MICROBIOTA

4 BIOCODEX BOLETÍN | JUNIO 2018

BIOCODEX
Microbiota Institute

ÍNDICE

SÍNTESIS

CABORDAR LA MICROBIOTA INTESTINAL PARA COMBATIR LAS ALERGIAS

4

ARTÍCULO COMENTADO

ADULTO
NIÑO

8

DE VUELTA DEL CONGRESO

FOCO SOBRE LA UEG WEEK 2017
FOCO EN EL CONGRESO GMFH 2018

12

REVISIÓN DE PRENSA

16

ACTUALIDADES

CONVOCATORIA DE PROYECTOS
LOS «PRO» DE LA RED
ENCUENTROS

18

EDITORIAL

Dr Maxime Prost
Director de Asuntos Médicos de Francia

Camille Aubry, PhD
Responsable de Asuntos Médicos Internacionales

Estimados lectores: desde hace unos veinte años, la prevalencia de alergias ha experimentado un acusado crecimiento, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Globalmente, la prevalencia asciende en la actualidad a entre el 20 y el 30% de la población mundial. Este aumento es si cabe aún más preocupante si tenemos en cuenta que suele observarse especialmente en niños. Según la *World Allergy Organization*, uno de cada cuatro niños europeos padece alguna alergia. De origen multifactorial, las patologías alérgicas pueden deberse tanto a factores genéticos como medioambientales. Por ello, los factores de riesgo y los factores agravantes, como la contaminación o el tabaquismo, cada vez se encuentran mejor definidos y tomados en cuenta en los tratamientos preventivos.

En este contexto, y teniendo en cuenta que la microbiota interviene en el desarrollo de las respuestas inmunitarias, ¿qué papel desempeñan las comunidades bacterianas en el desarrollo de las alergias? Por ejemplo, datos epidemiológicos recientes extraídos de diversos estudios han demostrado un papel potencial de la cesárea (y, por tanto, una alteración de la colonización precoz del recién nacido) en el desarrollo del asma alérgico. Para aportar elementos de respuesta en este boletín, el Prof. Roberto Canani (Nápoles, Italia) y su equipo analizan el grado de implicación de la microbiota intestinal en la fisiopatología de la alergia. Además de poner en evidencia una disbiosis en caso de alergia alimentaria o de dermatitis atópica, trabajos recientes han demostrado que la disminución de ácidos grasos de cadena corta producidos por la microbiota en función de la alimentación podría tener relación con el desarrollo de la alergia *a través* del sistema inmunitario.

Como complemento a este análisis detallado, se explican los distintos trabajos internacionales que demuestran la presencia de *Fusobacterium nucleatum* en los tejidos primitivos y metastásicos de una mayoría de pacientes con cáncer colorrectal y que abordan su influencia en la evolución tumoral. En un segundo artículo comentado, se ponen de relieve los mecanismos de adaptación de *Escherichia coli*, bacteria presente en un elevado porcentaje de niños afectados de fibrosis quística, en un medio intestinal rico en grasas.

Conocer los puntos clave de la Gut Summit (10 y 11 de marzo en Roma, Italia) y del 25º Congreso de la UEGW (del 28 de octubre al 1 de noviembre de 2017 en Barcelona, España) constituye una oportunidad de mantenerse informado sobre los últimos avances en investigación. Lo mismo sucede con la revista de prensa, que se centra en el prometedor potencial de la microbiota en la eficacia de los tratamientos anticancerígenos por inmunoterapia, y en la relación entre el tipo de parto y la microbiota del niño en la transmisión intergeneracional del sobrepeso y la obesidad.

Esperamos que disfruten de la lectura.

> **“LA PREVALENCIA DE LAS ALERGIAS HA EXPERIMENTADO UN FUERTE CRECIMIENTO. LA CIFRA ASCIENDE EN LA ACTUALIDAD A ENTRE EL 20 Y EL 30 % DE LA POBLACIÓN MUNDIAL”**

Photo: Monika Wisniewska © 123RF

SÍNTESIS

ABORDAR LA MICROBIOTA INTESTINAL PARA COMBATIR LAS ALERGIAS

La microbiota intestinal disbiótica desempeña un importante papel en la aparición de enfermedades alérgicas, sobre todo de las alergias alimentarias. La microbiota intestinal condiciona la maduración y el funcionamiento del sistema inmunitario, y los factores genéticos, ambientales y alimentarios podrían alterar la microbiota comensal y provocar así la desregulación de la función inmunitaria. Varios factores responsables de una disbiosis se han asociado a la aparición de alergias, como el parto por cesárea, la falta de lactancia materna, el uso de fármacos (principalmente antibióticos e inhibidores del ácido gástrico), el uso de antisépticos, y las dietas bajas en fibra y altas en grasas. Ningún taxón bacteriano concreto se ha asociado de manera sistemática a las alergias, pero los datos indican que las disbiosis intestinal ocurren incluso antes de la aparición de alergia. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) son metabolitos fundamentales derivados de la microbiota intestinal que intervienen en la relación con el sistema inmunitario. Abordar la composición y el funcionamiento de la microbiota intestinal representa una estrategia prometedora contra las enfermedades alérgicas, y muy especialmente las alergias alimentarias infantiles.

Por el Prof. Roberto Berni Canani MD, PhD, *Departamento de Ciencia Médica Traslacional; Laboratorio Europeo para la Investigación de las Enfermedades Provocadas por la Alimentación y Biotecnologías avanzadas CEINGE; Grupo de Trabajo sobre la Investigación de la Microbiota, Universidad de Nápoles "Federico II", Nápoles, Italia*

Con la colaboración de: G. Della Gatta, L. Paparo, C. Di Scala, L. Cosenza, M. di Costanzo, C. Fierro, L. Voto, A. Buono, C. Bruno y R. Nocerino, Departamento de Ciencia Médica Traslacional, Universidad de Nápoles "Federico II", Nápoles, Italia

La prevalencia, persistencia y gravedad de las enfermedades alérgicas y, en particular, de las alergias alimentarias (AA) ha aumentado sustancialmente en los últimos decenios en el mundo industrializado, presionadas por las interacciones entre los genes y el ambiente, y que provocan una disfunción del sistema inmunitario mediada, al menos en parte, por mecanismos epigenéticos [1, 2]. Este escenario cambiante ha dado lugar a un aumento de los ingresos hospitalarios, las consultas médicas, los tratamientos, y a una mayor carga asistencial de las familias. Todos estos factores ejercen un efecto significativo en los costes sociales y la calidad de vida, y suponen una gran carga psicológica para los pacientes y sus familias.

Las alergias alimentarias se caracterizan por una respuesta inmunitaria anómala hacia péptidos antigénicos alimentarios que normalmente son bien tolerados. La causa de las AA sigue sin estar bien definida. Partiendo de los conocimientos actuales, la susceptibilidad genética sola no puede explicar el patrón cambiante de las AA y ha habido un interés renovado por la función del ambiente en la sensibilización a los alimentos. Los datos apuntan a que las alteraciones de la microbiota intestinal (MI) (disbiosis) desempeñan un papel patogenético clave en la aparición de las alergias. Una MI sana tiene un efecto fundamental en el desarrollo del aparato digestivo y el sistema inmunitario. Una MI disbiótica está asociada a diversas enfermedades, entre ellas las alergias [3].

IMPORTANCIA DE LA EXPOSICIÓN MICROBIANA PARA LA TOLERANCIA INMUNITARIA

Todavía no se ha definido del todo la manera en que los antígenos alimentarios se vuelven no inmunógenos a través de la tolerancia inmunitaria. Los datos permiten

suponer un papel fundamental de los linfocitos T reguladores (Treg) que expresan el factor de transcripción Foxp3 (Treg Foxp3+), y de la compleja interacción entre la MI y las células inmunitarias y no inmunitarias. Para una tolerancia completa a los antígenos alimentarios es necesaria la presencia de poblaciones de Treg inducidas tanto por la alimentación como por microorganismos [4].

Durante el parto vaginal, los niños reciben su primer inóculo bacteriano del canal vaginal materno, el tejido cutáneo y, con frecuencia, materia fecal, que exponen al sistema inmunitario inmaduro a una importante carga bacteriana [3]. La maduración de una MI sana en las primeras etapas de la vida permite un cambio en el equilibrio Th1/Th2, al mismo tiempo que favorecen la respuesta celular Th1, mientras que la disbiosis altera la homeostasis huésped-microbiota y produce un desplazamiento del equilibrio de las citocinas Th1/Th2 hacia una respuesta de Th2 [5]. Los Treg se encuentran reducidos en ratones libres de gérmenes y en ratones que reciben una dieta basada en aminoácidos [4, 6]. Las IgA secretoras (IgAs) y los péptidos de la inmunidad congénita desempeñan una función fundamental en la regulación de la composición de la MI. Se ha observado deficiencia de inmunidad congénita y adquirida (sobre todo los valores bajos de IgA) en niños con múltiples AA [7]. Una MI sana que favorece la producción de IgAs facilita la supervivencia de las cepas bacterianas protectoras dentro de la luz intestinal [8].

LA MICROBIOTA INTESTINAL DESEMPEÑA UN PAPEL CENTRAL EN LA PATOGENIA DE LAS ALERGIAS

Los datos indican que el eje microbiota intestinal-epigenética, modulado por diversos factores ambientales y alimentarios, desempeña un papel importante en la aparición de alergias. Este eje regula varios mecanismos tolerógenos inmunitarios y no inmunitarios, y podría constituir la diana ideal para estrategias innovadoras, preventivas y terapéuticas contra las alergias.

LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LAS ALERGIAS

La expresión de un fenotipo alérgico depende de la interacción entre dos factores principales: la predisposición genética y las interacciones entre genes y ambiente. Un número creciente de estudios apunta a una correlación entre los factores que alteran la MI durante la infancia y la aparición de alergias en un momento posterior de la vida. Cada vez hay más pruebas de que la disbiosis de la MI en las primeras etapas de la vida constituye un factor fundamental en la aparición de las alergias.

