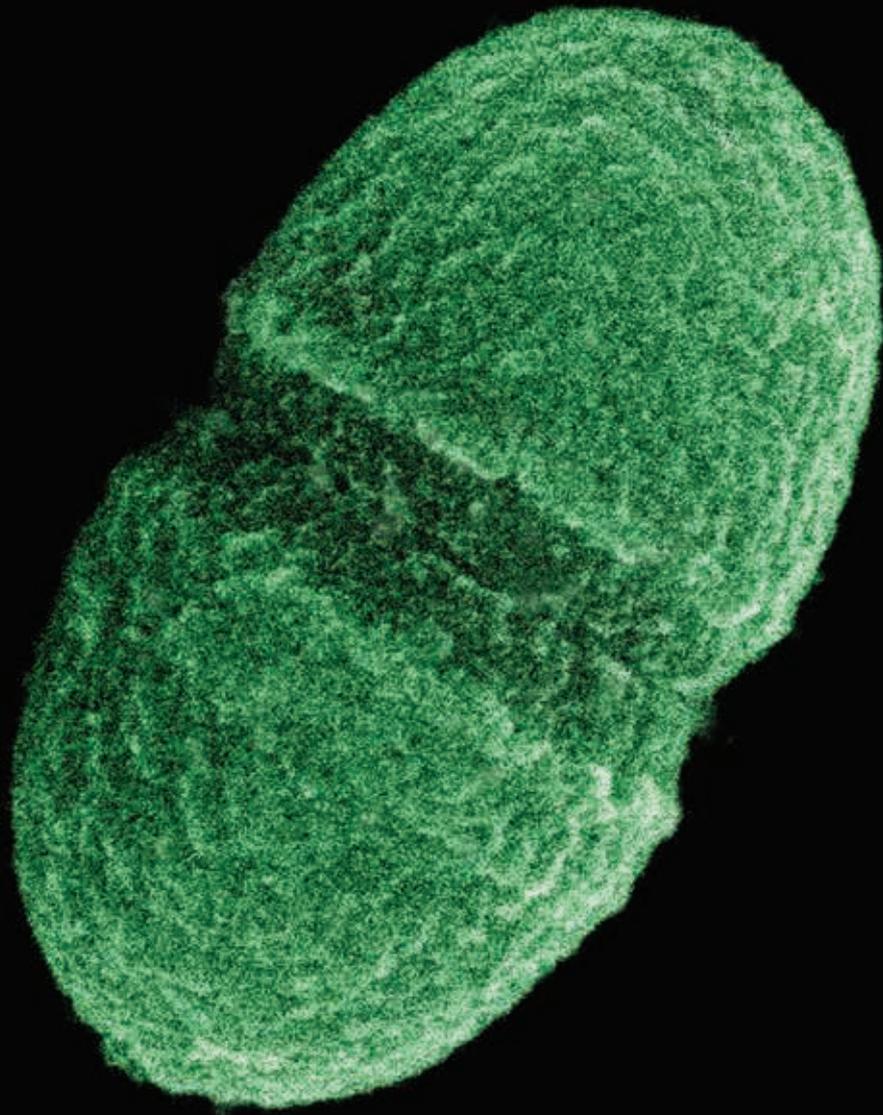


MICROBIOTA

7  BIOCODEX NEWSLETTER | JUNIO 2019



ÍNDICE



SÍNTESIS

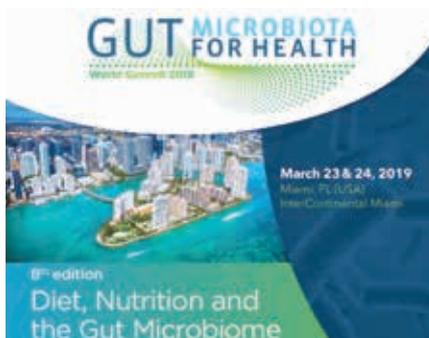
CÁNCERES DIGESTIVOS
Y MICROBIOTA INTESTINAL:
DE LA ONCOGÉNESIS
A LA RESPUESTA
A LOS TRATAMIENTOS

4

ARTÍCULO COMENTADO

ADULTO
NIÑO

8



DE VUELTA DEL CONGRESO

JFHOD 2019
GUT SUMMIT 2019

12

REVISIÓN DE PRENSA

16



ACTUALIDADES

LA UNIVERSIDAD
DE LAS MICROBIOTAS
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: Según la Organización Mundial de la Salud, una parte de los cánceres digestivos (de estómago, hígado, esófago y colorrectal) representa el 23,8% de los nuevos casos de cáncer diagnosticados en 2018, en todos los países del mundo. El año pasado, el cáncer colorrectal por sí solo causó casi 900 000 muertes en todo el mundo. Si bien la influencia innegable de la alimentación en la aparición de tumores digestivos se conoce desde hace tiempo, el vínculo existente entre dichas patologías y la microbiota intestinal es un descubrimiento reciente. Suficiente para reclasificar el cáncer como una enfermedad con un importante componente ambiental. ¿Simple elucubración o, por lo contrario, verdad fundamentada? Si creemos lo que dice la literatura científica –reflejo de un interés internacional innegable–, la segunda opción podría traer aparejada una buena cantidad de descubrimientos.

Varios trabajos preclínicos y clínicos recientes han descrito los vínculos que ya sospechaba la comunidad científica: la manera en que ciertas especies del género *Fusobacterium* podrían estimular la instauración de un entorno proinflamatorio en la mucosa intestinal y favorecer la emergencia y la progresión de un cáncer colorrectal; cómo *Helicobacter pylori* –al igual que otras especies bacterianas y complementada por factores múltiples– podría promover un tumor gástrico; o incluso cómo la microbiota intestinal podría modular la respuesta inmunitaria anticancerígena. En otras palabras, se cree que a lo largo de todo el proceso tumoral puede estar implicada una disbiosis intestinal, desde la patogénesis hasta la respuesta a los tratamientos con quimioterapia e inhibidores de los puntos de control inmunitarios.

Sobre este último punto en concreto, el profesor Iradj Sobhani (Universidad París-Este Créteil y Hospital Universitario Henri-Mondor, Créteil, Francia) aporta algo de luz. Descifra las observaciones actuales según las cuales la comunidad microbiana intestinal, en su conjunto, metabolizaría los anticancerígenos como la gemcitabina y afectaría a su eficacia, pero también influye en los efectos de las radiaciones ionizantes y en la cicatrización posoperatoria. Su revisión no puede ignorar los efectos nocivos de una antibioterapia administrada a pacientes tratados por cánceres metastásicos sobre la variabilidad de la respuesta a las inmunoterapias anti-PD-1 o anti-PD-L1. Una síntesis que muestra la importancia de la microbiota intestinal como factor de medicina personalizada en un contexto de inmunooncología en pleno desarrollo.

Por tanto, microbiología y oncología van de la mano en esta edición. Una oportunidad para el profesor Harry Sokol (Hospital Saint-Antoine, París, Francia) de retomar una publicación que apareció en *Science Translational Medicine* y mostrarnos que el trasplante autólogo de microbiota fecal podría tener una aplicación prometedora en hematología. Por último, en cuanto a los beneficios para los pacientes, el profesor Emmanuel Mas (Hospital Infantil, Toulouse, Francia) desvela una alternativa alimenticia eficaz y bien tolerada por los pacientes afectados por la enfermedad de Crohn.

Que disfrute de la lectura.

“ CÁNCERES DIGESTIVOS: LA DISBIOSIS INTESTINAL PODRÍA ESTAR IMPLICADA EN TODO EL PROCESO TUMORAL ”



SÍNTESIS

❖ CÁNCERES DIGESTIVOS Y MICROBIOTA INTESTINAL: DE LA ONCOGÉNESIS A LA RESPUESTA A LOS TRATAMIENTOS

El cáncer se ha convertido en la primera causa de mortalidad en numerosos países occidentales a causa de su creciente prevalencia. Actualmente, se considera más bien una enfermedad emergente debida al entorno que una patología inducida por anomalías genéticas constitucionales, que de hecho son poco frecuentes. Se trata de un cambio de paradigma favorecido por el desarrollo de las técnicas de biología molecular, por una mejor comprensión de los mecanismos y por la identificación de biomarcadores asociados. Desde hace varios decenios, los epidemiólogos han establecido una relación entre oncogénesis y alimentación, lo que tiende a otorgar a la microbiota intestinal —y por tanto a la disbiosis—, un lugar central en el estudio del cáncer. Esta asociación ha encontrado ahora una explicación mecanística, tanto en el plano energético como inflamatorio e inmunitario: algunas bacterias, favorecidas por la alimentación, pueden, justamento, influir la progresión tumoral, afectar la respuesta de los tumores a los tratamientos o los efectos secundarios resultantes.



Por el prof. Iradj Sobhani
Gastroenterología,
Universidad París Este Créteil (UPEC)
y Hospital Universitario, Créteil, Francia

Las asociaciones entre ciertos cánceres y disbiosis, los mecanismos por los cuales la microbiota intestinal puede promover un cáncer en el ser humano, así como el inventario de los biomarcadores con fines diagnósticos y/o terapéuticos, en particular en el ámbito de las inmunoterapias anticancerígenas están recogidos en la **tabla 1**.

Como en el caso de la obesidad y la diabetes, se trata de identificar los marcadores bacterianos con un objetivo diagnóstico, pero también de estudiar las funciones de las bacterias para comprender mejor el impacto del entorno en las patologías.

En pacientes obesos, por ejemplo, una alimentación desequilibrada en el plano cuantitativo y cualitativo puede afectar rápidamente a la microbiota intestinal, así como las funciones bacterianas [1]. La caracterización de su microbiota intestinal puede hacer emerger una disbiosis

específica y permitir la evaluación de las probabilidades de éxito o de fracaso de un régimen alimenticio correctivo. Hay numerosas enfermedades emergentes, como los cánceres, que han experimentado desarrollos similares y que se benefician de estos avances en investigación fisiopatológica. **(Figura 1)**.

ESÓFAGO-ESTÓMAGO

En condiciones fisiológicas, la microbiota del esófago se asemeja a la de la cavidad oral. Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria y Fusobacteria son los que tienen mayor representación y el género *Streptococcus* es dominante a nivel esofágico. En caso de reflujo gastroesofágico (ERGE) o de endobraquiesófago (EBO), condiciones que favorecen las situaciones preneoplásicas, se observa una microbiota más similar a la del estómago, caracterizada por la abundancia de Bacteroidetes,

▼ TABLA 1

El lugar de la microbiota digestiva en los cánceres digestivos.

