y polisacáridos) aportados por la dieta constituyen un grupo de sustratos fermentables por la microbiota

Los principales productos de fermentación son ácidos grasos de cadena corta, principalmente **propiónico, butírico y acético**

El **ácido butírico** es, en su mayor parte, metabolizado por el **epitelio intestinal**, aportándole entre un 60 y 70% de toda la energía necesaria

Y. Sanz, M.C. Collado, M. Haros, J. Dalmau . Funciones metabólicas y nutritivas de la microbiota intestinal y su modulación a través de la dieta: probióticos y prebióticos. ACTA PEDIATRICA ESPAÑOLA, Vol. 62, N.11, 2004

- **Absorción de minerales**

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) favorecen la absorción de minerales (**calcio, magnesio y hierro**)

Los efectos se producen como consecuencia de la **reducción del pH** luminal, que aumenta su solubilidad y favorece su absorción por difusión pasiva

Y. Sanz, M.C. Collado, M. Haros, J. Dalmau . Funciones metabólicas de la microbiota intestinal y su modulación a través de la dieta: probióticos y prebióticos. ACTA PEDIATRICA ESPAÑOLA, Vol. 62, N.11, 2004

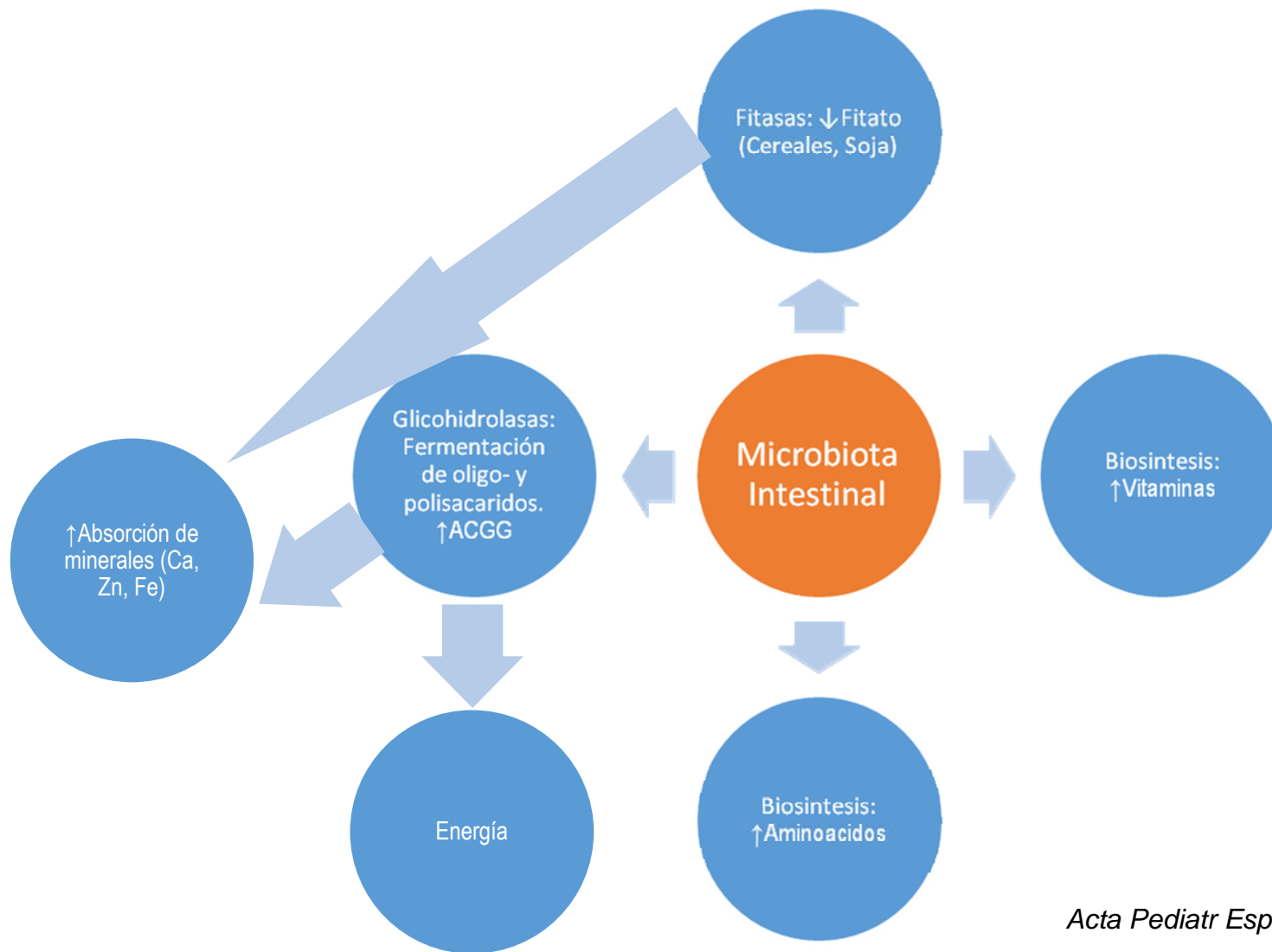
- Los probióticos pueden incrementar el contenido mineral óseo y la densidad mineral ósea
- Varios estudios en animales y un estudio en humanos mostraron un efecto positivo de los probióticos en la densidad mineral ósea
- La mayoría de los estudios están realizados con *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*
- Mecanismo de acción: Aumento de biodisponibilidad de minerales

