

MICROBIOTA

17

BIOCODEX NEWSLETTER | DEZEMBRO 2022



RESUMO

4

SÍNTESE

COLONIZAÇÃO MICROBIANA: UM FATOR DETERMINANTE DA SAÚDE DURANTE OS PRIMEIROS 1000 DIAS DE VIDA

8

ARTIGOS COMENTADOS

- FASE ADULTA
- RUBRICA PEDIÁTRICA

12

GRANDE PLANO DE...

O EIXO INTESTINO-CÉREBRO

14

FEEDBACK DO CONGRESSO

DESTAQUES DO UEGW

16

REVISTA DE EMPRENSA

18

OPINIÃO DO ESPECIALISTA

IMPACTO DO CONSUMO DE CERVEJA COM E SEM ÁLCOOL NA MICROBIOTA INTESTINAL

19

NOTÍCIAS

- BIOCDEX MICROBIOTA INSTITUTE
- BIOCDEX MICROBIOTA FOUNDATION

Encontrar esta edição e os arquivos aqui:



O QUE É QUE LHE ESCAPOU NAS REDES SOCIAIS?



IMPACTO DA CERVEJA NA MICROBIOTA INTESTINAL

Os cientistas demonstraram que a cerveja aumenta a diversidade da microbiota intestinal. Quer isto dizer que recomendaria aos seus doentes que bebesses meio litro de cerveja por dia?

O Prof. Schnabl dá-lhe a resposta na página 18.



CAMPAGNE WAAW 2022

Em novembro, o Biocodex Microbiota Institute desempenhou um papel importante na campanha da Semana Mundial de Sensibilização para os Antimicrobianos (WAAW), partilhando conteúdos exclusivos sobre o impacto dos antimicrobianos na microbiota intestinal. 3,7 K interações



TAMPÕES, CUNILINGUS, DEPILAÇÃO... Como pode cuidar da sua microbiota vaginal?

Por France Inter
1 K interações

EDITORIAL

C aros leitores,



Dr Maxime Prost, MD
Diretor de Assuntos Médicos de França



Marion Lenoir, PhD
Responsável de Assuntos Médicos Internacionais

“ OS PRIMEIROS 1.000 DIAS DE VIDA SÃO OBJETO DE INTENSA INVESTIGAÇÃO. É UM PERÍODO DE OPORTUNIDADE E VULNERABILIDADE. ”

A nossa compreensão da complexa interação entre a microbiota e a imunidade está apenas no início. Os primeiros dois anos de vida humana são objeto de intensa investigação. A boa notícia é que o véu está a ser gradualmente levantado sobre os primeiros 1.000 dias de vida, a janela crucial do crescimento e desenvolvimento da primeira infância (o período desde a conceção até aos 2 anos de idade).

Sabemos que este é um período de oportunidade e vulnerabilidade.

Sabemos que é o início de tudo, nomeadamente o início da colonização microbiana.

Sabemos que os primeiros 1.000 dias de vida estabelecem um diálogo dinâmico entre a microbiota intestinal (trilhões de microrganismos) e o hospedeiro em desenvolvimento.

Nesta edição, o Prof. Arrieta resume as provas dos padrões precoces de maturação do microbioma que são favoráveis à saúde do hospedeiro, as causas e consequências de alterações nestes padrões e as estratégias de restauração para melhorar a disbiose.

Muitos fatores determinam a composição da microbiota intestinal e a maturação do sistema imunitário do recém-nascido durante os primeiros 1.000 dias de vida. Um desses fatores é o leite materno. No artigo comentado para as crianças, o Pr. Mas destaca um artigo da *Cell Host Microbe* intitulado “Human milk nutrient fortifiers alter the developing gastrointestinal microbiota of very-low-birth-weight infants”.

Um outro domínio de investigação está no centro da exploração dinâmica: o eixo intestino-cérebro. No comentário para adultos, o Prof. Sokol lança luz sobre um artigo da *Science Translational Medicine* que descreve como a microbiota intestinal tem sido implicado em distúrbios de dor crónica, incluindo a síndrome do intestino irritável (SII), enquanto noutro artigo comentado, o Prof. Mazmanian analisa um artigo da *Science* sobre o eixo intestino-cérebro e o apetite.

Terminamos esta edição com uma nota mais leve com a nossa nova secção de opinião de especialistas: o Prof. Schnabl dá a sua opinião sobre o facto de a cerveja com e sem álcool aumentar a diversidade da microbiota intestinal, o que tem sido associado a resultados positivos para a saúde. Quer isto dizer que recomendaria aos seus doentes que bebesses meio litro de cerveja todos os dias? É o que vai descobrir nesta edição.

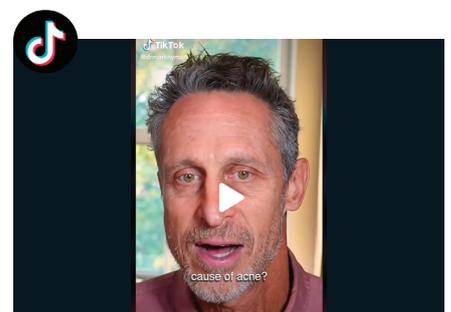
Boa leitura!



MICROBIOTA E METABOLISMO
Por **Monster Cast**
3,6 K interações e 62,1 K visualizações



MICROBIOTA INTESTINAL, ANSIEDADE E DEPRESSÃO
Por **Dr. Thair Kassam**
3,8 K interações



ACNE E O MICROBIOMA INTESTINAL
Por **Dr. Mark Hyman**
5,4 K interações



SÍNTESE

COLONIZAÇÃO MICROBIANA: UM FATOR DETERMINANTE DA SAÚDE DURANTE OS PRIMEIROS 1000 DIAS DE VIDA



Pelo Prof. Marie-Claire Arrieta

Departamentos de Fisiologia e Farmacologia e Pediatria, Faculdade de Medicina Cumming, Universidade de Calgary, Centro de Investigação e Inovação em Saúde, Calgary, Alberta, Canadá

Estudos epidemiológicos e mecanistas realizados nos últimos 20 anos demonstraram que a microbiota no início da vida desempenha um papel na patogênese de várias doenças não transmissíveis (DNT). Este conjunto de trilhões de microrganismos, que reside principalmente no intestino, estabelece um diálogo dinâmico com as células do hospedeiro. É através deste diálogo que o hospedeiro integra os metabolitos e as estruturas microbianas na programação dos mecanismos imunitários, neurológicos, metabólicos e endócrinos que lhe permitirão desenvolver-se. Embora este diálogo se prolongue ao longo de toda a vida, existe um período único no início do desenvolvimento, conhecido como “janela de oportunidade”, durante o qual o diálogo entre os microrganismos e o hospedeiro prepara o terreno para a homeostasia do hospedeiro ou para os seus desvios. Este período dura cerca de 1000 dias, abrangendo o crescimento fetal e os dois primeiros anos de vida humana, e é objeto de intensa investigação.

COMPOSIÇÃO E FUNÇÃO DA MICROBIOTA NO INÍCIO DA VIDA

A microbiota intestinal do lactente começa a desenvolver-se à nascença com um ecossistema muito simples, e a diversidade das suas espécies aumenta ao longo de um período de cerca de 2 a 3 anos (**Caixa**). Este processo desenrola-se em várias etapas, com perfis comuns identificados entre diferentes populações humanas (**Figura 1**). A colonização começa com espécies pioneiras provenientes principalmente do canal vaginal e das fezes

ou da pele da mãe, consoante a criança tenha nascido por via vaginal ou por cesariana, respetivamente. As crianças nascidas por via vaginal apresentam uma maior abundância de *Lactobacillus*, *Prevotella* e *Sneathia*, enquanto as nascidas por cesariana são inicialmente colonizadas por *Staphylococcus*, *Propionibacterium* e *Corynebacterium*. As crianças amamentadas ao peito têm uma maior abundância de espécies dos géneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* do que as crianças alimentadas com leite infantil, que têm uma maior abundância de *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae* e *Clostridiaceae*. Com

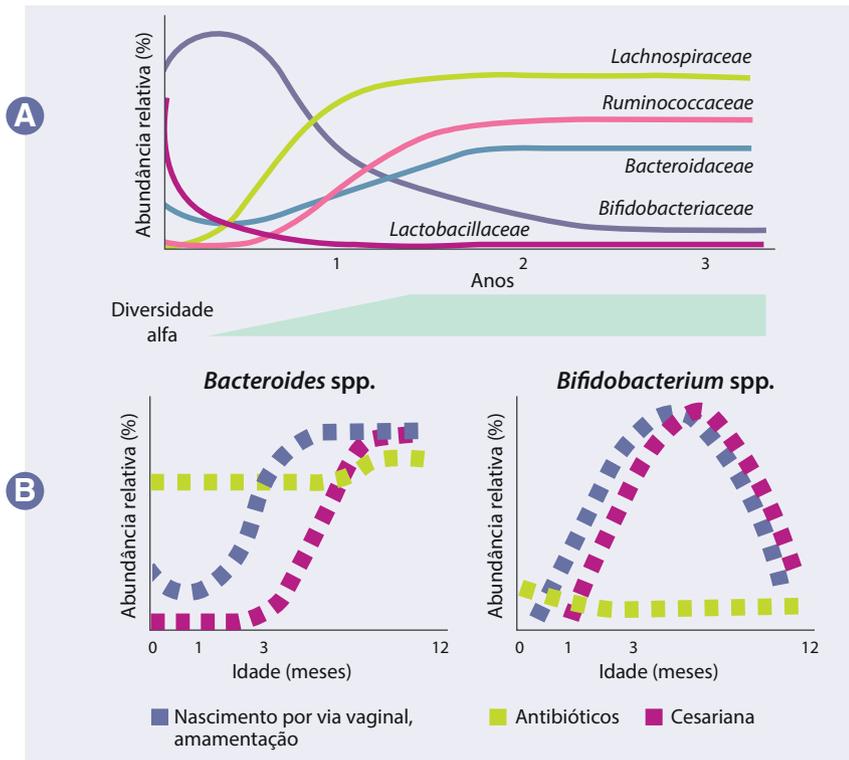
a introdução de alimentos sólidos, a microbiota intestinal torna-se cada vez mais diversificada, passando para um estado dominado por *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae*, que persiste até à idade adulta (**Figura 1**) [1].