	LOCALIZACIÓN	EFEECTO	MECANISMO
<i>Neisseria elongate</i>	Oral	↓↓ Tumor de páncreas	Homeostasis
<i>Streptococcus mitis</i>	Oral	↓↓↓ Tumor de páncreas	Idem
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Oral	↑↑↑ Tumor de páncreas	Disbiosis e inflamación
<i>Parvimonas micra</i>	Oral	↑↑↑ Tumor colorrectal	Epigenotoxicidad, inmunotolerancia
<i>Helicobacter pylori</i>	Estómago	↑↑↑ Tumor gástrico ↓↓ Adenocarcinoma	Vía inmune Th17 ?
<i>Helicobacter hepaticus</i>	Hígado, intestino Vías biliares	Tumores de páncreas ↑↑↑ Tumor de hígado	Alteración de ADN, NF-kB Vía Wnt, supresión de respuesta inmune antitumoral
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	Intestino	↑↑↑ Tumor colorrectal	Relación simbiótica y de inmunotolerancia; síntesis de sales biliares
<i>Bacteroides fragilis</i>	Intestino	↑↑↑ Tumor colorrectal	Inmunotolerancia TH17 Promoción vía Wnt, NF-kB, STAT3, ¿efecto directo? Genotoxicidad (fragilisina)
<i>Enterococcus faecalis</i>	Intestino	↑↑↑ Tumor colorrectal	Proinflamatorio Producción ROS Genotoxicidad
<i>Clostridium septicum</i>	Intestino	↑↑↑ Tumor colorrectal	Proinflamatorio Riesgo de complicaciones sépticas
<i>Fusobacterium</i> spp.	Intestino	↑↑↑ Tumor colorrectal ↑↑↑ Tumor esófago	Inmunotolerancia Marcador de disbiosis EEO Inmunotolerancia
<i>Escherichia coli</i>	Intestino, páncreas	↑↑↑ Tumor colorrectal ↓ Tumor de páncreas	Invasión, rotura ADN Producción compuestos nitrados metabolismo; disbiosis Genotoxicidad (colibactina)
<i>Lactobacillus</i> spp.	Todas las localizaciones	↓↓↓ Los tumores	Favorece homeostasis, antiinflamatorio
<i>Bifidobacterium</i> spp.	Todas las localizaciones	↓↓↓ Los tumores ↓ efectos secundarios de la inmunoterapia	Competición con patógenos antiinflamatorios Homeostasis
<i>Clostridium</i> cluster IV	Todas las localizaciones	↓↓↓ Los tumores	Homeostasis, efectos antiinflamatorios

Proteobacteria y *Fusobacterium*. *Helicobacter pylori*, bacteria identificada como un cofactor de las neoplasias gástricas (cáncer y linfoma-MALT), parece paradójicamente protectora frente a los adenocarcinomas esofágicos, en emergencia en los países occidentales. En realidad, hay diferentes especies bacterianas, distintas de *H. pylori*, como *Pasteurella stomatis*, *Dialister pneumosintes*, *Slakia exigua*, *Parvimonas micra* y *Streptococcus anginosus*, que desempeñan una función de promoción tumoral gástrica. Hay trabajos recientes que sugieren que las *Enterobacteriaceae*, en particular el *Ruminococcus* podrían desempeñar una función importante en el escape al control inmunitario antitumoral de los adenocarcinomas gástricos y esofágicos [2].

CÁNCER COLORRECTAL (CCR) Y MODELO DE ESTUDIO DE ESCAPE TUMORAL A LA RESPUESTA INMUNE

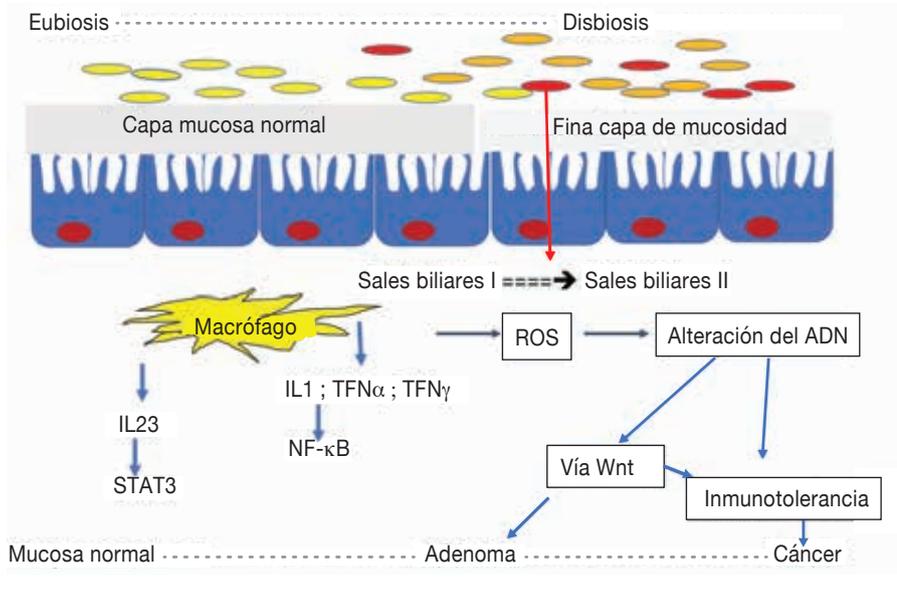
Desde las primeras descripciones de una disbiosis cólica ligada al CCR [3, 4], la hipótesis de que la flora oral participaba en la disbiosis implicada en la génesis del CCR se ha reactualizado a la luz de los trabajos originales sobre la capacidad de ciertas bacterias orales para superar el filtro gástrico y de participar en la disbiosis cólica [5]. Los desequilibrios bacterianos se producen a menudo en detrimento de bacterias beneficiosas como

Bifidobacteria y Lactobacilli, que contribuyen a mantener la respuesta inmune [2]. Cuando estas bacterias ya no pueden hacer de contrapeso frente a las bacterias proinflamatorias, se instala una inflamación crónica asintomática de la mucosa cólica, conocida desde hace tiempo por favorecer el proceso carcinógeno. Últimamente, se considera que la alimentación actual de tipo occidental (demasiado rica en proteínas animales y en azúcares) favorece las bacterias proinflamatorias en detrimento de bacterias antiinflamatorias. Y, al contrario, una alimentación de tipo mediterráneo (rica en fibras vegetales) limita los efectos nocivos [6]. A falta de un aporte suficiente de fibras, las bacterias reclutadas por el consumo excesivo de proteínas o de grasas animales erosionan la mucosidad, la utilizan como fuente de fibras, y exponen el epitelio intestinal a bacterias potencialmente virulentas (**Figura 1**). A escala celular, las grandes vías biológicas como la vía Wnt y la vía común NF-kB (*nuclear factor-kappa B*), que originan respectivamente la renovación celular y una mayor producción de citoquinas proinflamatorias, se estimulan gracias a esta alimentación [6]. Se puede asociar a este fenómeno una orientación de la respuesta inmune hacia la tolerancia debida a la sobreabundancia de otras bacterias como *Parvimonas micra* y *Streptococcus fragilis* [7]. En animales, *Bacteroides fragilis* o *Escherichia coli*, que forman parte del panel de bacterias sobreabundantes en caso de CCR en un estadio avanzado (III o IV de TNM), mantienen la estimulación inflamatoria en la mucosa cólica y favorecen la aparición de tumores [8].

CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)

Los tumores primitivos del hígado ocurren tras un proceso crónico que incluye la cirrosis, que a su vez es el resultado de una infección viral inducida por el VHB o el VHC. Hay mecanismos epigenéticos secundarios a la acción de los microorganismos que suponen una extinción de ciertos genes clave como p16 (INK4A), glutatión S-transferasa P 1 (GSTP1), CDH1 (E-cadherina), *Ras association domain containing protein 1* (RASSF1A), p21 (WAF1/CIP1) todos hipermetilados por el VHB, así como ciertos genes supresores de citocinas 1 (SOCS-1), y el de STAT1, hipermetilados por el VHC. Estos genes retrasan la aparición del cáncer, pero la hipermetilación inhibe su expresión. Existen bacterias que pueden intervenir como factores de promoción en estos procesos: *Helicobacter*

▼ FIGURA 1 Desequilibrio bacteriano y transformación de la mucosa normal en el modelo del cáncer de colon.



hepaticus aumenta el riesgo carcinógeno, bien directamente por la activación de la vía Wnt y la de NF- κ B, bien como facilitador del proceso inducido por VHC. Al igual que ciertos elementos del entorno (virus, contaminantes químicos, etc.), algunas enterobacterias, como *E. coli*, se identifican como cofactores de activación del proceso carcinógeno. En el ámbito del metabolismo, el desequilibrio Firmicutes/Bacteroidetes, conocido como factor de riesgo de obesidad, favorece el riesgo de CHC por la bajada de bacterias protectoras como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Parabacteroides* y *Oscillibacter* [9, 10].

CÁNCER DE PÁNCREAS

En los pacientes afectados por cáncer de páncreas, se han detectado densidades elevadas de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Moraxellaceae* y *Enterococcaceae* en el tejido tumoral; también las de *Acinetobacter*, *Aquabacterium*, *Oceanobacillus*, *Rahnella*, *Massilia*, *Delftia*, *Deinococcus*, y *Sphingobium* son elevadas en la zona luminal duodenal. Al igual que en el CCR, la disbiosis relacionada con este cáncer incluye además la modificación de la flora oral, caracterizada por una sobreabundancia de *Porphyromonas gingivalis* o la escasez de *Neisseria elongate* y *Streptococcus mitis*. Esto lleva a destacar una vez más la asociación entre disbiosis bacteriana intestinal y cáncer digestivo. En

el plano terapéutico, es importante señalar que las *Gammaproteobacteria* pueden aumentar la resistencia a la gemcitabina, tratamiento de referencia de los cánceres de páncreas.