Kolsoom Parvaneh, Rosita Jamaluddin, Golgis Karimi, and Reza Erfani, "Effect of Probiotics Supplementation on Bone Mineral Content and Bone Mass Density," *The Scientific World Journal*, vol. 2014, Article ID 595962, 6 pages, 2014. doi:10.1155/2014/595962

- **Producción de vitaminas**

Las vitaminas B6, B12, tiamina, ácido fólico y ácido nicotínico son sintetizadas, en cantidades importantes, por diversas especies del género ***Bifidobacterium***

Y. Sanz, M.C. Collado, M. Haros, J. Dalmau . Funciones metabólicas nutritivas de la microbiota intestinal y su modulación a través de la dieta: probióticos y prebióticos. ACTA PEDIATRICA ESPAÑOLA, Vol. 62, N.11, 2004



Acta Pediatr Esp 2004; 62: 520-526)

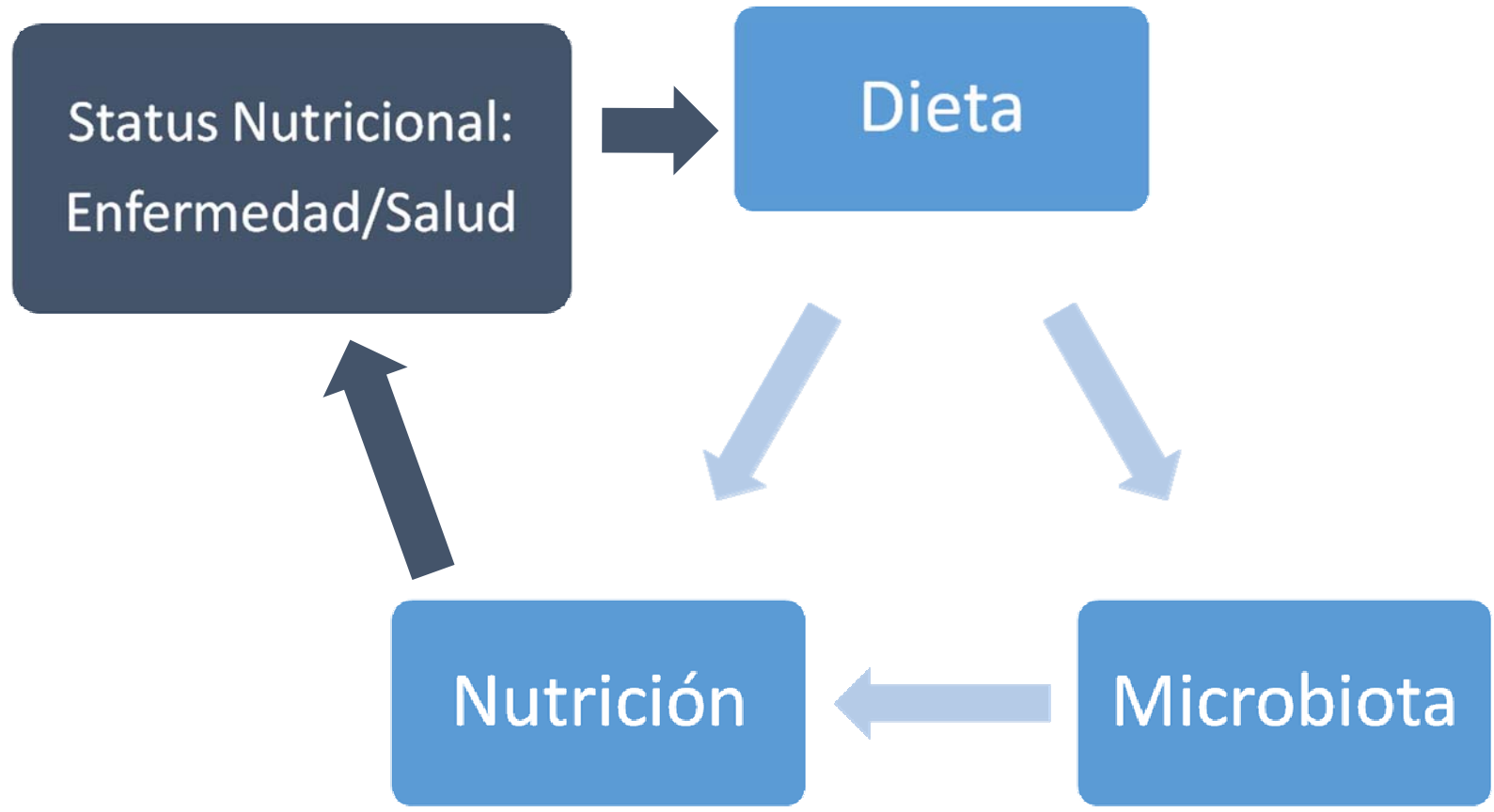
Es posible vivir sin microbiota, pero hay que pagar un precio muy alto.....

En estudios con animales con intestinos estériles (*Germ free*)

- ***Necesitan más cantidad de nutrientes para mantenerse sanos, ya que la presencia de bacterias es importante para el adecuado aprovechamiento de nutrientes***
- Presentan ganglios linfáticos atróficos, escasez de linfocitos y niveles muy bajos de inmunoglobulinas plasmáticas

Impacto de la dieta sobre la microbiota intestinal

- Dietas que con **alta proporción de alimentos vegetales** se asociaba a ecosistema microbiano intestinal en el que predomina el género ***Prevotella***, mientras que la dieta con **predominio de cárnicos y grasa animal** se asociaba a ecosistema con predominio de ***Bacteroides***. Gary Wu et al. (*Science* 2011)
- La dieta rica en productos animales con ausencia de fibras vegetales se traduce en **cambios inmediatos en la microbiota**. David et al. (*Nature* 2014)
- Asociación entre predominio de ***Bacteroides*** y riesgo de síndrome metabólico (adiposidad corporal y resistencia a la insulina). Estudio de MetaHIT (Le Chatellier, *Nature* 2013)



Lo que comemos condiciona la composición de la microbiota intestinal y se producen efectos indirectos en la salud, que están mediados por la actividad de la microbiota.

¿Cómo podemos modular la microbiota intestinal?

Antibióticos:
Rifaximina,
.....