O intestino do lactente é uma fase metabólica importante, contribuindo para a digestão, o metabolismo energético e a educação imunitária. Através da digestão microbiana dos componentes do leite materno, as espécies do género *Bifidobacterium* baixam o pH do lúmen intestinal produzindo lactato e acetato, o que

▼ FIGURA 1

Evolução da composição da microbiota intestinal no início da vida.

- A. Trajetórias dos taxa mais abundantes durante o primeiro ano de vida.
 B. Desvio das trajetórias normais de dois taxa-chave da microbiota intestinal (*Bacteroides* spp. e *Bifidobacterium* spp) devido ao parto por cesariana e ao uso de antibióticos.



biano lipopolissacarídeo e promovendo o desenvolvimento de respostas imunitárias adaptativas tolerogênicas no intestino [4]. Dada a sua adaptabilidade particular ao ambiente intestinal do lactente, a sua transmissibilidade da mãe para o filho, a sua importância para outros membros deste ecossistema microbiano e os seus benefícios para o hospedeiro, as espécies dos géneros *Bacteroides* e *Bifidobacterium* são provavelmente espécies-chave na microbiota do lactente humano (Figura 2).

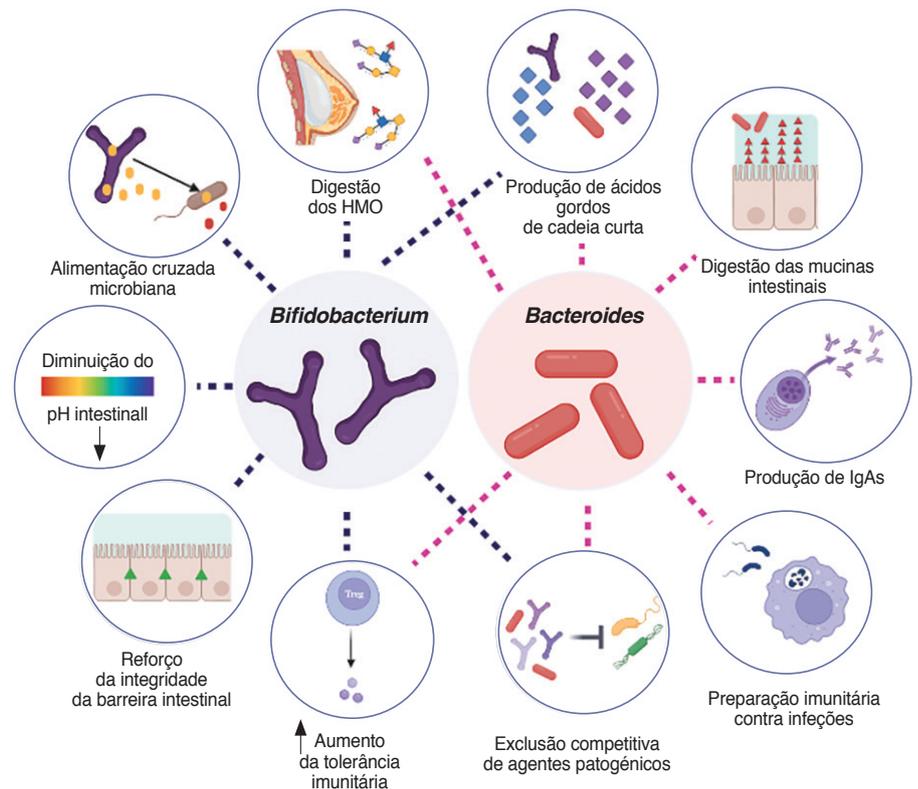
OS FATORES QUE INFLUENCIAM A MICROBIOTA NO INÍCIO DA VIDA

As espécies pioneiras podem ter um impacto duradouro na trajetória da microbiota intestinal do lactente através de efeitos prioritários. Este processo ecológico implica que uma chegada precoce a um novo ecossistema desempenha um papel fundamental na formação da comunidade. Este processo explica a influência do modo de parto na composição inicial da microbiota do lactente. Grandes estudos de coorte identificaram diferenças na microbiota associadas ao parto por cesariana que persistem durante meses após o nascimento e que são suscetíveis de ter impacto neste período crítico do desenvol-

é considerado uma estratégia crucial para aumentar a absorção intestinal de nutrientes. O acetato é responsável pela maioria dos ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) produzidos no intestino infantil e está implicado na prevenção de infeções por enteropatogénios [2]. As bifidobactérias também estão envolvidas num processo conhecido como cross-feeding ou alimentação cruzada, no qual a produção de acetato e lactato serve de substrato para o crescimento de outras espécies, tais como *Roseburia*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium* e *Anaeroestipes*, promovendo assim a diversidade da microbiota. As espécies de *Bacteroides* também podem fermentar o leite materno e são importantes produtores de propionato, um AGCC. As espécies do género *Bacteroides* também têm uma capacidade única de metabolizar oligosacáridos derivados da mucina [3]. Esta plasticidade metabólica melhora a sua adaptabilidade às flutuações das condições intestinais entre as refeições, bem como após o desmame e a introdução de alimentos sólidos. As espécies do género *Bacteroides* são também essenciais para a educação imunitária, constituindo uma fonte importante do componente micro-

▼ FIGURA 2

Perfil funcional de *Bacteroides* spp. e *Bifidobacterium* spp. na microbiota do lactente.





A criança foi colonizada *in utero*?

- Foi detetado ADN microbiano na placenta, no líquido amniótico e no mecónio, o que sugere a existência de colonização *in utero*.
- A impossibilidade de cultivar microrganismos detetados no útero, o efeito constante do modo de parto na microbiota e a geração bem-sucedida de animais axénicos a partir de embriões levaram ao consenso atual de que a colonização microbiana em recém-nascidos saudáveis começa no nascimento [15].

vimento do hospedeiro [5]. Estas incluem uma menor abundância de espécies dos géneros *Bacteroides* e *Bifidobacterium* e uma maior abundância de espécies potencialmente patogénicas.

Para além do modo de parto, a disponibilidade e abundância de substratos nutricionais têm um efeito decisivo sobre a microbiota no início da vida. O leite materno contém mais de 10 g/L de HMO (human milk oligosaccharides, oligossacarídeos do leite humano), sendo a 2'fucosil-lactose (2'FL) e a trifucosilacto-N-hexaose (TF-LNH) as mais abundantes [6]. A maioria dos HMO são digeridos por espécies dos géneros *Bifidobacterium* e *Bacteroides* em AGCC. As bifidobactérias têm um vasto repertório de genes para digerir HMO. Várias subespécies de *B. longum* são frequentemente encontradas no intestino dos lactentes, sendo as subespécies *infantis* (*B. infantis*), *longum* (*B. longum*) e *breve* (*B. breve*) frequentemente isoladas das fezes de crianças saudáveis amamentadas, enquanto os lactentes alimentados com leite infantil são frequentemente colonizados por *B. adolescentis*. Destas subespécies, *B. infantis* tem o maior repertório de genes para digerir todas as estruturas HMO no leite humano [7]. O leite materno também influencia a composição da microbiota do lactente através de fatores imunitários, tais como compostos antimicrobianos (lactoferrina e lisozima) e fatores imunitários (IgAs, células imunitárias e citocinas), que são essenciais para a exclusão imunitária de microrganismos patogénicos [1]. É de notar que, em comparação com os lactentes amamentados, a menor abundância de *Bifidobacterium* observada em lactentes alimentados com

leite infantil está associada a concentrações mais baixas de lactato e IgAs e a um pH mais elevado no lúmen intestinal.

Para além do modo de parto e da alimentação do lactente, outros fatores como o tabagismo materno, o índice de massa corporal, a diabetes gestacional, a asma familiar e o stress podem influenciar a microbiota no início da vida [8]. Os mecanismos subjacentes às associações entre estes fatores e a microbiota do lactente ainda não são claros, mas envolvem provavelmente alterações no microbiota materno e a subsequente transmissão vertical à criança, bem como o aumento do risco de cesariana e as taxas mais baixas de sucesso do aleitamento materno associadas a muitos destes fatores. Em geral, os efeitos individuais de fatores como o modo de parto, a utilização de antibióticos e o aleitamento materno estão relativamente bem caracterizados. No entanto, os efeitos combinados destas exposições continuam a ser mal compreendidos.

