

MICROBIOTA

11

BIOCODEX NEWSLETTER | DICEMBRE 2020



ÍNDICE



SÍNTESIS

—
LA MICROBIOTA INTESTINAL
Y EL METABOLISMO DE LOS
FÁRMACOS

❖ 4



ARTÍCULO COMENTADO

—
ADULTO
NIÑO

❖ 8



MICROBIOTA
Y COVID-19

—
DE VUELTA
DEL CONGRESO

❖ 12



REVISIÓN DE PRENSA

❖ 16



ACTUALIDADES

—
INSTITUTO
DE MICROBIOTA BIOCODEX
FUNDACIÓN BIOCODEX
MICROBIOTA

❖ 19

EDITORIAL



Dr. Maxime Prost
*Director de Asuntos Médicos
de Francia*



Camille Aubry, PhD
*Responsable de Asuntos Médicos
Internacionales*

“ES POSIBLE QUE LA MICROBIOTA, AUTÉNTICA FÁBRICA DE ENZIMAS, INFLUYA POSITIVAMENTE MODIFICANDO PRECURSORES INACTIVOS, O NEGATIVAMENTE, PERTURBANDO LAS INTERACCIONES ENTRE LA MOLÉCULA Y SU RECEPTOR.”

Estimados lectores: Hace varios años ya que se describió el impacto de ciertos medicamentos en la composición de la microbiota y, por lo tanto, en sus funciones. Los más conocidos son los antibióticos, y también están los inhibidores de la bomba de protones o la metformina. Pero, ¿y a la inversa? ¿Qué impacto tiene la microbiota en los medicamentos? La función de la microbiota intestinal en el metabolismo de los medicamentos, observada y caracterizada recientemente, podría explicar la eficacia variable de algunos de ellos de una persona a otra, según la composición de su microbiota. Es posible que la microbiota, auténtica fábrica de enzimas, influya positivamente modificando precursores inactivos, o negativamente, perturbando las interacciones entre la molécula y su receptor. La microbiota podría tener un impacto en todos los medicamentos, ya sean administrados por vía oral -la más utilizada- o por *vía* parenteral, en la que los metabolitos podrían llegar a los intestinos mediante las secreciones biliares.

En ese número, la profesora Blaskus nos explica, con distintos ejemplos, la implicación de la microbiota intestinal en el metabolismo de ciertos medicamentos y las consecuencias sobre su eficacia. Además, nos describe los estudios en curso que buscan identificar a las moléculas susceptibles de actuar sobre la actividad metabólica de la microbiota ante ciertos medicamentos. Por último, menciona la importancia de tener en cuenta la función metabólica de la microbiota durante el desarrollo de nuevos medicamentos.

Otro campo en el que también puede estar implicada la microbiota es el de las infecciones respiratorias. Parece que varios estudios recientes muestran una reducción de ciertos géneros bacterianos productores de butirato en pacientes infectados por el SARS-CoV-2 (resultados preliminares). Además, del 7 al 20 % de las personas afectadas por SARS-CoV-2 sufren diarrea, lo que implica también un impacto a nivel intestinal.

El profesor Trottein aborda por su parte el eje “intestino-pulmón” y menciona las modificaciones de la microbiota intestinal observadas durante las infecciones respiratorias víricas, así como las consecuencias de esas disbiosis. Además, explica la función crucial que desempeña la microbiota en la lucha contra las infecciones respiratorias y el interés potencial de modularla para prevenirlas.

Que disfrute de la lectura.

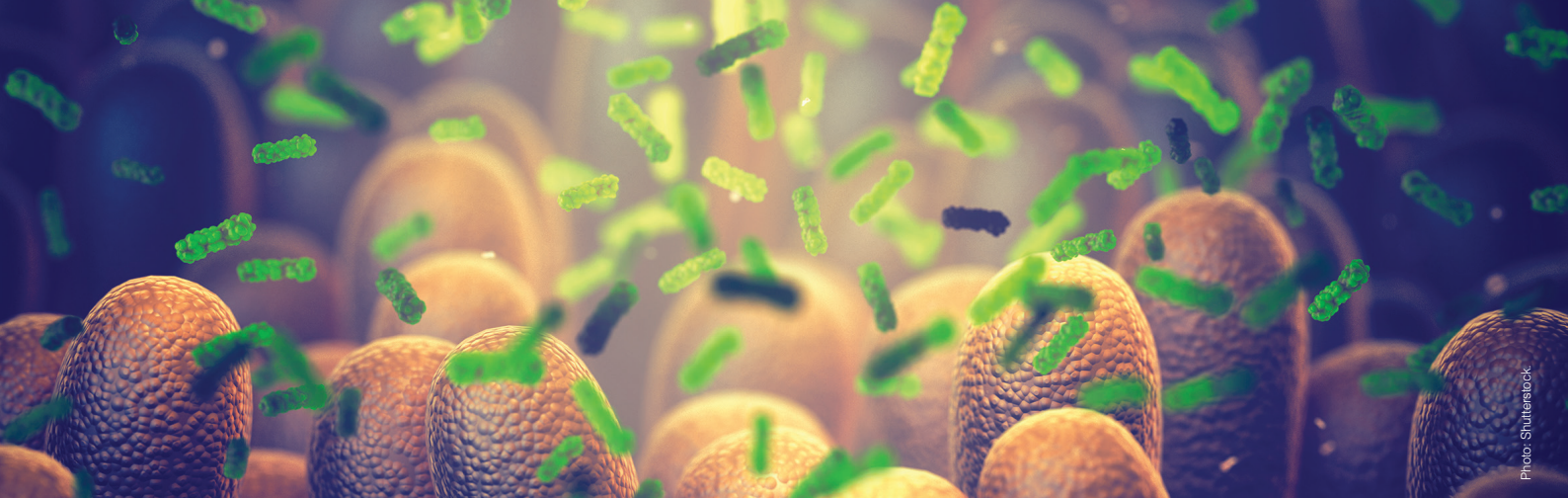


Photo: Shutterstock

SÍNTESIS

LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

La microbiota intestinal transforma las estructuras químicas de los compuestos ingeridos, como los fármacos de molécula pequeña administrados por vía oral. Este metabolismo, que puede variar sustancialmente entre pacientes, afecta a la eficacia del fármaco de forma positiva o negativa, y puede influir en su toxicidad. En los últimos 10 años, se ha reconocido cada vez más su posible efecto sobre la variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos. A continuación repasaremos este tema, centrándonos en los últimos avances y en su posible impacto futuro sobre el manejo de los pacientes y el descubrimiento de medicamentos.



Por el Prof. Emily P. Balskus

*Departamento de Química y Biología
Química, Universidad de Harvard,
Cambridge, EE. UU.*

Los billones de microorganismos que pueblan el intestino humano poseen un número mucho mayor de genes que el genoma del propio huésped. Muchos de estos genes codifican a catalizadores de proteínas (enzimas), que permiten a la microbiota intestinal realizar un amplio abanico de reacciones químicas, ampliando la bioquímica asociada al cuerpo humano. Una característica principal del metabolismo microbiano intestinal es su variabilidad. Así, en una comunidad, tanto varía la composición de la microbiota como las capacidades

metabólicas de cada individuo. Conforme identificamos nuevas asociaciones entre la microbiota intestinal y la salud, se hace más importante caracterizar las transformaciones metabólicas microbianas a nivel molecular.

Una de las actividades importantes asociadas a la microbiota intestinal es la capacidad de modificar químicamente las estructuras de los fármacos de molécula pequeña [1]. Los fármacos administrados por vía oral se topan con las bacterias intestinales antes de ser absorbidos en el intestino delgado, o bien en el intestino grueso si su biodisponibilidad por vía oral es baja. Los fármacos administrados por vía oral o inyectados, o sus metabolitos, también llegan a la microbiota si son excretados por la bilis en el intestino. Dado que la actividad farmacológica de un fármaco deriva directamente de su estructura química, el metabolismo microbiano puede tener una gran influencia en la acción del fármaco.

EFFECTOS DEL METABOLISMO MICROBIANO INTESTINAL DE LOS FÁRMACOS

El metabolismo microbiano intestinal tiene distintas consecuencias sobre la acción y eficacia de los medicamentos (**Figura 1**). Como ilustran los ejemplos sobre fármacos azoicos, el metabolismo microbiano de los «profármacos» (precursores inactivos) puede ser necesario para generar el agente farmacológico activo. Este descubrimiento ha inspirado el diseño de nuevas estrategias para la liberación selectiva de fármacos en el intestino grueso, que dependen de las actividades metabólicas microbianas.

La metabolización que realiza la microbiota intestinal también puede afectar de forma negativa a la actividad de los fármacos, al alterar las interacciones con las dianas



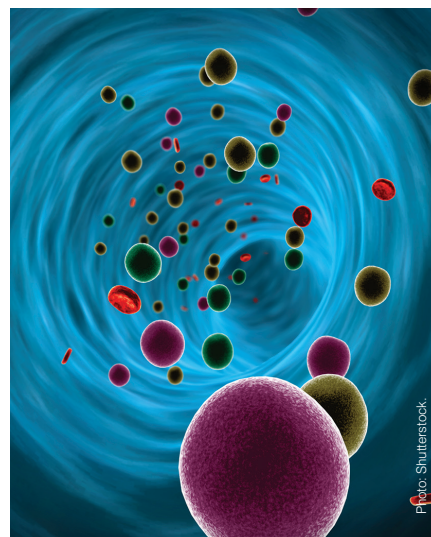
Los estudios sobre el metabolismo microbiano intestinal de los fármacos comenzaron hace más de 80 años, con el descubrimiento de que uno de los primeros antibióticos, el prontosil, un azocompuesto inactivo en cultivos bacterianos pero eficaz *in vivo*, sufría una reducción por la microbiota intestinal para producir el agente activo sulfanilamida. Desde entonces, se han descubierto otros ejemplos, a menudo al detectar una variabilidad en la eficacia o la toxicidad de un tratamiento. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos, estas relaciones siguen sin tenerse en cuenta a la hora de desarrollar o administrar fármacos.

terapéuticas del huésped. Un ejemplo es la digoxina, un medicamento para tratar algunas enfermedades cardíacas, hecho a base de un producto natural. En el 5-10 % de los pacientes, la microbiota intestinal reduce el anillo de lactona α , β -insaturada de la digoxina para dar dihidrodigoxina. Esta sutil modificación, realizada por la bacteria intestinal *Eggerthella lenta*, reduce en gran medida la afinidad de unión con la diana de la digoxina (Na^+/K^+ ATPasa), lo que conlleva una pérdida de eficacia [2]. Otro buen ejemplo es el tratamiento de primera línea de Parkinson, la levodopa. La conversión de levodopa a dopamina por enzimas en el cerebro del huésped es fundamental para aliviar los síntomas. El metabolismo microbiano intestinal de la levodopa también produce dopamina [3, 4]. Dado que la dopamina generada en la periferia no puede atravesar la barrera hematoencefálica, este efecto podría reducir la cantidad de levodopa que llega al cerebro.