RESPUESTA INMUNE ANTITUMORAL Y DISBIOSIS

Los animales axénicos (libres de gérmenes) padecen menos tumores, sin duda a causa de una inmunotolerancia y de una menor actividad inflamatoria reaccional, que pueden explicarse por la ausencia de una microbiota fisiológica. La microbiota puede contribuir a la carcinogénesis a través de mecanismos diferentes: en primer lugar, por la activación inflamatoria por disbiosis y reorientación del sistema inmunitario; la producción de genotoxinas (colibactina, fragilisina) y de factores de virulencia por las bacterias capaces de alterar directamente el ADN del hospedador; o por la inducción de un estrés oxidativo por la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS); por último, por la producción de metabolitos secundarios por las bacterias (ácidos biliares secundarios...). En el modelo del colon, por ejemplo, se observan 4 subtipos diferentes que corresponden a vías metabólicas, inmunitarias o inflamatorias diferentes

[11]. En el subtipo de CCR infiltrado por los linfocitos T (LT), se observa la disminución de la capacidad de los LT para expresar citocinas o para atacar a las células objetivo a causa de una estimulación persistente por antígenos tumorales. Este fenómeno se describe como un agotamiento de LT. Es el mecanismo más corriente de evasión inmunitaria. Sea cual sea el reclutamiento linfocitario inicial, citotóxico o facilitador, el tumor continuará desarrollándose [9]. Las células linfocitarias T reguladoras (LT-reg) facilitarán el efecto inmunosupresor mediante la producción de factores como TGF- β . Las LT-reg se reclutarán preferiblemente en la fase de agotamiento. Además, la densidad intratumoral de las LT-reg es un marcador de pronóstico desfavorable. Al producir citocinas inmunosupresoras (IL-10 y TGF- β), las células T-reg reducen la acción específica de las LT citotóxicas dirigida normalmente contra la célula tumoral. En particular, aumentan la molécula inhibidora asociada a la expresión de la proteína 4 (CTLA-4 o CD 152) de estos linfocitos. Esta proteína se ha convertido en un objetivo de las inmunoterapias modernas. Los LT-reg actúan con ayuda de los LTh17 así como con STAT3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*), implicados en la cancerogénesis de diversos órganos. El LTh17 produce citocinas proinflamatorias (IL-17 e IL-23) que favorecen el crecimiento tumoral aumentando la producción de citocinas Th1 y la de un ligando de quimiocina (motivo C-X-C)9 y 10 (CXCL9 y CXCL10). Las células Th17 tienen características similares a las células madre y son capaces de renovarse. El entorno citocínico presente en el foco tumoral influye en los diferentes modelos de expresión de las células Th17: en los cánceres colorrectales, hepatocelulares y pancreáticos, la infiltración de LTh17 está asociada a un mal pronóstico, porque favorece la tolerancia inmunitaria al tumor. La disbiosis adherente a las mucosas modula la expresión de IL17, IL-23 y STAT3.

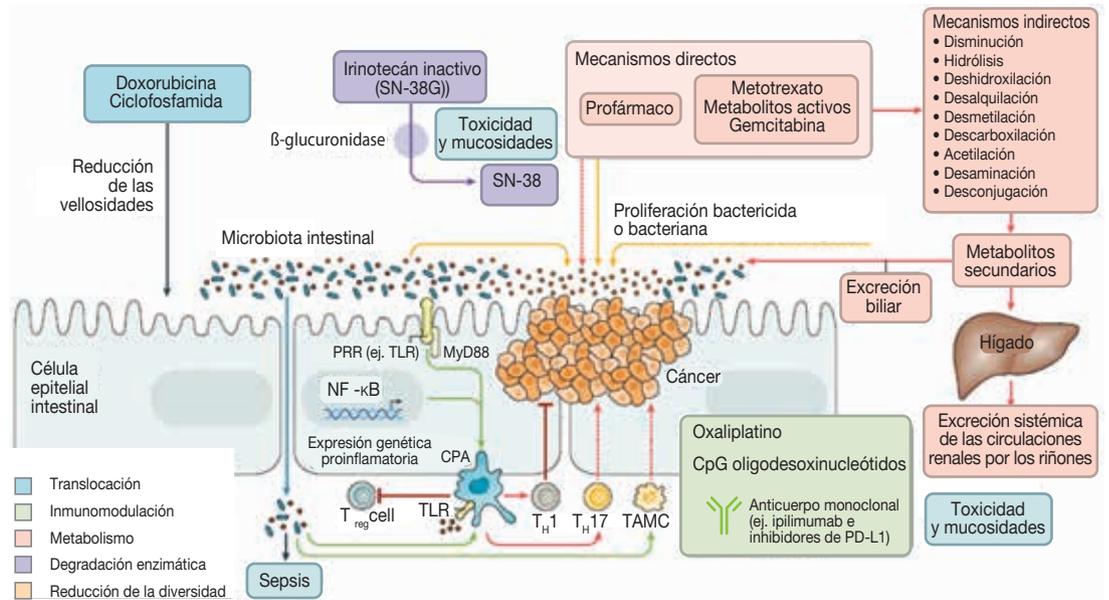
MICROBIOTA Y TRATAMIENTO DE LOS CÁNCERES

La capacidad de la microbiota intestinal para modular la respuesta a la quimioterapia anticancerígena y a la inmunoterapia se ha observado en ratones y en seres humanos. Los carcinomas de pulmón, de

► FIGURA 2

Mecanismos de toxicidad de las quimioterapias revisados con ayuda de la microbiota.

Según la teoría TIMER (de Translocación, Inmunomodulación, Metabolismo, degradación Enzimática y Reducción de la diversidad y de la variación ecológica) [12].



T_{reg} cell : Regulador celular
TLR : toll-like receptor
CPA : célula que presenta antígenos

riñón, y el melanoma han sido objeto de estudios clínicos. Esta influencia nunca se puede atribuir a una sola especie: en todos los casos, se trata del impacto de una comunidad microbiana intestinal en su conjunto sobre la inmunidad o una función compartida por diferentes bacterias. Estas últimas influyen en los efectos secundarios o en la resistencia terapéutica (Figura 2). A modo de ejemplo, la actividad citidina-deaminasa de las proteobacterias, en particular de *Mycoplasma hyorhinis*, metaboliza la gemcitabina y reduce su eficacia. Del mismo modo, la ciclofosfamida presenta efectos antitumorales variables según la dosis administrada; las bacterias grampositivas (como *Enterococcus hirae*) y gramnegativas (como *Barnesiella intestinihominis*) modulan su eficacia [12].

Se han utilizado con éxito las inmunoterapias antineoplásicas en el melanoma maligno. Se trata de los tratamientos más prometedores que actúan sobre las moléculas del punto de control inmunitario como por ejemplo PD-1 y CTLA-4. En primer lugar, se ha constatado que en pacientes afectados por un cáncer metastásico renal o

pulmonar, la utilización de un tratamiento antibiótico podría modular la actividad de las inmunoterapias anti-PD-1 o anti-PD-L1 [13]. Después, un vasto estudio americano realizado en el melanoma maligno metastásico tratado por inmunoterapia ha revelado que la buena respuesta (supervivencia sin progresión y supervivencia global mayor) al tratamiento dependía de la composición microbiana cólica: la transferencia de microbiota intestinal de los pacientes en un modelo con ratones mostraba que la disbiosis intestinal era efectivamente el origen de la variabilidad de la respuesta a la inmunoterapia de tipo anti-PD-1 [14, 15].

Hay que vincular estos datos con los de los polimorfismos de TLR4, que están relacionados con la variabilidad de la respuesta a la inmunoterapia. Los TLR (*toll-like receptors*) son transmembranarios o citosólicos; forman parte de la gran familia de receptores de la inmunidad innata PRR (*pattern recognition receptors*), expresados por las células epiteliales y las células inmunitarias en el intestino. La unión de un TLR con el ligando microbiano provoca una cascada de señalización intracelular que general-

mente desemboca en una respuesta de tipo inflamatorio por activación de NF-κB. El estado inmunitario del hospedador ha demostrado ser el factor principal en la respuesta a todos los tratamientos antineoplásicos, directamente y por alteraciones de la microbiota intestinal. Además, los otros elementos terapéuticos como la radioterapia y la cirugía también se ven impactados por la microbiota: los ratones axénicos presentan menos toxicidad ante las radiaciones ionizantes que los ratones convencionales; la cicatrización posoperatoria en los pacientes operados de cáncer de colon depende del tipo de disbiosis.

CONCLUSIÓN

La composición microbiana cólica se ve influida por los factores del entorno y puede influir en la génesis y la progresión de los tumores malignos por la vía del metabolismo, de la inflamación o de la inmunidad. La resistencia a los tratamientos antitumorales así como la aparición de ciertos efectos secundarios de estos tratamientos son objeto de estudios. Es probable que, en el futuro, la modulación de la microbiota intestinal se convierta en un medio para optimizar los tratamientos antitumorales.

Referencias

1. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014 ; 505 : 559-63. - 2. Cianci R, Franza L, Schinzari G, et al. The interplay between immunity and microbiota at intestinal immunological niche: The case of cancer. *Int J Mol Sci* 2019 ; 20 : 501. - 3. Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer patients. *Plos One* 2011 ; 6 : e16393. - 4. Zeller G, Tap J, Voigt AY, et al. Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Mol Syst Biol* 2014 ; 10 : 766. - 5. Prodan A, Levin E, Nieuwdorp M. Does disease start in the mouth, the gut or both? *eLife* 2019 ; 8 : e45931. - 6. O'Keefe SJ, Li JV, Lahti L, et al. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nat Commun* 2015 ; 6 : 6342. - 7. Purcell RV, Vinovska M, Biggs PJ, et al. Distinct gut microbiome patterns associate with consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 11590. - 8. Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, Dutilh BE. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol* 2012 ; 10 : 575-582. - 9. Tilg G, Schmeiderer A, Djanani A. Gut microbiome-immune crosstalk progression of cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 3 : 34. - 10. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015 ; 21 : 1350-6. - 11. Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015 ; 350 : 1084-9. - 12. Alexander J, Wilson ID, Teare J, et al. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 14 : 356-65. - 13. 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. - 14. 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. - 15. Gopalakrishnan V, Spencer C, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018 ; 359 : 97-103.