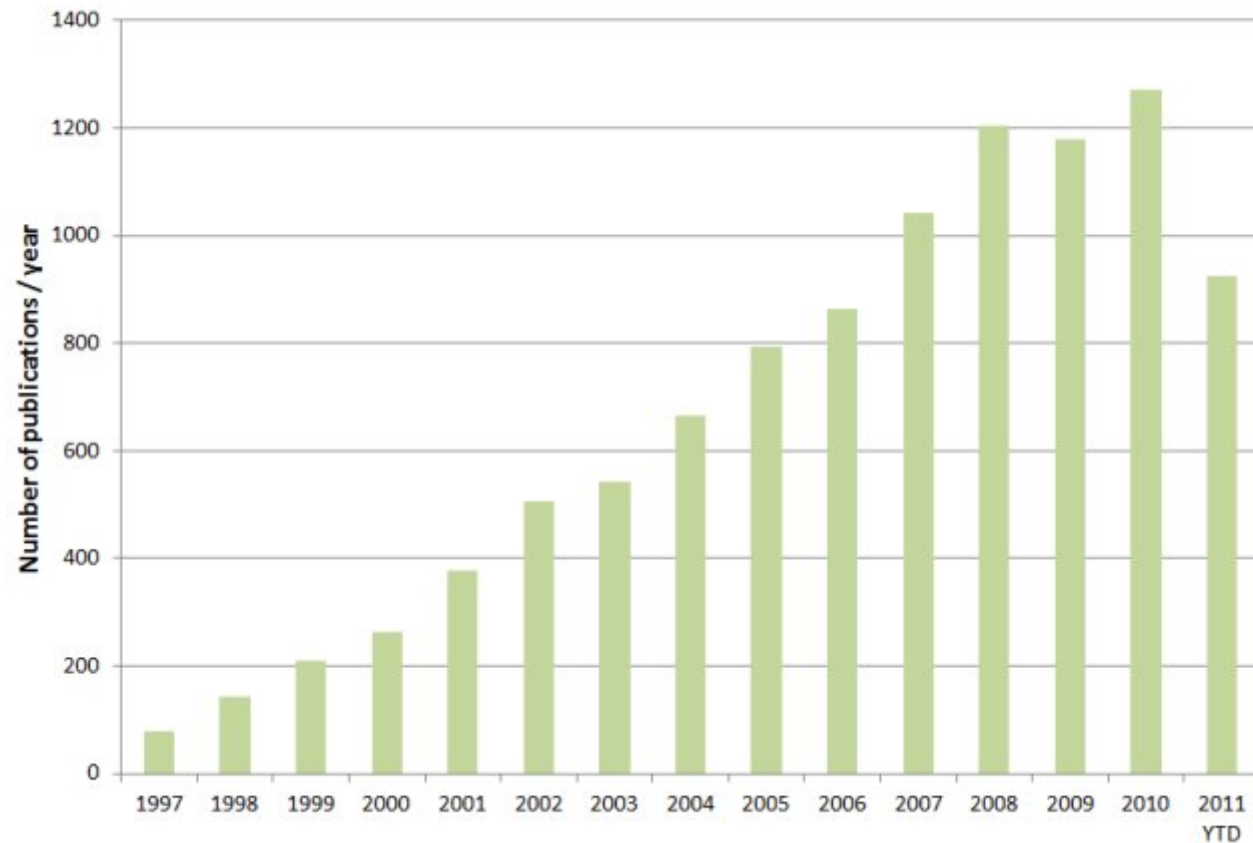
Prebióticos:
FOS, GOS,
Inulina,.....

Probióticos:
Bifidobacteri
as,
Lactobacilos,
.....