Por último, además de reducir la actividad, las modificaciones químicas creadas por microbios intestinales pueden producir toxicidad no deseada. Por ejemplo, el metabolismo microbiano intestinal ha sido implicado en la letalidad asociada a la administración concomitante del medicamento antiviral brivudina con antineoplásicos de fluoropirimidina. Este desenlace se atribuye a la metabolización microbiana intestinal de sorivudina a bromoviniluracilo.

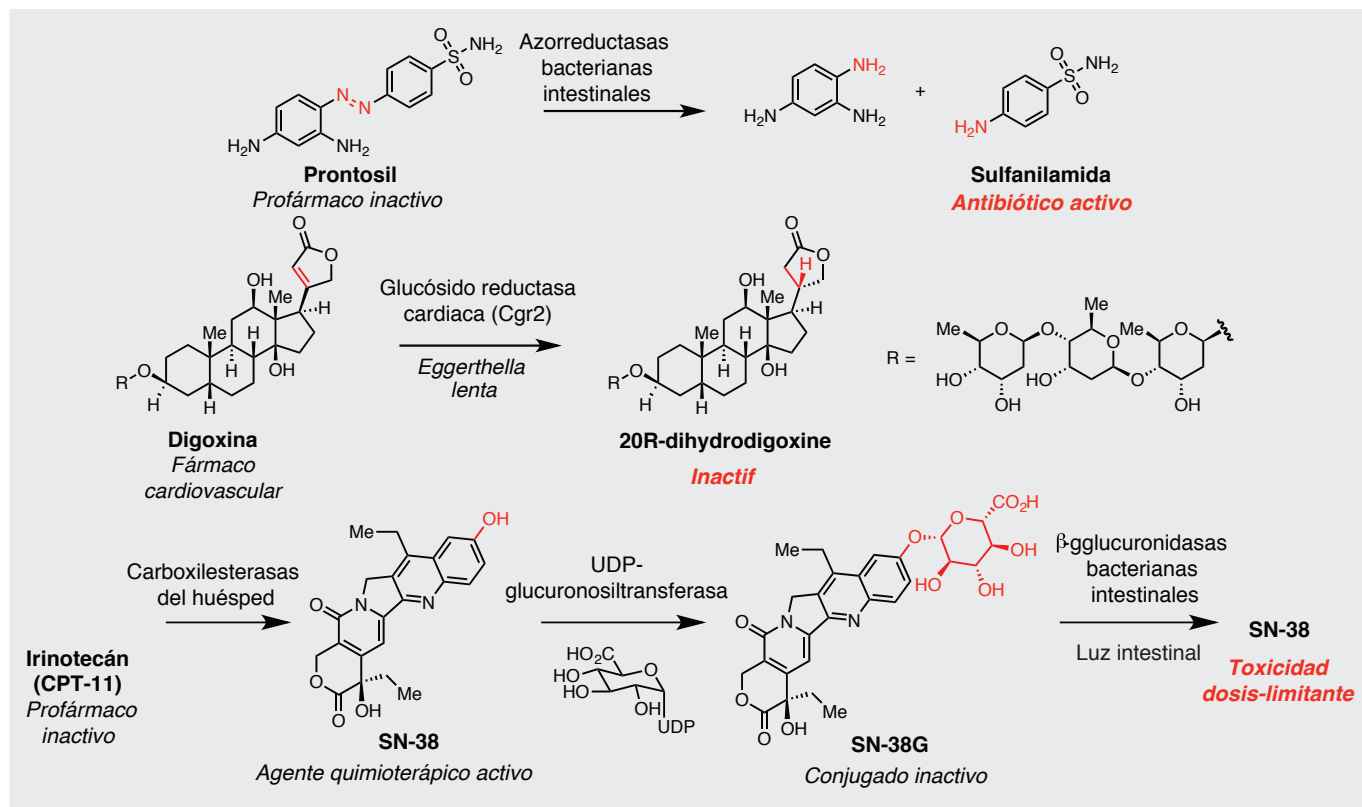
Este metabolito inhibe una enzima clave del huésped implicada en la inactivación del 5-fluorouracilo, lo que aumenta su concentración a niveles mortales.

Una característica importante del metabolismo microbiano intestinal de los fármacos es su variabilidad entre pacientes. Este fenómeno se debe a la variabilidad de la microbiota intestinal. A pesar de que ciertas actividades metabólicas se encuentran en muchos organismos, otras están realizadas por un subconjunto pequeño y de escasa abundancia en la comunidad



▼ FIGURA 1

El metabolismo microbiano intestinal de los fármacos tiene efectos diversos





Las reacciones químicas del metabolismo microbiano intestinal de los fármacos, que tienden a ser reductivas e hidrolíticas, suelen ser diferentes de las transformaciones del huésped, que implican una oxidación de los fármacos y una conjugación con metabolitos más polares para facilitar la excreción. El metabolismo microbiano suele tener efectos opuestos en la disponibilidad de los medicamentos, lo que prolonga su circulación en el cuerpo. Sin embargo, las transformaciones microbianas de los fármacos no tienen por qué ser diferentes para influir en la acción del fármaco. Estudios recientes sobre el fármaco antiviral brivudina sugieren que dichas actividades pueden influir en la farmacocinética del fármaco incluso aunque sean idénticas a las del metabolismo del huésped [5].

intestinal. El metabolismo puede variar entre cepas de la misma especie, e incluso entre bacterias estrechamente relacionadas puede haber grandes diferencias en los genomas. Por ese motivo, quizá no sea sorprendente que la composición de la comunidad intestinal suela ser un predictor pobre de su metabolismo, y que el metabolismo de algunos medicamentos sea rápido en ciertas personas e inexistente en otras. Es posible que esta variabilidad tenga consecuencias importantes, pero aún no la comprendemos totalmente en pacientes que toman varios medicamentos de molécula pequeña.

COMPRENDER EL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS A NIVEL MOLECULAR

Para comprender completamente el metabolismo microbiano intestinal de los fármacos es necesario vincular las actividades

individuales con los microbios, genes y enzimas. Suele ser necesario identificar a microbios específicos metabolizadores de fármacos que permitan realizar estudios farmacodinámicos posteriores. Esto puede lograrse examinando cepas disponibles de microbios intestinales, o bien aislando directamente organismos metabolizadores desde muestras de microbiota intestinal compleja. Luego, es necesario relacionar las transformaciones observadas con genes y enzimas. Esto es fundamental para estudiar el metabolismo en comunidades intestinales complejas, ya que los genes que codifican enzimas metabólicas permiten la detección y la predicción de actividades individuales en genomas microbianos y datos de secuenciación del microbioma. La vinculación del metabolismo de los medicamentos con los genes microbianos puede conseguirse de varias maneras, como el análisis racional de genomas para encontrar enzimas con las capacidades catalíticas necesarias, la secuenciación de ARN para identificar genes que aumentan específicamente en respuesta a un fármaco, y mediante la genómica comparativa, que permite asociar los genes con las capacidades metabólicas.

IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS ACTIVIDADES METABÓLICAS

Hasta 2019, se comunicaron unos 60 ejemplos de metabolismo microbiano intestinal de fármacos. Dos estudios recientes utilizaron técnicas de cribado analítico masivo y de experimentación para realizar investigaciones a gran escala sobre el metabolismo microbiano intestinal de fármacos, lo que permitió ampliar el abanico de transformaciones conocidas. Goodman y colaboradores examinaron a 76 cepas bacterianas aisladas del intestino humano por su capacidad para metabolizar 271 medicamentos de molécula pequeña y descubrieron que dos tercios de estos fármacos habían sido modificados por al menos un organismo [8]. El grupo de Donia realizó un estudio análogo de 575 fármacos, utilizando una muestra del microbioma intestinal de un paciente *ex vivo* y halló 45 transformaciones nuevas [6]. Estos hallazgos sugieren que el número de fármacos susceptibles de ser metabolizados puede ser mayor de lo que se sabía hasta ahora; sin embargo, la gran mayoría de estas actividades recién des-



Se calcula que el 70 % de la diversidad microbiana intestinal aún no se ha cultivado, lo que dificulta la caracterización de sus actividades. Donia y colaboradores utilizaron metagenómica funcional, que consiste en introducir ADN aislado directamente de una microbiota compleja en un huésped heterólogo, para identificar una enzima bacteriana intestinal que metaboliza la hidrocortisona [6]. Recientemente, también se han descubierto enzimas que metabolizan el colesterol en bacterias intestinales no cultivadas, correlacionando la presencia de genes microbianos en microbiomas con datos metabólicos. Ambas estrategias podrían ser útiles para investigar el metabolismo de fármacos en microorganismos no cultivados.

cubiertas aún no se ha confirmado *in vivo*, por lo que sigue sin conocerse su relevancia para los pacientes.

MANIPULACIÓN DEL METABOLISMO MICROBIANO INTESTINAL DE LOS FÁRMACOS

Una vez que se averigua que la microbiota intestinal transforma un medicamento de molécula pequeña, el siguiente paso lógico es investigar cómo se puede controlar esta actividad, tanto para evaluar las consecuencias del metabolismo sobre la acción del fármaco como para mejorar el tratamiento del paciente, si se observara que este metabolismo es perjudicial. Se han utilizado varios métodos para lograr este objetivo. Con modelos animales gnotobióticos (animales axénicos colonizados de forma controlada con una microbiota específica), se pueden comparar comunidades que contienen bien cepas intestinales metabolizadoras del fármaco o mu-

tantes que carezcan de estas actividades específicas. En los estudios del laboratorio de Goodman sobre brivudina se ilustra muy bien la utilidad de este enfoque [5].

Sin embargo, la manipulación genética supone un desafío en comunidades microbianas complejas nativas, lo que nos conduce a evaluar enfoques alternativos. Una posible estrategia es aprovechar el conocimiento de la fisiología bacteriana del intestino para orientar la manipulación del entorno intestinal mediante intervenciones alimenticias. Por ejemplo, en el caso de la digoxina, Turnbaugh y sus colaboradores observaron que la presencia de la L-arginina disminuye el metabolismo del fármaco por *E. lenta* [2]. Después, demostraron que al administrar una alimentación rica en proteínas a ratones axénicos colonizados con *E. lenta* se reducía la inactivación del fármaco *in vivo*.