Los principales factores responsables de disbiosis son: nacimiento por cesárea, ausencia de lactancia materna, uso de fármacos (sobre todo antibióticos e inhibidores del ácido gástrico), uso de antisépticos, calendario de introducción de alimentos sólidos, y dietas basadas en comida basura o bajas en fibra/altas en grasas [3, 9]. También se ha publicado que el uso materno de antibióticos antes y durante el embarazo, así como los tratamientos crónicos durante los primeros meses de vida, está asociado a un mayor riesgo de alergias a la leche de vaca (ALV) en niños [10]. Los datos que podrían usarse para caracterizar la microbiota en los pacientes con AA son aún preliminares. Recientemente describimos una disbiosis de la MI en niños afectados de ALV mediada por IgE; los niños con ALV presentaban niveles significativamente reducidos de *Bifidobacteriaceae, Streptococcaceae, Enterobacteriaceae y Enterococcaceae* y niveles significativamente elevados de determinadas cepas de las familias de *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae*. La MI de los pacientes con ALV estaba formada por un 73 % de los taxones Bacteroidetes y Firmicutes, de los que se sabe que también predominan en el intestino adulto [11].

Aunque están surgiendo pruebas abrumadoras de la asociación entre la disbiosis de la MI y las AA, la heterogeneidad del diseño de los estudios (por ejemplo en los momentos de recogida de muestras, los métodos utilizados para caracterizar la microbiota

▼TABLA 1
Características principales de la microbiota intestinal asociada a las alergias.

ESTUDIA	N	UTO	Diversidad	Caractéristicas principales
Adlerberth *et al.* 2007	324: S, DA	N.O.	N.O.	Sin diferencias
Thompson-Chagoyan *et al.* 2010	46: AA	↑	N.O.	• *Lactobacilli* ↑ • *Bifidobacteria* ↓
Thompson-Chagoyan *et al.* 2011	46: AA	↑	N.O.	• *C. coccoides*, cluster *Atophium* ↑
Van Nimwegen *et al.* 2011	1 000: DA, asma, S	N.O.	N.O.	• *C. difficile* ↑
Nakayama *et al.* 2011	11: AA	=	=	• *Bacteroides, Propionibacterium, Klebsiella* ↑ • *Acinobacterium, Clostridium* ↓
Penders *et al.* 2013	571: DA	N.O.	N.O.	• *Clostridium* cluster I ↑
Abrahmsson *et al.* 2013	47: asma, rinoconj., DA	=	↓	Sin diferencias en los filos y géneros
Ling *et al.* 2014	34: AA	↓	=	• *Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria* ↑ • *Firmicutes* ↓
Azad *et al.* 2015	12: SAA	↓	=	• *Enterobacteriaceae, Bacteroidaceae* ↓
Chen *et al.* 2015	23: SAA	N.O.	↓	• *Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria* ↑ • *Bacteroidetes* ↓
Arrieta *et al.* 2015	223: S, asma	=	=	• *Faecalibacterium, Lachnospira, Rothia, Velionella* ↓
Tang *et al.* 2016	15: DA	N.O.	N.O.	• *Campylobacter* ↑ • *Roseburia* ↓
Inoue *et al.* 2017	4: AA	N.O..	N.O.	• *Dorea, Akkermansia* ↓ • *Lachnospira, Vellionella, Suterella* ↑

AA: alergia alimentaria; DA: dermatitis atópica; N.O.: no informado; OTU: *operational taxonomic unit*; S: sensibilización a aeroalérgenos y alimentarios alérgenos; SAA: sensibilización a antígenos alimentarios.

TABLA 2 Resumen de los datos preclínicos del uso de probióticos frente a las alergias.

Efectos biológicos		Cepa bacteriana	Referencias
Maduración de la barrera intestinal		*Bifidobacterium* *Lactobacillus rhamnosus GG*	a; b; c; d
Modulación de la respuesta inmunitaria; equilibrio Th1/Th2	**Producción de Th1**	*Bifidobacterium lactis/bifidum* *Lactobacillus acidophilus/reuteri* *Lactobacillus rhamnosus GG*	e; f; g
	Supresión de Th2	*Bifidobacterium bifidum/ infantis/longum* *Lactobacillus acidophilus/reuteri* *Lactobacillus rhamnosus GG* *B. clausii*	h; i; j; k
Regulación del sistema inmunitario	**Desarrollo de linfocitos T reguladores (Treg)**	*Bifidobacterium bifidum/infantis/lactis* *Lactobacillus acidophilus/reuteri/casei* *Lactobacillus rhamnosus GG*	h; g; j; l; m; n
	Desarrollo de células dendríticas tolerogénicas	*Bifidobacterium bifidum* *Lactobacillus reuteri/casei* *Lactobacillus rhamnosus GG*	h; o; p; n
Inmunomodulación: supresión de la producción de inmunoglobulinas tipo E		*Bifidobacterium bifidum/longum* *Bifidobacterium lactis Bb-12* *Lactobacillus acidophilus* *Lactobacillus rhamnosus GG*	j; q; r; s; f
Modulación epigenética de la expresión génica de Th1/Th2		*Bifidobacterium breve* *Lactobacillus rhamnosus GG*	t

a: Sudo *et al.* 1997; b: Isolauri *et al.* 1996; c: Malin *et al.* 1997; d: Kaila *et al.* 1992; e: Kim *et al.* 2008; f: Torii *et al.* 2007; g: Maassen *et al.* 2000; h: Niers *et al.* 2005; i: Takahashi *et al.* 2006; j: Kim *et al.* 2008; k: Ciprandi *et al.* 2004; l: Sistek *et al.* 2006; m: Hart *et al.* 2004; n: Smits *et al.* 2005; o: Mohamadzadeh *et al.* 2005; p: Braat *et al.* 2004; q: Akahashi *et al.* 2006; r: Gill *et al.* 2008; s: Borchers *et al.* 2009; t: Ghadimi *et al.* 2012.

y los fenotipos alérgicos estudiados) ha dificultado la determinación de una relación causal entre taxones bacterianos específicos y la aparición de alergias. No hay taxones bacterianos específicos que se hayan asociado de manera uniforme a AA, y una gran variedad de microorganismos hallados en el intestino humano podrían intervenir en los mecanismos tolerógenos. Los datos principales de la MI asociada a alergias se resumen en la **tabla 1**.

Los AGCC constituyen los principales metabolitos de la MI que interaccionan con las células humanas. De entre los AGCC, el butirato tiene un papel fundamental en la inducción de inmunotolerancia, y se ha observado deficiencia de butirato en pacientes alérgicos [4]. Podría plantearse la hipótesis de que los diferentes tipos de disbiosis provocan efectos parecidos en términos de AGCC, o que la producción de otros metabolitos derivados de la microbiota puede facilitar la aparición de alergias. Especies de Clostridia, pertenecientes a los grupos IV y XIVa, constituyen la fuente predominante de AGCC en el colon. Los AGCC producidos por bacterias se han relacionado tanto con la regulación de la proporción como con la capacidad funcional de los Treg, que, en algunos estudios, se han atribuido específicamente a la producción de butirato por *Clostridiales* formadoras de esporas. Se ha observado un incremento de taxones de la clase *Clostridia* y del filo *Firmicutes* en sujetos humanos con resolución de ALV [9]. Los datos de nuestro laboratorio pusieron de manifiesto que el tratamiento con butirato oral provoca una inhibición espectacular de la respuesta alérgica aguda de la piel y de la valoración de síntomas anafilácticos, una temperatura corporal reducida, una mayor permeabilidad intestinal, y la producción de IgE de lactoglobulina anti-βLG (BLG), IL-4 e IL-10 en un modelo con ratones de ALV, lo que permite suponer que el butirato tiene un papel protector contra las AA [9]. El butirato presenta varios mecanismos de acción, pero muchos de ellos intervienen en la regulación epigenética de la expresión génica a través de la inhibición de la histona desacetilasa (HDAC). La inhibición de la HDAC9 y 6 aumenta la expresión génica de FoxP3, así como la producción y la función supresora de los Treg [12]. Evaluamos los efectos directos del butirato en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de niños afectados por ALV mediada por IgE y demostrada mediante pruebas de desafío. Las CMSP fueron estimuladas con ALV en presencia o ausencia de butirato. Los resultados preliminares ponen de manifiesto que el butirato estimula la producción de IL-10 e IFN-γ y reduce la tasa de metilación del ADN de estas dos citocinas. La misma dosis efectiva de butirato induce desmetilación de la región promotora FoxP3 y un descenso de la expresión de HDAC6/HDAC9 [2].

¿CÓMO MODULAR LA MICROBIOTA INTESTINAL?

Nuevos datos respaldan el uso de determinadas estrategias alimentarias y cepas probióticas para la prevención y el tratamiento de las alergias. (**Tabla 2**).

MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL ASOCIADA A LAS ALERGIAS

Los niños expuestos a entornos agrícolas presentan menos riesgo de aparición de alergias. Aunque no se ha demostrado de manera concluyente, una de las explicaciones plausibles del efecto protector asociado a dicha exposición en las primeras etapas de la vida es la función de la MI, ya que las personas expuestas a un entorno agrícola cuentan con una composición microbiana distinta a quienes tienen otros estilos de vida [3]. Otros factores epidemiológicos que protegen de las AA son la existencia de hermanos mayores y la exposición a mascotas en los primeros años de vida. Tener mascotas está asociado a una alta diversidad microbiana en el entorno

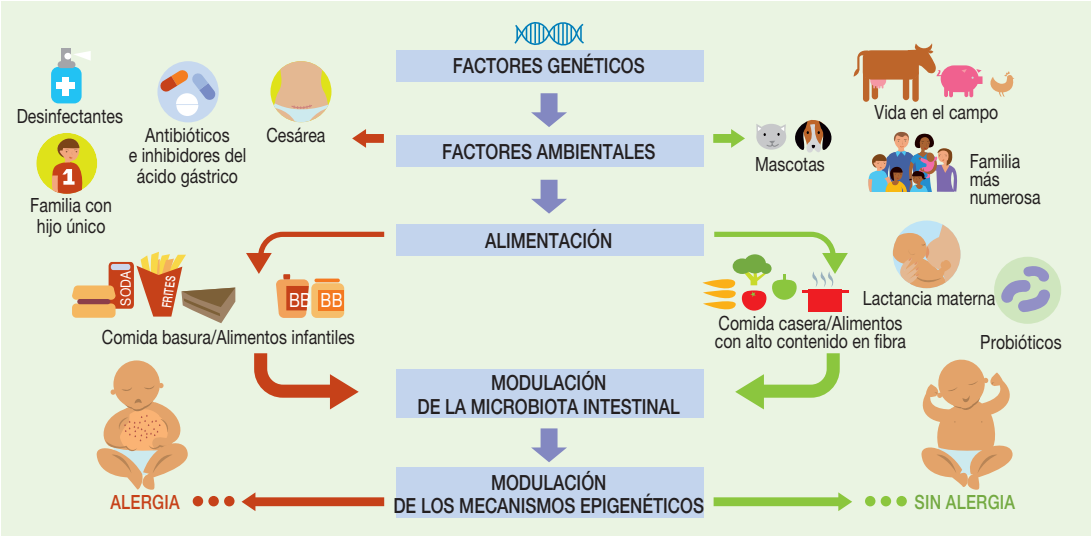


FIGURA 1

La microbiota intestinal como diana para limitar las alergias.
Varios factores ambientales y alimentarios podrían modular el eje dieta-microbiota-epigenética, e influir en la aparición de alergias.

doméstico. Un estudio reciente que examinó la influencia de los patrones alimentarios en la aparición de AA a los dos años de edad indica que los hábitos alimentarios podrían influir en la aparición de AA al alterar la composición de la microbiota intestinal. En concreto, una dieta infantil con niveles altos de fruta, verdura y comida casera se asoció a menos AA [9] (**Figura 1**).

