



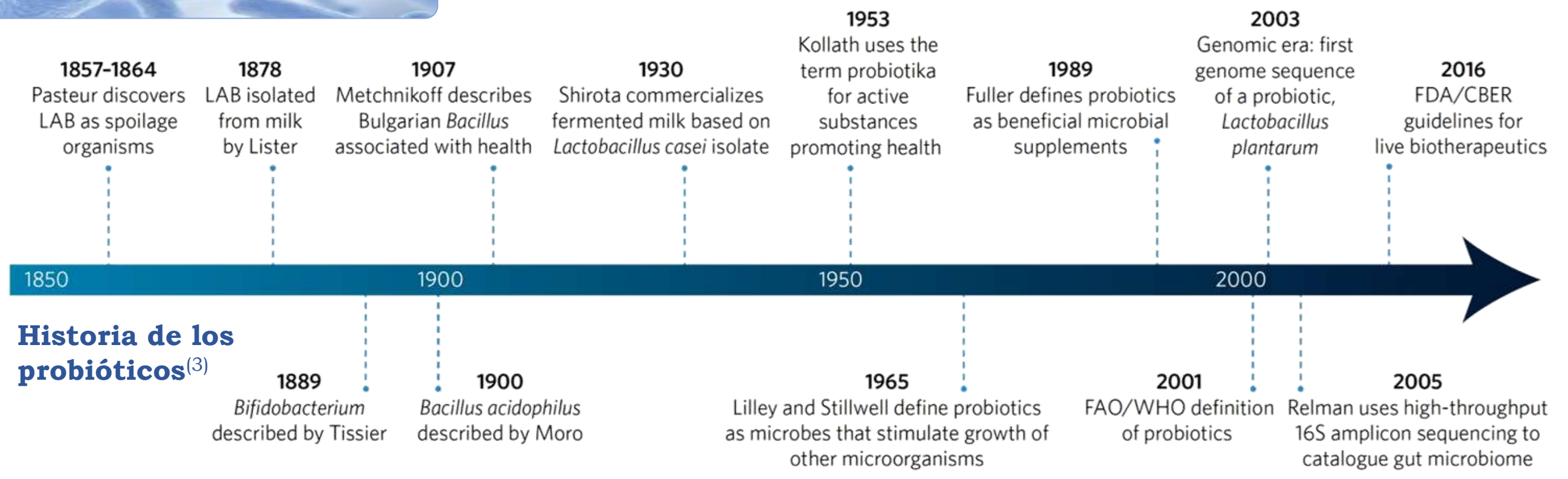
PROBIOGENÓMICA Y SALUD HUMANA

Paula Navarro Carrera

TRABAJO FIN DE GRADO, JUNIO 2018. Facultad Farmacia, Universidad Complutense Madrid

1 INTRODUCCIÓN

- *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* son dos géneros bacterianos, presentes en la microbiota intestinal, ampliamente utilizados en la industria alimentaria y farmacéutica por su carácter probiótico o beneficioso para la salud humana. Sin embargo, los mecanismos moleculares que permiten a estas bacterias tener dicho efecto en el organismo todavía no se conocen en profundidad. Estos microorganismos constituyen actualmente una de las dianas de estudio en el campo de la genómica, biología molecular y de la genética.
- El desarrollo de estas ciencias, en los últimos años, ha permitido la secuenciación de un gran número de cepas de ambos géneros.
- Surge así una nueva disciplina, la *probiogenómica*, con el objeto de profundizar en los mecanismos moleculares que regulan los efectos probióticos de dichas cepas.
- En este trabajo se recogen diferentes análisis genómicos realizados en ambos géneros, que ayudan a comprender mejor los mecanismos de adaptación de estas bacterias al tracto gastrointestinal, así como la función de determinados genes en el fenómeno de la probiosis.



“Los probióticos son microorganismos vivos que al ser administrados en la cantidad adecuada confieren un beneficio para la salud del huésped”

La seguridad y la eficacia deben demostrarse para cada cepa probiótica



2 OBJETIVOS

- Profundizar en el conocimiento de las bacterias promotoras de la salud
- Revisar las nuevas exigencias de la OMS y la FAO en materia de probióticos
- Analizar la probiogenómica como nueva disciplina y definir sus dianas de estudio
- Revisar los estudios genómicos hasta la fecha y considerar los beneficios que aportan en el desarrollo de una nueva generación de probióticos

3 METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica en la que se han empleado las siguientes fuentes:

- Artículos publicados en revistas de divulgación científica: *Nature*, *Elsevier*, *Bioengineered bugs* y *Annual Reviews of Microbiology*.
- Documentos publicados por organismos internacionales (FAO, OMS Y EFSA) y nacionales (AECOSAN).
- Herramienta BUCEA de la biblioteca Complutense.