DISBIOSE NO INÍCIO DA VIDA: UMA CAUSA DE DOENÇAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

A microbiota no início da vida é um ecossistema jovem e é, por isso, menos resiliente por natureza. A resiliência ecológica é a capacidade de um ecossistema regressar ao seu estado original após uma perturbação. A microbiota de um lactente corre, portanto, um risco maior de ter a sua trajetória permanentemente alterada numa fase crítica do desenvolvimento. A utilização peri e pós-natal de antibióticos induz alterações radicais na composição e diversidade da microbiota do lactente, conhecidas como "disbiose", reduzindo a abundância de bifidobactérias e a diversidade global da microbiota e aumentando as espécies patogénicas. Este efeito é observado mesmo quando os antibióticos são administrados apenas às mães durante o parto vaginal (para prevenir infeções estreptocócicas B) e aumenta quando são administrados aos lactentes durante o primeiro ano de vida, seguindo uma relação dose-resposta [9]. É de notar que mesmo um único ciclo de amoxicilina administrado a lactentes reduziu a abundância de bifidobactérias durante vários meses, demonstrando a sensibilidade deste importante grupo de bactérias a estes medicamentos de uso comum [10].

A exposição a antibióticos durante a gestação ou antes do desmame em roedores

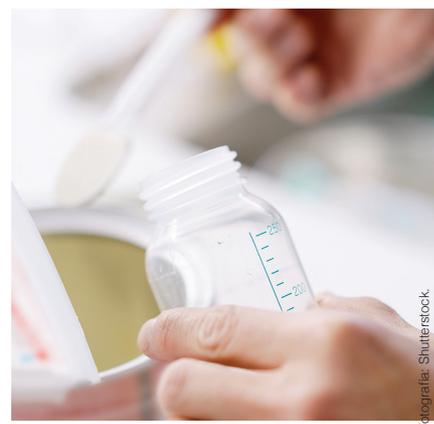
pode agravar as respostas imunitárias alérgicas (IgE, linfócitos Th2 e Th17), a adiposidade e a obesidade, as respostas autoimunes e a colite crônica [1]. Estas respostas sistêmicas à disbiose no início da vida são consistentes com dados epidemiológicos consistentes que associam o uso de antibióticos no início da vida a várias doenças não transmissíveis. Por exemplo, uma revisão sistemática e meta-análise de 13 estudos identificou uma associação dose-resposta entre o uso de antibióticos e a obesidade, com um risco acrescido que varia entre 11% para lactentes que recebem uma única dose e 24% quando é administrado mais do que um tratamento [9]. Mais recentemente, uma revisão sistemática e uma meta-análise de 160 estudos que envolveram mais de 22 milhões de crianças encontraram associações significativas entre a utilização de antibióticos em crianças e a dermatite atópica, a alergia alimentar, a rinoconjuntivite alérgica, a asma, a artrite juvenil, a psoríase e as perturbações do espectro do autismo [11].

A direccionalidade e a causalidade são muito difíceis de estabelecer a partir de estudos epidemiológicos. No entanto, os resultados combinados de estudos pré-clínicos e as associações dose-resposta estabelecidas entre a utilização de antibióticos e a asma e a obesidade, em particular, argumentam a favor de medidas mais rigorosas para a utilização correta de antibióticos. Um estudo recente de crianças canadenses relatou um declínio na incidência de asma que foi paralelo à queda nas prescrições de antibióticos a nível da população entre 2000 e 2014. É importante referir que a composição da microbiota no primeiro ano de vida desempenhou um papel na associação entre a exposição a antibióticos e o diagnóstico de asma aos 5 anos de idade [12]. Este importante estudo fornece fortes evidências de uma relação causal entre a utilização de antibióticos e a asma em seres humanos, e demonstra a necessidade de uma utilização prudente de antibióticos para reduzir a incidência de asma.

RESTABELECEMOS A DISBIOSE: EM QUE PONTO ESTAMOS?

As consequências deletérias da disbiose no início da vida merecem mais estudo, mas também ação. Reduzir o uso de cesarianas, de leite infantil e de antibióticos é um objetivo louvável, mas o seu potencial de sucesso é limitado tendo em conta as necessidades da sociedade. Foram experimentadas várias estratégias para restaurar a microbiota, com resultados mistos. Foram testados dois métodos para restaurar o ecossistema em cesarianas programadas: a sementeira vaginal e o transplante de microbiota fecal (TMF). A sementeira vaginal consiste em impregnar a pele e/ou a cavidade oral de um recém-nascido com as secreções vaginais da mãe. Os três ensaios atualmente publicados sobre a sementeira vaginal mostraram que este método não restaura a microbiota após a cesariana para se assemelhar à microbiota após o parto vaginal [8]. Em contraste, o TMF mãe-lactente (administrado durante a primeira mamada) foi suficiente para corrigir a microbiota após a cesariana [13]. No entanto, embora os autores tenham testado as amostras utilizadas para deteção de agentes patogénicos, esta prática controversa acarreta um risco infeccioso significativo e desnecessário para um recém-nascido saudável, e é pouco provável que se torne uma opção viável.

O uso de pré e probióticos pode ser uma abordagem mais prática e viável para restaurar a microbiota, particularmente à luz dos estudos resumidos acima. Um estudo recente mostrou que a depleção de bifidobactérias e genes que utilizam HMO poderia ser melhorada através da combinação da administração de uma estirpe de *B. infantis* com a amamentação [14]. Esta estratégia também atenuou as respostas pró-inflamatórias indutoras de alergia ao fim de um ano, mostrando mecanismos imunitários benéficos a longo prazo. No entanto, não há provas suficientes de que as atuais estratégias de restauração da microbiota sejam capazes de travar as taxas alarmantes de MNT pediátricas.



Fotografia: Shutterstock

CONCLUSÃO

A microbiota no início da vida é parte integrante da saúde infantil. O nosso conhecimento sobre os perfis composicionais e funcionais da colonização microbiana precoce, bem como sobre os fatores que apoiam ou perturbam esses perfis, aumentou consideravelmente. No entanto, os mecanismos que explicam a forma como a disbiose contribui para a patogénese da doença são mal compreendidos. Medidas de base ecológica para reconstituir espécies-chave da microbiota infantil, perdidas devido à utilização de antibióticos, ao parto por cesariana ou ao consumo de leite infantil, bem como os seus substratos nutricionais, poderiam revelar-se eficazes. No entanto, as estratégias atuais para restaurar a microbiota são insuficientes e ainda não demonstraram a sua eficácia na redução do risco de doenças não transmissíveis (MNT). Este é o próximo passo crucial para mudar a política e a prática médica.

Fontes

1. Laforest-Lapointe I, Arrieta MC. Patterns of Early-Life Gut Microbial Colonization during Human Immune Development: An Ecological Perspective. *Front Immunol* 2017; 8: 788.
2. Fukuda S, Toh H, Hase K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 2011; 469: 543-7.
3. Sonnenburg JL, Xu J, Lepp DD, et al. Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science* 2005; 307: 1955-9.
4. Telesford KM, Yan W, Ochoa-Reparaz J, et al. A commensal symbiotic factor derived from *Bacteroides fragilis* promotes human CD39(+)/Foxp3(+) T cells and Treg function. *Gut Microbes* 2015; 6: 234-42.
5. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118: 511-21.
6. Thuri S, Munzert M, Boehm G, et al. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev* 2017; 75: 920-33.
7. Underwood MA, German JB, Lebrilla CB, et al. Bifidobacterium longum subspecies infantis: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Res* 2015; 77: 229-35.
8. Korpela K, de Vos WM. Infant gut microbiota restoration: state of the art. *Gut Microbes* 2022; 14: 2118811.
9. McDonnell L, Gilkes A, Ashworth M, et al. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes* 2021; 13: 1-18.
10. Korpela K, Salonen A, Saxen H, et al. Antibiotics in early life associate with specific gut microbiota signatures in a prospective longitudinal infant cohort. *Pediatr Res* 2020; 88: 438-43.
11. Duong QA, Pittet LF, Curtis N, et al. Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2022; 85: 213-300.
12. Patrick DM, Sbihi H, Dai DLY, et al. Decreasing antibiotic use, the gut microbiota, and asthma incidence in children: evidence from population-based and prospective cohort studies. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1094-105.
13. Korpela K, Helve O, Kolho KL, et al. Maternal Fecal Microbiota Transplantation in Cesarean-Born Infants Rapidly Restores Normal Gut Microbial Development: A Proof-of-Concept Study. *Cell* 2020; 183: 324-34.e5.
14. Henrick BM, Rodriguez L, Lakshminanth T, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell* 2021; 184: 3884-98.e11.
15. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, et al. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome* 2017; 5: 48.