Otra estrategia interesante es identificar a moléculas pequeñas que inhiben la actividad de las enzimas bacterianas intestinales metabolizadoras de fármacos, como descubrió el laboratorio de Redinbo en sus estudios sobre el metabolismo del irinotecán. El irinotecán es un profármaco metabolizado por células del huésped en inhibidor activo de la topoisomerasa SN-38. El huésped metaboliza la SN-38 por glucuronidación, y produce un conjugado inactivo (SN-38G). Este metabolito se excreta en el intestino, donde las enzimas β -glucuronidasa (GUS) bacterianas intestinales eliminan el glucurónido. Esta reactivación produce una toxicidad dosis-limitante en el tubo gastrointestinal. El grupo Redinbo utilizó el cribado analítico masivo para identificar a los inhibidores selectivos de enzimas GUS bacterianas intestinales, y descubrió que prevenían los graves efectos secundarios causados por el irinotecán en un modelo murino [9]. Trabajos posteriores revelaron que estos compuestos aumentaban la eficacia del irinotecán al limitar su toxicidad [10]. En conjunto, estos trabajos han proporcionado una prueba

fascinante para abordar de forma terapéutica el metabolismo bacteriano intestinal y ha impulsado nuevas iniciativas para el descubrimiento de inhibidores.

PRÓXIMAS FRONTERAS

El desarrollo exitoso de inhibidores de GUS como candidatos terapéuticos demuestra que gracias a una comprensión molecular del metabolismo microbiano intestinal de los fármacos los pacientes podrían salir beneficiados. Otro ámbito que podría transformarse gracias a este conocimiento es la medicina de precisión. Si se comprende cómo los microbios intestinales metabolizan medicamentos específicos, es posible que los médicos puedan utilizar los datos de secuenciación del microbioma o pruebas diagnósticas a partir de la microbiota para decidir cuándo y cómo recetar determinados medicamentos.

Un mayor reconocimiento del valor del metabolismo microbiano intestinal de los medicamentos podría influir incluso en el propio proceso de descubrimiento de los medicamentos. Los farmacéuticos clínicos suelen evitar grupos funcionales que se sabe que son transformados por bacterias intestinales, debido a asociaciones previas con toxicidad y efectos secundarios. Cabe imaginar que se descubrirán transformaciones nuevas e imprevistas en las primeras etapas del desarrollo de un fármaco estudiando los microbios intestinales individuales o las comunidades complejas pacientes para averiguar el metabolismo *ex vivo*, del mismo modo en que se suele probar el metabolismo de los fármacos candidatos por las enzimas del huésped. Las diferencias en la composición y las funciones de la microbiota intestinal entre modelos animales y humanos deberían tenerse en cuenta en estudios clínicos y preclínicos. Por último, sería recomendable incorporar a los ensayos clínicos la recogida y análisis de muestras de microbioma para evaluar el metabolismo de los fármacos. Es posible

que correlacionar el metabolismo con las diferencias de toxicidad y eficacia ayude a interpretar los resultados de dichos ensayos y a definir las poblaciones de pacientes destinatarios.

CONCLUSIÓN

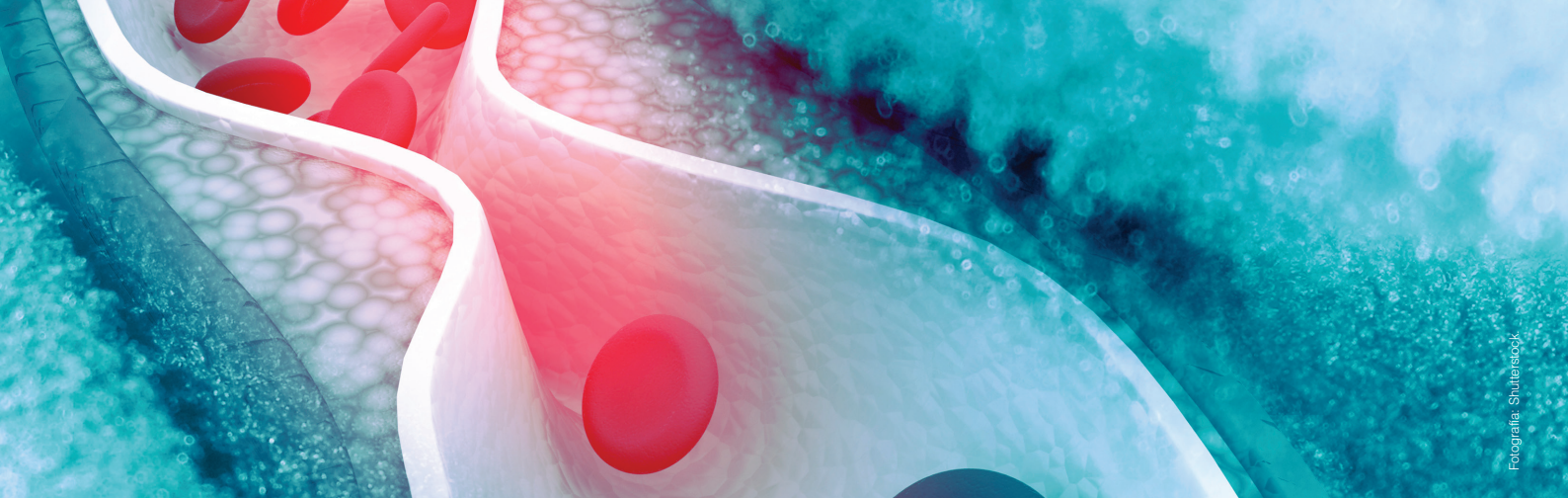
En resumen, en la última década hemos vivido grandes avances en nuestra comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes al metabolismo microbiano intestinal de los fármacos y sus consecuencias sobre la eficacia de estos. Es necesario realizar más estudios para explorar este campo de investigación apasionante y hacer avanzar la medicina de precisión y el descubrimiento de fármacos.



Photo: Shutterstock

Referencias

1. Koppel N, Maini Rekdal V, Balskus EP. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science* 2017 ; 356 : eaag2770. • 2. Haiser HJ, Gootenberg DB, Chatman K, Sirasani G, Balskus EP, Turnbaugh PJ. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Escherichia lenta*. *Science* 2013 ; 341 : 295-8. • 3. Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE, Turnbaugh PJ, Balskus EP. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science* 2019 ; 364 : eaau6323. • 4. Van Kessel SP, Frye AK, El-Gendy AO, Castejon M, Keshavarzian A, van Dijk G, El Aidy S. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 310. • 5. Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, Goodman AL. Separating host and microbiome contributions to drug pharmacokinetics and toxicity. *Science* 2019 ; 363 : eaat9931. • 6. Javdan B, Lopez JG, Chankhamjorn P, et al. Personalized mapping of drug metabolism by the human gut microbiome. *Cell* 2020 ; 181 : 1661-9. • 7. Kenny DJ, Plichta D, Shungin D, et al. Cholesterol metabolism by uncultured human gut bacteria influences host cholesterol level. *Cell Host Microbe* 2020 ; 28 : 245-257. • 8. Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, Goodman AL. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. *Nature* 2019 ; 570 : 462-7. • 9. Wallace BD, Wang H, Lane KT, et al. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science* 2010 ; 330 : 831-5. • 10. Bhatt AP, Pellock SJ, Biernat KA, et al. Targeted inhibition of gut bacterial β -glucuronidase activity enhances anticancer drug efficacy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020 ; 117 : 7374-81.



ARTÍCULO COMENTADO ADULTO

EL METABOLISMO DEL COLESTEROL POR PARTE DE BACTERIAS INTESTINALES HUMANAS NO CULTIVADAS INFLUYE EN EL NIVEL DE COLESTEROL DEL HUÉSPED

*Comentario del artículo original de Kenny et al.
(Cell Host & Microbe 2020 [1])*



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

El microbioma humano posee una gran capacidad metabólica, pero nuestra comprensión de los mecanismos que vinculan las bacterias intestinales con el metabolismo humano sigue siendo limitada. En el artículo, los autores se centran en la conversión por parte de la microbiota intestinal del colesterol en coprostanol, un esterol que se absorbe mal, para desarrollar un marco para la identificación de las enzimas funcionales y de las bacterias. Mediante la integración de datos aparejados de metagenómica y de metabolómica provenientes de cohortes existentes con conocimientos y experimentos bioquímicos, los autores proponen predecir y validar la existencia de un grupo de deshidrogenasas bacterianas del colesterol que contribuye a la formación del coprostanol. Estas enzimas se codifican por los genes *ismA* en un grupo de bacterias no cultivadas, comunes en cohortes humanas geográficamente diversas. Los individuos que albergan las bacterias intestinales que contribuyen a la formación del coprostanol tienen índices de colesterol fecal significativamente más bajos y un colesterol total sérico inferior con efectos comparables a los que se atribuyen a las variaciones de los genes de la homeostasis lipídica. Por ello, es posible que el metabolismo del colesterol por parte de estas bacterias desempeñe una función importante en la reducción de las concentraciones intestinales y séricas de colesterol, con un impacto directo en la salud humana.

¿QUÉ SE SABE YA SOBRE ESTE TEMA?

On El colesterol es una molécula biológica clave que funciona como un componente estructural de todas las membranas celulares animales y es un precursor de las hormonas esteroideas, de la vitamina D y de los ácidos biliares. Dos fuentes principales de colesterol influyen en su concentración

en el suero: el colesterol endógeno sintetizado en el hígado y el colesterol exógeno derivado de componentes alimenticios de origen animal (**Figura 1**). El colesterol sintetizado en los hepatocitos se transporta hacia la vesícula biliar y después se secreta en el intestino delgado con otras sales biliares. En el intestino, el colesterol biliar (~ 1-2 g/día) se mezcla con el colesterol alimenticio (~ 0,2-0,4 g/día en la alimentación

americana media) y, finalmente, ambas son transportadas en los enterocitos para ser acondicionadas en partículas de lipoproteínas y secretadas en el plasma. La hipercolesterolemia es un factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares (ECV), causantes de un cuarto de todos los fallecimientos en los países industrializados.

