



APLICACIONES FARMACOLÓGICAS DEL MICROBIOMA

Jorge Morais Pacheco. Póster nº 32

INTRODUCCIÓN

Microbiota → Complejo ecosistema de microorganismos que habitan en el tracto digestivo humano, constituida por bacterias, arqueas, eucariotas, hongos y virus.
Microbioma → Microbiota junto con sus genes y metabolitos producidos por ésta.

Factores que influyen en la colonización:

- **Madre:**
 - Tipo de parto:
 - Cesárea → *Staphylococcus*.
 - Parto natural → *Lactobacillus*.
 - Lactancia:
 - Leche materna → Bifidobacterias.
 - Preparados para lactantes.
- **Ambiente**
- **Otros factores:** Genética, edad, dieta, factores externos (uso de antibióticos, temperatura...)



Funciones en el organismo:

- Prevención de colonización por otros microorganismos patógenos.
- Digestión de alimentos.
- Fuente de energía y producción de vitamina B, K.
- Transformación de sales biliares.
- Maduración del Sistema Nervioso Central: Metabolitos actúan como neurotransmisores.
- Estimulación del Sistema Inmune.



Enfermedades relacionadas con la disbiosis:

- Por su relación con el SNC → Autismo, ansiedad, depresión y dependencia alcohólica.
- Diarrea por *Clostridium difficile*.
- Por fallos en la estimulación del Sistema Inmune → Enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer colorrectal, enfermedades metabólicas, enfermedades alérgicas y asma.
- Enfermedades autoinmunes: Esclerosis múltiple.

OBJETIVOS

- Estudiar el **microbioma humano**.
- Estudiar la **esclerosis múltiple**.
- Investigar la posible relación entre el **microbioma y el desarrollo de la esclerosis múltiple**.
- Posibles **tratamientos** de la enfermedad utilizando como base el microbioma humano

ESTUDIAR LAS APLICACIONES FARMACOLÓGICAS DEL MICROBIOMA.

METODOLOGÍA

Búsquedas bibliográficas (libros, páginas web, artículos científicos)

Bases de datos (Medline, Pubmed, ScienceDirect)

Elaboración del trabajo (cumpliendo los objetivos)

RESULTADOS

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune desmielinizante, caracterizada por la aparición de lesiones inflamatorias en diferentes topografías de la sustancia blanca del Sistema Nervioso Central → Cicatriz gliótica, desmielinización, pérdida de oligodendrocitos y daño axonal → Fibras nerviosas quedan desprotegidas → Fallos de conducción de impulsos eléctricos al cerebro.

Etiología:

- † Afecta a más de 2,5 millones de personas en el mundo. 46.000 en España.
- † Prevalencia aproximada de 100 afectados por cada 100.000 habitantes
- † Segunda causa de discapacidad en nuestro medio.
- † > ♀

Manifestaciones:

- Fatiga, falta de equilibrio, dolor.
- Alteraciones visuales y cognitivas.
- Dificultades en el habla.
- Temblor.

Posible desencadenante: Tolerancia inmunológica.

- LT autorreactivos son eliminados.
- Si tienen baja afinidad → Conservados → Daño axonal.
- Enfermos → Células T reguladoras afectadas
- Linfocitos T CD4+ CD8+ → Hipersensibilidad IV Desmielinización