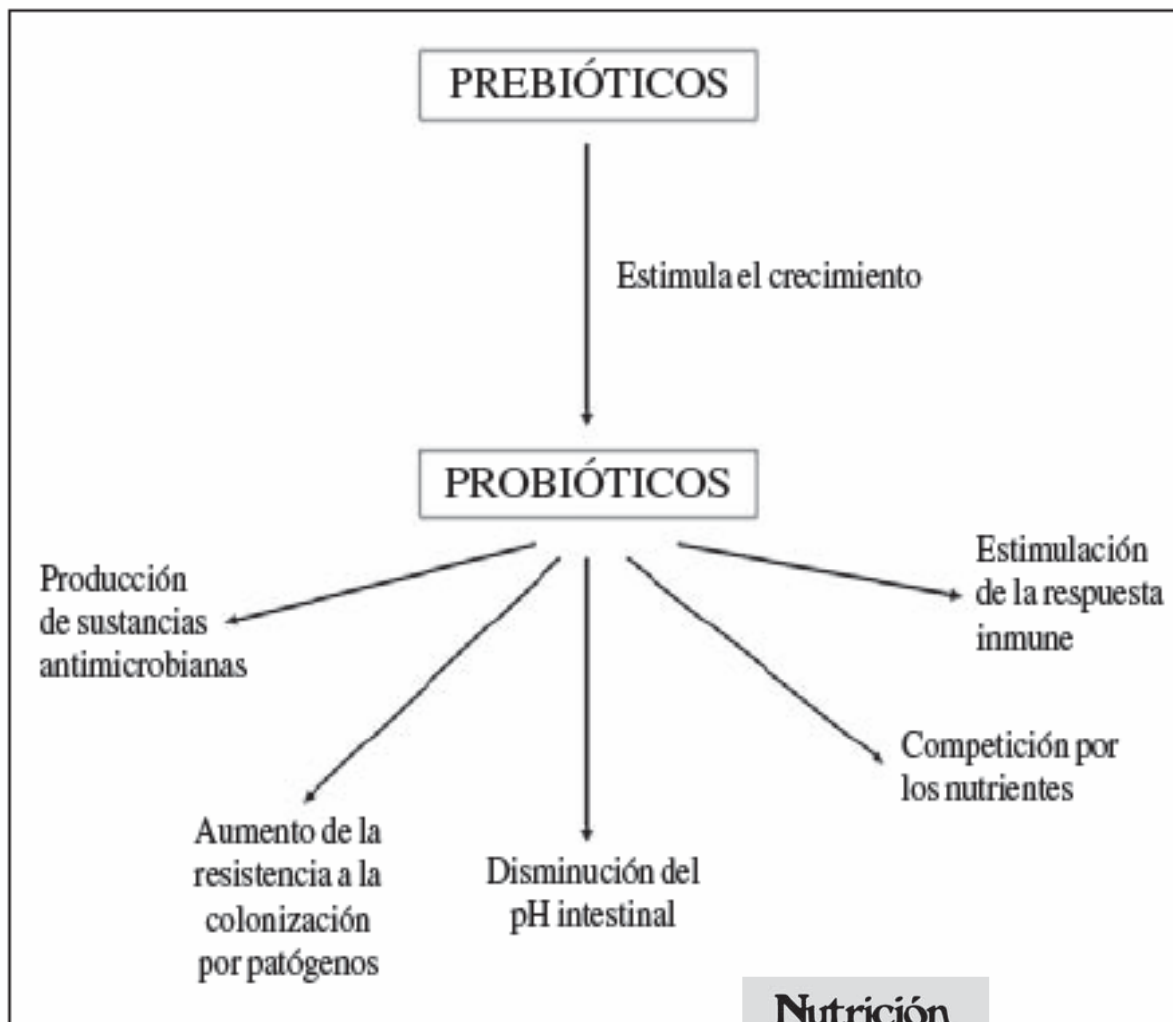
Simbióticos:
Bifidobacteri
as + FOS,
Lactobacilos
+ Inulina,

**Trasplante
microbiano
fecal**
(Colocación
de las heces
de un
donante
sano en los
intestinos
del
destinatario)

The explosion in probiotic research



analysis of publications posted to the NIH PubMed database



Probióticos: más allá de la salud intestinal

David Manrique Vergara¹, Irene Carreras Ferrer¹, Enrique Ortega Annló², María Eugenia González Sánchez^{1,3}

¹Ashfield Iberia. ²CS Lakuabizkarra. Vitoria. ³Dietistas-Nutricionistas del Sur. Sevilla. España.