ARTIGO COMENTADO

FASE ADULTA

A PRODUÇÃO DE HISTAMINA PELA MICROBIOTA INTESTINAL INDUZ HIPERALGESIA VISCERAL ATRAVÉS DO RECETOR DE HISTAMINA 4 EM RATINHOS

Comentário ao artigo de De Palma et al. (*Science Translational Medicine* 2022) [1]



Pelo Prof. Harry Sokol
Gastroenterologia e Nutrição,
Hospital Saint-Antoine, Paris, França

A microbiota intestinal tem sido implicada na dor crónica, incluindo a síndrome do intestino irritável (SII), mas os mecanismos fisiopatológicos específicos permanecem pouco claros. Neste artigo, os autores mostraram que a redução da ingestão de hidratos de carbono fermentáveis melhorou a dor abdominal em pacientes com SII, o que foi acompanhado por alterações na microbiota intestinal e uma redução nas concentrações de histamina urinária. O papel das bactérias intestinais e do mediador neuroativo histamina na hipersensibilidade visceral foi então estudado utilizando ratinhos axénicos colonizados com a microbiota fecal de doentes com SII. Os ratinhos axénicos colonizados com a microbiota fecal de doentes com SII que apresentavam níveis elevados de histamina na urina desenvolveram hiperalgesia visceral e ativação dos mastócitos. Quando estes ratinhos foram alimentados com uma dieta contendo uma quantidade reduzida de hidratos de carbono fermentáveis, os animais apresentaram uma redução da hipersensibilidade visceral e da acumulação de mastócitos no cólon. Os autores observaram então que a microbiota fecal dos doentes com SII com níveis elevados de histamina urinária produzia grandes quantidades de histamina *in vitro*. Os autores identificaram a *Klebsiella aerogenes*, portadora de uma variante do gene da histidina descarboxilase, como a principal produtora desta histamina. Esta estirpe bacteriana era muito abundante na microbiota fecal de doentes com SII de três coortes independentes, em comparação com indivíduos saudáveis. O bloqueio farmacológico do recetor de histamina 4 *in vivo* inibiu a hipersensibilidade visceral e reduziu a acumulação de mastócitos no cólon de ratinhos axénicos colonizados com a microbiota fecal de doentes com SII com elevada produção de histamina. Estes resultados sugerem que as estratégias terapêuticas dirigidas contra a histamina bacteriana poderiam ajudar a tratar a hiperalgesia visceral num subgrupo de doentes com SII com dor abdominal crónica.

O QUE É QUE JÁ SABEMOS SOBRE ISTO?

A microbiota intestinal tem sido implicada na fisiopatologia de certas perturbações de dor crónica, incluindo a dor associada à síndrome do intestino irritável (SII) e à fibromialgia [2]. Esta hipótese baseia-se em grande parte em estudos que mostram uma associação entre os níveis de dor e as alterações na composição da microbiota intestinal, nas diferenças nos limiares de dor entre ratinhos criados convencionalmente e ratinhos axénicos, que normalizam após a colonização bacteriana, ou na capacidade das bactérias para produzir metabolitos neuroativos *in vitro* [3]. No entanto, faltam dados que demonstrem uma ligação causal e os mecanismos exatos subjacentes à dor visceral induzida pela microbiota intestinal, bem como a identificação das espécies bacterianas específicas envolvidas. Os autores deste artigo relataram anteriormente que a dor abdominal em pacientes com SII melhorou após a restrição da ingestão de hidratos de carbono fermentáveis. Esta melhoria foi associada a alterações no perfil da microbiota intestinal e a concentrações mais baixas de histamina urinária [2], um mediador conhecido da hipersensibilidade visceral [4]. No presente artigo, os autores estudaram as funções da microbiota intestinal que desencadeiam a produção de histamina e a hipersensibilidade visceral,



PONTOS CHAVE

- A microbiota intestinal está implicada na dor crônica da SII
- No contexto de uma dieta rica em hidratos de carbono fermentáveis, certas bactérias da microbiota, incluindo a *Klebsiella aerogenes*, contribuem para a produção de histamina
- A histamina produzida pela microbiota desempenha um papel na hipersensibilidade visceral, promovendo o recrutamento de mastócitos através da ativação do recetor H₄
- O bloqueio farmacológico do recetor 4 da histamina *in vivo* permite inibir a hipersensibilidade visceral e reduz a acumulação de mastócitos no cólon de ratinhos axénicos colonizados com a microbiota fecal de doentes com SII que produzem níveis elevados de histamina. Estes resultados sugerem que as estratégias terapêuticas dirigidas contra a histamina bacteriana poderiam ajudar a tratar a hiperalgesia visceral num subgrupo de doentes com SII e dor abdominal crónica

utilizando ratinhos axénicos colonizados com a microbiota fecal de doentes com SII ou de indivíduos saudáveis.

QUAIS SÃO AS PRINCIPAIS CONCLUSÕES DESTA ESTUDO?

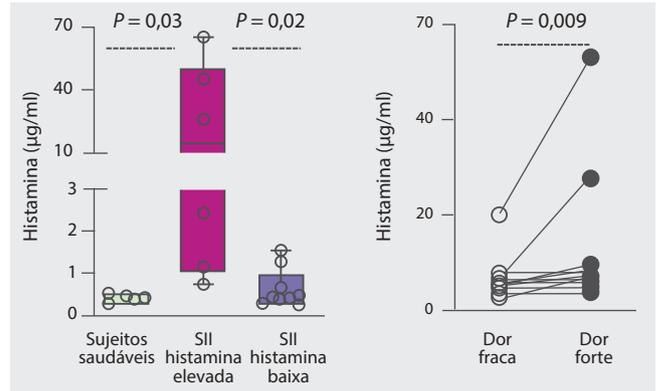
Em primeiro lugar, foi observada uma correlação positiva entre a gravidade da dor visceral e a concentração de histamina urinária numa coorte de doentes com SII.

A hipersensibilidade visceral e a mecanossensibilidade intestinal, avaliadas através da medição do potencial de ação nos nervos aferentes do cólon, foram mais elevadas nos ratinhos axénicos colonizados com a microbiota fecal de doentes com SII com níveis elevados de histami-

▼ FIGURA 1

A microbiota intestinal de doentes com SII e taxa elevada de histamina urinária produz grandes quantidades de histamina *in vitro*.

- A** Produção de histamina no conteúdo fecal de ratinhos colonizados com a microbiota de doentes com SII com ou sem uma taxa elevada de histamina urinária.
- B** Produção *in vitro* de histamina pela microbiota fecal de doentes com SII em função do nível de dor.



na urinária do que nos colonizados com microbiota associada a níveis baixos de histamina urinária. A microbiota era efetivamente responsável pela produção de histamina nos doentes com SII e níveis urinários elevados deste metabolito (Figura 1). Além disso, uma dieta pobre em hidratos de carbono fermentáveis reduziu a hipersensibilidade visceral mediada pela histamina.

Através de uma abordagem cultural, a bactéria *Klebsiella* foi então identificada como a principal produtora de histamina nos doentes com SII e cujos níveis urinários desta molécula eram elevados.

Em comparação com os indivíduos saudáveis, os doentes com SII apresentavam uma maior prevalência de *K. aerogenes* e uma abundância relativamente mais elevada do gene da histidina descarboxilase (*hdc*), responsável pela produção de histamina. De um ponto de vista mecanicista, a histamina produzida por *K. aerogenes* estava envolvida no recrutamento de mastócitos, desempenhando um papel no fenótipo da dor em ratinhos. A expressão de H₄R (recetor 4 da histamina) foi aumentada no cólon de ratinhos colonizados com a microbiota fecal de doentes com SII com níveis elevados de histamina urinária. *In vitro*, o bloqueio do H₄R bloqueia a quimiotaxia dos mastócitos. Finalmente, *in vivo*, o bloqueio do H₄R reduziu as respostas visceromotoras à distensão colorretal em ratinhos colonizados com a microbiota fecal de doentes com SII com níveis elevados de histamina urinária.

QUAIS SÃO AS CONSEQUÊNCIAS PRÁTICAS?

Este estudo demonstra o papel específico da produção de histamina por certas bactérias da microbiota intestinal nos sintomas dolorosos de um subgrupo de pacientes com SII, no contexto de uma dieta rica em hidratos de carbono fermentáveis. Isto sugere que a distensão intestinal relacionada com a produção de gás não é o principal fator de desencadeamento nociceptivo nestes doentes. A identificação de *K. aerogenes*, ou de outras bactérias produtoras de histamina, poderia orientar as recomendações dietéticas, as terapias dirigidas à microbiota ou a utilização de antagonistas dos recetores H₄ num subgrupo de doentes com SII.

CONCLUSÃO

A microbiota está envolvida na dor visceral na SII. Num subgrupo de doentes, isto está ligado à produção de histamina como parte de uma dieta rica em hidratos de carbono fermentáveis. O tratamento das bactérias produtoras de histamina ou o bloqueio do recetor H₄ poderiam constituir uma estratégia terapêutica para estes doentes.

Fontes

1. De Palma G, Shimbori C, Reed DE, et al. Histamine production by the gut microbiota induces visceral hyperalgesia through histamine 4 receptor signaling in mice. *Sci Transl Med* 2022 ; 14 : eabj1895.
2. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: A randomised controlled trial. *Gut* 2017 ; 66 : 1241-51.
3. Lyte M. Microbial endocrinology: Host-microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior. *Gut Microbes* 2014 ; 5 : 381-9.
4. Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, et al. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 636-47.

ARTIGO COMENTAD RUBRICA PEDIÁTRICA

OS FORTIFICANTES NUTRICIONAIS NO LEITE MATERNO ALTERAM O DESENVOLVIMENTO DA MICROBIOTA GASTROINTESTINAL EM BEBÉS COM MUITO BAIXO PESO À NASCENÇA

Comentário ao artigo de Asbury et al. (*Cell Host Microbe*) [1]



Pelo Prof. Emmanuel Mas
Gastroenterologia e Nutrição,
Hospital Saint-Antoine, Paris, França

peso de nascimento <1250g, 56 FoLV e 63 FoLF. A mediana do termo e do peso ao nascer foi de 880 g e 27,9 semanas, sem diferenças nos vários parâmetros entre os dois grupos.