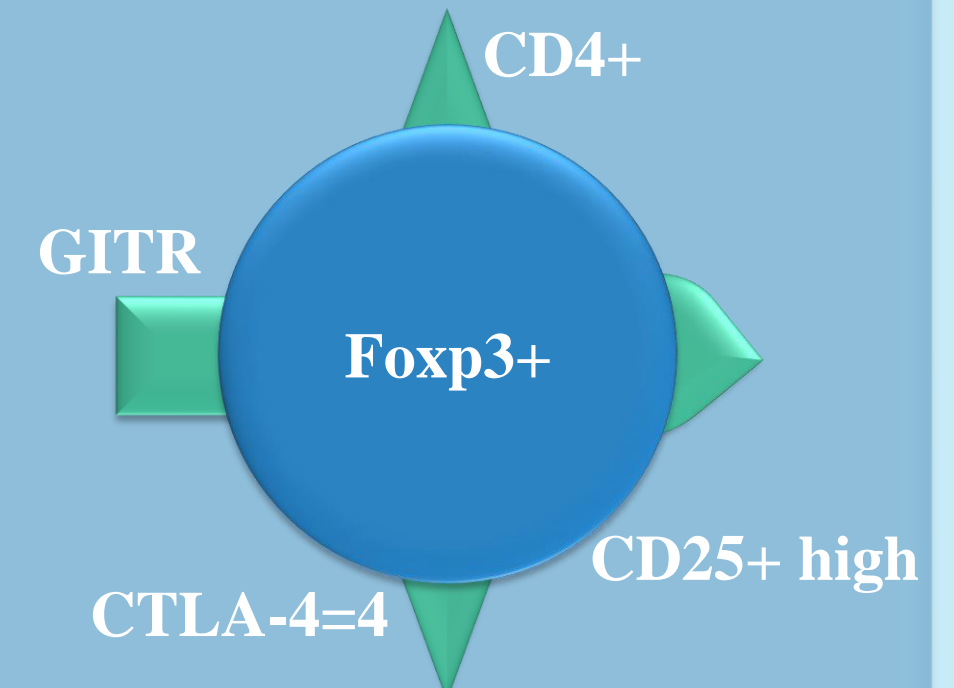


Figura 1. Expresión fenotípica de una célula T reguladora natural.

ESTUDIO PILOTO



Grupo 1

Dieta HV/LP

12 meses

Lachnospiraceae → Butirato → Diferenciación de células T-regs → Estimula la producción de TGFβ e IL-10
 ↑ Linfocitos T CD4+ CD25+ Foxp3+ → ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA



Grupo 2

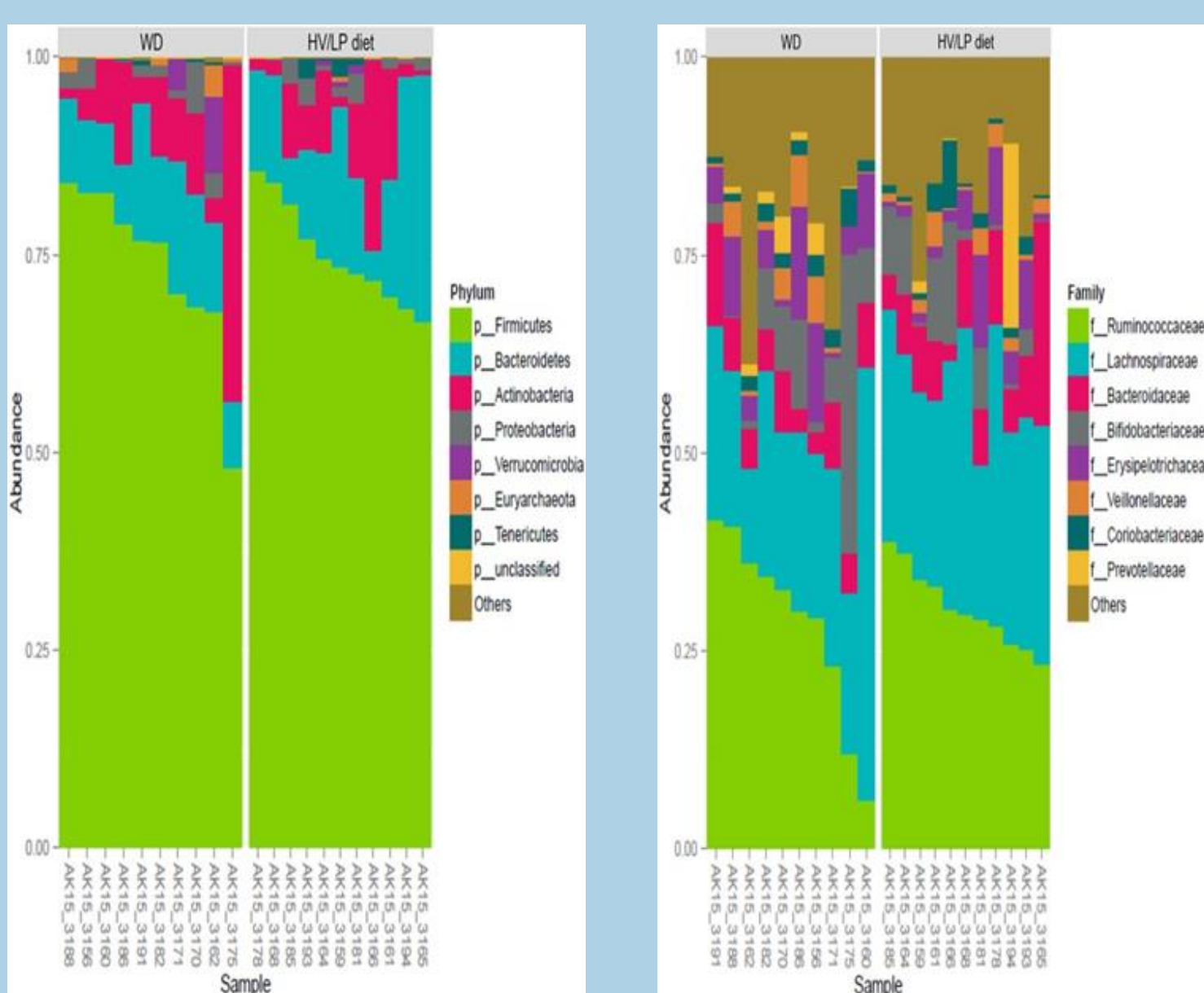
Dieta WD

12 meses

Euryarchaeota → Menor tiempo de recaída de la enfermedad
 ↑ Linfocitos T CD4+/PD-1+ y CD4+/IL-17



Interpretación del estudio piloto



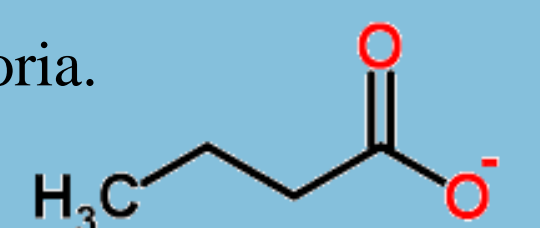
	WD	HV/LP diet	p-Value
CD4+CD25+FOXP3+	2.6 (2.0-3.0)	3.1 (2.3-3.6)	0.5
CD4+TIM-3+	0.8 (0.6-0.9)	1.0 (0.7-1.4)	0.3
CD4+GAL-9+	1.4 (0.7-1.7)	1.2 (0.6-2.0)	0.8
CD4+BAT3+	0.3 (0.2-0.3)	0.4 (0.3-0.4)	0.2
CD4+PD-1+	0.4 (0.4-0.4)	0.2 (0.1-0.3)	0.0004
CD4+NFATc+	0.2 (0.1-0.3)	0.1 (0.1-0.1)	0.07
CD4+NFkB+	0.2 (0.2-0.4)	0.2 (0.1-0.3)	0.6
CD4+GATA-3+	0.2 (0.1-0.4)	0.3 (0.2-0.4)	0.4
CD4+RORγ+	0.2 (0.1-0.3)	0.2 (0.2-0.3)	0.5
CD4+IL-10+	0.2 (0.1-0.2)	0.1 (0.1-0.2)	0.1
CD4+BDNF+	0.2 (0.1-0.2)	0.3 (0.2-0.3)	0.2
CD4+IL-25+	0.1 (0.0-0.2)	0.1 (0.0-0.2)	0.9
CD4+IL-17+	0.6 (0.5-0.7)	0.2 (0.1-0.5)	0.02
CD4+IFNγ+	0.5 (0.0-1.1)	0.4 (0.0-1.2)	0.7
CD14+IL-10+	0.5 (0.3-0.8)	0.9 (0.4-1.3)	0.6
CD14+TGFβ+	0.9 (0.7-1.2)	1.6 (0.9-1.9)	0.09
CD14+PD-L1+	1.8 (1.4-3.2)	5.5 (3.9-9.8)	0.009