ARTÍCULO COMENTADO ADULTO

RECONSTITUCIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL MEDIANTE TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL AUTÓLOGA EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ATB

Comentario al artículo original de Taur et al. (Science Translational Medicine 2018 [1])



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

Un tratamiento antibiótico puede afectar la población de bacterias comensales de la microbiota intestinal del paciente y, paradójicamente, aumentar el riesgo de infecciones posteriores. En el alotrasplante de células madre hematopoyéticas (alo-CMH), la administración de antibióticos es crucial para obtener resultados clínicos óptimos, pero perturba considerablemente la diversidad de la microbiota intestinal, causando la pérdida de numerosos microorganismos beneficiosos. A pesar de que la pérdida de diversidad de la microbiota intestinal durante el alo-CMH se asocia a una mayor mortalidad, aún no se han desarrollado métodos que consigan restablecer las bacterias comensales diezgadas. Se ha iniciado un ensayo clínico controlado y aleatorizado, para comparar el trasplante de microbiota fecal autólogo (auto-TMF) con la ausencia de esta intervención; se analizaron los perfiles de microbiota intestinal de 25 pacientes tratados con alo-CMH (14 que recibieron un auto-TMF y 11 pacientes control que no recibieron este tratamiento). Los cambios en la diversidad y la composición de la microbiota intestinal revelaron que el auto-TMF había estimulado la diversidad microbiana y restablecido la composición de la microbiota intestinal que el paciente tenía antes del tratamiento antibiótico y del alo-CMH. En el contexto de un alo-CMH, estos resultados muestran la utilidad potencial de conservar muestras de heces con vistas a un auto-TMF para restablecer la microbiota intestinal en pacientes a los que se haya administrado un tratamiento antibiótico intenso.

¿QUÉ SABEMOS SOBRE ESTE TEMA?

Los tratamientos antibióticos dañan la microbiota intestinal y aumentan el riesgo de infecciones gastrointestinales. A pesar de que este efecto está reconocido desde

hace más de 60 años, la corrección de las alteraciones de la microbiota intestinal inducidas por los antibióticos aun no es una práctica clínica estándar. A los pacientes que han recibido un injerto alógeno de células madre hematopoyéticas (alo-CMH), se les administran antibióticos

sistemáticamente para tratar o reducir el riesgo de infección grave. Existen estudios prospectivos en pacientes que han recibido un alo-CMH que han demostrado que la microbiota intestinal se altera claramente durante el tratamiento, con importantes pérdidas de bacterias anaerobias obligatorias, incluidas especies inmunomoduladoras como las pertenecientes a la clase *Clostridia* y al filo Bacteroidetes [2]. Las consecuencias clínicas de estas alteraciones también son visibles en un alo-CMH: las perturbaciones de las bacterias anaerobias obligatorias beneficiosas están correlacionadas con las complicaciones que incluyen las infecciones sistémicas por Enterococo Resistente a la Vancomicina (ERV), las infecciones por *Clostridium difficile*, y la enfermedad del injerto contra el huésped (GVHD) [2, 3]. En su conjunto, los pacientes que pierden la diversidad de su microbiota intestinal en el momento del trasplante de células madre hematopoyéticas tienen niveles más elevados de mortalidad relacionada con el injerto [4].

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS QUE APORTA ESTE ESTUDIO?

Los pacientes que reciben un alo-CMH se quedan inmunodeprimidos varios meses después del trasplante, y aunque pacientes inmunodeprimidos, incluidos los tratados con alo-CMH, hayan sido tratados sin efectos secundarios con un TMF heterólogo [5], los autores han considerado



PUNTOS CLAVE

- La microbiota intestinal se ve fuertemente perturbada durante el tratamiento por alo-CMH, y estas perturbaciones podrían desempeñar una función en las complicaciones asociadas
- El auto-TMF es una estrategia viable y eficaz en la reconstitución de la microbiota después de las perturbaciones inducidas por el alo-CMH
- Falta evaluar las consecuencias de la reconstitución de la microbiota en términos de pronóstico hematológico

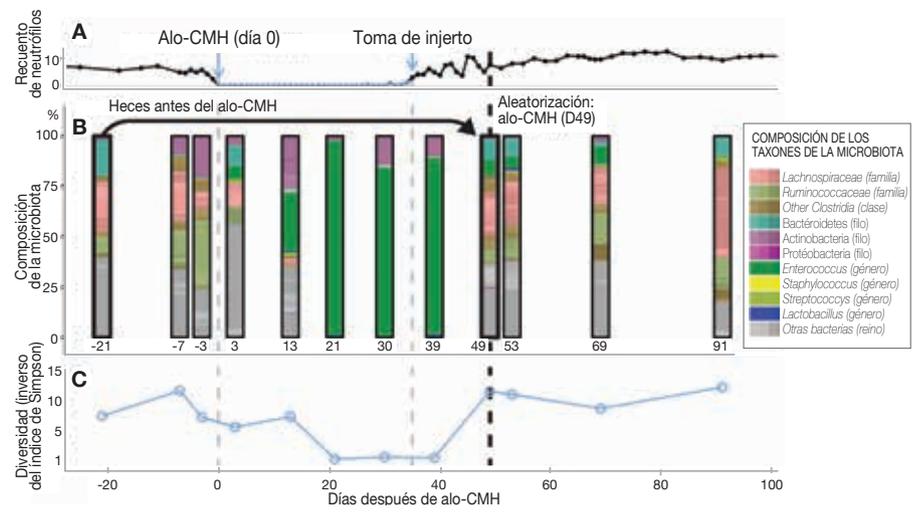
que un TMF autólogo sería más seguro, en concreto porque su naturaleza podría minimizar en el paciente el riesgo de exposición a microorganismos potencialmente patógenos aún sin detectar. Los autores han iniciado un ensayo clínico controlado aleatorizado con el objetivo de determinar la viabilidad del auto-TMF para restaurar la microbiota intestinal y para disminuir las complicaciones relacionadas con el alo-CMH. Aquí, presentan un análisis de las modificaciones de la composición de la microbiota intestinal en 25 pacientes aleatorizados en este estudio y de los cuales se recogieron muestras de heces longitudinalmente.

En primer lugar, los autores confirman en su grupo de 753 pacientes (con 3 237 muestras fecales recogidas longitudinalmente) que el alo-CMH y los diferentes tratamientos antibióticos asociados, inducían una disminución neta de la diversidad de la microbiota intestinal con un nivel mínimo 5 días después del alo-CMH, una persistencia de las alteraciones durante al menos 6 semanas y una ausencia de recuperación en la mayoría de los pacientes 100 días tras el alo-CMH.

En el marco del estudio aleatorizado, las muestras de heces de los pacientes tomadas antes del alo-CMH se congelaron a -80 °C y fueron conservados. De una a cinco semanas (13 días de media) después del alo-CMH, en el momento de la administración del injerto (definida por la recuperación de los polinucleares neutrófilos por encima de 500/mm³), se reevaluó a los pacientes, y se tomó otra muestra de heces. Si se observaba una disminución

▼ FIGURA 1

Cronología de un paciente del estudio tratado con un alo-CMH y TCMH y que ha recibido un auto-TMF. **A.** Evolución del recuento de polinucleares neutrófilos. **B.** Composición de la microbiota a lo largo del tiempo. Durante el periodo posterior al injerto, el paciente recibe numerosos antimicrobianos, y su microbiota se ve extremadamente perturbada con una dominancia de *Enterococcus* a partir de D21. **C.** Después del auto-TMF, se restauran la composición de la microbiota intestinal y su diversidad.



de las bacterias pertenecientes al filo de las Bacteroidetes, se aleatorizaba a los pacientes. Se presenta el resultado de los análisis de la microbiota de los 25 primeros pacientes evaluables (14 del grupo auto-TMF y 11 del grupo control). El auto-TMF se realizaba mediante un lavado único, después de una preparación cólica con polietilenglicol, similar a la preparación que se realiza antes de una colonoscopia. Los autores han demostrado que el auto-TMF permite restaurar no solo la diversidad de la microbiota intestinal, sino también su composición anterior al alo-CMH.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Varios estudios muestran que la microbiota intestinal y sus perturbaciones podrían desempeñar una función en la aparición de las complicaciones infecciosas y no infecciosas habituales durante el alo-CMH. Este primer estudio demuestra que la recogida y conservación de heces del paciente antes de un alo-CMH para readministrarlas una vez administrado el injerto es una estrategia factible y eficaz para la reconstitución

de la microbiota. Ahora falta saber si los pacientes que han recibido un auto-TMF tienen un mejor pronóstico frente a estas complicaciones y una mayor tasa de supervivencia global. Si se confirma la eficacia de esta estrategia, también podría considerarse para otras situaciones en las que se esperan perturbaciones importantes de la microbiota, como un tratamiento antibiótico amplio y prolongado u otras quimioterapias anticancerígenas.

CONCLUSIÓN

Aunque todavía se deban valorar los beneficios en términos de pronóstico hematológico y de supervivencia global, el auto-TMF es una opción estratégica prometedora para reconstituir la microbiota intestinal después de las perturbaciones inducidas por el tratamiento antibiótico asociado con el alo-CMH.

Referencias

1. Taur Y, Coyle K, Schluter J, et al. Reconstitution of the gut microbiota of antibiotic-treated patients by autologous fecal microbiota transplant. *Sci Transl Med* 2018 ; 10 : eaap9489.
2. Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2012 ; 55 : 905-14.
3. Jenq RR, Taur Y, Devlin SM, et al. Intestinal Blautia is associated with reduced death from graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015 ; 21 : 1373-83.
4. Pamer EG, Taur Y, Jenq R, van den Brink MRM. Impact of the intestinal microbiota on infections and survival following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2014 ; 124 : SCI-48.
5. Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroidresistant acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood* 2016 ; 128 : 2083-8.



ARTÍCULO COMENTADO NIÑO



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

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN ACTIVA CON UN RÉGIMEN ALIMENTICIO ORDINARIO QUE REPRODUCE UNA NUTRICIÓN ENTERAL EXCLUSIVA

Comentario al artículo original de Szolov et al.
(*Gastroenterology* 2019 [1])

La nutrición enteral exclusiva (NEE) es el único tratamiento dietético establecido para la enfermedad de Crohn (EC), pero su aceptabilidad es limitada. La EC requiere nuevos tratamientos dietéticos.

Se evaluaron los efectos de un régimen alimenticio individualizado (CD-TREAT), cuya composición era similar a la de la NEE, analizando la composición de la microbiota intestinal, la inflamación y la respuesta clínica en una rata, en adultos con buena salud y en niños con recaída de EC.