Os recém-nascidos FoLF apresentaram menor diversidade microbiana (índice de Shannon) ($p < 0,005$). Proteobactérias e Firmicutes predominaram em ambos os grupos, com uma maior abundância relativa de *Proteobactérias* ($p = 0,0003$) incluindo *Enterobacteriaceae* sem classificação ($p = 0,005$) e uma menor abundância relativa de *Firmicutes* ($p = 0,001$) incluindo *Clostridium stricto sensu* ($p = 0,04$) em FoLF do que FoLV (**Figura 1**). A abundância bacteriana aumentou de forma constante ao longo do tempo no grupo FoLV, ao passo que se alterou pouco no grupo FoLF ($p = 0,03$). A abundância relativa de *Clostridium stricto sensu* ($p = 0,04$) foi maior nos recém-nascidos FoLV do que nos FoLF e a de *Enterobacteriaceae* sem classificação menor ($p = 0,005$) (**Figura 2**). Após a normalização da abundância dos taxa, surgiram mais diferenças ao nível do género, com concentrações mais elevadas de *Eubacteriaceae* sem classificação ($p < 0,0001$), *Streptococcus* ($p = 0,0002$) e *Staphylococcus* ($p = 0,002$), e mais baixas de *Clostridium stricto sensu* ($p = 0,04$) em recém-nascidos FoLF em comparação com FoLV. Estas alterações na abundância bacteriana estavam associadas a alterações na função microbiana. Por último, foi possível prever o tipo de fortificante recebido com base na abundância microbiana das fezes.

Os fortificantes são adicionados ao leite materno para promover o desenvolvimento de bebês com muito baixo peso à nascença. Atualmente, os fortificantes do leite de vaca (FoLV) são principalmente administrados, mas há um interesse crescente na adoção de fortificantes do leite de mulher (FoLF). Embora benéficos para o crescimento, os seus efeitos sobre a microbiota gastrointestinal não são claros. Este ensaio clínico randomizado triplo-cego (NCT02137473) testou como o enriquecimento de nutrientes do leite humano com HMBF versus BMBF afeta a microbiota gastrointestinal de bebês nascidos <1250g durante a hospitalização. Os resultados destacam o impacto dos fortificantes na microbiota de bebês com muito baixo peso à nascença durante um período crítico do seu desenvolvimento.

O QUE É QUE JÁ SABEMOS SOBRE ISTO?

O leite materno (LM) é reconhecido como a melhor escolha para alimentar os recém-nascidos, particularmente os bebês de muito baixo peso à nascença (TFPN) com peso inferior a 1250g. Nas unidades de cuidados intensivos, quando o aleitamento materno não é possível, recomenda-se que o leite materno pasteurizado (LFP) seja doado através de um lactário. Além disso, o enriquecimento do LM ou do LFP é muitas vezes necessário para garantir um crescimento ótimo. Este enriquecimento é tradicionalmente efetuado com fortificantes derivados do leite de vaca (FoLV) e, mais recentemente, com fortifi-

cantes derivados do leite de mulher (FoLF). Para além disso, sabemos que os recém-nascidos com TFPN têm uma microbiota intestinal anormal. No entanto, não se sabe como é que a composição desta microbiota intestinal pode ser melhorada com os nutrientes utilizados nos fetos com TFPN.

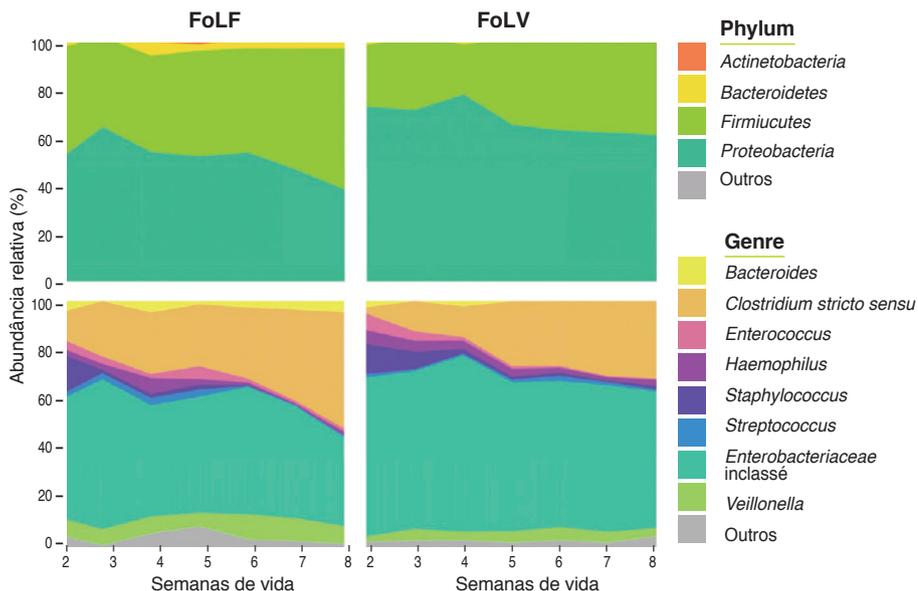
São necessários estudos clínicos para determinar o impacto destes diferentes enriquecimentos na microbiota intestinal dos recém-nascidos com TFPN.

QUAIS SÃO AS PRINCIPAIS CONCLUSÕES DESTA ESTUDO?

O ensaio randomizado controlado Opti-Mom incluiu 119 recém-nascidos com um

▼ FIGURA 1

Abundância relativa de taxa bacterianos entre grupos de fortificantes, derivados de leite de mulher (FoLF) ou de leite de vaca (FoLV), ao longo do tempo.



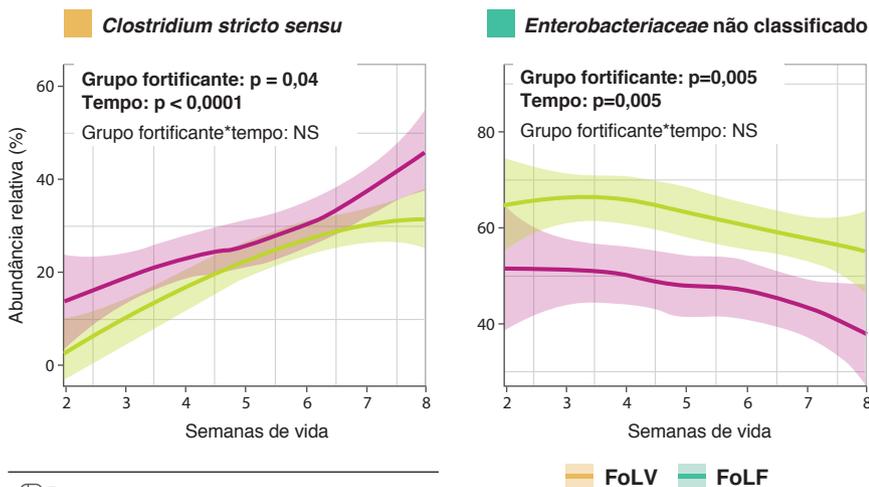
Os autores analisaram os efeitos dos volumes de leite. Em ambos os grupos, volumes mais elevados de LM durante 3 dias foram associados a uma maior diversidade alfa, mas sem relação com a densidade bacteriana total. Com maiores volumes de LM, observou-se uma maior abundância relativa e normalizada de *Veillonella* em ambos os grupos, e de *Streptococcus* no grupo FoLV. Foi encontrada uma relação positiva entre os volumes de

LM e as concentrações de *Staphylococcus* no grupo FoLF, e com *Eubacteriaceae* sem classificação no grupo FoLV.

Os volumes de LFP foram associados a uma maior diversidade apenas no grupo FoLV, tal como a densidade bacteriana. Abundâncias relativas e normalizadas mais baixas de *Eubacteriaceae* sem classificação, *Streptococcus* e mais altas de *Clostridium stricto sensu* foram encontra-

▼ FIGURA 2

Abundância relativa de gêneros bacterianos de acordo com o fortificante, expressa como densidade média ao longo do tempo (linha) e intervalo de confiança de 95% (áreas coloridas).



Fonte

1. Asbury MR, Shama S, Sa JY, et al. ; OptiMoM Feeding Group. Human milk nutrient fortifiers alter the developing gastrointestinal microbiota of very-low-birth-weight infants. *Cell Host Microbe* 2022; 30: 1328-39.e5.



PONTO CHAVE

- Na alimentação de recém-nascidos de muito baixo peso à nascença, a utilização de fortificantes derivados de leite de mulher ou de vaca modifica a composição bacteriana da microbiota intestinal de forma diferente durante as primeiras semanas de vida

das de forma semelhante em recém-nascidos FoLV com volumes LFP mais altos.

Volumes mais altos de FoLV foram positivamente relacionados à diversidade e densidade bacteriana para o grupo FoLV, mas não para FoLF. Os volumes FoLV foram positivamente associados às abundâncias relativas e normalizadas de *Firmiucutes* e *Clostridium stricto sensu*, enquanto os volumes FoLF foram positivamente associados às abundâncias relativas e normalizadas de *Clostridium stricto sensu* e negativamente associados às de *Staphylococcus*.