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Genómica de las cepas probióticas

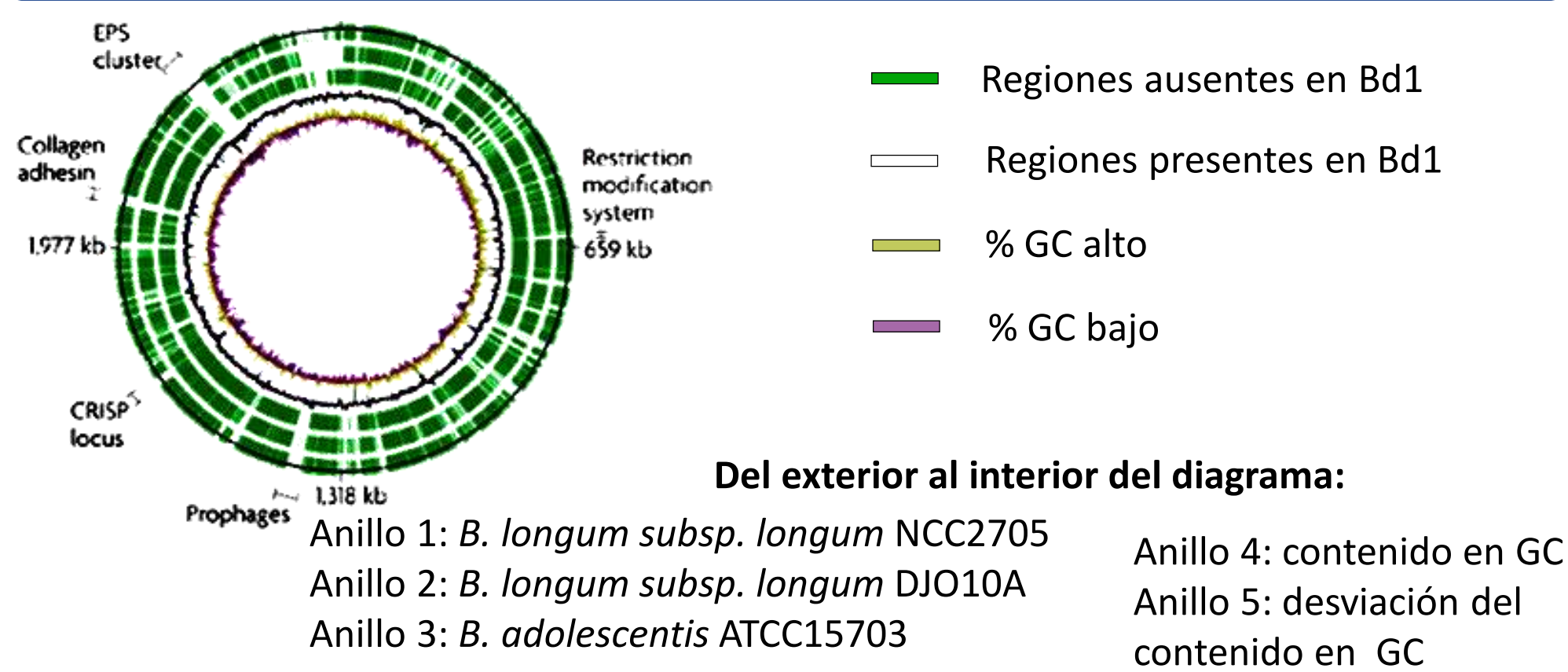


Figura 2: Diagrama comparativo del genoma de *Bifidobacterium dentium* Bd1 con el de otras bifidobacterias⁽²⁾.