In fine, se demostró que el régimen CD-TREAT reproducía las modificaciones de la NEE a nivel de la microbiota digestiva, disminuía la inflamación intestinal, era bien tolerado y potencialmente eficaz en pacientes afectados por una EC activa.

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS QUE APORTA ESTE ESTUDIO?

El objetivo de este estudio era saber si un régimen alimenticio ordinario (CD-TREAT), es decir, con alimentos habituales tomados por vía oral, pero adaptado para que su composición en nutrientes sea cercana a la de Modulen IBD®, podría ser eficaz para tratar la enfermedad de Crohn. Para ello, se disminuía la proporción de glúcidos y se aumentó la de proteínas; una mezcla multivitamínica permitía obtener aportaciones en micronutrientes similares a los de la NEE.

Se realizó un estudio con grupos cruzados (*cross-over*) en 25 adultos voluntarios sanos. Durante una semana recibieron ya fuera el régimen CD-TREAT, o bien una NEE y, después de un periodo de reposo, la otra dieta recíprocamente. El régimen CD-TREAT era más fácil de llevar a cabo y producía un mayor efecto de saciedad. La riqueza y la diversidad alfa de la microbiota no se modificaron por estos regímenes. Sin embargo, la abundancia relativa de 58 (49,3 %) y 38 (32,3 %) géneros bacterianos se vio significativamente modificada por la NEE y el CD-TREAT respectivamente, de entre los cuales 28 con la misma tenden-

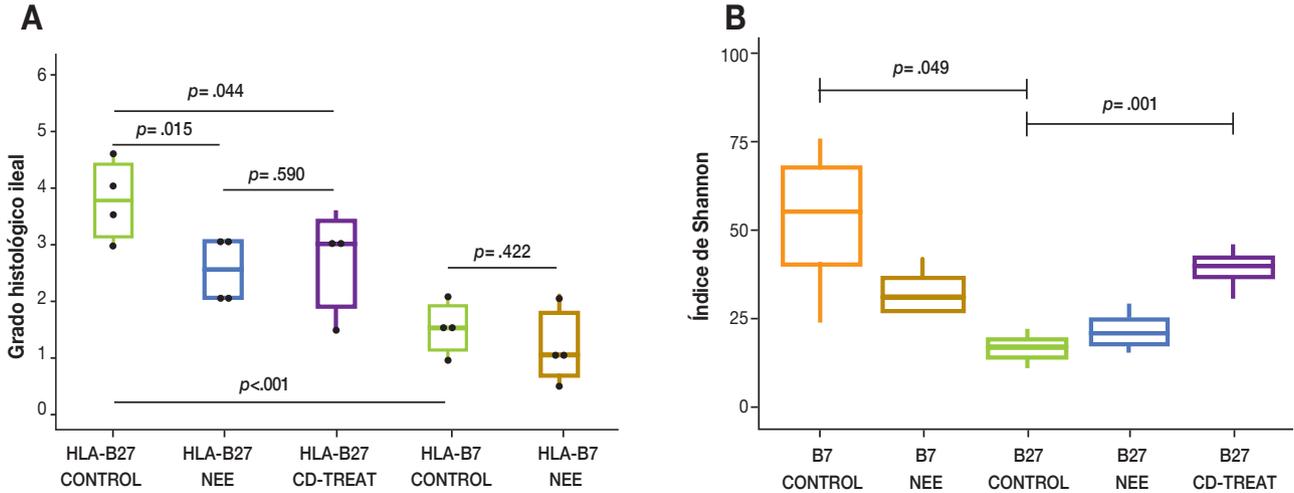


¿QUÉ SABEMOS SOBRE ESTE TEMA?

La nutrición enteral exclusiva (NEE) es un tratamiento eficaz de la enfermedad de Crohn con afectación ileal. Permite obtener buenos resultados (cicatrización mucosa en el 80 % de los casos), mejores que los de una corticoterapia. Sin embargo, la principal dificultad radica en la aceptación de recibir, durante al menos 8 semanas, nutrición enteral exclusiva. Esta alimentación puede administrarse por sonda nasogástrica o, como en el caso del Modulen IBD®,

▼ FIGURA 1

Influencia del tipo de alimentación en ratas con una inflamación digestiva (HLA-B27) o no (HLA-B7) en la inflamación ileal (A) o en la diversidad del microbioma cecal (B).



PUNTOS CLAVE

- Un régimen adaptado por vía oral podría ser tan eficaz en la enfermedad de Crohn como una nutrición enteral exclusiva
- Su efecto sobre la microbiota intestinal se asemeja el de una nutrición enteral exclusiva
- Su uso ofrece una alternativa a la nutrición enteral exclusiva, mal aceptada por los pacientes

cia.. Hay que señalar que se produjeron modificaciones de diferentes metabolitos (algunos ácidos grasos de cadena corta –el acetato, el propionato y el butirato disminuyeron significativamente después de la NEE o del régimen CD-TREAT) así como un aumento del pH de las heces de aproximadamente 1 unidad.

Los experimentos animales se realizaron en 5 grupos de ratas, HLA B27 (inflamatorio) y B7 (no inflamatorio): B27-NEE, B27-CD-TREAT, B27-CONTROL, B7-NEE y B7-CONTROL. NEE y CD-TREAT permitieron reducir la inflamación del íleon (Figura 1A), con disminución de IL-6 en el grupo B27-CD-TREAT respecto del B27-CONTROL (p = 0,036). Tras 4 semanas de

intervención, la diversidad bacteriana fue más importante en el ciego (Figura 1B) y en las heces en las ratas B27-CD-TREAT y B27-NEE que en las ratas B27-CONTROL. Estos dos regímenes produjeron variaciones de los niveles de ciertos ácidos grasos de cadena corta en las heces.

Por último, 5 niños con enfermedad de Crohn de ligera a moderada (wPCDAI entre 22,5 y 42,5) recibieron el régimen CD-TREAT durante 8 semanas. Un niño lo abandonó tras 9 días a causa de una exacerbación. Después de 4 semanas, 3 niños (60 %) tuvieron una respuesta clínica (disminución > 17,5 del wPCDAI) y 2 niños (40 %) se encontraban en remisión clínica (wPCDAI < 12,5). Tras 8 semanas, el 80 % de los niños (4/5) respondió clínicamente y el 60 % (3/5) se encontraba en remisión clínica. Por último, el nivel de calprotectina fecal, que era de 1 960 mg/kg de media antes del régimen, disminuyó un 53 y un 55 % respectivamente tras 4 y 8 semanas (Figura 2). El nivel de calprotectina solo se normalizó en un niño.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

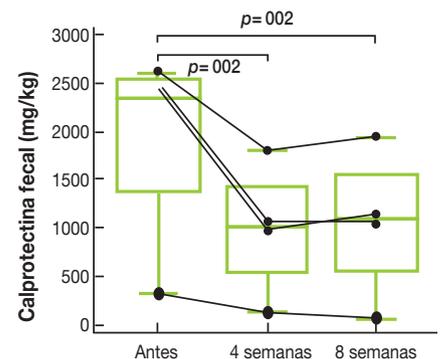
Este estudio muestra por un lado que este régimen alimenticio se puede llevar a cabo más fácilmente por vía oral y que podría tener efectos similares a los de la NEE de Modulen IBD® en la microbiota intestinal. Por otro lado, este régimen CD-TREAT permite mejorar los síntomas clínicos y disminuir la inflamación intestinal.

CONCLUSIÓN

Este estudio es una prueba de concepto de un nuevo manejo dietético, con una mejor tolerancia, que podría ser eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Es necesario confirmar estos resultados en un estudio aleatorizado controlado de tamaño suficiente.

▼ FIGURA 2

Evolución de la calprotectina fecal en niños con CD-TREAT.



Referencia
1. Svoboda V, Hansen R, Nichols B, et al. Treatment of active Crohn's disease with an ordinary food-based diet that replicates exclusive enteral nutrition. *Gastroenterology* 2019; 156: 1354-67.

JFHOD



Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie
& d'Oncologie Digestive

2019

obésité

DE VUELTA DEL CONGRESO



❖ PANORÁMICA DE LAS PRINCIPALES APORTACIONES EN TORNO A LA MICROBIOTA INTESTINAL

Las Jornadas Francófonas de Hepatogastroenterología y de Oncología Digestiva se celebraron en París del 21 al 24 de marzo de 2019, y reunieron a más de 5 000 médicos e investigadores francófonos. Durante este congreso se presentaron varios estudios originales sobre la microbiota intestinal (MI).

EL TRASPLANTE FECAL

El trasplante de microbiota fecal (TMF) es una estrategia terapéutica que actualmente solo se utiliza en la práctica clínica para las infecciones recurrentes por *Clostridium difficile* [1]. El doctor Eyméric Chartrain presentó el experimento del centro referente del Hospital Universitario de Clermond-Ferrand sobre el TMF en la infección recurrente por *Clostridium*

difficile entre 2014 y 2018. El porcentaje de eficacia del TMF fue del 95 % con solamente un 16 % de efectos secundarios menores. Además, se producía una mejora significativa de la calidad de vida 6 meses tras el TMF. El coste total de un TMF era de aproximadamente 3 100 euros. A pesar de este elevado coste, el TMF permite reducir los costes sanitarios disminuyendo la morbimortalidad de estos pacientes y sigue siendo una opción racional y eficaz.

La función del TMF se ha estudiado en numerosas patologías que implican a la MI, entre las que se cuentan las enfermedades inflamatorias crónicas intestinales (EICI). El profesor Harry Sokol presentó los resultados de un pequeño estudio piloto aleatorizado (17 pacientes), en simple ciego y comparado a placebo, que ha



Por el Dr. Dragos Ciocan
Hepatogastroenterología y nutrición,
Hospital Antoine-Béclère, Clamart,
Francia



MARZO 2019



PARÍS, FRANCIA

evaluado la función del TMF en adultos con una enfermedad de Crohn cólica o ileocólica durante un brote, y tratados con corticoterapia oral. El criterio de evaluación principal, que era la implantación de la MI del donante en el receptor a la semana 6, definido por una MI del receptor más cercana a la del donante en la semana 6 (índice Sorensen $\geq 0,6$) que a la del paciente antes del TMF no se alcanzó. Sin embargo, entre los criterios secundarios evaluados, los autores observaron una disminución de la gravedad endoscópica de la enfermedad en el grupo TMF y un aumento de la inflamación en el grupo control. La colonización por la MI del donante estaba asociada al mantenimiento de la remisión, y los pacientes que no habían sido colonizados por la MI del donante recaían más rápidamente. Además, la composición de la MI permitía predecir

una remisión clínica sin esteroides. A pesar del pequeño grupo analizado, este estudio sugiere que el TMF podría ser eficaz tras una inducción de la remisión clínica por corticoides, en pacientes que padecan un brote de enfermedad de Crohn. En este sentido se están realizando ensayos más amplios, entre los cuales uno dirigido por el equipo del Prof. Sokol.