QUAIS SÃO AS CONSEQUÊNCIAS PRÁTICAS?

Este estudo mostra que é importante compreender o impacto dos diferentes nutrientes utilizados na microbiota intestinal dos recém-nascidos TFPN, de modo a ter um efeito benéfico na sua saúde a curto e longo prazo.

CONCLUSÃO

Este estudo mostra que os fortificantes nutricionais modificam o desenvolvimento da microbiota intestinal em recém-nascidos de muito baixo peso à nascença. Além disso, existem associações entre as quantidades dos componentes da nutrição entérica nestas crianças, LM e LFP, e as comunidades bacterianas.



GRANDE PLANO DE...

O EIXO INTESTINO-CÉREBRO

Comentário ao artigo de Gabanyi et al. (*Science* 2022) [1]

A microbiota afeta o metabolismo e dados recentes indicam que as bactérias intestinais estão envolvidas no comportamento alimentar dos ratos. Um dos desafios neste campo é definir as vias intestino-cérebro que ligam os compostos microbianos aos processos neuronais que afetam o apetite. Neste estudo, Gabanyi e a sua equipa identificaram um papel funcional para o Nod2, um recetor de reconhecimento de padrões moleculares para muropeptídeos bacterianos (componentes da parede celular bacteriana), na regulação do apetite e da temperatura corporal em ratinhos fêmeas idosos. Os autores descobriram que os muropeptídeos se acumulam no cérebro de ratos idosos e regulam a atividade dos neurónios inibitórios no núcleo arqueado do hipotálamo. Uma deficiência específica de Nod2 nestes neurónios conduz a um aumento do apetite, a um aumento de peso e a uma redução da resposta da temperatura corporal, todos eles dependentes da presença de microbiota. Estes resultados sugerem que a regulação da atividade neuronal pela sinalização Nod2 no cérebro afeta comportamentos complexos em ratos e merece um estudo mais aprofundado.

O QUE É QUE JÁ SABEMOS SOBRE ESTE ASSUNTO?

A ingestão de alimentos é essencial para a sobrevivência dos animais e uma regulação inadequada do comportamento alimentar tem consequências metabólicas e psiquiátricas graves, como a obesidade e a anorexia [2]. A ingestão de alimentos envolve processos complexos que vão desde a transformação dos nutrientes e a sua absorção no intestino e na sua periferia até ao sistema nervoso central, que regula o apetite e controla a alimentação. No campo da biologia do apetite, muito trabalho tem-se centrado na caracterização dos circuitos neurais envolvidos na alimentação, tais como os neurónios que expressam AgRP (*agouti-related peptide*) no núcleo arqueado do hipotálamo, que são necessários para a ingestão homeostática de alimentos [3]. Mais recentemente, foi demonstrado que o intestino e os microrganismos que aí residem regulam o metabolismo [4] e aspetos do comportamento alimentar [5]. O facto de os compostos produzidos pelos microrganismos influenciarem o apetite está menos bem estabelecido. Os ácidos

gordos de cadeia curta, subprodutos da fermentação microbiana, reduzem a ingestão de alimentos em ratos [6]. No entanto, a existência de uma via intestino-cérebro que ligue os compostos microbianos aos processos neuronais que regulam o apetite e o comportamento alimentar ainda não foi demonstrada. Pensa-se que o recetor Nod2 desempenha um papel na ingestão de alimentos; de facto, os ratos cujo gene Nod2 foi invalidado apresentam um aumento de peso quando alimentados com uma dieta rica em gordura [7]. Além disso, o NFkB (*nuclear factor kB*), um componente de sinalização a jusante do Nod2, é expresso em neurónios hipotalâmicos, e a sua ativação no hipotálamo regula o equilíbrio energético [8]. Isto sugere que o hipotálamo pode apresentar um ponto de integração único para sinais derivados da microbiota e comportamentos alimentares.

QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS RESULTADOS FORNECIDOS POR ESTE ESTUDO?

Os autores demonstraram que a ativação da sinalização Nod2 no hipotálamo afe-



Pelo Prof. Sarkis K. Mazmanian, John W. Bostick, Nadia Suryawinata

Biologia e Bioengenharia biológica, Instituto de Tecnologia da Califórnia, Pasadena, Califórnia, EUA

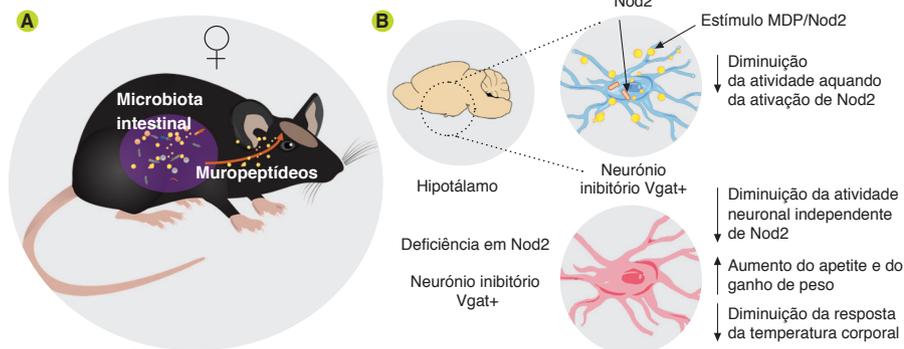
tu o comportamento alimentar e a regulação da temperatura corporal em ratos (Figura 1). Verificou-se que o Nod2 é expresso em neurónios de diferentes regiões do cérebro do rato, incluindo o estriado, o tálamo e o hipotálamo. Os autores procuraram então determinar se os muropeptídeos radiomarcados podiam chegar ao cérebro quando introduzidos diretamente através do trato gastrointestinal ou através de bactérias radiomarcadas. Ambos os modos de administração resultaram numa acumulação de muropeptídeos no cérebro.

Para investigar o papel funcional do Nod2 nos neurónios, foram utilizados modelos de ratinhos knock-out condicionais que visavam a deleção do Nod2 para demonstrar que ratinhos fêmeas mais velhos com deleção do Nod2 em neurónios inibitórios que expressam o transportador vesicular de GABA (Vgat/Slc32a1) apresentam um aumento de peso e um controlo de temperatura corporal deficiente. A medição da expressão de Fos no cérebro revelou que os ratos fêmeas mais velhos tinham maior atividade neuronal nos núcleos arqueado e dorsomedial do hipotálamo. Em seguida, os autores injetaram vírus adeno-associados (AAV) que expressam Cre em ratinhos Nod2flox para desativar a expressão de Nod2 localmente nos neurónios inibitórios do núcleo arqueado do hipotálamo, demonstrando que a deficiência de Nod2 nos neurónios hipotalâmicos era suficiente para induzir variações de peso e desregulação da temperatura corporal (Figura 2).

▼ FIGURA 1

A sinalização Nod2 no hipotálamo regula a função cerebral e o metabolismo.

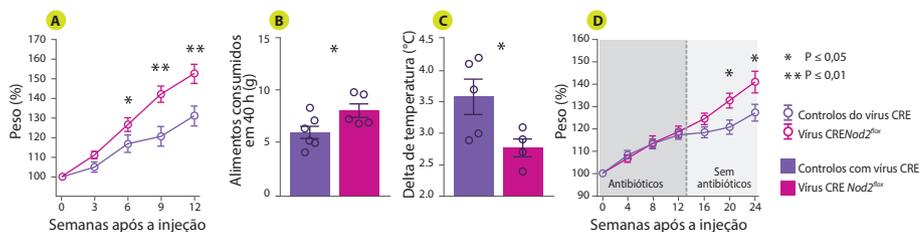
- A.** Os muropeptídeos derivados da microbiota acumulam-se no cérebro de ratinhos fêmeas idosos.
B. A deficiência em Nod2 nos neurónios inibitórios Vgat+ do hipotálamo leva ao aumento de peso e à desregulação da temperatura corporal em ratinhos fêmeas idosos..



▼ FIGURA 2

Os neurónios inibitórios hipotalâmicos que expressam Nod2 regulam o peso corporal e a temperatura.

- A.** A invalidação de Nod2 em neurónios inibitórios Vgat+ no núcleo arqueado (ARC) do hipotálamo (rosa) de ratinhos fêmeas mais velhos induz um aumento de peso em comparação com ratinhos de controlo (azul).
B. Os ratos fêmeas cujo gene Nod2 foi invalidado nos neurónios inibitórios do ARC consomem mais alimentos do que os ratos de controlo.
C. Os ratinhos fêmeas cujo gene Nod2 foi anulado nos neurónios inibitórios do ARC apresentam uma maior variação da temperatura corporal do que os ratinhos de controlo.
D. Os ratinhos fêmeas cujo gene Nod2 foi desativado nos neurónios inibitórios do ARC ganham mais peso após o tratamento com antibióticos do que os ratinhos de controlo.



Finalmente, para examinar o papel da microbiota nas variações dependentes de Nod2 na regulação do apetite e da temperatura, os autores administraram antibióticos de largo espectro a ratinhos cujo gene Nod2 tinha sido especificamente invalidado nos neurónios hipotalâmicos. Os ratinhos hipotalâmicos deficientes em Nod2 submetidos a tratamento com antibióticos apresentaram apetite e ganho de peso normais até à retirada dos antibióticos, altura em que apresentaram um aumento do apetite e do ganho de peso em comparação com os ratinhos de controlo não deficientes em Nod2. Estes dados sugerem que os produtos derivados da microbiota podem modular o apetite em ratinhos fêmeas através de um mecanismo dependente de Nod2.