Los probióticos, definidos como microorganismos ingeridos que ofrecen beneficios para la salud del huésped, podrían ser beneficiosos para modular la MI [13]. Los datos sobre el uso de probióticos contra las alergias respiratorias siguen siendo preliminares (**Tabla 2**). Sin embargo, los metanálisis han revelado que el uso de determinados probióticos, desde la gestación hasta los seis primeros meses de vida, podría reducir la incidencia de eccema atópico en los niños con antecedentes familiares de enfermedad alérgica [14].

Anteriormente hemos demostrado que la adición del probiótico *L. rhamnosus* GG (LGG) a una leche maternizada hipoalergénica acelera la adquisición de inmunotolerancia y protege frente a la aparición de otras manifestaciones atópicas en los niños con ALV [15-17]. Cuando comparamos la microbiota fecal de los niños que recibían este tratamiento probiótico inductor de tolerancia, hallamos correlaciones positivas significativas entre la abundancia de géneros bacterianos con potencial de producir butirato y la concentración de butirato fecal [11]. La identificación a nivel de cepa de los géneros productores de butirato (incluidos *Roseburia, Coprococcus* y *Blautia*) hallados en niños pequeños que adquirieron tolerancia a la leche de vaca, indican que el tratamiento con LGG contribuye a la adquisición de tolerancia, alterando la estructura de la comunidad a nivel de cepas con taxones con potencial de producir butirato [11]. En consecuencia, se ha demostrado que la inmunoterapia oral junto al aporte complementario de otra cepa de *L. rhamnosus* (CGMCC 1.3724) es eficaz para frenar la reacción a los cacahuetes en el 82 % de los niños alérgicos [18].

CONCLUSIONES

Los trillones de bacterias que habitan nuestro intestino regulan de manera fundamental funciones fisiológicas clave contra las alergias. Alteraciones de la composición y del funcionamiento de la MI inducidas por el ambiente (reducción de la producción de butirato, por ejemplo) dan lugar a una disbiosis que está vinculada con un mayor riesgo de alergia. El conocimiento del modo en que las comunidades bacterianas intestinales interactúan con el sistema inmunitario está abriendo el camino hacia nuevas estrategias terapéuticas preventivas de las alergias.

Referencias

1. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Aller Internat* 2017; 66: 515e522.
2. Paparo L, Di Costanzo M, Di Scala C, *et al.* The influence of early life nutrition on epigenetic regulatory mechanism of the immune system. *Nutrients* 2014; 6: 4706-19.
3. Berni Canani R, Gilbert JA, Nagler CR. The role of the commensal microbiota in the regulation of tolerance to dietary antigens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15: 243-9.
4. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, *et al.* The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569-73.
5. Inoue Y, Shimojo N. Microbiome/microbiota and allergies. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 57e64.
6. Kim KS, Hong SW, Han D, *et al.* Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science* 2016; 351: 858-63.
7. Sampath V, Sindher SB, Zhang W, *et al.* New treatment directions in food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120: 254-62.
8. Bieber T, Cork M, Reitamo S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy. *Allergy* 2012; 67: 969-75.
9. Aitoro R, Paparo L, Amoroso A, *et al.* Gut microbiota as a target for preventive and therapeutic intervention against food allergy. *Nutrients* 2017; 9: E672.
10. Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, *et al.* Mother's and offspring's use of antibiotics and infant allergy to cow's milk. *Epidemiology* 2013; 24: 303-9.
11. Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, *et al.* Lactobacillus rhamnosus GG supplemented formula expands butyrate producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J* 2016; 10: 742-50.
12. Berni Canani R, Paparo L, *et al.* Differences in DNA methylation profile of Th1 and Th2 cytokine genes are associated with tolerance acquisition in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Clin Epigenetics* 2015; 31: 7-38.
13. Hill C, Guarner F, Reid G, *et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotics. *Nat Rev Gastro Hepat* 2014; 11: 506-14.
14. Cuello-Garcia CA, Brożek JL, Fiocchi A, *et al.* Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 952-61.
15. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, *et al.* Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 580-2; 582.e 1-5.
16. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, *et al.* Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr* 2013; 163:771-7.e1.
17. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, *et al.* Extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1906-1913.e4.
18. Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F, *et al.* Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 737-44.e8.

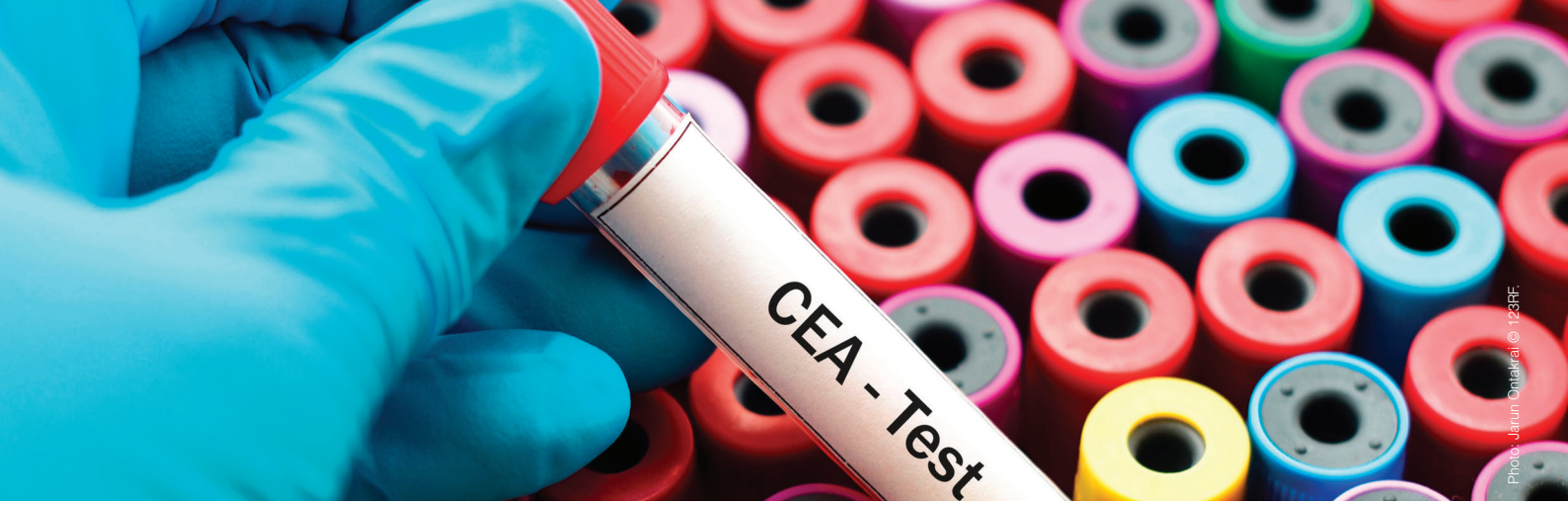


Photo: Jarun Ontakrai © 123RF.

ARTÍCULO COMENTADO
ADULTO

EL PAPEL DE *FUSOBACTERIUM* EN EL CÁNCER COLORRECTAL

(Comentario del artículo original de Bullman et al. (Science 2017) [1].

Por el Prof. Harry Sokol
Gastroenterología y nutrición, Hospital Saint-Antoine, París, Francia

Los cánceres colorrectales presentan una mezcla compleja de células malignas, de células no transformadas y de microorganismos. *Fusobacterium nucleatum* se encuentra entre las especies bacterianas con mayor prevalencia en los tejidos del cáncer colorrectal (CCR).

En este artículo, los autores demuestran que la colonización de los CCR humanos por *Fusobacterium* y su microbioma asociado (incluidas las especies de los géneros *Bacteroides*, *Selenomonas* y *Prevotella*) se mantiene en las metástasis distales, lo que evidencia la estabilidad del microbioma entre los tumores primarios y los metastásicos similares. El análisis por hibridación *in situ* permitió observar que *Fusobacterium* aparece asociado principalmente a las células cancerosas en lesiones metastásicas. En xenotrasplantes en ratones de adenocarcinomas colorrectales primarios humanos, *Fusobacterium* y su microbioma asociado conservan la viabilidad a lo largo del proceso. El tratamiento con el antibiótico metronidazol en ratones con xenotrasplantes de cáncer de colon reduce la carga de *Fusobacterium*, la proliferación de células cancerosas y el crecimiento tumoral global. Estas observaciones hacen necesario un estudio más profundo de las intervenciones antimicrobianas como posible tratamiento para los pacientes que padezcan CCR asociado a *Fusobacterium*.

¿QUÉ YA SE SABE DE ESTE TEMA?