LAS ENTEROBACTERIAS MODULAN LOS EFECTOS DE LOS HONGOS EN LA COLITIS

Si bien la función de la MI bacteriana y fúngica en las EICI ya es conocida, lo es menos el papel de las interacciones entre bacterias y hongos en la inflamación. El doctor Bruno Sovran presentó un estudio que, justamente, se interesa por estas interacciones en un modelo de colitis en ratones. Los autores observaron que la administración de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 mejoraba la colitis, mientras que la administración de *Candida albicans* la agravaba. Sin embargo, un tratamiento previo por colistina, que destruye las bacterias gramnegativas (como las proteobacterias) inducía la pérdida de los efectos de los hongos. La administración de una cepa de *E. coli* resistente a la colistina que restauraba el nivel de enterobacterias en los ratones tratados por colistina permitía asimismo restablecer los efectos beneficiosos de *S. boulardii* CNCM I-745 y los efectos nocivos de *C. albicans* sobre la gravedad de la colitis. Estos resultados sugieren que las enterobacterias son necesarias para una mejor colonización intestinal de los hongos y podrían explicar los efectos de ciertos probióticos en la colitis [2].

EL EJE INTESTINO-CEREBRO EN LA OBESIDAD

Actualmente, el papel de la MI en la fisiopatología de la obesidad es ampliamente reconocido. La MI también puede modular las funciones cognitivas y psíquicas a través del eje intestino-cerebro [3]. La obesidad es un factor de riesgo de trastornos cognitivos, independientemente de las comorbilidades, pero los mecanismos son poco conocidos. El estudio MEMOB presentado por la doctora Sophie Cambos se interesa por las disfunciones de

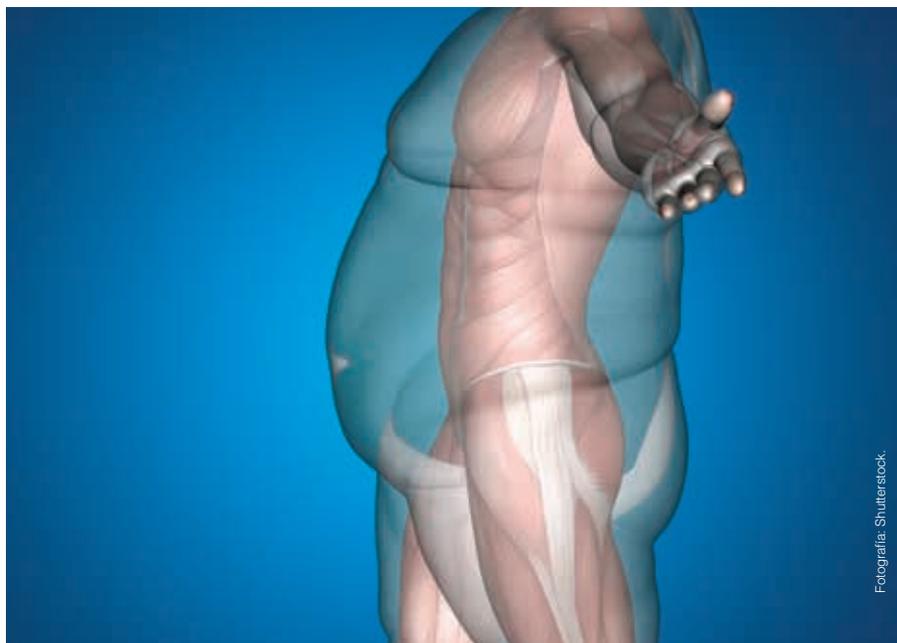
la memoria en pacientes obesos, y por su correlación con la MI. Este estudio prospectivo, longitudinal, monocéntrico incluyó a personas obesas y personas normoponderales y demostró que las personas obesas antes de una cirugía bariátrica presentaban disfunciones de la memoria en comparación con la población control. El análisis del perfil microbiano reveló una relación entre la abundancia de *Eggerthellales* y las funciones de la memoria: cuanto más importante es la abundancia de *Eggerthellales*, peores son los resultados en memoria. Estos resultados sugieren que la obesidad –y por tanto las alteraciones de la microbiota intestinal asociadas– podrían acelerar el declive cognitivo a través del eje intestino-cerebro.

MICROBIOTA E HÍGADO

Durante el congreso, Biocodex impartió un taller titulado “Microbiota e hígado, del mecanismo al tratamiento”. El profesor Gabriel Perlemuter revisó los últimos avances sobre el papel de la MI en las enfermedades hepáticas. Entre los estudios recientes más significativos, se puede observar la función de la MI en la susceptibilidad de padecer una enfermedad alcohólica del hígado o una hepatopatía dismetabólica durante el consumo de inhibidores de la bomba de protones.

Estos productos inducen un aumento de *Enterococcus* en la MI, que se traduce por un aumento de la translocación de esta bacteria en el hígado, donde induce una inflamación hepática [4]. Existen varios estudios piloto que también se han interesado por la función del TMF en las enfermedades hepáticas (hepatitis B, encefalopatía hepática y hepatitis alcohólica aguda severa córticorresistente) y han mostrado una cierta eficacia en estas indicaciones.

La Dra. Anne-Marie Cassard evocó la modulación de la MI en casos de enfermedades hepáticas. Presentó los resultados de su equipo que demostraban que unos niveles bajos de *Bacteroides* se asocian al desarrollo de las lesiones hepáticas relacionadas con el alcohol. El hecho de corregir esta perturbación de la MI mediante la administración de pectina, una fibra soluble, permite prevenir y mejora las lesiones de MAF [5]. Sin embargo, no todas las fibras inducen las mismas modificaciones de la MI, incluso aunque el efecto beneficioso sobre el hospedador sea el mismo. Además, entre las diferentes estrategias estudiadas que se centran en la MI y que han demostrado una cierta eficacia a nivel de las lesiones hepáticas (antibióticos, TMF, probióticos y prebióticos), solo los antibióticos y el TMF permiten modificar de manera duradera la MI.



Fotografía: Shutterstock.

Referencias

1. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017 ; 66 : 569-580.
2. Sovran B, Planchais J, Jegou S, et al. Enterobacteriaceae are essential for the modulation of colitis severity by fungi. *Microbiome* 2018 ; 6 : 152.
3. Niccolai E, Boem F, Russo E, Amedei A. The gut-brain axis in the neuropsychological disease model of obesity: a classical movie revised by the emerging director “microbiome”. *Nutrients* 2019 ; 11.
4. Llorente C, Jepsen P, Inamine T, et al. Gastric acid suppression promotes alcoholic liver disease by inducing overgrowth of intestinal *Enterococcus*. *Nat Commun* 2017 ; 8 : 837.
5. Ferrere G, Wrzosek L, Cailleux F, et al. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice. *J Hepatol* 2017 ; 66 : 806-815.

GUT MICROBIOTA FOR HEALTH

World Summit 2019



March 23 & 24, 2019
Miami, FL (USA)
InterContinental Miami

DE VUELTA DEL CONGRESO



Por el **prof. Francisco Guarner**
Unidad de investigación sobre el sistema digestivo, Hospital Universitaria Vall d'Hebron, Barcelona, España

❖ CENTRARSE EN EL GUT SUMMIT 2019

En su 8.ª edición el pasado mes de marzo, el Gut Microbiota for Health World Summit 2019 otorgó un papel protagonista a la alimentación y a la manera en como interactúa con el microbioma intestinal, previniendo o favoreciendo enfermedades.

ALIMENTACIÓN Y MICROBIOTA INTESTINAL

La alimentación es un elemento esencial de las interacciones simbióticas entre los microbios intestinales y el huésped. Se considera como uno de los principales factores que conforman la microbiota intestinal a lo largo de la vida, según la revisión realizada por Jack A. Gilbert (UC, San Diego), Susan Devkota (Cedars-Sinai, Los Ángeles) y Lipping Zhao (Rutgers, Nueva Jersey). Los alimentos aportan numerosos sustratos para el metabolismo

microbiano y la microbiota digestiva es una fábrica química que sintetiza los metabolitos importantes para la salud humana. Los macro y micronutrientes influyen en la estructura y las funciones del ecosistema microbiano intestinal. De hecho, la alimentación resulta ser el factor de impacto más importante en la construcción de una composición microbiana compartida en los seres humanos [1].

Los datos declarativos de los participantes en el proyecto *American Gut* relacionado con la alimentación [2] sugieren que el número de especies vegetales únicas consumidas tiene más influencia en la diversidad microbiana que los datos declarativos de los participantes del tipo "vegetariano" u "omnívoro". Se ha descubierto una diversidad microbiana más elevada y una mayor abundancia de especies productoras de ácidos grasos de



MARZO 2019



MIAMI, ESTADOS UNIDOS

cadena corta (AGCC) en personas que consumen más de 30 tipos de plantas a la semana frente a las que comen menos de 10 tipos de plantas por semana. El metaboloma fecal también era diferente entre los dos grupos. Además, las personas que consumían más de 30 tipos de plantas presentaban una abundancia de genes de resistencia a los antibióticos significativamente menor respecto de las personas que consumían como máximo 10 tipos de plantas.

La disbiosis intestinal es un estado definible con implicaciones mecánicas. No corresponde a un simple cambio de la diversidad microbiana, sino a una ruptura del equilibrio recíproco entre la microbiota y el huésped, en la que una alimentación inadecuada desempeña un papel nocivo. En caso de homeostasis, el metabolismo de los colonocitos se orienta

hacia una fosforilación oxidativa, que lleva aparejada un elevado consumo epitelial de oxígeno. La hipoxia epitelial resultante contribuye a mantener una comunidad microbiana dominada por los anaerobios obligatorios, que han resultado ser beneficios gracias a la conversión de las fibras en productos de fermentación (AGCC) absorbidos por el huésped. Los factores que modifican el metabolismo del epitelio, como una alimentación pobre en fibras, aumentan la oxigenación epitelial, produciendo así un aumento de los anaerobios facultativos, un elemento característico de la disbiosis cólica [3]. Este cambio de composición, común a numerosas enfermedades crónicas en los humanos, podría estar asociado a la disfunción de los colonocitos. Como destacó Susan Devkota, si se elige un régimen alimenticio estricto o extremo, el consumo de fibras mixtas puede conservar la microbiota y prevenir las carencias de nutrientes.