QUAIS SÃO AS CONSEQUÊNCIAS NA PRÁTICA?

Neste novo e interessante trabalho, Gabanyi e a sua equipa identificaram um papel funcional para a expressão de Nod2 em neurónios hipotalâmicos na regulação do apetite e da temperatura corporal em ratinhos fêmeas idosos, mas não em machos. Os mecanismos celulares e moleculares que determinam este efeito estão ainda por esclarecer. As diferenças de sexo na composição da microbiota poderiam desempenhar um papel nas diferenças observadas na resposta à deficiência neuronal de Nod2; no entanto, a composição microbiana não foi estudada pelos autores. Além disso, para além dos muropeptídeos, outros produtos derivados de microrganismos e estímulos endógenos

PONTOS CHAVE

- O Nod2 é expresso em neurónios de diferentes regiões do cérebro do rato, incluindo o estriado, o tálamo e o hipotálamo
- Os ligandos de Nod2, como os muropeptídeos, acumulam-se no cérebro de ratos idosos
- A atividade dos neurónios inibitórios hipotalâmicos é regulada pela expressão de Nod2
- A regulação do apetite e da temperatura corporal é prejudicada em ratinhos fêmeas idosos deficientes em Nod2

podem regular a expressão ou ativação de Nod2 [9], embora não tenham sido abordados neste estudo. São necessários mais dados para distinguir a atividade e a contribuição destes outros estímulos da dos muropeptídeos. Outros fatores podem ter contribuído para os resultados apresentados neste artigo, em particular o aumento da permeabilidade do intestino e da barreira hematoencefálica com a idade, o que poderia permitir que mais moléculas derivadas de microrganismos entrassem na circulação a partir do intestino e se acumulassem no cérebro [10]. São necessários mais estudos para clarificar os papéis do género e da idade nos fenótipos observados..

CONCLUSÃO

Este estudo relata que a deficiência de Nod2 nos neurónios hipotalâmicos é suficiente para induzir variações na regulação do apetite e da temperatura corporal em ratinhos fêmeas idosos. É necessária a replicação em ratinhos e mais trabalho em humanos para validar estes resultados promissores.

Fontes

- 1. Gabanyi I, Lepousez G, Wheeler R, et al. Bacterial sensing via neuronal Nod2 regulates appetite and body temperature. *Science* 2022; 376: eabj3986. • 2. Gautron L, Elmquist JK, Williams KW. Neural control of energy balance: translating circuits to therapies. *Cell* 2015; 161: 133-45. • 3. Chen Y, Lin YC, Kuo TW, Knight ZA. Sensory detection of food rapidly modulates arcuate feeding circuits. *Cell* 2015; 160: 829-41. • 4. Zarrinpar A, Chaix A, Xu ZZ, et al. Antibiotic-induced microbiome depletion alters metabolic homeostasis by affecting gut signaling and colonic metabolism. *Nat Commun* 2018; 9: 2872. • 5. Yu KB, Hsiao EY. Roles for the gut microbiota in regulating neuronal feeding circuits. *J Clin Invest* 2021; 131: 143772. • 6. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun* 2014; 5: 3611. • 7. Rodriguez-Nunez I, Caluag T, Kirby K, Rudick CN, Dziarski R, Gupta D. Nod2 and Nod2-regulated microbiota protect BALB/c mice from diet-induced obesity and metabolic dysfunction. *Sci Rep* 2017; 7: 548. • 8. Zhang X, Zhang G, Zhang H, Karin M, Bai H, Cai D. Hypothalamic IKKbeta/NF-kappaB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell* 2008; 135: 61-73. • 9. Kuss-Duerkop SK, Keestra-Gounder AM. NOD1 and NOD2 Activation by Diverse Stimuli: a Possible Role for Sensing Pathogen-Induced Endoplasmic Reticulum Stress. *Infect Immun* 2020; 88: e00898-19. • 10. Mossad O, Batut B, Yilmaz B, et al. Gut microbiota drives age-related oxidative stress and mitochondrial damage in microglia via the metabolite N6-carboxymethyllysine. *Nat Neurosci* 2022; 25: 295-305.

ueg week

VIRTUAL 2022



FEEDBACK DO CONGRESSO



Pelo Dr. Lucas Wauters

*Gastroenterologia e Hepatologia,
Hospitais Universitários de Lovaina,
Lovaina, Bélgica*

DESTAQUES DO UEGW

Após 2 anos de edições virtuais, o congresso UEG Week 2022 não só foi organizado presencialmente (em Viena), como também se realizou pela primeira vez num formato híbrido. Com mais de 10 000 participantes (19% dos quais virtuais), é o maior congresso de gastroenterologia da Europa e o “melhor do mundo”, segundo os organizadores e muitos outros. Muitos dos destaques centraram-se na microbiota, de que se apresenta a seguir uma seleção.

CONHECIMENTOS SOBRE UMA MICROBIOTA SAUDÁVEL

Apesar de ter sido agendada para o último dia do congresso, o sucesso da sessão intitulada “The microbiome as modulators of gut function” (O microbioma como modulador da função intestinal) pode ser facilmente explicado pela seleção dos especialistas. Presidida pelo Prof. Harry Sokol (Paris, França) e pelo Prof. Tim Vanuytsel (Lovaina, Bélgica), a primeira conferência, proferida pelo Prof.



OUTUBRO 2022

Jeroen Raes do Centro de Microbiologia VIB (Lovaina, Bélgica), incidiu sobre o tema da microbiota intestinal saudável. Raes salientou que é essencial ter uma definição do que constitui uma variação da microbiota normal para se poder fazer o diagnóstico correto, mas que nem sequer sabemos o que significa uma flora saudável. De facto, uma análise de base populacional realizada pelo Flemish Gut Flora Project (projeto flamengo sobre a flora intestinal) mostrou que <10% da variação da microbiota pode ser explicada por fatores ambientais e do hospedeiro [1]. Ele mostrou que muitas dessas variáveis foram encontradas no Dutch Microbiome Project, que recentemente confirmou os efeitos importantes do ambiente e da coabitação [2].

Para além da significativa variabilidade inter-individual, o Prof. Raes mostrou que existe uma variação intra-individual substancial na presença quantitativa de géneros microbianos [3]. Explicou que a duração do trânsito intestinal não só era o principal fator de confusão na composição da microbiota, mas também o fator que explicava a sua variação temporal em indivíduos saudáveis. Embora os enterótipos (composições preferenciais da comunidade) se tenham mantido relativamente estáveis, ilustrou ricamente a



Fotografia: Shutterstock

natureza disbiótica do novo enterótipo B2, caracterizado por um elevado número de bactérias do género *Bacteroides* e uma baixa carga microbiana. Para além do valor diagnóstico deste marcador em várias doenças, apresentou dados surpreendentes sobre o papel desempenhado pelas estatinas na modulação da microbiota. Por último, salientou a necessidade de mais trabalhos de ecologia *in vitro*, uma vez que a identificação das espécies e das suas interações é essencial para melhorar os tratamentos probióticos e o transplante de microbiota fecal (TMF).

GRANDE PLANO SOBRE AS ESTIRPES E OS METABOLITOS MICROBIANOS

Como alternativa aos trabalhos *in vitro*, os investigadores italianos apresentaram uma abordagem metagenómica melhorada ao nível das estirpes, com o objetivo de identificar subtipos de espécies ligados à TMF. No primeiro de muitos resumos interessantes apresentados na sessão intitulada “Gut microbiome as pathogenic and therapeutic player” (O microbioma intestinal como agente patogénico e terapêutico), foram ilustrados os eventos de absorção de enxertos ou de partilha de estirpes em dadores e recetores de TMF para diferentes doenças. Curiosamente, o sucesso clínico da TMF foi associado a um maior enxerto de estirpes de dadores, que foi ainda melhorado com múltiplas vias de administração e após a utilização de antibióticos para doenças infecciosas. [4] Graças a estas descobertas, a seleção de dadores poderá, no futuro, tornar possível otimizar não só a composição da microbiota mas também a resposta pós-TMF, com protocolos específicos para diferentes doenças.

Durante a sessão principal sobre a microbiota, o Prof. Nicolas Cenac (Toulouse, França) explicou o papel dos lipopeptídeos bacterianos na síndrome do intestino irritável (SII), uma das doenças gastrointestinais mais comuns. Após a demonstração das propriedades analgésicas destes metabolitos, o seu grupo explorou a ligação entre a disbiose induzida pelo stress durante a gravidez e o desenvolvimento da hipersensibilidade visceral (HSV) de origem colónica, característica da SII. Demonstrou que os sintomas semelhantes aos da SII induzidos pelo stress

pré-natal em ratos, com uma diminuição de *Ligilactobacillus murinus*, estavam associados ao HSV. Este fenómeno também resultou numa menor produção de lipopeptídeos contendo ácido γ -aminobutírico (GABA), com regressão do VHS após administração intracólica em ratos. O Prof. Cenac explicou por que razão era necessária uma tradução em humanos, confirmada por uma diminuição dos lipopeptídeos contendo GABA nas fezes de doentes com SII. Os metabolitos microbianos são novos atores promissores na SII e foram objeto de uma publicação completa após o congresso [5].