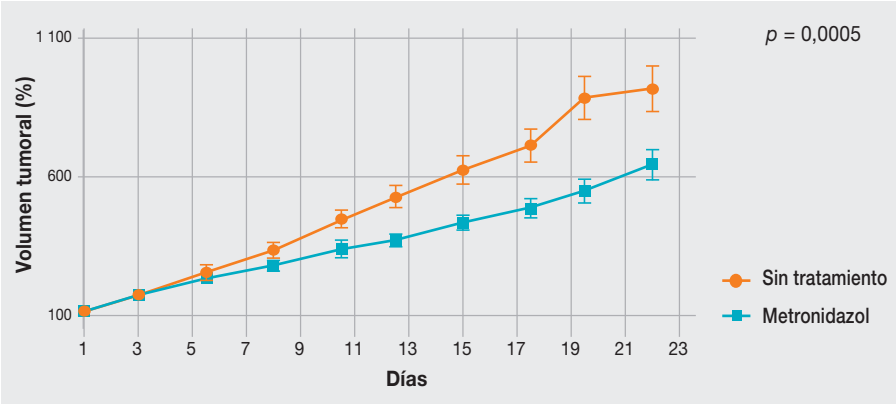
Se sabe que la microbiota asociada al cáncer influye en el desarrollo y la progresión del mismo, especialmente en el caso del CCR. La microbiota de los pacientes con CCR es disbiótica, y varios estudios realizados sin consideraciones preconcebidas han demostrado que existe un incremento en los niveles de *F. nucleatum* en el tejido canceroso y los adenomas, con respecto a los tejidos cólicos no cancerosos [2]. Estas observaciones han sido confirmadas por estudios en los que se evaluó a varias cohortes de pacientes con CCR en todo el mundo. Se han asociado niveles elevados de *F. nucleatum* con una menor infiltración de linfocitos T en los tumores (mientras que esta infiltración se considera un factor de pronóstico positivo) [3], con un estadio avanzado de la enfermedad, y con una menor supervivencia de los pacientes. Por otro lado, los pacientes con CCR asociado a *F. nucleatum* presentaban a menudo una localización cólica derecha del cáncer, una mutación del gen BRAF y una inestabilidad de los microsatélites. Estudios realizados con diversos modelos experimentales han sugerido la existencia de un papel protumorigénico de *Fusobacterium*, que potencia el crecimiento tumoral en modelos con ratones de CCR, en xenotrasplantes derivados de líneas celulares de CCR, y finalmente *in vitro* en líneas celulares de CCR. Los mecanismos propuestos van desde el incremento de la adhesión y la invasión de las células tumorales, hasta la modulación de la respuesta inmunitaria del huésped, o la activación de la vía del

PUNTOS CLAVE

- *Fusobacterium* está presente de forma viable en los tejidos primitivos y metastásicos de la mayoría de pacientes con CCR.
- En los casos en los que está presente, *Fusobacterium* promueve el crecimiento tumoral.
- En un modelo de ratón, el tratamiento antibiótico dirigido a *Fusobacterium* reduce de forma considerable el crecimiento de los tumores positivos a *Fusobacterium*.

▼ FIGURA 1

Volumen tumoral (en %) de ratones con tumores positivos a *Fusobacterium* tratados o no con metronidazol (según [1]).
El tratamiento con metronidazol de los xenotrasplantes en ratones procedentes de células de cáncer colorrectal humanas reduce el crecimiento de los tumores colonizados por *Fusobacterium*.



receptor tipo Toll 4. Sin embargo, algunos estudios a nivel animal o celular no han demostrado que *Fusobacterium* tenga un efecto carcinogénico [4].

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS BRINDADOS POR ESTE ESTUDIO?

Para determinar el papel de *Fusobacterium* y de su microbiota asociada en el CCR, los autores analizaron la microbiota de 5 cohortes independientes de pacientes con CCR. Mediante muestras congeladas (11 casos), la evaluación de la presencia de *Fusobacterium* por cultivo ofreció resultados positivos en más del 70% de las ocasiones, demostrando que la bacteria permanece viva dentro del tejido tumoral. Por otra parte, cuando se dispuso de tejido metastásico de buena calidad, *Fusobacterium* también aparecía en los cultivos. La investigación molecular (PCR cuantitativa) mostró una sensibilidad superior, con más del 80% y del 60% de resultados positivos en el caso de los tejidos primitivos y metastásicos, respectivamente. Los *Fusobacterium* identificados en los tejidos metastásicos eran los mismos que aparecían en la lesión primitiva. Además de *Fusobacterium*, se identificaron otras bacterias con un perfil similar, como *Bacteroides fragilis* o *Bacteroides thetaiotaomicron*, pero, a diferencia de *Fusobacterium*, las cepas identificadas en las metástasis eran distintas de las que se encontraron en la lesión primitiva. En una cohorte de 77 pacientes, los autores observaron que no existía relación alguna entre la presencia de *Fusobacterium* observada mediante cultivo y la recidiva tumoral. Para determinar si la presencia de *Fusobacterium* desempeña algún papel en la carcinogénesis, o si, por lo contrario, ejerce una función meramente testimonial en el proceso canceroso, los autores utilizaron diversos sistemas, como los xenotrasplantes de células tumorales humanas en ratones inmunodeficientes. Según sus observaciones, los tumores positivos a *Fusobacterium* se implantaban sin problemas en los ratones, algo que no ocurría en los tumores negativos a *Fusobacterium*. Por último, la aplicación de metronidazol, un antibiótico con gran actividad frente a *Fusobacterium*, reducía de forma significativa el crecimiento tumoral (**Figura 1**).

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

El tratamiento de las formas metastásicas del CCR continúa siendo un problema clínico importante. Este trabajo demuestra que algunas bacterias de la microbiota, y especialmente las pertenecientes al género *Fusobacterium*, presentan una persistencia viable y simultánea en el tumor primitivo y en los tejidos metastásicos de la mayoría de los pacientes, desempeñando un papel importante en la progresión del CCR. El uso de tratamientos antimicrobianos dirigidos a estas bacterias es, por tanto, una estrategia que debe tenerse en consideración, intentando siempre que la especificidad sea lo más alta posible, ya que otras bacterias podrían, contrariamente, tener un papel protector, e incluso estar implicadas en la respuesta a los tratamientos anticancerígenos clásicos y a las inmunoterapias [5].

CONCLUSIÓN

Este estudio demuestra, en varias cohortes independientes, que *Fusobacterium* está presente y de forma viable en los tejidos primitivos y metastásicos de un porcentaje mayoritario de pacientes con CCR. Además, sugiere que *Fusobacterium* podría tener un papel facilitador de la progresión tumoral. Estas observaciones hacen necesario un estudio más profundo de las intervenciones antimicrobianas como posible tratamiento para los pacientes que padezcan CCR asociado a *Fusobacterium*.

Referencias
1. Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, *et al.* Analysis of Fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science* 2017; 358: 1443-8.
2. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, *et al.* Genomic analysis identifies association of Fusobacterium with colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012; 22: 292-8.
3. Mima K, Sukawa Y, Nishihara R, *et al.* Fusobacterium nucleatum and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol* 2015; 1: 653-61.
4. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, *et al.* Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359: 91-7.

© Fotolia.

ARTÍCULO COMENTADO
NIÑO

ADAPTACIÓN DE *ESCHERICHIA COLI* COMENSALES EN EL TRACTO INTESTINAL DE LOS NIÑOS DE CORTA EDAD CON MUCOVISCIDOSIS

Comentario del artículo original de Matamouros et al. (Proc Natl Acad Sci USA 2018) [1].

Por el Prof. Emmanuel Mas
Gastroenterología y nutrición, Hospital de Niños, Toulouse, Francia

La microbiota del intestino humano maduro se establece durante los primeros años de vida, y la presencia de alteraciones en los microbiomas intestinales se ha asociado con diversos trastornos de salud. Habitualmente, *Escherichia coli* representa menos de un 1 % del microbioma intestinal humano. Sin embargo, en los casos de fibrosis quística (FQ) es habitual encontrar abundancias relativas superiores al 50 %, que van asociadas a la inflamación intestinal y la malabsorción de grasa fecal. A pesar de la proliferación de E. coli y de otras proteobacterias en condiciones ligadas a la inflamación crónica del tracto gastrointestinal, se sabe muy poco sobre la adaptación de las características específicas asociadas a la expansión clonal de la microbiota.

Este estudio ha demostrado que *E. coli* aisladas de muestras fecales procedentes de niños de corta edad con FQ se han adaptado a crecer en presencia de glicerol, un componente importante de la grasa fecal. Las cepas de *E. coli* aisladas de diferentes pacientes con FQ muestran una mayor tasa de crecimiento en presencia de glicerol que las *E. coli* procedentes de controles sanos, y cepas de *E. coli* de grupos con FQ no relacionadas han adquirido este rasgo de crecimiento de forma independiente. Además, las cepas de *E. coli* aisladas de los grupos con FQ y control presentan una expresión genética diferencial cuando se cultivan en medios mínimos, con glicerol como única fuente de carbono. Las cepas aisladas de los grupos con FQ muestran un perfil transcripcional que favorece el crecimiento, mientras que las cepas aisladas de los grupos control presentan estrés y programas de fase estacionaria, lo que se traducirá probablemente en una menor tasa de crecimiento. Estos resultados indican que hay una selección de características únicas en el microbioma de los individuos con FQ, lo cual podría contribuir al desarrollo individual de la enfermedad.

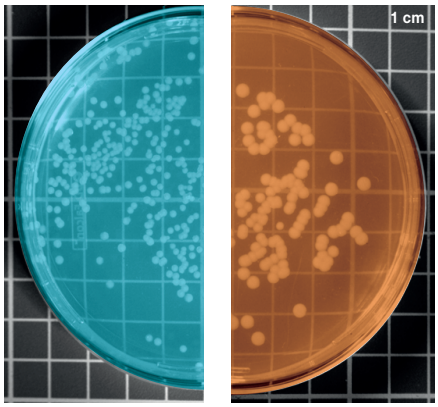
¿QUÉ YA SE SABE DE ESTE TEMA?