EL “GREMIO DE FUNDADORES”

Lipping Zhao señaló que nuestros antepasados consumían muchas más fibras alimenticias que nosotros. La reducción de los aportes de fibras y la disminución de la prevalencia de las bacterias productoras de AGCC podrían explicar numerosas enfermedades crónicas como la diabetes de tipo 2. En un ensayo de intervención, controlado y aleatorizado, realizado en pacientes chinos con diabetes de tipo 2 [4], unos aportes elevados de diversas fibras alimenticias (régimen WTP) favorecieron de manera selectiva la abundancia de un grupo de cepas productoras de ácido acético y de ácido butírico en el intestino. El régimen WTP se basa en el consumo de cereales completos, de alimentos medicinales tradicionales chinos y de prebióticos. El régimen WTP mejoró la homeostasis de la glucosa reduciendo la hemoglobina glicada, la glucemia en ayunas y la hiperglucemia provocada por vía oral.

La abundancia de productores de AGCC en las heces correspondía a los resultados metabólicos y a los niveles en sangre del péptido similar al glucagón tipo 1 y del péptido YY, que inducen la secreción de insulina. Además, la reducción del pH fecal mediante la producción

de AGCC se ha asociado a la inhibición de las bacterias nocivas que favorecen la inflamación y suprimen la producción del péptido similar al glucagón tipo 1. Además de proporcionar AGCC que son directamente beneficiosos para el huésped, este grupo de productores de AGCC ejerce funciones ecológicas importantes en la microbiota intestinal. Lipping Zhao sugirió que se trata como de una especie de “gremio de fundadores” para estructurar la microbiota intestinal sana. Para ayudar a los pacientes a recuperar una microbiota intestinal sana, “este gremio de fundadores debe reinocularse y restablecerse”, señaló.

FODMAP Y SCI

Según la revisión realizada por Magnus Simren (Universidad de Göteborg), actualmente un 85 % de los médicos recomienda un régimen pobre en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (*fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*, FODMAP) para el tratamiento de los trastornos funcionales del intestino. Los ensayos clínicos sugieren que ciertos pacientes tienen una respuesta favorable a corto plazo a un régimen pobre en FODMAP, pero no hay certeza de que esta pauta alimenticia sea claramente mejor que el tratamiento alimenticio de primera intención para el SCI. En concreto, la administración a corto plazo de un régimen pobre en FODMAP se ha asociado a cambios potencialmente desfavorables de la composición de la microbiota intestinal, en concreto una disminución de las especies que participan en la fermentación (*Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* y *Clostridium* grupo XIVa) y un aumento de las puntuaciones del índice de disbiosis [5].

Un ensayo controlado aleatorizado comparó los efectos del régimen pobre en FODMAP y de los galactosacáridos (GOS) prebióticos en la composición de la microbiota intestinal [6]. Las evoluciones de la microbiota fecal fueron diferentes entre los dos grupos después de un periodo de 4 semanas de tratamiento, en concreto a nivel de las bifidobacterias (aumento en el grupo prebiótico y disminución en el grupo pobre en FODMAP) y *Bilophila wadsworthia* (perfil opuesto).

A pesar de estos efectos diferentes sobre la microbiota, las reducciones de los síntomas fueron muy similares en los dos grupos. Es interesante señalar que la disminución de los síntomas persistió durante el seguimiento de las 2 semanas posteriores a la suspensión del consumo de prebióticos, mientras que los síntomas reaparecieron inmediatamente después de suspender el régimen pobre en FODMAP. La modulación de la microbiota intestinal como estrategia terapéutica en el SCI parece prometedora, pero su inocuidad a largo plazo es un parámetro que hay que tener en cuenta. Los regímenes que reducen los síntomas pero deterioran la salud intestinal (y la salud general a largo plazo) no deben ser la primera elección.

PREVENCIÓN Y SEPTICEMIA DEL RECIÉN NACIDO: LOS SIMBIÓTICOS A PRUEBA

La septicemia en la primera infancia es responsable de un millón de fallecimientos al año en todo el mundo, la mayoría de ellos en países en vías de desarrollo. Pinaki Panigrahi presentó un estudio de intervención para prevenir la septicemia en lactantes en la India rural [7]. Una preparación simbiótica oral (*Lactobacillus plantarum* más fructooligosacáridos) redujo las septicemias y los fallecimientos de manera significativa en los recién nacidos (riesgo relativo: 0,60; intervalo de confianza del 95 %: 0,48–0,74). Este resultado sugiere que una gran parte de las septicemias neonatales de los países en desarrollo podrían evitarse gracias a un tratamiento probiótico-prebiótico.



Referencias

1. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 2018 ; 555 : 210-15.
2. McDonald D, Hyde E, Debelius JW, et al. American gut: an open platform for citizen science microbiome research. *mSystems* 2018 ; 3.
3. Byndloss MX, Pernetzsch SR, Bäuml A. Healthy hosts rule within: ecological forces shaping the gut microbiota. *Mucosal Immunol* 2018 ; 11 : 1299-305.
4. Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science* 2018 ; 359 : 1151-6.
5. Bennet SMP, Böhn L, Störsrud S, et al. Multivariate modelling of faecal bacterial profiles of patients with IBS predicts responsiveness to a diet low in FODMAPs. *Gut* 2018 ; 67 : 872-81.
6. Huaman JW, Mego M, Manichanh C, et al. Effects of prebiotic vs a diet low in FODMAPs in patients with functional gut disorders. *Gastroenterology* 2018 ; 155 : 1004-7.
7. Panigrahi P, Parida S, Nanda NC, et al. A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India. *Nature* 2017 ; 548 : 407-412.



Fotografía: Getty images.

REVISIÓN DE PRENSA

EL IMPACTO DE LA MICROBIOTA DE LOS PADRES EN LA SALUD DE LOS HIJOS



Por el Prof. Markku Voutilainen
Facultad de medicina de la Universidad
de Turku; gastroenterología, Hospital
Universitario de Turku, Finlandia

El intestino del niño es colonizado por las bacterias vaginales y fecales de la madre en el trascurso de un parto vaginal. La colonización microbiana del intestino empieza durante la vida fetal, aunque su papel es aun objeto de debate. Según la hipótesis de los orígenes del desarrollo de la salud y de las enfermedades (developmental origins of health and disease, DOHaD), es posible que las condiciones de vida fetal tengan un impacto en los primeros estadios de la vida del recién nacido y que sus perturbaciones aumenten el riesgo de enfermedades crónicas en el niño.

El profesor Friedman analizó la programación del desarrollo [1]. La obesidad, la diabetes y la alimentación occidental en la madre tienen un impacto en las células madre, el sistema inmunitario y la microbiota intestinal del niño. El intestino del recién nacido es colonizado, en primer lugar, por microorganismos aerobios y anaerobios facultativos, que a su vez son sustituidos por anaerobios estrictos. Este fenómeno modifica la señalización inmunitaria innata, las respuestas inmunitarias de las células T auxiliares y la tolerancia a las endotoxinas. La obesidad materna puede perturbar la colonización microbiana normal y aumentar el riesgo ulterior de enfermedades inmunológicas y metabólicas. La toma de antibióticos durante el embarazo aumenta el riesgo de

obesidad en el niño. Los hijos de madres obesas presentan una menor cantidad de dos familias de proteobacterias fecales. Además, una alimentación rica en grasas en la madre provoca una pérdida de bacterias clave y disminuye la diversidad bacteriana de la microbiota fecal del niño.

El régimen alimenticio del padre también puede tener un impacto en el estado de salud de las siguientes generaciones. Zhang et al. han estudiado el impacto de una alimentación desequilibrada en un modelo animal [2]. Alimentaron a ratones machos de dos generaciones sucesivas (F0 y F1) con alimentos ricos en grasas, en sacarosa y en sal. El grupo control recibió una alimentación normal. La alimentación enriquecida se asoció a niveles más elevados de aspartato-aminotransferasa en la generación siguiente (F2). Una alimen-

tación desequilibrada también se ha asociado a un peso corporal más elevado. En las hembras de la generación F2, el índice de Shannon de la microbiota intestinal indicaba una diversidad significativamente superior. La variación de la abundancia del género bacteriano se ha asociado a anomalías de la función hepática. La alimentación desequilibrada de las generaciones F0 y F1 se asoció a un aumento de los niveles séricos de colesterol y de lipoproteínas en los ratones macho de la generación F2. Estos datos sugieren que una alimentación desequilibrada en los padres conlleva una disbiosis de la microbiota intestinal en los niños y que podría aumentar los riesgos de sobrepeso y de diferentes enfermedades crónicas (diabetes de tipo 2, enfermedades hepáticas y cardiovasculares).



Fotografía: Shutterstock

LA MICROBIOTA ESOFÁGICA: ¿CAUSA O CONSECUENCIA DE LAS ENFERMEDADES ESOFÁGICAS?

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es habitual en los países occidentales. El endobraquioesófago (EBO), o esófago de Barrett, es una complicación de la ERGE y constituye el principal factor de riesgo de adenocarcinoma del esófago, que está asociado a una tasa de supervivencia a los cinco años de menos del 20 %.

Una revisión reciente ha analizado la función del microbioma esofágico en el esófago de Barrett y el cáncer de esófago [3]. El esófago está expuesto a los microorganismos orales deglutidos, así como a los del reflujo del contenido gástrico. La microbiota del esófago es diferente de la de la boca o del estómago. Las primeras bacterias detectadas en el esófago fueron *Streptococcus viridans* y los estreptococos del grupo D. Posteriormente, se identificaron seis filos mediante PCR universal ADNr 16S, en concreto Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria y Fusobacteria, siendo el género *Streptococcus* es el más representado. El esófago de Barrett y la displasia de alto grado se han asociado al número más elevado de bacterias. En los pacientes que presentaban una esofagitis y un esófago de Barrett, el número de *Streptococcus* había disminuido, mientras que el de las bacterias microaerófilas y anaerobias gramnegativas había aumentado.