Mecanismos de probiosis^(1, 5)

- **Adaptación al medio intestinal**
 - Estructuras de unión a células del huésped
 - Resistencia al estrés: medio ácido y bilis
 - Metabolismo de carbohidratos complejos
- **Disminución de la permeabilidad e inhibición de la apoptosis de células epiteliales**
- **Modulación de la composición y de la función de la microbiota**
 - Producción de ácido láctico
 - Producción de bacteriocinas
- **Modulación de la respuesta inmunitaria**

Nueva generación de probióticos⁽³⁾

Organism	Type	Disease target	Level of evidence	Study type
<i>Bacteroides xylanisolvens</i> DSM 23694	Natural (human)	Cancer	Medium: safety in humans has been established while levels of Tfa-specific IgM have been shown to be elevated in humans	Human
<i>Bacteroides ovatus</i> D-6	Natural (human)	Cancer	Low to medium: increases levels of murine Tfa-specific IgM and IgG	Preclinical in mice
<i>Bacteroides ovatus</i> V975	GMO (originally from human gut samples) expressing KGF-2	Intestinal inflammation	Medium: shows abrogation of symptoms of DSS induced in murine colitis model	Preclinical in mice
<i>Bacteroides ovatus</i> V975	GMO expressing TGF-β1	Intestinal inflammation	Medium: shows abrogation of symptoms of DSS induced in murine colitis model	Preclinical in mice
<i>Bacteroides dorei</i> DB	Natural (human)	Heart disease	Low: depletion of cholesterol in vitro	Preclinical in vitro
<i>Bacteroides fragilis</i> ZY-312	Natural (human)	Clearance of infectious agents	Low: data only in vitro	Preclinical in vitro
<i>Bacteroides acidifaciens</i> JCM 10556(T)	Natural (mouse)	Clearance of infectious agents	Low to medium: increases IgA levels in the large intestine of gnotobiotic mice	Preclinical in mice
<i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI 588	Natural (human)	Multiple targets including cancer, inflammation and infectious agents	Low to medium: evidence gathered for claims in human and animals trials	Human
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Natural (human)	Mainly IBD but also asthma, eczema and type 2 diabetes	Low to medium: mainly focused animal models of colitis and in associative studies	Preclinical in mice and in vitro
<i>Lactococcus lactis</i> :elafin	GMO (host isolated from food)	Mainly inflammatory diseases such as IBD	Medium: good evidence from animal models of IBD	Preclinical in mice
<i>Lactococcus lactis</i> :trefoil factor 1 or IL-10	GMO (host isolated from food)	Allergen sensitivity and autoimmune diseases — type 1 diabetes	Medium: mainly animal-based efficacy	Human, phase 1 trial

¿Qué es la probiogenómica?

- Disciplina que utiliza la genómica funcional y la bioinformática para caracterizar a las bacterias probióticas.
- Permite obtener la huella genética de las bacterias probióticas.
- Aporta información relevante sobre las propiedades metabólicas de los probióticos, la interacción con el huésped, la adaptación genética para la supervivencia y la colonización del intestino humano, así como aspectos relacionados con la bioseguridad.
- Es esencial en el desarrollo de nuevas generaciones de probióticos.