La principal alteración digestiva que provoca la mucoviscidosis es la insuficiencia pancreática exocrina, que está presente en un 85 % de los casos y requiere de la administración de suplementos de extractos pancreáticos. A pesar de esta suplementación, la malabsorción de grasas puede persistir. En general, el porcentaje de *Escherichia coli* en el microbioma intestinal humano es inferior al 1 %, pero su presencia puede llegar al 70-80 % en los casos de mucoviscidosis. Aunque hay una expansión clonal intrapaciente, las cepas son distintas entre individuos, lo que sugiere la existencia de una adaptación de *E. coli* a su entorno. Algunas cepas de *E. coli* están implicadas en la inflamación intestinal y el cáncer colorrectal. La mucoviscidosis va acompañada de inflamación digestiva, disbiosis y, en ocasiones, aumento del riesgo de cáncer colorrectal según los datos más recientes.

Los autores han propuesto la hipótesis de que en la mucoviscidosis se produce una selección de cepas de *E. coli* capaces de sobrevivir en medios intestinales con un elevado contenido en grasas y una mucosa anormal.

▼ FIGURA 1

Crecimiento acelerado de *Escherichia coli* en medio mínimo suplementado en glicerol (GlyMM) en casos de fibrosis quística (FQ) (según [1]).



Controles FQ

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS BRINDADOS POR ESTE ESTUDIO?

Se aisló *E. coli* procedente de heces de 6 niños de corta edad que padecían mucoviscidosis y de 2 controles. Los autores evaluaron el crecimiento de estas bacterias en un medio mínimo cuya única fuente de carbono eran los suplementos de glucosa (GluMM) o glicerol (GlyMM). En las placas con GlyMM, el crecimiento de *E. coli* es más rápido en el caso de las cepas aisladas de niños con mucoviscidosis que en el de aquellas aisladas de los controles (**Figura 1**). Estas diferencias no se observaron en condiciones anaerobias. Dado que el medio intestinal es básicamente anaerobio, es posible que el oxígeno desempeñe un papel importante. Cerca del epitelio existe un gradiente mínimo de oxígeno.

El análisis genético demostró que las cepas de *E. coli* eran distintas. Por otra parte, las 8 cepas aisladas presentaban más de 11 000 SNP (*single nucleotide polymorphisms*, polimorfismos de un solo nucleótido) que aparecieron en uno o varios niños afectados por mucoviscidosis, pero que estaban ausentes en los controles. Se llevó a cabo el análisis transcriptómico (RNA-seq) en medio GluMM o GlyMM de cepas aisladas de 2 niños con mucoviscidosis y 2 controles, siendo seleccionadas estas cepas por su crecimiento en medio GlyMM y su posición en el árbol filogenético. Entre los genes con expresión diferencial, 213 presentaron sobreexpresión (absorción y metabolismo del glicerol) y 6 subexpresión (transporte celular de la glucosa) en medio GlyMM, tanto en niños con mucoviscidosis como en los controles. En medio GluMM hubo una expresión diferencial de solamente 20 genes entre los niños con mucoviscidosis y los controles, frente a los 405 genes en medio GlyMM (377 genes no inducidos en la mucoviscidosis) (**Figura 2**). Estos genes con subexpresión en casos de mucoviscidosis en medio GlyMM codificaban para proteínas implicadas en el estrés, la resistencia a los ácidos y la formación de biofilm. Los genes con sobreexpresión en los casos de mucoviscidosis o con subexpresión en los controles codificaban para proteínas implicadas en los mecanismos de crecimiento. En los casos de mucoviscidosis, el incremento del crecimiento en medio GlyMM no estaría relacionado con una reprogramación metabólica, sino con la pérdida de la inhibición del crecimiento y de la respuesta al estrés.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Este estudio permite comprender los mecanismos implicados en la disbiosis asociada a la mucoviscidosis en lo que respecta a *E. coli*. Para corregir esta disbiosis y limitar la inflamación intestinal, al menos en parte, es importante optimizar la absorción intestinal de las grasas para reducir la cantidad de glicerol.

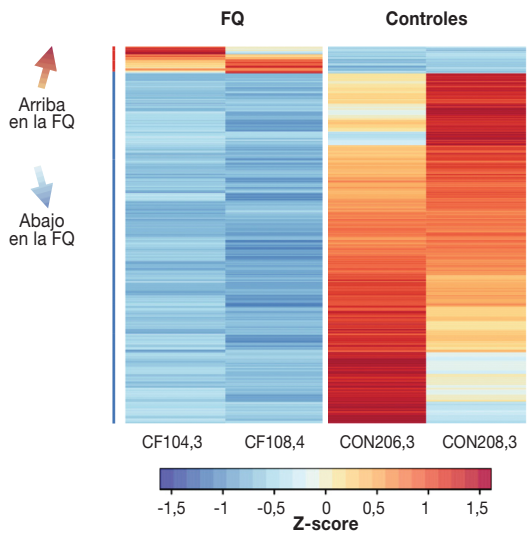
Así, la mejora de la barrera intestinal, y especialmente de la mucosa, en esta enfermedad podría reducir la disponibilidad de oxígeno necesaria para el crecimiento de estas cepas de *E. coli*.

PUNTOS CLAVE

- La mucoviscidosis va asociada a una disbiosis a nivel intestinal. Destaca sobre todo el incremento en la proporción de *E. coli*.
- Debido a la malabsorción de grasas, se produce un aumento de glicerol a nivel intestinal. Estas cepas de *E. coli* seleccionadas en la mucoviscidosis se han adaptado a estas condiciones gracias a una expresión diferencial de algunos genes y una pérdida de la inhibición del crecimiento.

CONCLUSIÓN

En casos de mucoviscidosis, la elevada cantidad de glicerol presente en el intestino como consecuencia de la malabsorción de grasas provoca la adaptación de *E. coli* y una proliferación clonal. La comprensión de los mecanismos subyacentes podría permitir el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos, además de mejorar el tratamiento de los enfermos.



◀ FIGURA 2

Genes con expresión diferencial en medio mínimo suplementado en glicerol (GlyMM), entre cepas de *Escherichia coli* aisladas de heces de niños con fibrosis quística (FQ) y de controles (según [1]).

Referencia

1. Matamouros S, Hayden HS, Hager KR, *et al.* Adaptation of commensal proliferating *Escherichia coli* to the intestinal tract of young children with cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: 1605-10.

DE VUELTA DEL CONGRESO

UNITED EUROPEAN GASTROENTEROLOGY ueg week

Por el Dr. Aldo Maruy Saito
Pediatra Gastroenterólogo, Hospital Cayetano Heredia / Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú

FOCO SOBRE LA UEG WEEK 2017

UNITED EUROPEAN GASTROENTEROLOGY BARCELONA

OCTUBRE-NOVUMBRE 2017

BARCELONA

Barcelona fue la sede de la 25ª UEG WEEK que tuvo lugar del 28 de octubre al 1º de noviembre del 2017. Fue destacable observar, en el programa científico, el creciente interés e importancia de la Microbiota Intestinal (MI) en los trastornos gastrointestinales, ya que se incluyeron muchas sesiones, y se presentaron muchos pósteres relacionados con este tema. Fue un acierto, ya que hubo una gran asistencia a las sesiones programadas.

COMPOSICIÓN Y FUNCIONES DE LA MI

La Dra. Ralijic-Stojanovic destacó que el uso del análisis de la secuencia 16S rRNA ha logrado determinar que la posición taxonómica de muchos microbios intestinales reportados por cultivos era incorrecta. Un ejemplo es *Clostridium difficile*, que se encuentra fuera del género Clostridium butyricum, y por lo tanto es un familiar lejano del *Clostridium perfringens*, a diferencia de lo que se pensaba hasta ahora [1]. Resaltó que la MI, entre los 7 y 12 años, es todavía diferente a la MI del adulto. Concluyó señalando que la MI es individual, específica y estable en su composición, y puede ser influenciada por la edad, dieta y estilos de vida.

Por su parte, el Dr. Bäckhed mencionó que, si bien la función de la MI es conocida en el metabolismo (maximiza la disponibilidad calórica, la producción de enzimas ausentes en humanos, la síntesis de vitamina K y la producción de ácidos grasos de cadena corta), hay publicaciones más recientes que reportan que bacterias productoras de butirato están disminuidas en pacientes con diabetes tipo 2, que un aumento de Prevotella mejora el metabolismo de la glucosa, y que la bacteria *Christensenellaceae* puede constituirse en un probiótico antiobesogénico [2]. Concluyó que la MI debe considerarse como un factor ambiental que contribuye a la fisiología y al metabolismo del huésped.

La MI es muy compleja y, a pesar de los avances en los últimos años, tiene aún secretos por develar.

MI Y ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Cada vez se sabe más sobre el rol de la MI en las enfermedades hepáticas, incluso algunos hablan de la existencia de un "Eje Hígado-Intestino". El Dr. Gasbarrini trató sobre el rol de la MI en la inflamación y la fibrosis hepática, mostrando que se han encontrado alteraciones severas de la MI en pacientes cirróticos, con un aumento de *Enterobacteriaceae, Veillonellaceae* y *Streptococcaeae*, y una disminución de *Clostridiacea*, *Lachnospiraceae* y *Eubacteriaceae*. Se cree que una recuperación insuficiente, que llevará a un desarrollo por adquisición de una microbiota disbiótica, podría contribuir a la aparición de enfermedades crónicas asociadas a la MI. Un fallo en la barrera intestinal es la piedra angular para la progresión de la fibrosis y la severidad de las cirrosis hepáticas.

Otro punto destacable fue que, dependiendo del modelo de producción del daño hepático, la MI puede inducir o evitar la fibrosis hepática. Las alternativas para restablecer una MI saludable son la modulación (dieta, rifaximina, probióticos o prebióticos), o un "reinicio" a través de un trasplante de microbiota fecal.

Por su parte, Kobyliak mostró, en un póster [3], un estudio donde pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) recibieron una combinación de un probiótico suplementado con aceite de linaza y germen de trigo, o placebo, durante 8 semanas. Los resultados mostraron que la coadministración de probióticos más Omega-3 puede reducir la grasa hepática, los lípidos séricos, el perfil metabólico y el estado inflamatorio crónico, y concluyó que la modulación de la MI con probióticos representa una nueva rama en el manejo de NAFLD.

Se confirma la influencia que la MI tiene en las enfermedades hepáticas y las posibles soluciones a través del uso de probióticos.

MI Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

La EII representa un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias crónicas mediadas por el sistema inmune que afectan el tracto gastrointestinal. Existen dos fenotipos principales de EII, la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Cada vez tenemos más publicaciones sobre la relación entre la microbiota intestinal (MI) y la EII.