Post – Bioticos: “*Péptidos bioactivos*”

Secuencias de aminoácidos que se encuentran encriptados en la estructura nativa de las proteínas alimentarias, en las que son inactivos, pero una vez liberados son capaces de modular determinadas funciones fisiológicas

Las leches fermentadas son un buen sustrato para generar en ellas péptidos funcionales si se utilizan los fermentos adecuados

Post – Bioticos: “*Péptidos bioactivos*”

Péptidos con actividad antihipertensiva derivados de la acción de los microorganismos durante la fermentación de la leche:

Val-Pro-Pro (VPP)

Ile-Pro-Pro (IPP)

Tyr-Pro (TP)

Lys-Val-Leu-Pro-Val-Pro-Gln (LVLPVPG)

Tyr-Gly-Leu-Phe (TGLPh)

Lactobacillus helveticus puede liberar IPP y VPP durante la fermentación de la leche

Probióticos: Areas de investigación y aplicación clínica

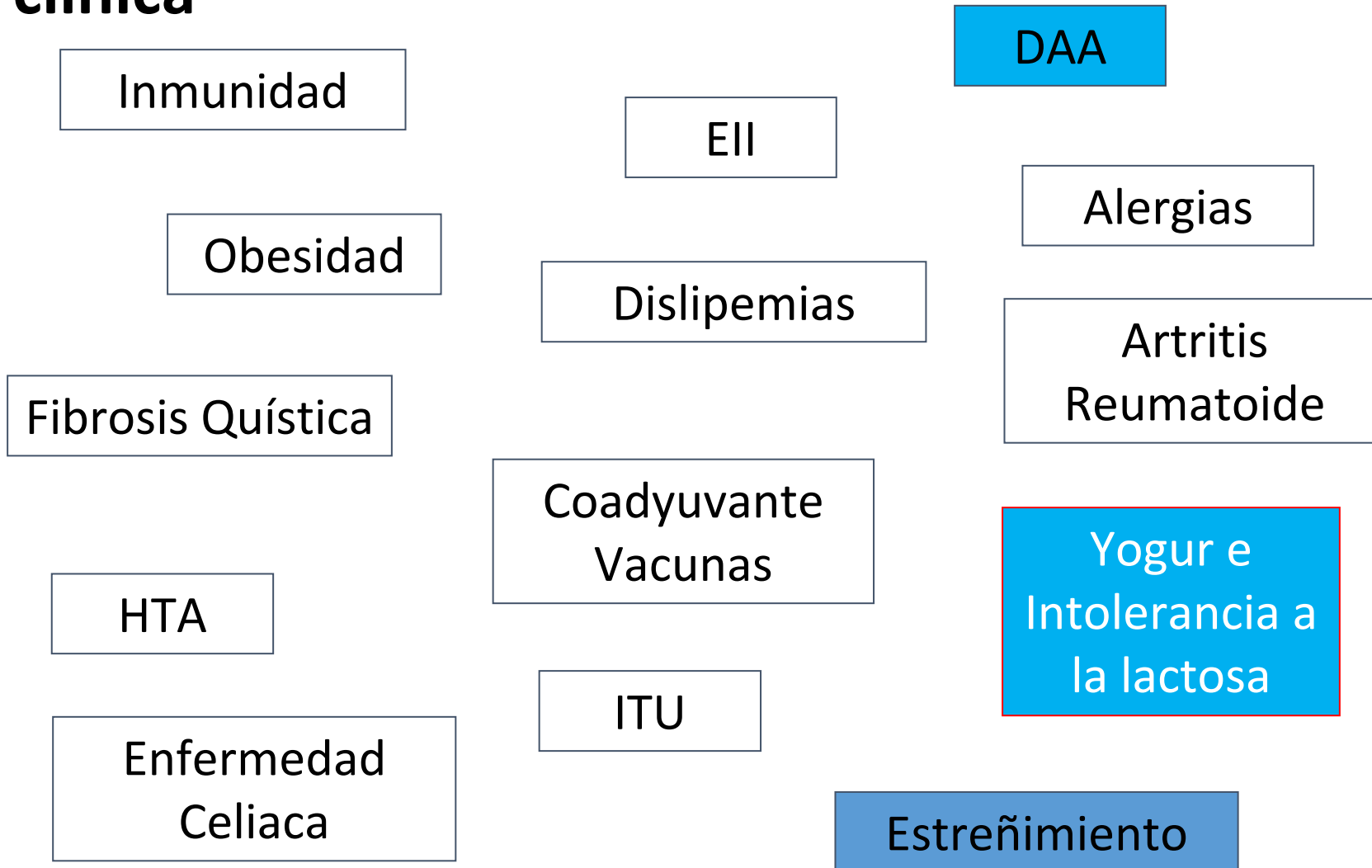


Tabla con las principales indicaciones, grado de eficacia y trascendencia clínica del uso de probióticos.