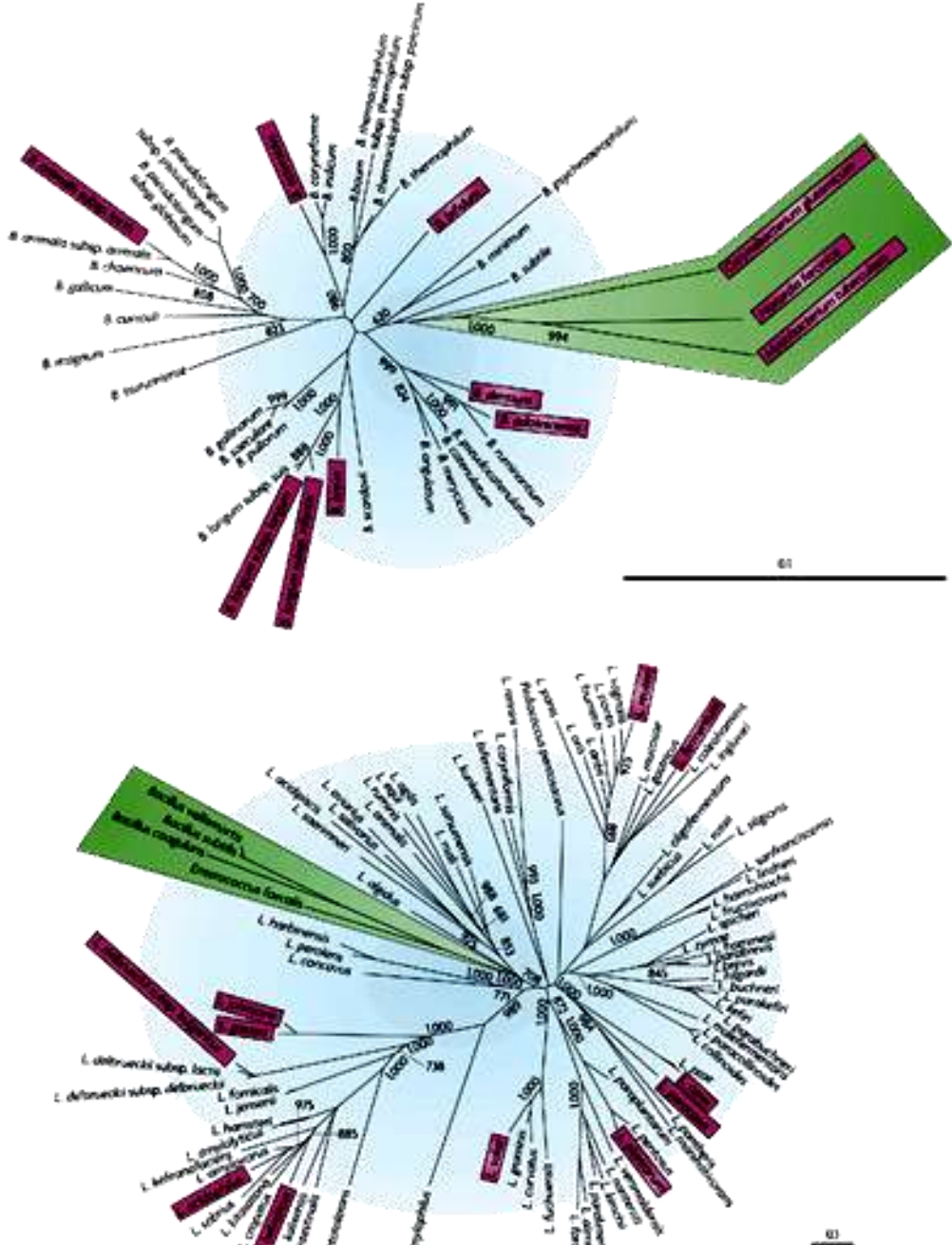


Figura 1: Relaciones evolutivas entre las principales especies comensales del tracto gastrointestinal de los géneros (a) *Bifidobacterium* y (b) *Lactobacillus*⁽²⁾.