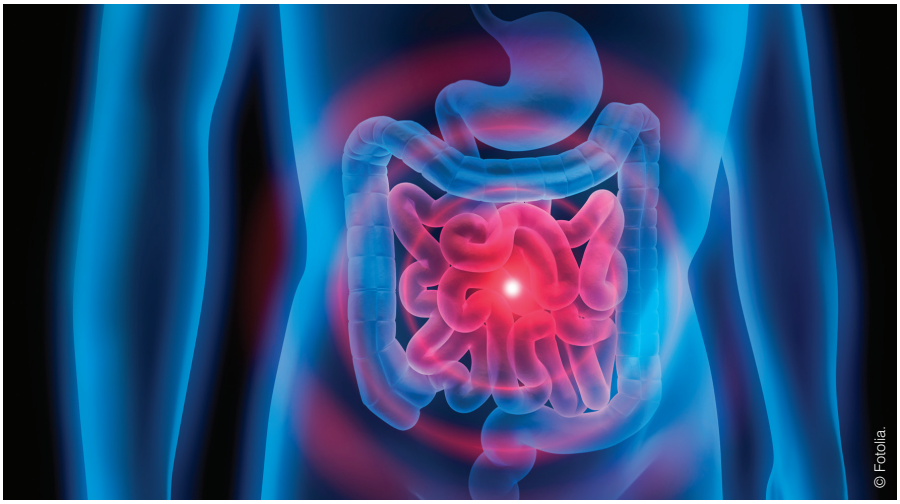
El Dr. Sokol habló sobre la patogénesis de la EII, estableciendo que se genera con la activación del sistema inmune, a través de la MI, en huéspedes susceptibles, bajo la influencia del medio ambiente. Se sabe que los pacientes con EII tienen una microbiota anormal, con pérdida de diversidad, mayor aún en pacientes con enfermedad activa. Resaltó que hay un aumento de proteobacterias y una disminución de firmicutes que se podría correlacionar con la aparición de enfermedad, o no. Así, tenemos que *E. coli* adherente/invasiva (proteobacteria) se encuentra significativamente aumen-tada en pacientes con EC, y no CU, ni en personas sanas, y por otro lado *Faecalibacterium prausnitzii* (firmicutes), que tiene efectos antinflamatorios, se encuentra disminuida en pacientes con EII.

Se conoce el impacto ambiental sobre la MI (tipo de parto, alimentación, antibióticos, etc.), que podrían influir también en la EII. Así tenemos, por ejemplo, que en Dinamarca, Hviid *et al.* [4], en una cohorte, encontró correlación entre el número de ciclos de antibióticos recibidos por un niño con el riesgo de padecer EII, mayor para EC que CU.

Volviendo a la patogénesis, la controversia actual gira en torno a si cambios en la MI producen inflamación, o viceversa. ¿Qué fue primero: el huevo o la gallina? Sokol consideró que son ambos, ya que las manifestaciones clínicas de la EII se producen porque se establece un círculo vicioso entre la MI y la inflamación, pudiendo ser el origen cualquiera de ellos.

Como vemos, la evidencia mostrada apoya la hipótesis que la MI bacteriana juega un rol importante en la patogénesis de la EII; sin embargo, poco se sabe sobre el papel de la MI fúngica en la patogénesis de esta enfermedad. En ese sentido, Qiu *et al.*, en un póster [5], analizó 15 géneros mayores de hongos en pacientes con CU y controles sanos (CS). Los géneros *Wickerhamomyces, Sterigmatomyces*, y *Penicilium* se correlacionaron positivamente con la expresión de citosinas proinflamatorias en la mucosa del colon, mientras que en el caso de *Nigrospora* la correlación fue negativa. Concluyó que la microbiota fúngica en el colon de pacientes con CU era diferente de la de los CS, y que las alteraciones en ésta pueden estar asociadas con la inflamación de la mucosa y la patogénesis de la CU.

Las diferencias en la patogénesis de EC o CU, en algunos casos, podrían originarse en una alteración de la MI bacteriana o fúngica.



Referencias

1. Lawson PA, *et al.* Reclassification of Clostridium difficile as Clostridioides difficile (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe* 2016; 40: 95-9.
2. Goodrich J, *et al.* Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014; 159: 789–799.
3. Kobyliak T, *et al.* Co-administration of probiotic with omega-3 fatty acids in nafld management: evidence from animals to randomized clinical studies. OP343 N.
4. Hviid A, *et al.* Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* 2011; 60: 49-54.
5. Qiu X, *et al.* Alterations in the mucosa-associated fungal microbiota in patients with ulcerative colitis. P0304 X. *Oncotarget* 2017; 8: 107577-88.

GUT MICROBIOTA FOR HEALTH
World Summit 2018

SATURDAY 10 AND SUNDAY 11 MARCH, 2018

ROME (ITALY)

BARCELÓ ARAN MANTEGNA HOTEL

DE VUELTA DEL CONGRESO

GUT MICROBIOTA FOR HEALTH
World Summit 2018

Por el Dr. Julien Scanzi
Gastroenterología y oncogenética, Hospital Clínico Universitario CHU Estaing de Clermont-Ferrand, Hospital Clínico CH de Thiers, UMR INSERM/UdA U1107 Neuro-Dol, Facultades de Medicina de Clermont-Ferrand, Francia

FOCO EN EL CONGRESO GMFH 2018

GUT MICROBIOTA FOR HEALTH

MARZO DE 2018

ROMA, ITALIA

La 7.ª edición del congreso GMFH se celebró en Roma del 9 al 11 de marzo de 2018. Este año, médicos e investigadores de renombre internacional se reunieron para compartir los últimos avances científicos relacionados con la microbiota, "una área de investigación primordial", tal y como recordaba Francisco Guarner, presidente del comité científico y que anunció un programa ambicioso.

ANTIBIÓTICOS Y MICROBIOTA INTESTINAL

El congreso comenzó con un simposio de Biocodex sobre el impacto de los antibióticos en la microbiota intestinal. El Dr. L. Armand-Lefevre recordó que los antibióticos alteran de forma importante la microbiota, una perturbación que resulta más acusada cuanto mayor es el espectro del antibiótico y más alta es su concentración a nivel intestinal. Asimismo, la recuperación de la microbiota tras un tratamiento con antibióticos puede ser lenta e incompleta. Además de sus conocidos efectos secundarios a corto plazo, como la diarrea, la administración de antibióticos en la primera infancia va asociada a un incremento del riesgo de obesidad, a alergias, e incluso a enfermedades autoinmunes, tal y como precisaba el Dr. A. Mosca. ¿Cómo podemos reducir estos riesgos? En primer lugar, tratando que se prescriban menos antibióticos *(y mejor)* y, siempre que sean imprescindibles, asociando su uso al de un probiótico. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 es, con diferencia, el probiótico con una eficacia más reconocida para esta indicación, limitando la disbiosis y mejorando la recuperación de la microbiota tras la interrupción del tratamiento con antibióticos. El Prof. C. Kelly también demostró que *S. boulardii* CNCM I-745 reduce el nivel de ácidos biliares primarios en beneficio de los ácidos biliares secundarios, disminuyendo de este modo el riesgo de infección por *Clostridium difficile*.

NUESTRA MUCOSA NECESITA FIBRA PARA DEFENDERNOS

El consumo de fibra disminuye de manera constante, al menos en Occidente, donde hemos pasado de los más de 150 g al día de hace unas generaciones a la actual

decena de gramos diaria. Esto tiene un impacto directo sobre la composición de nuestra mucosa intestinal. El equipo luxemburgués del Prof. M. Desai demostró en un modelo con ratones que las dietas bajas en fibras daban como resultado una mayor degradación de la mucosa intestinal por parte de la microbiota, que empleaba las glicoproteínas contenidas en esta como sustrato energético. El resultado era un deterioro de la mucosa, que se mostraba incapaz de desempeñar su papel de barrera frente a bacterias patógenas como *Citrobacter rodentium*, responsables de colitis letales en estos ratones [1].

NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL CÁNCER COLORRECTAL

El papel potencial de la microbiota en la carcinogénesis colorrectal es bien conocido. En un estudio metagenómico desarrollado en colaboración con el equipo chino del Prof. J. Wang, el Dr. M. Arumugam demostró la existencia de una «huella microbiana» del cáncer colorrectal (CCR), identificando a 4 biomarcadores con una presencia significativamente elevada en pacientes afectados por el CCR con respecto a sujetos sanos, en poblaciones geográficamente separadas (China, Dinamarca, Francia y Austria). Entre estos biomarcadores hay dos genes bacterianos de *Fusobacterium nucleatum* (*Fn*) y *Parvimonas micra* (*Pm*) que presentan una sobreexpresión evidente en los casos de CCR [2]. Otro estudio reciente ha confirmado el interés de *Fn* como biomarcador de los CCR, ya que incrementa considerablemente la sensibilidad del cribado mediante inmunoanálisis (PIF) y permite recuperar un 75 % de los CCR con inmunoanálisis negativos [3]. Con este avance en el reconocimiento de una «huella microbiana» del CCR, podemos pensar, en un futuro no lejano, en el desarrollo de un cribado de CCR en sujetos asintomáticos, que combine la investigación inmunológica de la sangre en heces con un análisis de la microbiota.

Photo: Svetlana Kolpakova © 123RF

IMPACTO DE LA MICROBIOTA EN LA RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA

Desde hace algunos años sabemos que la microbiota intestinal desempeña un papel en la eficacia de la quimioterapia. Hace poco, diversos estudios demostraron que la microbiota es fundamental en la respuesta a la inmunoterapia. El equipo del Prof. F. Carbonnel demostró en 26 pacientes con melanoma metastásico que el tipo de microbiota estaba correlacionado con la respuesta al ipilimumab (anti-CTLA-4); así, los individuos con una microbiota rica en *Faecalibacterium* y otras bacterias Firmicutes presentaban una elevada tasa de respuesta al ipilimumab, además de una supervivencia significativamente mayor. La aparición de colitis inducidas por el ipilimumab también fue más frecuente en este grupo [4]. Del mismo modo, otro estudio reciente realizado con 112 pacientes afectados por melanomas metastásicos demostró que la respuesta a los anti-PD-1 variaba en función de la microbiota, siendo los principales factores predictivos de la respuesta la diversidad alfa y la abundancia relativa de *Ruminococcaceae* (familia cuyo principal miembro es *Faecalibacterium*) [5].