Tabla 1. Efecto inmunológico y clínico de la modulación de la dieta sobre el microbioma intestinal en pacientes de esclerosis múltiple: Estudio piloto. Tomado de M. Saresella, et al. 2017.

Figura 2. Efecto inmunológico y clínico de la modulación de la dieta sobre el microbioma intestinal en pacientes de esclerosis múltiple: Estudio piloto. Tomado de M. Saresella, et al. 2017.

Otros estudios:

- **En esclerosis múltiple no tratada:**
 - ↑ *Methanobrevibacter* → Asociadas a enfermedades inflamatorias.
 - ↑ *Akkermansia* ↓ Bacterias productoras de butirato.
- **En esclerosis múltiple tratada:**
 - ↑ *Sutterella* → Impulsa respuesta antiinflamatoria.
 - ↑ *Butyricimonas* → Productoras de butirato.



Otros posibles tratamientos:

Vitamina D:

- ❖ ↑ Filo *Firmicutes* → Activación T-reg
- ❖ Rectifica la disbiosis.

Probióticos:

- ❖ Efectos beneficiosos sobre el microbioma.
- ❖ Previenen infecciones.
- ❖ Controlan el efecto inflamatorio.



CONCLUSIONES

- El microbioma está relacionado con multitud de funciones, entre ellas la estimulación del sistema inmunitario, por lo que puede influir en el desarrollo de enfermedades como la esclerosis múltiple.
- La esclerosis múltiple es provocada por fallos en el mecanismo de tolerancia inmunológica en la que se desencadena una respuesta inmunológica que daña las vainas de mielina que recubren los axones de la sustancia blanca del SNC.
- Se puede intuir que provocar modificaciones en la microbiota asociadas a la dieta, la vitamina D o el uso de probióticos tiene una influencia en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.
- Actualmente no existen alternativas relacionadas con la manipulación del microbioma intestinal, aunque existen estudios preclínicos y ensayos clínicos muy prometedores.

BIBLIOGRAFÍA

- T. Alarcón Cavero, G. D'Auria, S. Delgado Palacio, R. Del Campo Moreno, M. Ferrer Martínez. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Número 59.* Enf Infec Micro Clín [Internet], 2016 [Consultado 30/04/2018] 35(330).
 - M.M. Mendibe, S. Boyero, R.M. Rodrigo, J.J.Zarranz. *Esclerosis múltiple y encefalitis autoinmunes. Leucodistrofias y otras enfermedades desmielinizantes.* En: J.J. Zarranz, Editor, *Neurología (5.ª ed.)* [Internet], Madrid: Elsevier, 2013 [Consultado 30/04/2018], pp. 451-475.
 - M. Saresella, L. Mendozzi, V. Rossi, F. Mazzali, F. Piancone, F. LaRosa, et al. *Immunological and clinical effect of diet modulation of the gut microbiome in multiple sclerosis patients: A pilot study.* Front Immunol [Internet] 2017 [Consultado 01/05/2018] 8 (1391).
 - K.D. Jhaveri. *Expresión fenotípica de una célula T reguladora natural.* Scielo [Internet] 2006 [Consultado 01/05/2018] 81 (3).
- Citas seleccionadas de un total de 33 referencias.