Indicación	Eficacia	Interés en la práctica clínica
Intolerancia / malabsorción lactosa	Demostrada	Permitir el consumo de lácticos (fuente principal de calci dietético)
Diarrea asociada a antibióticos	Demostrada en estudios controlados	Facilitar la adherencia a tratamiento antibiótico cuando esto sea determinante de la eficacia o en pacientes con alergias medicamentosas múltiples. Reducción de movilidad por <i>Clostridium difficile</i>
Gastroenteritis aguda	Demostrada en estudios controlados	Prevención y tratamiento precoz en grupos de riesgo (niños inmunocomprometidos, pacientes neoplásicos, ancianos)

Colitis ulcerosa

Datos iniciales (estudios controlados)

Alternativa a fármacos con peor perfil de seguridad

Fuente: CedimCat. Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya. 15/05/2009
<http://www.cedimcat.info/html/es/dir2471/doc26755.html#Bloc6>

Eficacia de Probióticos en SII y Estreñimiento Crónico

Probióticos: Tienen efecto beneficioso en SII, dolor abdominal, hinchazón, flatulencia

En Estreñimiento Crónico, los probióticos incrementan el número medio de defecaciones por semana, pero se dispone de pocos estudios

Efficacy of Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics in Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology* 109, 1547-1561 (October 2014)

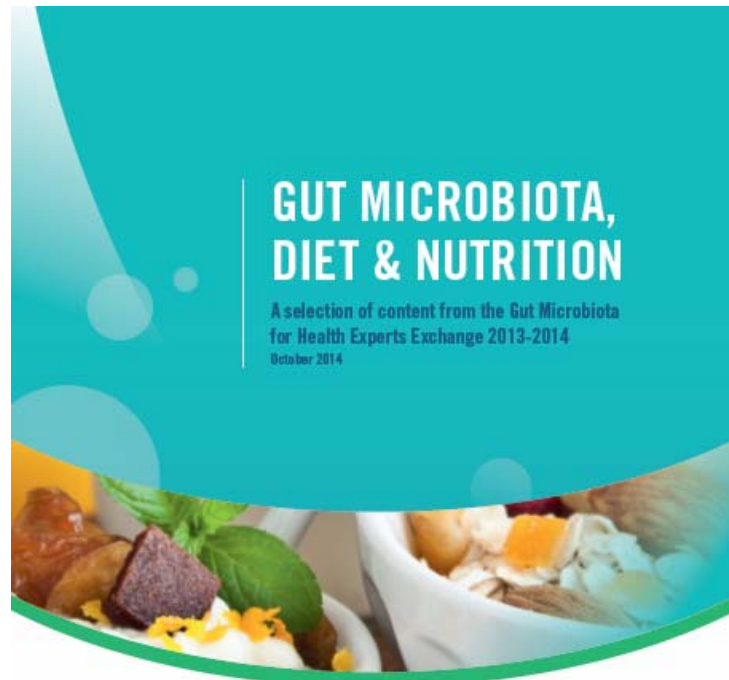
Ámbito de elevado interés en la actualidad:

“Microbiota intestinal relacionada con la obesidad”, y “posible papel de modificaciones de la microbiota en el tratamiento/prevención de la obesidad”

«Algunas investigaciones ponen de manifiesto que un perfil de microbiota intestinal caracterizado por un contenido elevado de *Bifidobacterium* puede proteger contra el desarrollo de obesidad»

Para ampliar conocimientos sobre Microbiota Intestinal y Nutrición:

www.gutmicrobiotaforhealth.com



gutmicrobiotaforhealth.com



GRACIAS

David Manrique

@manriquedvd

david.manrique@ashfieldhealthcare.com