La reducción del transporte del colesterol en el intestino es una estrategia clínicamente aprobada para reducir el índice de colesterol sérico. Una serie de bacterias intestinales metabolizan y modifican las moléculas alimenticias derivadas del huésped en el intestino delgado. Como ambas fuentes de colesterol atraviesan este entorno, es posible que la microbiota intestinal influya en los índices de colesterol sérico. De hecho, la transferencia de microbiota de donantes humanos con índices de colesterol sérico elevados es capaz de transmitir este fenotipo hipercolesterolémico a ratones [2, 3]. Otros estudios indican que la administración de especies bacterianas particulares puede tener efectos hipocolesterolémicos [4]. Sin embargo, en la actualidad se desconocen los mecanismos precisos en que se fundamentan estas observaciones. Es posible que la microbiota intestinal ejerza efectos hipocolesterolémicos metabolizando el colesterol intestinal en coprostanol (**Figura 1**), lo que reduciría la cantidad de colesterol absorbida por el intestino.



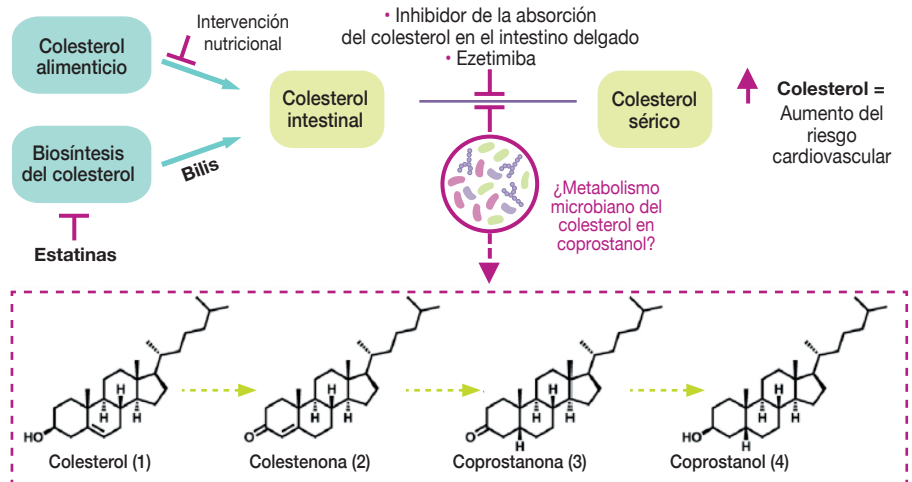
PUNTOS CLAVE

- Ciertas bacterias de la microbiota intestinal humana poseen enzimas, de la familia ismA, capaces de degradar el colesterol
- La presencia de especies ismA⁺ en la microbiota intestinal se asocia a una disminución del colesterol fecal y sérico en el ser humano
- El efecto de las especies ismA⁺ en el colesterol sérico es comparable al de la genética humana

Desde principios de 1900, se sabe que esta transformación, que depende de la microbiota, se produce en los humanos. Se ha informado de la existencia de varias bacterias intestinales que generan coprostanol con características físicas y bioquímicas similares, a partir de varias fuentes, en concreto ratas, babuinos y humanos. Sin embargo, la mayoría de las cepas no está disponible actualmente y nunca se ha secuenciado. Los primeros trabajos han mostrado que la formación de coprostanol por este grupo de bacterias intestinales pasa por una vía de reducción indirecta que implica la oxidación inicial del colesterol (1) en colesteno (2), seguida de una reducción del doble enlace D4,5 para formar la coprostanona (3), y de la reducción posterior de la cetona para generar coprostanol (4) (**Figura 1**). Las enzimas bacterianas responsables de este metabolismo aún no se han identificado. Más recientemente, otros informes han implicado a otras bacterias intestinales filogenéticamente diversas en la formación del coprostanol [5]. A pesar de que los esfuerzos que han intentado elucidar cómo afecta el metabolismo microbiano intestinal del colesterol a los índices de colesterol sérico se remontan a más de 100 años, los elementos mecanísticos siguen siendo desconocidos a causa de una comprensión limitada de las bacterias intestinales, genes y enzimas responsables de la formación del coprostanol.

▼ FIGURA 1 Los niveles de colesterol sérico son importantes para la salud humana y pueden modularse mediante varios factores, incluido el metabolismo potencial del colesterol por parte de la microbiota intestinal

En los índices de colesterol intestinal influye tanto el colesterol alimenticio como el del huésped. La intervención mediante cambios de alimentación o la utilización de estatinas afectan a los niveles de colesterol intestinal. El metabolismo microbiano intestinal del colesterol también puede servir para reducir la absorción del colesterol en el intestino, lo que conlleva una reducción del índice de colesterol sérico. La vía propuesta para la conversión microbiana del colesterol (1) en coprostanol (4) en la microbiota implica a los intermediarios colesteno (2) y coprostanona (3)



¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS APORTADOS POR ESTE ESTUDIO

Los autores han utilizado una estrategia multidisciplinar para descubrir las enzimas bacterianas intestinales. Esta estrategia, basada en correlaciones entre datos de metagenómica y de metabolómica provenientes de cohortes humanas existentes, ha permitido identificar y caracterizar una extensa familia de enzimas deshidrogenasa del colesterol a partir de un grupo de bacterias intestinales no cultivadas que intervienen en el metabolismo del colesterol en coprostanol. En primer lugar, la enzima responsable de la primera etapa de degradación del colesterol, denominada ismA, se identificó en *Eubacterium coprostanoligenes*, una bacteria que ya se conocía por esta función. El análisis de los datos de secuenciación de cohortes humanas permitió identificar, a continuación, enzimas homólogas en un grupo de bacterias anaerobias no cultivadas.

La presencia de estos genes ismA en el microbioma estaba asociada a la presencia de coprostanol en las heces y a una reducción de los índices de colesterol fecal. Por último, para demostrar el potencial de estas bacterias de influir en la salud

humana, los autores han demostrado que la presencia de genes ismA en los metagenomas humanos está asociada a una disminución de las concentraciones de colesterol total en el plasma, comparable a los efectos observados a partir de variantes de genes humanos implicados en la homeostasia lipídica.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

En conjunto, estos resultados confirman la función del metabolismo bacteriano intestinal en la modulación de los niveles de colesterol del anfitrión en el intestino, pero, lo que es más importante, también a nivel sistémico. Estos trabajos abren la vía a la utilización de la microbiota intestinal como biomarcador predictivo del riesgo de hipercolesterolemia y sientan las bases de intervenciones terapéuticas dirigidas a la microbiota.

CONCLUSIÓN

Este estudio pone de relieve la función de la microbiota intestinal en la degradación del colesterol con efectos en el nivel sérico de colesterol. Es posible que en un futuro próximo la microbiota intestinal sea un objetivo de las terapias hipocolesterolemiantes.

Referencias

1. Kenny DJ, Plichta DR, Shungin D, et al. Cholesterol metabolism by uncultured human gut bacteria influences host cholesterol level. *Cell Host Microbe* 2020 ; 28 : 245-57.
2. Le Roy T, Lécuyer E, Chassaing B, et al. The intestinal microbiota regulates host cholesterol homeostasis. *BMC Biol* 2019 ; 17 : 94.
3. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 2018 ; 555 : 210-5.
4. Parks DH, Imelfort M, Skennerton CT, Hugenholtz P, Tyson GW. CheckM: assessing the quality of microbial genomes recovered from isolates, single cells, and metagenomes. *Genome Res* 2015 ; 25 : 1043-55.
5. Gerard P, Lepercq P, Leclerc M, Gavini F, Raibaud P, Juste C. Bacteroides sp. strain D8, the first cholesterol-reducing bacterium isolated from human feces. *Appl Environ Microbiol* 2007 ; 73 : 5742-9.

ARTÍCULO COMENTADO

NIÑO

❖ DETERMINACIÓN DEL PERFIL DE LA MICROBIOTA FECAL Y DE LA MICROBIOTA MUCOSA DIGESTIVA COMBINADA CON EL SISTEMA INMUNITARIO INTESTINAL EN RECIÉN NACIDOS CON AFECCIONES ISQUÉMICAS INTESTINALES

Comentario del artículo original de Romani et al. (Frontiers in Cellular and Infection Microbiology 2020 [1])

La microbiota de las primeras semanas de vida es decisiva en la salud, al actuar como una barrera contra la invasión de los patógenos y al conservar la homeostasis inmunitaria intestinal. En recién nacidos afectados con isquemia intestinal se ha observado una alteración del ecosistema de la microbiota fecal (MF). El objetivo de este estudio era describir, en estos pacientes, la MF, la microbiota de las mucosas (MM) y la inmunidad de las mucosas.

Catorce recién nacidos recibieron una resección intestinal a causa de una isquemia intestinal. Según la gravedad de las lesiones, se identificaron dos grupos: isquemia intestinal extensa (IIE) e isquemia intestinal localizada (IIL). Este estudio demostró la variación de la MF y de la MM en los grupos IIE e IIL.

¿QUÉ SE SABE YA SOBRE ESTE TEMA?

La microbiota intestinal de los recién nacidos se caracteriza por una menor diversidad bacteriana y una proporción más importante de bacterias patógenas. Además, su sistema inmunitario intestinal es inmaduro. Estos dos factores alteran la barrera epitelial intestinal y favorecen la producción de mediadores proinflamatorios.

La enterocolitis úlcernecrosante (ECUN) es una afección isquémica e inflamatoria digestiva que afecta a los recién nacidos prematuros. La fisiopatología de la ECUN aún no se conoce totalmente, pero se produce una disbiosis intestinal, además de un proceso inflamatorio. La utilización de antibióticos y de antiácidos favorece la disbiosis y también aumenta el riesgo de aparición de ECUN.



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

Existen otras afecciones isquémicas e inflamatorias que pueden afectar a los recién nacidos, como el vólvulo intestinal y las perforaciones digestivas localizadas.

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS APORTADOS POR ESTE ESTUDIO?