EL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL, EL PROTAGONIST

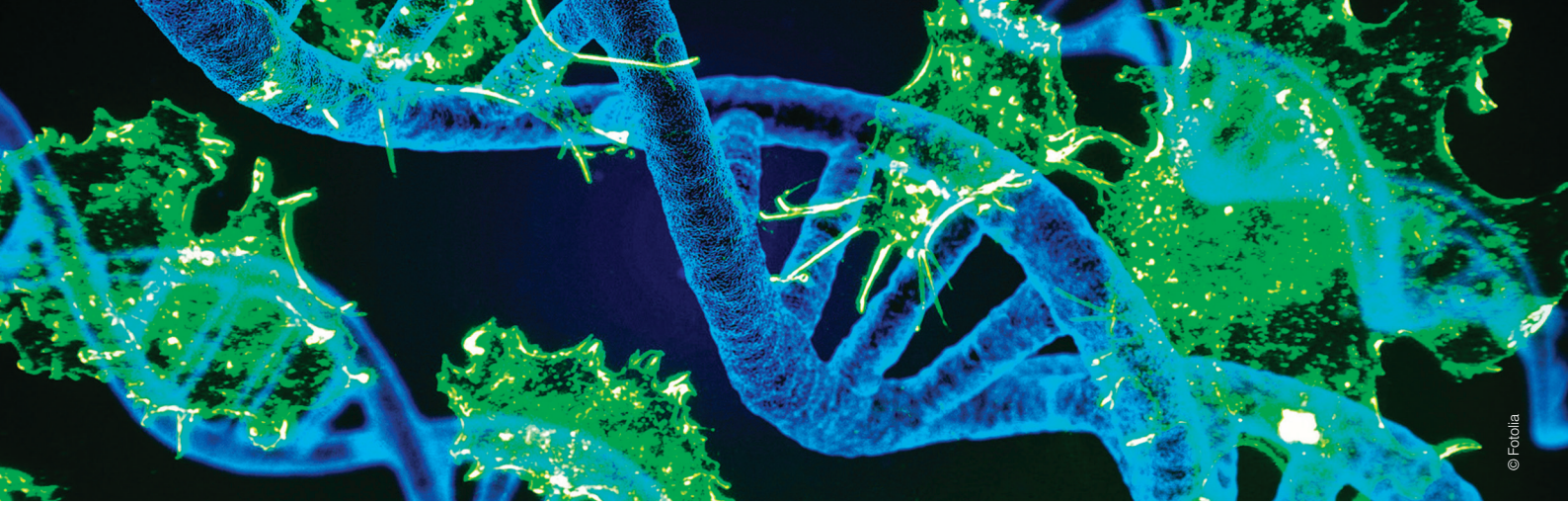
Como el año anterior, el trasplante de microbiota fecal (TMF) tuvo un taller propio y ocupó un lugar destacado en las diferentes presentaciones. El Dr. G. Ianiro y el Dr. Z. Kassam hablaron sobre los prometedor es resultados del TMF en la rectocolitis hemorrágica (dos ensayos controlados aleatorizados positivos, un ensayo con tendencia favorable al TMF sin llegar a la significación), el síndrome metabólico, la encefalopatía hepática, el síndrome del intestino irritable, la RIH (respuesta del injerto contra el huésped) digestiva posterior al aloinjerto. Además de en los casos de infección recidivante por *Clostridium difficile*, la repetición del TMF resulta indispensable para el «agarre del injerto» y la eficacia del tratamiento. El futuro de esta técnica parece estar en la administración mediante cápsulas, aunque quedan dudas sobre la cantidad y la frecuencia de las tomas, ya que estos parámetros pueden variar en función de la indicación. El acceso al TMF resulta cada vez más fácil gracias a la creación de «bancos de heces», especialmente en los países que han concedido al trasplante de microbiota el carácter de órgano/tejido y no de medicamento. En Estados Unidos, por ejemplo, el 98 % de la población está a menos de 2 horas en coche de algún centro en el que se llevan a cabo TMF. Esta práctica se ha generalizado en los últimos años, pero es necesario armonizarla y, probablemente, adaptarla a cada paciente en función de su patología y su microbiota.

AKKERMANSIA MUCINIPHILA: ¿PROBIÓTICO DE NUEVA GENERACIÓN?

Descubierta en 2004, A. *muciniphila* es una bacteria dominante en la mucosa, donde degrada la mucina, estimula la producción de butirato y elabora Amuc1100, una proteína *pili-like* que desempeña un papel importante en la respuesta inmunitaria y la función de barrera de la mucosa intestinal. Según parece, tiene propiedades beneficiosas, y su presencia está inversamente correlacionada a la obesidad, al síndrome metabólico y a algunas enfermedades cardiovasculares [6, 7]. En ratones, su administración tiene efectos positivos para el síndrome metabólico, y la obtención de los primeros datos clínicos en humanos no debería demorarse demasiado.

Referencias

1. K1. Desai MS, *et al.* A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell* 2016; 167: 1339-53.e21.
2. Yu J, *et al.* Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut* 2017; 66: 70-8.
3. Wong SH, *et al.* Quantitation of faecal Fusobacterium improves faecal immunochemical test in detecting advanced colorectal neoplasia. *Gut* 2017; 66: 1441-8.
4. Chaput N, *et al.* Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017; 28: 1368-79.
5. Gopalakrishnan V, *et al.* Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018; 359: 97-103.
6. Plovier H, *et al.* A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med* 2017; 23: 107-13.
7. Ottman N, *et al.* Pili-like proteins of Akkermansia muciniphila modulate host immune responses and gut barrier function. *PLoS One* 2017; 12: e0173004.



© Fotolia

REVISIÓN DE PRENSA

LA MICROBIOTA INTESTINAL MODULA LA RESPUESTA TUMORAL EN PACIENTES CON CÁNCER

Por el Prof. Ener Cagri Dinleyici
Servicio de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Eskisehir Osmangazi, Eskisehir, Turquía

El 4 de febrero de 2018, Día Mundial del Cáncer, la Organización Mundial de la Salud declaró en su sitio web lo siguiente: "Casi todas las familias del mundo están afectadas por el cáncer, que en la actualidad es responsable de casi una de cada seis muertes en todo el mundo. En el Día Mundial del Cáncer (4 de febrero), la OMS pone de relieve que el cáncer no tiene por qué ser una sentencia de muerte, ya que tenemos la capacidad de reducir el lastre que representa, y mejorar la supervivencia y la calidad de vida de las personas que viven con la enfermedad". [1].

En los 10 últimos años, se han producido avances espectaculares para los pacientes con cáncer gracias al uso de nuevas estrategias terapéuticas, entre las cuales se incluyen inhibidores del control inmunitario que tienen como objetivo al antígeno asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) y a la proteína de muerte programada 1 (PD-1). Sin embargo, muchas veces las respuestas terapéuticas a estas nuevas modalidades de tratamiento son heterogéneas, y se ha observado que hay algunos pacientes que no responden al tratamiento. Se ha propuesto que el microbioma intestinal podría constituir un importante factor del huésped en los pacientes sin una buena respuesta, junto con la genómica del tumor. Los estudios anteriores sobre la microbiota y el cáncer se han centrado sobre todo en las alteraciones de la microbiota intestinal en los pacientes oncológicos (oncobioma) o en los precursores de la microbiota, para detectar los cánceres en estadio inicial, principalmente los colorrectales. Sin embargo, han aparecido nuevos y prometedores resultados sobre la influencia de la microbiota intestinal en las respuestas inmunitarias antitumorales. En el primer número de *Science* de este año se publicaron dos nuevos estudios.

• Gopalakrishnan y colaboradores evaluaron el microbioma intestinal y oral en 112 pacientes con melanoma maligno que recibían inmunoterapia anti-PD-1, y compararon la composición inicial de la microbiota en pacientes con cáncer que respondían al tratamiento y en otros que no respondían correctamente. Pusieron de manifiesto diferencias significativas en la diversidad y la composición de la microbiota intestinal de los pacientes con y sin respuesta. Cabe destacar que en los pacientes con respuesta se observó una diversidad alfa significativamente mayor y una abundancia relativa de *Ruminococcaceae/Faecalibacterium*, y se ha propuesto que esta composición favorable de la microbiota intestinal podría potenciar la inmunidad sistémica y antitumoral en los pacientes con melanoma. Los pacientes con una diversidad baja y una abundancia relativamente mayor de *Bacteroidales* (microbioma intestinal desfavorable) presentan peores respuestas inmunitarias antitumorales.

• Matson y colaboradores evaluaron también la composición de la microbiota intestinal inicial en pacientes con melanoma metastásico, antes de recibir tratamiento anti-PD-L1. Se observó que, en quienes respondieron al tratamiento, *Bifidobacterium longum, Collinsella aerofaciens* y *Enterococcus faecium* eran los miembros predominantes de la microbiota. Matson y colaboradores proponen que el microbioma comensal podría tener un impacto mecanístico sobre la inmunidad antitumoral de los pacientes con melanoma metastásico

A la luz de los resultados de los dos estudios clínicos anteriores, se cree que **la microbiota intestinal inicial podría tener un papel esencial en la mediación de la respuesta estimuladora inmunitaria**

en pacientes con melanoma que reciben inmunoterapia, como el tratamiento anti-PD-L1. Se necesitan más estudios prospectivos para revelar las interacciones exactas entre el microbioma y el cáncer, no solo en los pacientes con melanoma, sino en términos de posible relevancia para todos los tipos de cáncer y las diferentes estrategias terapéuticas.

Referencias

1. World Cancer Day 2018. http://www.who.int/cancer/world-cancer-day/2018/en/

2. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, *et al.* Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018; 359: 97-103.