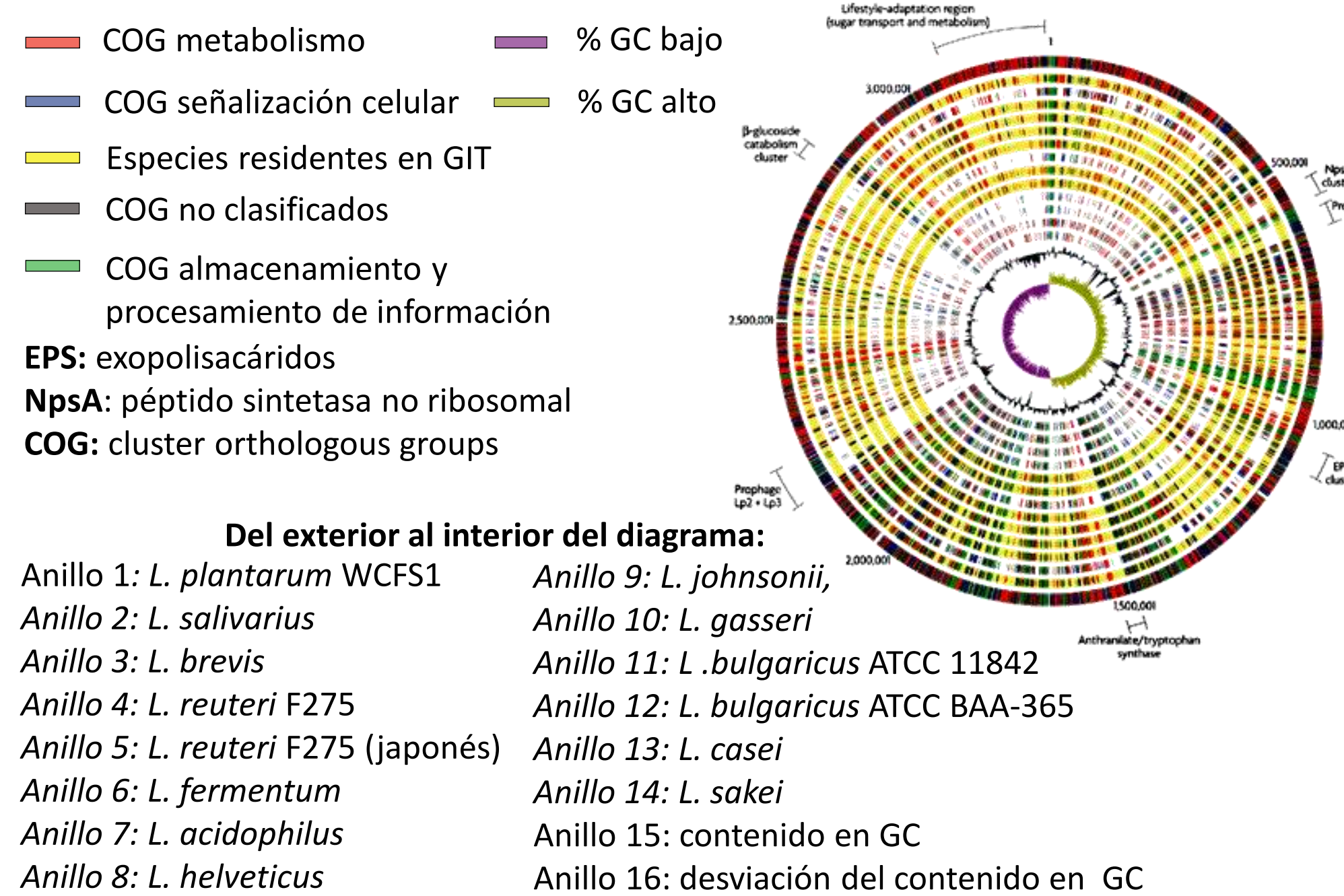


Figura 3: Atlas del genoma de *Lactobacillus plantarum* WCFS1 comparado con el de otros lactobacilos⁽²⁾.

5 CONCLUSIONES

- Casi la totalidad de los probióticos basados en *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, actualmente en el mercado, fueron seleccionados según su estabilidad y resistencia durante el procesamiento de alimentos y el almacenamiento, o atendiendo a algún fenotipo fácilmente medible como la capacidad de tolerar las sales biliares o sobrevivir al paso por el tracto gastrointestinal, pero no necesariamente por aportar beneficios probados en la salud del huésped.
- Las exigencias regulatorias en materia de probióticos se orientan hacia la necesidad de comprender los mecanismos moleculares concretos por los que las bacterias probióticas influyen beneficiosamente en la salud humana. La caracterización de estas bacterias, empleando la genómica y la metabolómica, puede ser una de las vías más adecuadas para alcanzar este objetivo.
- La *probiogenómica* pretende demostrar que las características genómicas de estas bacterias reflejan su adaptación al intestino humano y que además aportan información en cuanto a sus mecanismos de probiosis.
- Se requieren estudios más exhaustivos de la composición y funcionalidad de la microbiota del tracto gastrointestinal para poder predecir la susceptibilidad de las personas con un genotipo concreto a determinadas cepas probióticas, con el objetivo final de lograr una mayor seguridad y eficacia en el individuo.
- Estos estudios avalarían las potenciales terapias probióticas para la prevención o tratamiento de patologías en las que se ha visto que la participación de estas bacterias es clave.

6 BIBLIOGRAFÍA

1. Turróni F, Ventura M, Buttó LF, et al. Molecular dialogue between the human gut microbiota and the host: a *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* perspective. *Cell. Mol. Life Sci.* 2014. 71(2);183-203.
2. Ventura M, O'Flaherty S, Claesson MJ, Turróni F, Klaenhammer TR, van Sinderen D, et al. Genome-scale analyses of health-promoting bacteria: probiogenomics. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009. 7; 61-71.
3. O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nature Microbiology.* 2017. 2;1-6
4. Ventura M, Turróni F, and van Sinderen D. Probiogenomics as a tool to obtain genetic insights into adaptation of probiotic bacteria to the human gut. *Bioengineered Bugs.* 2012. 3(2); 73-79.
5. Sarkar A, Mandal S. *Bifidobacteria* insight into clinical outcomes and mechanisms of its probiotic action. *Microbiological Research.* 2016. 192;159-171
6. Lebeer S, et al. Identification of probiotic effector molecules: present state and future perspectives. *Current Opinion in Biotechnology.* 2018. 49; 217-223