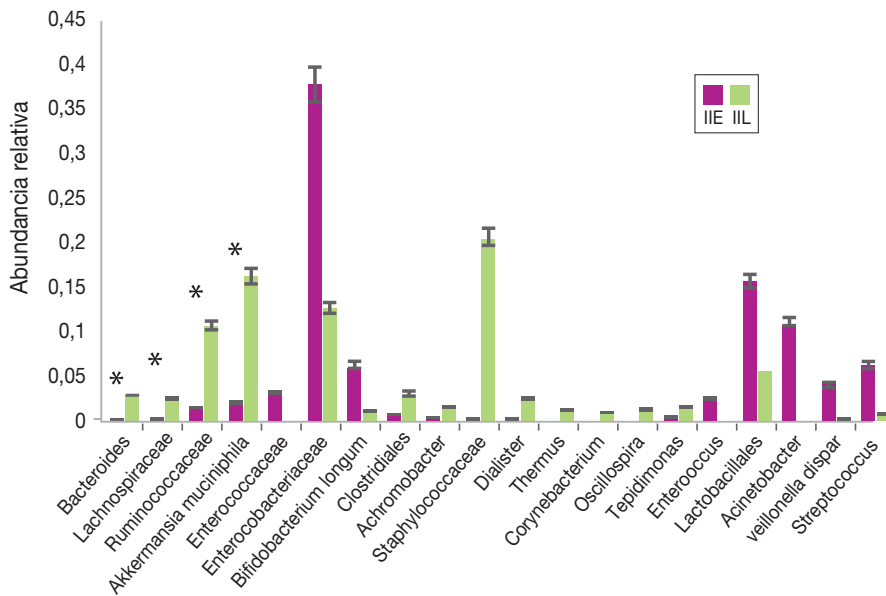
Este estudio piloto monocéntrico caracterizó la MF y la MM así como la células mononucleares de la lámina propia y las citocinas proinflamatorias de dos grupos de recién nacidos a término o prematuros. Siete bebés presentaban una isquemia intestinal extensa (IIE) (5 ECUN, 1 vólvulo intestinal y 1 isquemia cólica total) y otros siete una isquemia intestinal localizada (IIL) (4 perforaciones aisladas y 3 atresias intestinales). Se utilizó como referencia la MF de 9 recién nacidos a término.

La MM de los recién nacidos con una IIE, comparada con los que tenían una IIL, contenía: más proteobacterias ($p = 0,049$) y menos bacteroidetes ($p = 0,007$) y verrucomicrobios ($p = 0,01$) (**Figura 1**); menos *Bacteroides*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* y *Akkermansia muciniphila* ($p < 0,05$).

La MF presentaba una menor diversidad (índice de Shannon) en los pacientes con IIE que en los que tenían IIL ($p = 0,01$). La abundancia relativa fue similar a la MM entre IIE e IIL para las proteobacterias y

▼ FIGURA 1

Tipos de microbiota asociada a la mucosa digestiva en los grupos IIE e IIL.



PUNTOS CLAVE

- La enterocolitis úlcernecrosante es una patología digestiva grave que afecta a los recién nacidos prematuros
- Es posible que las anomalías de la microbiota fecal y de la microbiota asociada a la mucosa digestiva intervengan en el proceso inflamatorio e isquémico de la ECUN

firmicutes ($p < 0,05$). Asimismo, se encontró una distribución bacteriana con más *Enterobacteriaceae* en los pacientes con IIE y más *Ruminococcaceae*, *Bacteroides*, *Lachnospiraceae* y *Staphylococcaceae* en los pacientes con IIL.

El grupo IIE presentaba un aumento de los linfocitos B, T y NK (*Natural Killer*), en concreto linfocitos T CD3+, TH17 (Figura 2A) y un descenso de linfocitos T reguladores (Tregs), con un aumento de las células que expresaban el FNT α (Figura 2B) y el IFN α (Figura 2C).

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Este estudio piloto confirma que una diversidad bacteriana reducida y la predominancia de *Enterobacteriaceae* son factores de riesgo de ECUN, al igual que la reducción de las tasas de *Akkermansia muciniphila*.

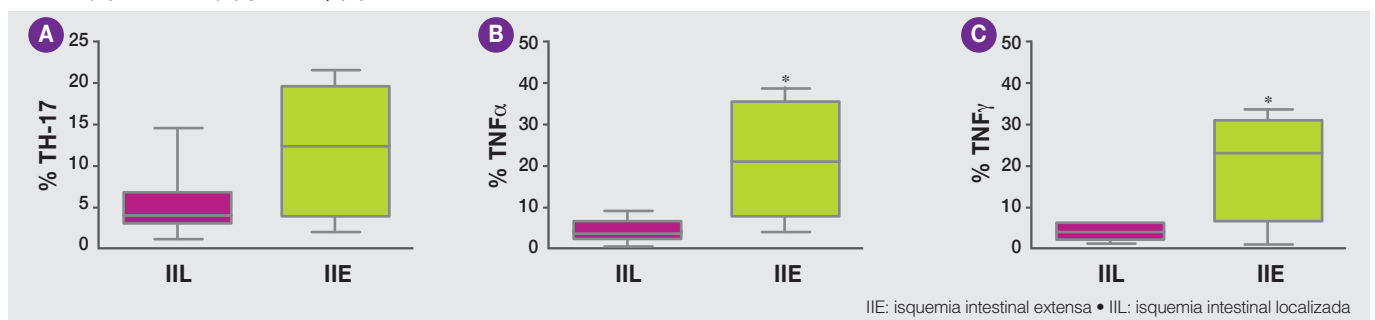
Es posible que una corrección de esta disbiosis permita modificar el desequilibrio TH17/Tregs y reducir la producción de mediadores de la inflamación (FNT α e IFN α).

CONCLUSIÓN

La microbiota fecal y la microbiota asociada a la mucosa digestiva tienen características específicas en los bebés prematuros con lesiones isquémicas. Se necesitan estudios complementarios para determinar la función de estas bacterias en el proceso inflamatorio e isquémico de la ECUN.

▼ FIGURA 2

Perfil inmunológico de la mucosa intestinal en los grupos IIE e IIL: células mononucleares de la lámina propia que expresan la IL-17 (A), el FNT α (B) y el IFN γ (C).



IIE: isquemia intestinal extensa • IIL: isquemia intestinal localizada

Referencia

1. Romani L, Del Chierico F, Chiriaco M, et al. Gut mucosal and fecal microbiota profiling combined to intestinal immune system in neonates affected by intestinal ischemic injuries. *Front Cell Infect Microbiol* 2020 ; 10 : 59.



MICROBIOTA Y COVID-19

EL EJE INTESTINO-PULMÓN EN EL MARCO DE INFECCIONES RESPIRATORIAS DE ORIGEN VIRAL

La nueva enfermedad del coronavirus 19 (SARS-CoV-2) (COVID-19) nos recuerda que las interacciones entre la microbiota intestinal y el sistema inmunitario son fundamentales durante las infecciones respiratorias víricas. Los virus respiratorios pueden desencadenar síntomas gastrointestinales, lo que pone de relieve la importancia del eje pulmón-intestino en la enfermedad. Estudios clínicos y modelos experimentales indican que las infecciones respiratorias víricas agudas alteran la composición y las funciones de la microbiota intestinal, un componente fundamental de la salud humana. En este artículo repasaremos estos importantes cambios y comentaremos las posibles causas de la disbiosis intestinal. Además, presentaremos las consecuencias de una disbiosis intestinal producida durante una infección sobre las consecuencias secundarias de la enfermedad. Por último, propondremos estrategias intervencionistas que podrían utilizarse para tratar la microbiota intestinal y reducir así la gravedad de la enfermedad respiratoria vírica.

LA AMENAZA CONTINUA DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS VÍRICAS

Las infecciones respiratorias de origen viral siguen siendo una gran preocupación a escala mundial, dado que llevan aparejadas considerables consecuencias socioeconómicas y sanitarias. A pesar de las campañas de vacunación y de los medicamentos antivíricos, la gripe sigue siendo la más impactante, en términos de contagios (5-10 % de la población mundial) y muertes (> 600 000 al año). Además de las epidemias anuales, la gripe es la causante de pandemias cada 10-20 años, de las cuales la más famosa es la conocida como «gripe española», de 1918 a 1919 (con 50 millones de defunciones) y la más reciente, la pandemia de gripe H1N1 en 2009 (con una sobremortalidad de 400 000 defunciones) [1]. Las pandemias no se limitan a la gripe, como ha mostrado la COVID-19 [2]. Es especialmente preocupante el aumento de la frecuencia de pandemias

que se han producido en las últimas décadas, un fenómeno explicado en parte por los cambios climáticos y por la actividad humana, en general.

LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA SALUD Y EN LAS ENFERMEDADES

La microbiota intestinal desempeña una función clave en el mantenimiento de la salud humana y es decisiva para el control de las infecciones (respiratorias) [3, 4]. Existen muchos factores que pueden alterar la diversidad y la composición de la microbiota intestinal, y conducir a una disbiosis. Entre ellos, situaciones patológicas como infecciones, trastornos inflamatorios o metabólicos crónicos pueden desencadenar una alteración profunda de la composición y el funcionamiento de la microbiota intestinal. Las modificaciones en las comunidades bacterianas del intestino pueden influir en la evolución de la enfermedad, incluso en órganos ale-



Por el Dr. François Trottein

Centro de Infección y de Inmunidad de Lille, Instituto Nacional de Salud e Investigación Médica (Inserm) U1019, CNRS UMR 9017, Universidad de Lille, Hospital Universitario de Lille, Instituto Pasteur de Lille, Francia

jados (por ejemplo los pulmones) [3, 4], como han demostrado los experimentos de transferencia de microbiota disbiótica. A continuación, resumimos los efectos de las infecciones respiratorias agudas de origen viral en la microbiota intestinal.