El EBO y el adenocarcinoma del esófago están asociados a un número mayor de *Escherichia coli*. Otra especie gramnegativa detectada en los pacientes afectados por un cáncer de esófago es *Fusobacterium nucleatum*. Asimismo, una disbiosis bucal puede asociarse a un mayor riesgo de cáncer del esófago, mientras que la presencia de *Helicobacter pylori* en el estómago parece constituir una protección contra este cáncer. Una disbiosis gástrica caracterizada por un aumento de *Clostridiales* y *Erysipelotrichaceae* está

asociada al carcinoma epidermoide del esófago. También se detectan frecuentemente hongos, como *Candida albicans* y *C. glabrata*, en las muestras esofágicas de los pacientes afectados por un adenocarcinoma del esófago. Un estudio epidemiológico ha mostrado una asociación dosis-dependiente entre el uso de la penicilina y el aumento del riesgo de cáncer de esófago. Los inhibidores de la bomba de protones también modifican las microbiotas gástrica y esofágica.

Los datos actuales sobre la microbiota esofágica provienen de poblaciones de pacientes de pequeño tamaño, seleccionadas, sintomáticas y provenientes de estudios transversales. Por lo tanto, no se puede extraer ninguna conclusión en cuanto a una posible relación de causalidad entre la microbiota esofágica y las enfermedades esofágicas. Solo una pequeña parte de los pacientes que presentan esófago de Barrett desarrollan un adenocarcinoma, y son necesarios estudios más avanzados para definir el papel de la disbiosis esofágica en la patogénesis del cáncer. También hay que evaluar el impacto de los inhibidores de la bomba de protones sobre la microbiota esofágica y sobre el riesgo de enfermedades esofágicas [3].

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad inflamatoria alérgica crónica que constituye la primera causa de disfagia en niños y jóvenes adultos de países desarrollados. La EEO presenta características inflamatorias comunes a las otras enfermedades alérgicas y es probable que la exposición a los alérgenos desempeñe un papel clave en la patogénesis de la EEO. Capucilli y Hill han analizado la epidemiología, la patogénesis y el tratamiento de esta enfermedad [4]. La microbiota esofágica podría estar implicada en la patogénesis de la EEO. Centenares de especies bacterianas co-

lonizan el esófago, y los miembros de los filos Firmicutes y Bacteroidetes son los más corrientes [4]. En los pacientes que presentan una EEO activa, los géneros *Streptococcus* y *Atopobium* disminuyen, mientras que *Neisseria* y *Corynebacterium* aumentan. Otro estudio ha mostrado que la cantidad total de bacterias esofágicas y la del género *Haemophilus* en particular aumentaban en la EEO. Los inhibidores de la bomba de protones utilizados en el tratamiento de la EEO producen un enriquecimiento del filo Proteobacteria. La carga bacteriana esofágica aumenta en los pacientes afectados por EEO, independientemente del tratamiento o de la severidad de la eosinofilia a nivel de la mucosa esofágica. Al igual que en otras enfermedades alérgicas y autoinmunes, la toma de antibióticos y el parto por cesárea se asocian a un mayor riesgo de EEO [4].

Los estudios realizados fueron transversales y no hay datos sobre la estabilidad de la microbiota esofágica en el tiempo. Son necesarios más estudios para definir la función de la microbiota esofágica en la patogénesis y la activación de la EEO.



Fotografía: Shutterstock.

Referencias

1. Friedman JE. Developmental programming of obesity and diabetes in mouse, monkey, and man in 2018: where are we headed? *Diabetes* 2018 ; 67 : 2137-51.
2. Zhang X, Dong Y, Sun G, et al. Paternal programming of liver function and lipid profile induced by a paternal pre-conceptional unhealthy diet: potential association with altered gut microbiome composition. *Kidney Blood Press Res* 2019 ; 44 : 133-48.
3. Ajayi TA, Cantrell S, Spann A, KS G. Barrett's esophagus and esophageal cancer: links to microbes and the microbiome. *PLoS Pathogens* 2018 ; 14(12).
4. Capucilli P, Hill DA. Allergic comorbidity in eosinophilic esophagitis: mechanistic relevance and clinical implications. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2019 [Publication en ligne avant l'impression].

ACTUALIDADES



Por **Agnès Louvrier**
Gerente de productos, Biocodex Francia

FRANCIA INAUGURA LA UNIVERSIDAD DE LAS MICROBIOTAS

Comprometido con el intercambio de conocimientos sobre las microbiotas humanas y experto en la materia, el Biocodex Microbiota Institute ha inaugurado la primera edición de la Universidad de las Microbiotas.

Entre diciembre de 2018 y febrero de 2019, ocho ciudades acogieron reuniones científicas de alto nivel, moderadas por expertos reconocidos con este objetivo: Fomentar intercambios enriquecedores sobre temas variados e insistir en la importancia del equilibrio de la microbiota intestinal para la salud humana. Este "tour de Francia de los conocimientos" fue todo un éxito, ya que congregó a más de 500 profesionales de la salud (entre médicos y farmacéuticos), inmersos en las últimas novedades sobre la microbiota intestinal.

Al clausurar cada jornada, el profesor Philippe Marteau (Hospital Saint-Antoine, París), recordó algunos de los conocimientos fundamentales: la disbiosis, las patologías digestivas asociadas (gastroenteritis, diarrea asociada a los antibióticos, infección por *Clostridium difficile*, SCI, EICC), pero también la eficacia de ciertas cepas probióticas en estas enfermedades.

Acompañaron al profesor Marteau los siguientes ponentes, dependiendo de las ciudades visitadas:

- el profesor Harry Sokol (Hospital Saint-Antoine, París), que precisó la indicación del trasplante fecal y mencionó los trabajos de investigación que se están llevando a cabo;
- el profesor Gabriel Perlemuter (Hospital Antoine-Béclère, París), que explicó el papel que desempeña la microbiota intestinal en la iniciación y la evolución de ciertas patologías hepáticas;
- el profesor Pascal Derkinderen (Hospital Universitario de Nantes), que desarrolló los resultados de los estudios que sugieren que las disbiosis influyen en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central;
- la profesora Karine Clément (Hospital de la Pitié-Salpêtrière, París), que presentó las pruebas científicas que permiten demostrar la implicación de la microbiota intestinal en el desencadenamiento de enfermedades metabólicas;
- el profesor Iradj Sobhani (Hospital Henri-Mondor, Créteil), que desglosó la función de ciertas especies bacterianas en la génesis del cáncer de colon.



Puede ver las distintas intervenciones en vídeo en la web del Biocodex Microbiota Institute: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/pro/nuestros-servicios-pro/videoteca>

CONVOCATORIA DE PROYECTOS

❖ BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

El pasado mes de marzo se conocieron los resultados de la convocatoria internacional de proyectos para el año 2019, dedicada al tema «Gut microbiota and drug metabolism» y recompensada con una beca de 200 000 €: el comité científico internacional galardonó a la profesora Emily Balskus (Chemistry and Chemical Biology - Harvard University, Cambridge, MA, EE. UU.) por su proyecto **“Targeting gut microbial drug metabolism to enhance the treatment of Parkinson’s disease”**.

En el transcurso de la misma sesión, el comité hizo entrega del «Super Award» 2019 al doctor Paul McLellan (Gastroenterología y Nutrición - Hospital Saint-Antoine, París, Francia). El ganador, premiado por su proyecto titulado **“Use of the bacterial protein MAM as a biomarker of intestinal inflammation in Crohn’s disease”**, competía con los vencedores de las ocho convocatorias de proyectos nacionales de 2018. Se le concedió una beca de 20 000 €, que complementa la beca francesa de 25 000 €.

En 2020, la convocatoria internacional de proyectos girará en torno al tema **“Role of microbiota in post-antibiotic or post-infectious functional bowel disorders”**. La fecha límite de recepción de la documentación de los candidatos es el 30 de noviembre de 2019.

• Visite www.biocodexmicrobiotafoundation.com para obtener más información.



LOS “PRO” DE LA RED

❖ BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

Hemos renovado el sitio web del Instituto. Para facilitar el acceso a los contenidos disponibles y ofrecer nuevas secciones, hemos cambiado completamente las páginas de inicio de “Acceso profesionales” y del “Acceso al público general”.

• Visite www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/pro para obtener más información.

ENCUENTROS

❖ PODRÁ ENCONTRAR A BIOCODEX EN LOS SIGUIENTES CONGRESOS :



❖ ESNM 2019
📅 DEL 5 AL 7 SEPTIEMBRE
📍 LISBOA, PORTUGAL



❖ UEG WEEK 2019
📅 DEL 19 AL 23 OCTUBRE
📍 BARCELONA, ESPAÑA



❖ APDW 2019
📅 DEL 12 AL 15 DICIEMBRE
📍 CALCUTA, INDIA

❖ SU OPINIÓN NOS INTERESA

Hace ya dos años que lanzamos el boletín Microbiota, que explica los hallazgos más recientes de la ciencia en materia de microbiota intestinal con el objetivo de dar a conocer la increíble abundancia de este ámbito de investigación. Ha llegado la hora de conocer su opinión, para saber si responde a sus expectativas y recoger sus sugerencias. Le invitamos a compartirlas con nosotros.

Le agradecemos que dedique unos minutos a participar en la evolución del boletín Microbiota.



¡Y no dude en suscribirse!

Editores:**Dr. Maxime Prost***Director de asuntos médicos Francia***Camille Aubry, PhD***Responsable de asuntos médicos internacionales***Equipo editorial:****Perrine Hugon, PharmD, PhD***Responsable de la comunicación científica***Anne Perette-Ficaja***Editor en jefe
Biocodex Microbiota Institute***Síntesis:****Pr Iradj Sobhani***Gastroenterología,
Universidad París Este Créteil (UPEC)
y Hospital Universitario, Créteil, Francia***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. Dragos Ciocan***Hepatogastroenterología y nutrición,
Hospital Antoine-Béclère, Clamart,
Francia***Prof. Francisco Guarner***Unidad de investigación sobre el sistema
digestivo, Hospital Universitaria
Vall d'Hebron, Barcelona, España***Revisión de prensa:****Prof. Markku Voutilainen***Facultad de medicina de la Universidad
de Turku; gastroenterología,
Hospital Universitario de Turku, Finlandia***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:
Enterococcus faecalis, BSIP*

BIOCODEX 
Microbiota Institute