3. Matson V, Fessler J, Bao R, *et al.* The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* 2018; 359: 104-8.

4. Humphries A, Daud A. The gut microbiota and immune checkpoint inhibitors. *Hum Vaccin Immunother* 2018: 1-14.

OBESIDAD MATERNA DURANTE EL EMBARAZO Y TIPO DE PARTO

CONDICIONAN LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA Y EL PESO DEL NIÑO A LA EDAD DE UNO Y TRES AÑOS

La obesidad es un problema de salud global tanto en niños como en adultos; por consiguiente se ha evaluado la composición de la microbiota y las alteraciones en pacientes con obesidad. Hay una tendencia creciente que favorece los partos por cesárea en todo el mundo. El sobrepeso o la obesidad de la madre durante el embarazo están asociados a mayores tasas de parto por cesárea, y los niños que nacen por cesárea tienen más probabilidades de sufrir obesidad que quienes nacen en un parto vaginal.

• Microbioma y peso estudiados en 935 parejas de madres e hijos

La composición de la microbiota y las alteraciones en pacientes con obesidad y en recién nacidos por cesárea se han evaluado anteriormente [1]. El estudio *Canadian Healthy Infant Longitudinal Development* (CHILD) es un estudio prospectivo y longitudinal de cohortes de nacimiento diseñado para recabar información en los momentos que se consideran especialmente críticos para la salud y el desarrollo de los niños, en términos de definición de la influencia de la genética, la epigenética y el microbioma durante los primeros años de vida [2]. Hein Tun y colaboradores [1] incluyeron a 935 parejas de madre e hijo en el estudio y evaluaron el peso materno durante el embarazo, la composición de la microbiota intestinal del niño (incluida la secuenciación del ARN ribosómico 16S) después de una mediana de un mes, y las valoraciones z del índice de masa corporal en función de la edad y el sexo, a la edad de uno y tres años. Sus resultados revelaron que el 7,5% de los niños tenían sobrepeso con un año de edad y el 10,4%, a los tres años.

Los niños nacidos por vía vaginal con madres con sobrepeso u obesidad tenían el triple de posibilidades de presentar sobrepeso a la edad de un año, mientras que los niños nacidos por cesárea y madre con sobrepeso tenían un riesgo cinco veces mayor de presentar sobrepeso a la edad de un año. Un riesgo parecido era observado a los tres años de edad. La presencia abundante de especies de Firmicutes en la microbiota intestinal del niño, sobre todo de *Lachnospiraceae*, está asociada a un peso materno excesivo antes del embarazo, y a un peso excesivo durante la infancia a uno y tres años. Los géneros de *Lachnospiraceae* implicados eran diferentes entre los niños nacidos por parto vaginal y los nacidos por cesárea.

• ¿Existe una transmisión intergeneracional del sobrepeso y la obesidad a causa del parto por cesárea?

Este estudio de 935 parejas de madre e hijo aportó datos sobre una nueva vía mediadora secuencial, en la que intervienen el tipo de parto y la mayor abundancia de *Lachnospiraceae*, en la transmisión intergeneracional del sobrepeso y la obesidad, sobre todo en el parto por cesárea. Es de conocimiento general que la obesidad de las mujeres en edad reproductiva es importante tanto para su salud como para la de sus hijos.

Hanson y colaboradores [3] resaltaron que las acciones para reducir o prevenir la obesidad antes de la concepción y durante el embarazo podrían contribuir, de manera sustancial, a lograr los Objetivos de Desarrollo Sostenible en términos de salud, bienestar, productividad y equidad para las generaciones actuales y futuras. En cuanto a los avances actuales hacia el conocimiento del microbioma, su composición tendrá un papel importante sobre el bienestar en el futuro.

Referencias

1. Tun HM, Bridgman SL, Chari R, *et al.*; Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD) Study Investigators. Roles of birth mode and infant gut microbiota in intergenerational transmission of overweight and obesity from mother to offspring. *JAMA Pediatr* 2018; 172: 368-77.

2. http://childstudy.ca/

3. Hanson M, Barker M, Dodd JM, *et al.* Interventions to prevent maternal obesity before conception, during pregnancy, and post-partum. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 65-76.

CONVOCATORIA DE PROYECTOS

BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

El Comité Científico Internacional de la Fundación se reunió el pasado 11 de marzo en Roma con motivo de la VII Gut Microbiota for Health World Summit. Resultó seleccionado el proyecto del Prof. Bernd Schnabl, profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de California, San Diego (La Jolla, Estados Unidos), titulado *"A precision medicine approach to treat alcoholic hepatitis"*, La Dra. Marie-Emmanuelle Le Guern, presidenta de la Fundación, y el Prof. Harry Sokol, presidente del Comité Científico Internacional, le hicieron entrega oficialmente de la beca de 200 000 € durante la ceremonia celebrada el pasado 14 de abril.

Las **convocatorias de proyectos nacionales** abiertas en ciertos países también han empezado a cosechar frutos (tabla). Hay en curso convocatorias de proyectos en Bélgica, Turquía y Marruecos.

• **Visite www.biocodexmicrobiotainstitute.com** para obtener más información.

País	Tema de la convocatoria de proyectos	Importe	Ganador	Proyecto seleccionado
Canadá	Interacciones alimenticias con el microbioma gastrointestinal en los trastornos gastrointestinales	25 000 €	Dr. Alberto Camminero Fernández, Universidad Mc Master, Hamilton	El papel de la microbiota comensal en las implicancias del metabolismo del triptófano en la dieta para la enfermedad inflamatoria intestinal
Francia	Microbiota intestinal y salud humana	25 000 €	Dr. Paul McLellan, Hospital Saint-Anoine, Paris	Uso de la proteína bacteriana MAM como biomarcador de la inflamación intestinal durante la enfermedad de Crohn
Finlandia	Microbiota intestinal y su interacción con diferentes patologías	12 500 €	Dr. Anne Salonen, Universidad de Helsinki	Microbiota intestinal en relación con el crecimiento temprano y el desarrollo de la obesidad infantil
		12 500 €	Dr. Verra Kainulainen, Universidad de Helsinki	Bacterias comensales en la atenuación de la inflamación intestinal; mecanismos moleculares de funcionalidad de cepas nuevas aisladas
Ucrania	Microbiota intestinal y patología del tracto biliar	10 000 €	Dr. Stepanov Yuriy, Institute of Gastroenterology of the National academy of medical sciences of Ukraine, Dnipro	Investigation of the association of disorders of intestinal microbiocenosis and functional disorders of the biliary tract in children with overweight and obesity
Estados Unidos	Interacciones alimenticias con el microbioma gastro-intestinal en los trastornos gastrointestinales	50 000 $	Dr. Rashim Singh, Universidad de Houston	Los flavonoides y las interacciones microbianas a través del triple reciclaje y su papel en el cáncer colorrectal inducido por carcinógenos en los alimentos
Rusia	Microbiota intestinal	25 000 €	Prof. Irina Grigoreva, Instituto de Investigación de Terapia y Medicina de Prevención, Novosibirsk	Análisis metagenómico de los cambios en la microbiota intestinal en pacientes con colelitiasis antes y después de la colecistectomía

Ante este éxito, se ha decidido renovar la operación en su conjunto en 2019.

En el plano internacional, se ha seleccionado un nuevo tema: *"Gut microbiota and drug metabolism"*.

Se tendrán en cuenta los proyectos relacionados con los temas siguientes:

- metabolismo de la microbiota/transformación química de los medicamentos con impacto sobre su eficacia o perfil de efectos adversos;
- influencia de la microflora intestinal en la farmacocinética de los medicamentos (independientemente de su transformación directa) con impacto sobre su eficacia o su perfil de efectos adversos.

LOS «PRO» DE LA RED

BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

Tras un año de andadura, **el sitio web del Instituto evoluciona** para adaptarse mejor a sus expectativas. Ahora tiene la posibilidad de descargar dosieres temáticos desde las páginas de inicio destinadas al público general y los profesionales de la salud.

PARA EL PÚBLICO GENERAL

- Ya disponible:
  Las mujeres y sus microbiotas
- Próxima publicación:
  Alergias: el papel de las microbiotas

PARA PROFESIONALES

- Ya disponible:
  Microbiotas y salud infantil
- Próxima publicación:
  Trastornos funcionales del intestine entre los niños y los adultos

- **Visite www.biocodexmicrobiotainstitute.com**

ENCUENTROS

PODRÁ ENCONTRAR A BIOCODEX EN LOS SIGUIENTES CONGRESOS:

ESNM

DEL 29 DE AGOSTO AL 1 DE SEPTIEMBRE DE 2018

ÁMSTERDAM, PAÍSES BAJOS

UEGW

DEL 20 AL 24 DE OCTUBRE DE 2018

VIENA, AUSTRIA

APDW

DEL 15 AL 18 DE NOVIEMBRE DE 2018

SÉOUL, CORÉE

Editores:
Dr. Maxime Prost
Director de asuntos médicos Francia

Camille Aubry, PhD
Responsable de asuntos médicos internacionales

Síntesis:
Prof. Roberto Berni Canani
Grupo de Trabajo sobre la Investigación de la Microbiota, Universidad de Nápoles "Federico II", Nápoles, Italia

Artículo comentado - Adulto:
Prof. Harry Sokol
Gastroenterología y nutrición, Hospital Saint-Antoine, París, Francia

Artículo comentado - Niño:
Prof. Emmanuel Mas
Gastroenterología y nutrición, Hospital de Niños, Toulouse, Francia

De vuelta del congreso:
Dr. Aldo Maruy Saito
Pediatra Gastroenterólogo, Hospital Cayetano Heredia / Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú

Dr. Julien Scanzi
Gastroenterología y oncogenética, Hospital Clínico Universitario CHU Estaing de Clermont-Ferrand,

Revisión de prensa:
Prof. Ener Cagri Dinleyici
Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Eskisehir Osmangazi, Eskisehir, Turquía

Realizado por:

Editore:
John Libbey Eurotext
127, avenue de la République
92120 Montrouge - Francia
www.jle.com

Diseño gráfico:
Agence Wellcom

Realización:
Scriptoria-crea

Créditos fotográficos:
Foto de portada:
Escherichia coli, computer artwork.
Science Photo Library - PASIEKA
© Getty Images

7 avenue Gallieni – 94250 Gentilly – Tél. : +33 1 41 24 30 00

BIOCODEX Microbiota Institute

BMI 18.03 (06/18) - Code SAP: 98988 - Achevé d'imprimer par Corlet, Imprimeur, S.A. en juin 2018