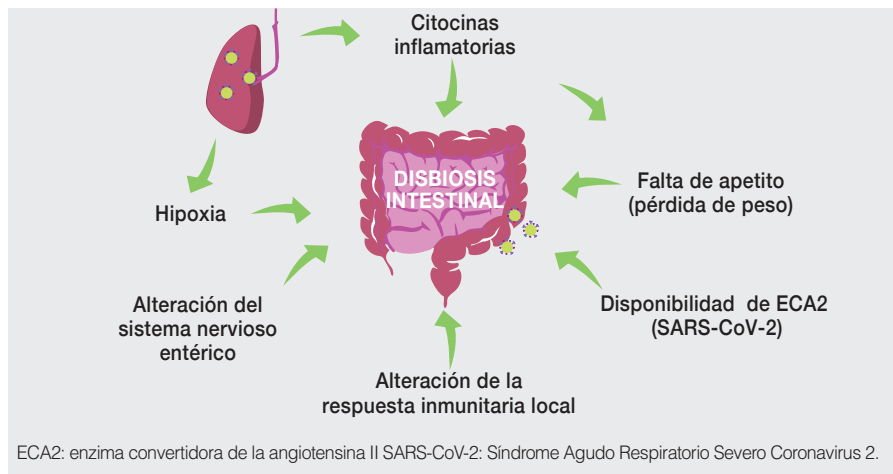
LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS VÍRICAS CONDUCE A UNA DISBIOSIS INTESTINAL

Ciertos hallazgos clínicos parecen indicar que durante la infección por gripe se produce una disbiosis de la microbiota. La abundancia relativa de *Actinobacteria*, *Erysipelotricha*, *Clostridia* y de productores benignos de butirato (familias *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*) se reduce en pacientes con H1N1. Por otro lado, se desarrollan patógenos oportunistas como *Escherichia-Shigella* y *Prevotella* [5]. En modelos experimentales (con ratones) también se produce una disbiosis intestinal transitoria, con un pico en los 5-7 días posteriores a la infección [6-9]. Los cambios se producen en los niveles taxonómicos, sin modificaciones en la diversidad alfa. La infección reduce el crecimiento de las bacterias que favorecen un buen estado de salud, como *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* y bacterias filamentosas segmentadas. Numerosas especies capaces de transformar por fermentación fibras alimentarias en ácidos grasos de cadena corta (AGCC) se ven afectadas. Por ello, la producción de AGCC se desploma cuando hay in-

▼ FIGURA 1

Posibles causas de disbiosis intestinal durante una infección respiratoria vírica.

El impacto (y las causas) de una infección respiratoria vírica de la microbiota pulmonar va más allá del alcance de esta revisión.



fección por gripe [9]. Los bajos niveles de comensales benignos se asocian a la proliferación de bacterias nocivas como *Gammaproteobacteria* (*Escherichia coli*) y bacterias que dañan la mucosa como *Verrucomicrobia* (*Akkermansia* genus) y *Ruminococcus*. La infección por SARS-CoV-2 también produce alteraciones en la microbiota intestinal de los pacientes, por ejemplo, una menor abundancia de productores de butirato, como varios géneros bacterianos de las familias *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae* (*Roseburia*) [5, 10]. Por otro lado, se ha observado una abundancia significativamente mayor de bacterias patógenas oportunistas como *Streptococcus* (clase *Bacilli*), *Rothia* y *Actinomyces*. Hay que señalar que, en pacientes con COVID-19, también se ha descrito una proliferación de patógenos micóticos oportunistas (géneros *Aspergillus* y *Candida*) [11]. En conjunto, las respiraciones infecciosas de origen viral conducen a una reducción de bacterias comensales benignas y al enriquecimiento de agentes patógenos nocivos oportunistas. Las posibles modificaciones en la estructura, la composición y la actividad funcional de la microbiota intestinal pueden ser biomarcadores de la gravedad de la enfermedad.

MECANISMOS QUE CONDUCE A UNA DISBIOSIS INTESTINAL

Es probable que existan varias causas que conduzcan a una disbiosis intestinal durante infecciones respiratorias víricas, como la liberación de citocinas inflamatorias y una reducción de la absorción de comida (Figura 1). La infección provoca una pérdida de peso sustancial debido a la falta de apetito. Experimentos consistentes

en alimentar a ratones en pares indican claramente que un rápido descenso en la ingesta de alimento reproduce los cambios de la microbiota intestinal observados durante una gripe [8]. La evidencia reciente sugiere que el FNT α influye en la disbiosis asociada a la inapetencia durante una infección respiratoria vírica [12]. Los interferones de Tipo I y II, que son fundamentales para la respuesta antiviral del huésped, también desempeñan una función en la disbiosis intestinal [5,6]. Además, es probable que, en la disbiosis intestinal, intervengan la hipoxia (un síntoma de infección respiratoria vírica aguda), las alteraciones en el sistema nervioso entérico y una respuesta inmunitaria local alterada [13] (Figura 1). En el caso de la

COVID-19, además de estos mecanismos, es posible que la replicación viral local influya en la disbiosis intestinal. La enzima convertidora de angiotensina II (ECA2), el receptor del SARS-CoV-2, es determinante para mantener el ecosistema microbiano del intestino. Dada la falta de ACE2 disponible durante la infección por SARS-CoV-2, es de esperar que este factor influya en la composición y el funcionamiento de la microbiota intestinal [13].

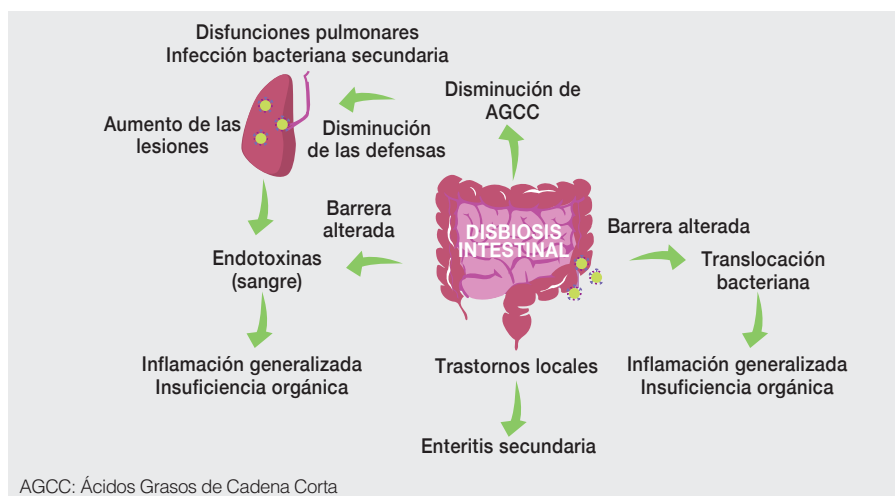
CONSECUENCIAS DE UNA DISBIOSIS INTESTINAL EN COMPLICACIONES SECUNDARIAS

La disbiosis intestinal durante una infección respiratoria vírica tiene consecuencias locales y distales, y puede ser un factor clave que contribuya a la gravedad de la enfermedad y a una evolución mortal (Figura 2). Los pacientes con infección respiratoria de origen viral pueden presentar síntomas similares a los de la gastroenteritis, como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. La alteración de la microbiota intestinal puede explicar estos trastornos. También es probable que la microbiota alterada, con la aparición de patobiontes y bacterias que dañan el moco intestinal, intervenga en la inflamación y la alteración de la integridad de la barrera del intestino [6]. A su vez, la permeabilidad de la barrera intestinal puede aumentar las concentraciones de endotoxinas en la sangre, provocando, en última instancia, inflamación, proliferación de citocinas y disfunciones pulmonares [14]. Las infecciones respiratorias de origen viral pueden desembocar en infecciones entéricas secundarias y

▼ FIGURA 2

Posibles consecuencias de una disbiosis intestinal durante una infección respiratoria vírica.

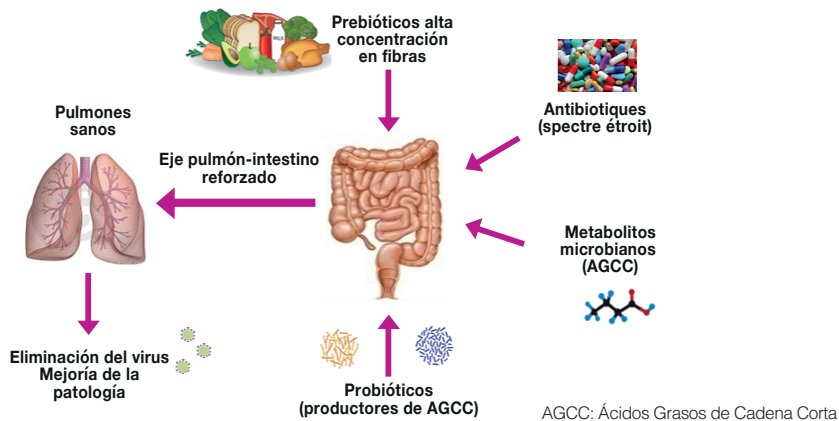
Es posible que la alteración de la microbiota intestinal durante una infección respiratoria vírica desencadene o conserve trastornos intestinales, provoque trastornos sistémicos, agrave el daño pulmonar y participe en la sobreinfección bacteriana (mediante la reducción de las defensas inmunitarias innatas).



▼ FIGURA 3

Estrategias dirigidas a la microbiota intestinal para controlar las infecciones respiratorias víricas y reducir las evoluciones de las enfermedades.

Datos experimentales demuestran que una microbiota sana desempeña un papel fundamental en el manejo de la infección respiratoria vírica. Se presentan distintas soluciones para reforzar el eje intestino-pulmón, como los prebióticos y probióticos. En caso de disbiosis secundaria a una infección respiratoria vírica, soluciones como el tratamiento antibiótico dirigido a los patobiontes (preferiblemente con una antibioterapia de espectro estrecho) y los metabolitos derivados de la microbiota (como los AGCC), pueden ser relevantes.



septicemia. La disbiosis intestinal (y el descenso de AGCC) pueden ser importantes en este contexto. En efecto, los AGCC son decisivos en la homeostasis, la integridad de la barrera intestinal y el control de los patógenos entéricos [15]. Nuestros datos recientes muestran que, además de los trastornos locales, una disbiosis intestinal puede obstaculizar, a distancia, las defensas del huésped en los pulmones [9] (Figura 2). En buenas condiciones de salud, la microbiota intestinal defiende a los pulmones, de manera remota, contra infecciones bacterianas, en parte reforzando la actividad bactericida de los macrófagos pulmonares [16]. Durante una gripe, este eje se ve alterado y bacterias oportunistas invaden los pulmones, produciendo una sobreinfección bacteriana, que es una de las causas principales de muerte en las epidemias y pandemias de gripe [1]. Hemos mostrado que una menor producción de acetato (el AGCC principal) por la microbiota intestinal es parcialmente respon-

sable de este efecto [9]. Conjuntamente, la disbiosis puede influir en las señales y síntomas gastrointestinales y pulmonares (así como en la mortalidad general) de las infecciones respiratorias víricas. ¿Podemos usar las vías intestino-pulmones como base para controlar mejor la gravedad y la tasa de mortalidad de las infecciones respiratorias víricas?

PERSPECTIVAS INTERVENCIONISTAS

La microbiota intestinal es vital para las defensas de los pulmones frente a las infecciones respiratorias, por lo que revisten un gran interés estrategias intervencionistas dirigidas a los comensales intestinales, para armar, de manera preventiva, a los pulmones frente a patógenos víricos y proteger a la microbiota de las perturbaciones asociadas con las infecciones víricas (Figura 3). Esto es particularmente importante en personas con un desequili-

brio general de microbiota intestinal, como las personas mayores y pacientes con comorbilidades, quienes, como sabemos, están más expuestos a las infecciones. Pueden ser relevantes soluciones como (i) complementos alimenticios destinados a nutrir a nuestros microorganismos beneficiosos (como fibras prebióticas) y (ii) bacterias indígenas (conocidas como probióticos) para reponer los microorganismos benignos que le faltan a nuestro intestino y optimizar sus funciones metabólicas. Estas estrategias, especialmente si se personalizan (es decir, según el análisis de la microbiota intestinal en la población «de riesgo»), pueden mejorar los parámetros clínicos y acelerar la recuperación de pacientes que padezcan infecciones respiratorias víricas agudas. Los probióticos, como algunas bifidobacterias y *Lactobacillus* spp, pueden reducir la gravedad de la gripe, mediante mecanismos aún desconocidos [17]. Un estudio reciente, de gran importancia en la actualidad, demostró que la bacterioterapia oral, junto con la terapia habitual con fármacos, arrojaba pistas prometedoras sobre el manejo de pacientes de COVID-19 [18].

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El eje intestino-pulmón es importante durante las infecciones virales de las vías respiratorias. La alteración de la microbiota intestinal influye en complicaciones secundarias de esta enfermedad. Por ello, la microbiota intestinal representa un objetivo que puede limitar la gravedad de la enfermedad. Las soluciones para el abordaje de la enfermedad incluyen complementos alimenticios (como fibras prebióticas) y probióticos.

Referencias

- McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Microbiol* 2014; 12: 252-62.
- Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; 395: 470-3.
- McAleer JP, Kolls JK. Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity. *Eur J Immunol* 2018; 48: 39-49.
- Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15: 55-63.
- Gu S, Chen Y, Wu Z, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with COVID-19 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis* 2020 (in press).
- Wang J, Li F, Wei H, et al. Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation. *J Exp Med* 2014; 211: 2397-410.
- Deriu E, Boxx GM, He X, et al. Influenza Virus Affects Intestinal microbiota and secondary Salmonella infection in the gut through type I interferons. *PLoS Pathog* 2016; 12: e1005572.
- Groves HT, Cuthbertson L, James P, et al. Respiratory disease following viral lung infection alters the murine gut microbiota. *Front Immunol* 2018; 9: 182-93.
- Sencio V, Barthelemy A, Tavares LP, et al. Gut dysbiosis during influenza contributes to pulmonary pneumococcal superinfection through altered short-chain fatty acid production. *Cell Rep* 2020; 30: 2934-47.
- Zuo T, Zhan H, Zhang F, et al. Alterations in fecal fungal microbiome of patients with COVID-19 during time of hospitalization until discharge. *Gastroenterology* 2020 (in press).
- Zuo T, Zhan H, Zhang F, et al. Alterations in fecal fungal microbiome of patients with COVID-19 during time of hospitalization until discharge. *Gastroenterology* 2020 pii: S0016-5085(20)34852-6.
- Groves HT, Higham SL, Moffatt MF, et al. Respiratory viral infection alters the gut microbiota by inducing inappetence. *mBio* 2020; 11: e03236-19.
- Trottein F, Sokol H. Potential causes and consequences of gastrointestinal disorders during a SARS-CoV-2 Infection. *Cell Rep* 2020; 32: 107915.
- Openshaw PJ. Crossing barriers: infections of the lung and the gut. *Muc Immunol* 2009; 2: 100-2.
- Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* 2016; 165: 1332-5.
- Brown RL, Sequeira RP and Clarke TB. The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling. *Nat Commun* 2017; 8: 1512-22.
- Zelaya H, Alvarez S, Kitazawa H, et al. Respiratory antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects on inflammation-coagulation interaction during influenza virus infection. *Front Immunol* 2016; 7: 633.
- d'Ettorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, et al. Challenges in the management of SARS-CoV2 infection: the role of oral bacteriotherapy as complementary therapeutic strategy to avoid the progression of COVID-19. *Front Medecine* 2020; 7: 389-96.

DE VUELTA DEL CONGRESO



EJFHOD 2020

A pesar de la pandemia de la COVID-19, este año hemos podido asistir a una edición en línea de las Jornadas Francófonas de Hepatogastroenterología (eJFHOD), con la ventaja añadida de poder disfrutar de las presentaciones grabadas del 3 al 20 de julio de 2020. Estas jornadas congregaron a más de 7924 asistentes, y se visualizaron 172 937 páginas. Como cada año, durante el congreso se presentaron estudios originales sobre la microbiota intestinal (MI).

MICROBIOTA Y CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal esporádico (CCR), tercer cáncer más frecuente en el hombre, se desarrolla por interacciones entre el huésped y el entorno que podrían implicar a la MI [1]. El profesor Sobhani presentó los resultados de un estudio que examinó la relación entre los mecanismos epigenéticos promovidos por bacterias de la MI en la aparición de los CCR [2]. En ratones a los que se habían trasplantado heces de pacientes con CCR aparecieron lesiones cólicas precancerígenas, asociadas a un aumento de genes hipermetilados. Los donantes con CCR presentaban anomalías de metilación de ciertos genes promotores asociados a una disbiosis intestinal. Un estudio piloto (n = 266) llevado a cabo en humanos utilizó firmas microbianas y epigenéticas identificadas para perfeccionar un análisis de sangre que permita diagnosticar el CCR. Se identificó un índice de metilación acumulado (CMI) por sus siglas en inglés, que mide el nivel de hipermetilación de 3 genes) como un factor predictivo de la aparición de CCR. Estos resultados fueron confirmados en una cohorte prospectiva de 1000 pacientes. La disbiosis intestinal de los pacientes con CMI positivo se caracterizaba por un aumento de

especies bacterianas que favorecen la metilación. Estos trabajos indican que es posible que la disbiosis intestinal asociada al CCR promueva la carcinogénesis del colon mediante una alteración de la metilación de ciertos genes. El índice acumulado de hipermetilación (CMI) y/o las bacterias que favorecen la metilación podrían ser, por tanto, marcadores para el diagnóstico, o utilizarse en la evaluación de los efectos de tratamientos moduladores de la MI en el CCR.

UN NUEVO MARCADOR DE DISBIOSIS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

En un estudio coordinado por el profesor Seksik, los autores analizaron la función de la MAM (molécula antiinflamatoria de la microbiota, producida por *Faecalibacterium prausnitzii* y reducida en pacientes con enfermedad de Crohn, EC [3]) como biomarcador de disbiosis intestinal y como ayuda para el diagnóstico de la EC. Los autores han demostrado que la pérdida de MAM está asociada al diagnóstico de la EC. Este estudio preliminar realizado con un número reducido de pacientes (24 pacientes durante un brote, 24 en remisión y 12 testigos sanos) abre la vía al diagnóstico de la EC a partir de la MI, pero estos resultados preliminares tendrán que ser confirmados con cohortes independientes.

UNA NUEVA PISTA TERAPÉUTICA EN LAS EICI

Se sabe que las bacterias detectan señales ambientales y responden a ellas (aptitud conocida como «*Quorum Sen-*



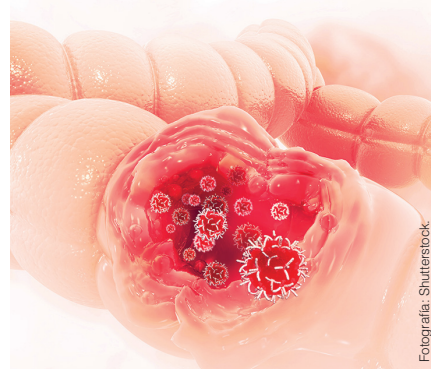
Por el Dr. Dragos Ciocan

Servicio de Hepatogastroenterología y nutrición, Hospital Antoine-Béclère, Clamart, Francia



JULIO 2020

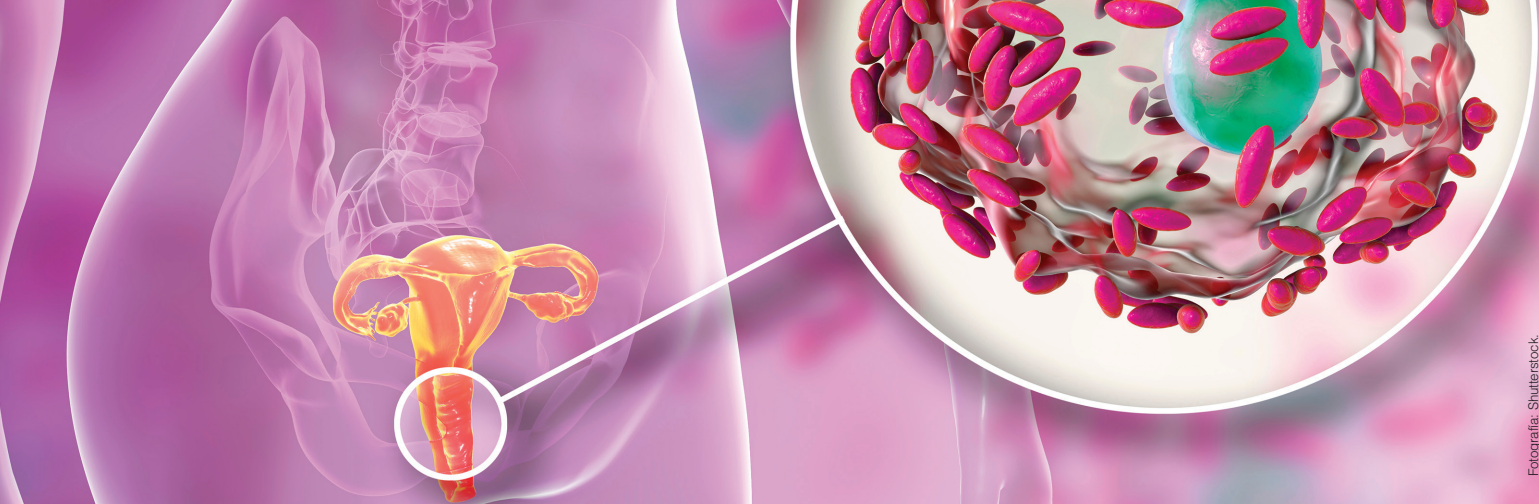
sing»). De entre las moléculas de este sistema, la 3-oxo-C12:2 se reduce en los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas intestinales (EICI), disminución que parece estar correlacionada con la disbiosis intestinal observada [4]. En un estudio presentado por el doctor Aguanon, los autores analizaron el impacto de esta molécula en las células epiteliales del intestino, y demostraron que esta no modifica la permeabilidad paracelular, pero atenúa las alteraciones de las uniones estrechas inducidas por las citocinas proinflamatorias. En un segundo estudio, Coquant *et al.* demuestran que la 3-oxo-C12:2 ejerce un efecto antiinflamatorio en las células inmunitarias, en parte mediado por el receptor T2R138. Por tanto, es posible que esta molécula tenga efectos protectores en la barrera intestinal, module la respuesta inflamatoria y, por consiguiente, represente una nueva pista terapéutica en las EICI.



Fotografía: Shutterstock

Referencias

1. Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, *et al.* Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011 ; 6 : e16393.
2. Sobhani I, Bergsten E, Couffin S, *et al.* Colorectal cancer-associated microbiota contributes to oncogenic epigenetic signatures. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019 ; 116 : 24285-95.
3. Quévrain E, Maubert MA, Michon C, *et al.* Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut* 2016 ; 65 : 415-25.
4. Landman C, Grill J, Mallet J, *et al.* Inter-kingdom effect on epithelial cells of the N-Acyl homoserine lactone 3-oxo-C12:2, a major quorum-sensing molecule from gut microbiota. *PLoS One* 2018 ; 13 : e0202587.



Fotografía: Shutterstock

REVISIÓN DE PRENSA

MICROBIOTA VAGINAL

❖ DISBIOSIS VAGINAL Y FRACASOS REPETIDOS DE IMPLANTACIÓN

Fu M, Zhang X, Liang Y, et al. Alterations in vaginal microbiota and associated metabolome in women with recurrent implantation failure. *mBio* 2020 ; 11 : e03242-19.

El fracaso repetido de implantación (FRI) se define como un fracaso para conseguir un embarazo clínico después de haber implantado al menos cuatro embriones de buena calidad a una mujer de menos de 40 años. Factores embrionarios o uterinos o enfermedades multisistémicas de la madre pueden causar FRI, pero en algunas mujeres la etiología no es reconocible. Los autores se centraron en la microbiota vaginal y el metaboloma de mujeres con FRI. Observaron que las pacientes con FRI sufrían disbiosis vaginal, ya que presentaban bacterias más diversas y abundantes, con un aumento de bacterias anaeróbicas y aeróbicas, que podían estar relacionadas, respectivamente, con la vaginosis bacteriana y la vaginitis aeróbica o con infecciones urinarias. Por el contrario, su microbiota vaginal presentaba una reducción del género *Lactobacillus* (LB): había un descenso de *L. iners* mientras que *L. crispatus* era la especie más abundante en el grupo FRI. Una mayor diversidad bacteriana vaginal, la disminución de LB y los cambios metabólicos asociados podrían servir como biomarcadores capaces de predecir el riesgo de FRI.



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

❖ FUNCIÓN DE LA MICROBIOTA VAGINAL EN LAS INFECCIONES URINARIAS

Lewis A, Gilbert NM. Roles of the vagina and the vaginal microbiota in urinary tract infection: evidence from clinical correlations and experimental models. *GMS Infect Dis* 2020 ; 8 : Doc02.

Esta revisión resume la función que desempeña la microbiota vaginal en las infecciones urinarias (IU) ante las crecientes evidencias que indican que la vagina podría servir como un reservorio de uropatógenos y aumentar la susceptibilidad a UI. *Escherichia coli* es la causa más común de UI y puede colonizar la vagina, donde puede crecer si la colonización vaginal de *Lactobacillus* (LB) es reducida. Se suelen detectar algunas bacterias vaginales en la orina, pero sus características como uropatógenos se infravaloran, ya que son difíciles de detectar en la práctica clínica habitual. Por ejemplo, la vaginosis bacteriana (VB) se caracteriza por anaerobios gramnegativos, especies que pertenecen a los tipos Actinobacteria y Firmicutes mientras que LB es reducido y las pacientes con VB presentan un mayor riesgo de IU. En la VB se detecta *Gardnerella vaginalis*, que puede causar una IU aguda o recurrente. Los *Streptococcus* del grupo B pueden causar tanto vaginitis aeróbica como IU. Por último, algunas bacterias vaginales pueden acceder a las vías urinarias y transitarlas brevemente, causar una inmunomodulación o lesiones, y desequilibrar las interacciones huésped-patógeno, lo que influye en la evolución de la uropatogénesis.



Fotografía: Shutterstock

❖ LA FUNCIÓN DE LA MICROBIOTA CUTÁNEA EN EL PRURITO

Kim HS, Yosipovitch G. The Skin Microbiota and Itch: Is There a Link? *J Clin Med* 2020 ; 9 : 1190.

Los autores examinan la función de la microbiota cutánea en la patogénesis del prurito. La sensación de prurito está mediada por las fibras nerviosas epidérmicas (pruriceptores) impulsadas por mediadores químicos que se originan gracias a una interacción compleja entre queratinocitos (QC), células inflamatorias, terminaciones nerviosas y la microbiota cutánea, y así, transmiten las señales de prurito al cerebro. La disbiosis cutánea se caracteriza por la producción de proteasas, de PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*, estructuras moleculares

asociadas a patógenos) y de toxinas que provocan daños de la barrera cutánea. La degranulación de los mastocitos inducida por la toxina delta da lugar a inflamación y a prurito. La microbiota cutánea y el cerebro se comunican mediante neuroquímicos (acetilcolina, histamina, catecolaminas, corticotropina) originados en la microbiota cutánea. El estrés intensifica el prurito a través del eje piel-cerebro, donde parece que la amígdala modula la sensación de prurito mediante señales microbianas. El estrés crónico aumenta la producción de cortisol, activa directamente las bacterias de la piel aumentando la virulencia de los patógenos cutáneos, lo que conduce a un debilitamiento de la barrera cutánea y a un empeoramiento

de la sensación de prurito. Los autores concluyen que los cosméticos/fármacos transdérmicos que modulan la microbiota cutánea podrían mejorar el prurito.



❖ MICROBIOTA CUTÁNEA Y PSORIASIS

Quan C, Chen X-Y, Li X, et al. Psoriatic lesions are characterized by higher bacterial load and imbalance between *Cutibacterium* and *Corynebacterium*. *J Am Acad Dermatol* 2020 ; 82 : 955-61.

Los autores examinaron la microbiota en lesiones psoriásicas y piel sana de pacientes con psoriasis común (PC) y personas sanas de referencia mediante PCR cuantitativos y secuenciación de 16S rRNA. Se observó una mayor carga bacteriana y menor diversidad en las lesiones de PC que en la piel sana de pacientes y del grupo de referencia. En las lesiones se observó una reducción de *Cutibacterium* (Cu) y un aumento de *Corynebacterium* (Cr). Comparada con la piel sana de los pacientes, la proporción Cr/Cu + Cr era más elevada en las lesiones. Estos hallazgos indican que la PC fue la causa principal del desequilibrio entre Cu y Cr en las lesiones y la piel sana o personas del grupo de referencia. Se observó una relación entre la carga de Cr y la gravedad de las lesiones de PC, mientras que la carga de Cu mostró una relación con la anormalidad de la capacidad de la piel. El presente estudio sugiere que la microbiota cutánea puede desempeñar una función significativa en la patogénesis de la PC.



MICROBIOTA INTESTINAL



❖ TUBERCULOSIS Y MICROBIOTA INTESTINAL

Eribo OA, du Plessis N, Ozturk M, *et al.* The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? *Cell Mol Life Sci* 2020 ; 77 : 1497-509.

Entre el 5 y el 10 % de las personas de todo el mundo infectadas con *Mycobacterium tuberculosis* (MT) desarrollarán una forma activa de tuberculosis (TB). Datos recientes han revelado que la disbiosis intestinal inducida por el tratamiento puede estar implicada en la aparición de la enfermedad, al debilitar la protección inmunitaria frente a MT. Esta revisión científica resume cómo podrían estar relacionadas la microbiota intestinal y la inmunidad de los pulmones durante la enfermedad, y cómo la disbiosis de la microbiota inducida por el tratamiento prolongado con antibióticos anti-TB estaría implicada en una mayor susceptibilidad a la reinfección por MT o a un recrudecimiento de TB después de una curación exitosa. Los autores también señalan que biofirmas de la microbiota intestinal podrían ayudar a reconocer a sujetos sanos frente a pacientes con TB activa.

❖ DIETA CETÓGENA, MICROBIOTA INTESTINAL Y RESPUESTAS INMUNITARIAS

Ang QY, Alexander M, Newman JC, *et al.* Ketogenic diets alter the gut microbiome resulting in decreased intestinal Th17 cells. *Cell* 2020 ; 181 : 1263-75.

La dieta cetógena (DC), hipoglucídica e hiperlipídica se utiliza para tratar la epilepsia infantil resistente, y existen evidencias que respaldan la utilización de la DC en la diabetes y la obesidad, pero sus consecuencias metabólicas e inmunitarias siguen siendo inciertas. Los autores analizaron el impacto de la DC en la microbiota intestinal de humanos y ratones mediante metagenómica y metabolómica y lo compararon con el impacto de dietas hiperlipídicas: se redujeron varias especies de bifidobacterias y se revirtió el aumento de la relación Firmicutes/Bacteroidetes inducido por la dieta hiperlipídica. Los niveles elevados en el plasma de β -hidroxibutirato inhiben el crecimiento de bifidobacterias. La DC redujo la acumulación de linfocitos Th17 proinflamatorios en el tejido adiposo e inhibió la inducción de células Th17 intestinales.



Nos

https

Más

Inst

De 1

- Esto

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***Síntesis:****Prof. Emily P. Balskus***Departamento de Química y Biología Química, Universidad de Harvard, Cambridge, EE. UU.***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***Microbiota y Covid-19:****Dr. François Trottein***Centro de Infección y de Inmunidad de Lille, Instituto Nacional de Salud e Investigación Médica (Inserm) U1019, CNRS UMR 9017, Universidad de Lille, Hospital Universitario de Lille, Instituto Pasteur de Lille, Francia***De vuelta del congreso:****Dr. Dragos Ciocan***Servicio de Hepatogastroenterología y nutrición, Hospital Antoine-Bécère, Clamart, Francia***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
Bât A / 30 rue Berthollet,
94110 Arcueil, Francia
www.jle.com***Diseño gráfico:***Agence Wellcom***Realización:***Scriptoria-crea***Créditos fotográficos:***Foto de portada:
Campylobacter - Shutterstock*