MICROBIOTA, DIETA MEDITERRÂNICA E IMUNOTERAPIA

No UEG Week, vários resumos importantes abordaram potenciais fatores ligados ao sucesso da imunoterapia no melanoma, um tipo de cancro da pele. O Dr. Johannes R. Björk (Groningen, Países Baixos) apresentou as alterações que ocorrem na microbiota intestinal em resposta à imunoterapia. Um dos vencedores do prémio “Top Abstract”, começou a segunda parte da sessão de abertura indicando que os biomarcadores microbianos intestinais, presentes na linha de base, eram preditivos da resposta ao tratamento. No entanto, explicou que a dinâmica da microbiota durante o tratamento permanecia inexplorada. Com base num estudo de coorte multicêntrico, a sua análise longitudinal de amostras de fezes repetidas mostrou que as espécies da família *Lachnospiraceae* aumentavam nos respondedores, enquanto as espécies da família *Bacteroides* aumentavam nos não respondedores. Para além destes potenciais novos alvos (para a TMF, por

exemplo), as alterações na microbiota das pessoas que sofrem de colite induzida por imunoterapia podem também fornecer marcadores de diagnóstico no futuro.

Curiosamente, o aumento das bactérias produtoras de butirato nos respondedores sugeriu que a degradação das fibras poderia desempenhar um papel importante. Por conseguinte, os mesmos grupos de investigadores dos Países Baixos e do Reino Unido centraram-se no papel da dieta numa outra análise. Mostraram que os doentes que responderam à imunoterapia tinham maior probabilidade de seguir uma dieta mediterrânica, que é rica em ácidos gordos monoinsaturados, polifenóis e fibras. Além disso, os acontecimentos adversos imunomediados foram menos frequentes com o consumo de cereais integrais ou leguminosas e mais frequentes com o consumo de carne vermelha e processada. Outros ensaios clínicos mostrarão se isto se traduz em benefícios terapêuticos para diferentes tipos de tumores, incluindo os cancros gastrointestinais.

Em conclusão, descobertas importantes sobre estirpes e metabolitos microbianos e sobre o papel da dieta permitem-nos compreender melhor a microbiota intestinal na doença, tendo em conta fatores de confusão importantes (mesmo em microbiotas saudáveis).



Fontes

• 1. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, *et al.* Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* (80) 2016; 352: 560-4. • 2. Gacesa R, Kurilshikov A, Vich Vila A, *et al.* Environmental factors shaping the gut microbiome in a Dutch population. *Nature* 2022; 604: 732-9. • 3. Vandeputte D, De Commer L, Tito RY, *et al.* Temporal variability in quantitative human gut microbiome profiles and implications for clinical research. *Nat Commun* 2021; 12. • 4. Ianiro G, Punčochář M, Karcher N, *et al.* Variability of strain engraftment and predictability of microbiome composition after fecal microbiota transplantation across different diseases. *Nat Med* 2022; 28. • 5. Petitfils C, Maurel S, Payros G, *et al.* Identification of bacterial lipopeptides as key players in IBS. *Gut* 2022; Online ahead of print.



REVISTA DE EMPRENSA

MICROBIOTA INTESTINAL

❖ RELAÇÃO ENTRE A DINÂMICA DA MICROBIOTA GASTROINTESTINAL E O SEU METABOLOMA E O RESULTADO CLÍNICO DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS ESTAMINAIS HEMATOPOIÉTICAS EM CRIANÇAS

O transplante de células estaminais hematopoiéticas (GCSH) é utilizado para tratar muitas doenças. Após o GCSH, podem ocorrer doenças do enxerto contra o hospedeiro e infecções, que constituem as principais causas de mortalidade. O papel da microbiota intestinal (MI) nas complicações pós-GCSH em pacientes pediátricos ainda é pouco conhecido. Num estudo longitudinal, *Vaitkute et al.* investigaram se a MI e o metaboloma fecal estavam associados ao resultado clínico em 64 doentes pediátricos submetidos a GCSH durante um período de hospitalização de aproximadamente 66 dias. Após o GCSH, a diversidade alfa da MI diminuiu. Foram observadas alterações na composição do MI, sendo que a maioria dos doentes não regressou à linha de base. A MI foi dividida em tipos de estado comunitário (community state types, CST).

O CST1 era comum antes do GCSH, com abundância de *Clostridium XIVa*, *Bacteroides* e *Lachnospiraceae*. A ausência de nutrição parentérica total contribuiu para o CST1. O CST2 era comum após o GCSH e caracterizava-se pela presença abundante de *Streptococcus* e *Staphylococcus* e pela utilização de vancomicina e metronidazol. O CST3 também era comum após o GCSH e incluía *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae* e *Escherichia* em abundância. O CST3 foi associado a um maior risco de viremia, à utilização de nutrição parentérica total e à utilização de vários antimicrobianos. As análises metabólicas mostraram que a presença inicial de butirato nas fezes estava associada a um menor risco de viremia. A análise longitudinal mostrou uma diminuição do acetato e do butirato e um aumento da glucose após o GCSH.

❖ ESTUDO PROSPETIVO DA RELAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL DO LACTENTE E A RESPOSTA ÀS VACINAS

O estabelecimento da microbiota intestinal (MI) no início da vida é essencial para o desenvolvimento do sistema imunitário. Além disso, a MI contribui para as respostas imunitárias à vacinação, particularmente contra a poliomielite. No entanto, a investigação nesta área é ainda escassa. *Moroishi et al.* recrutaram 83 lactentes e estudaram a relação entre a composição

e a função da MI no início da vida (6 semanas de idade) e a resposta de anticorpos ao polissacárido capsular pneumocócico (PCP) e ao toxoide tetânico (TT) com 1 ano de idade. As análises de PERMANOVA das composições da comunidade microbiana intestinal correspondente mostraram uma fraca associação com as respostas de



Pelo Prof. Satu Pekkala
Investigador na Academia da Finlândia, Faculdade de Ciências do Desporto e da Saúde, Universidade de Jyväskylä, Finlândia

Os taxa microbianos intestinais e os metabolitos identificados podem constituir biomarcadores úteis para prever o risco de complicações pós-GCSH. No entanto, são necessários estudos longitudinais de maior dimensão.

✎ Vaitkute G, Panic G, Alber DG, et al. Linking gastrointestinal microbiota and metabolome dynamics to clinical outcomes in paediatric haematopoietic stem cell transplantation. *Microbiome* 2022; 10: 89.



anticorpos ao PCP e ao TT. Nas suas análises metagenómicas, os autores demonstraram uma associação inversa entre a resposta ao TT e *Aeriscardovia aeriphila*, enquanto a associação foi positiva com *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus thermophilus* e *Anaerococcus vaginalis*. No entanto, apenas a *A. aeriphila* permaneceu significativa

após a correção FDR. Uma resposta mais baixa à vacina contra a PCP foi associada a nove vias, incluindo a biossíntese da fenilalanina e a biossíntese de novo de desoxirribonucleótidos de pirimidina. Em contrapartida, as vias da biossíntese do pantotenato e da coenzima A III, da degradação dos ribonucleósidos de pirimidina, da degradação do metilfosfonato II e da biossíntese de novo dos ribonucleótidos de pirimidina foram associadas a uma maior resposta à PCP. Cinco vias foram positivamente associadas à resposta ao TT, nomeadamente as vias de biossíntese do CDP-diacilglicerol I e II. Em conclusão, a espécie *A. aeriphila* pode ser utilizada como marcador de resposta ao TT. Além disso, as funções da MI no início da vida poderiam influenciar a resposta vacinal do lactente.

✓ Moroishi Y, Gui J, Nadeau KC, et al. A prospective study of the infant gut microbiome in relation to vaccine response. *Pediatr Res* 2022 [Epub ahead of print].



MICROBIOTA DA PELE

DERMATITE ATÓPICA: O MICROBIOTA CUTÂNEO AO MICROSCÓPIO

Uma doença inflamatória da pele, a dermatite atópica (DA) é complexa e multifatorial, com componentes genéticos, imunitários mas também microbianos. Por exemplo, a pele dos doentes com DA tem geralmente uma abundância aumentada de *Staphylococcus aureus*. Mas o que acontece com as comunidades fúngicas? Um estudo recente lançou alguma luz sobre esta área cinzenta.

Foram recolhidos esfregaços de pele de 16 doentes com DA e de 16 indivíduos saudáveis em 4 locais da pele (prega antecubital, pescoço dorsal, glabella e vértice). Para acompanhar a evolução por crise da doença, foram colhidas amostras em 3 datas (semanas 0, 2 e 4) para os doentes e em 2 datas para os controlos (semanas 0 e 4). A análise dos 320 esfregaços revelou que

UMA META-ANÁLISE DA MICROBIOTA DA MUCOSA REVELA ASSINATURAS MICROBIANAS UNIVERSAIS E DISBIOSE NA CARCINO- GÊNESE GÁSTRICA



O cancro gástrico (CG) é a quarta principal causa de morte por cancro. As fases de desenvolvimento do CG são a gastrite superficial (GS), a gastrite atrófica (AG), a metaplasia intestinal (MI), a displasia e o carcinoma gástrico. As infeções por *Helicobacter pylori* estão frequentemente implicadas no CG, reduzindo a secreção de ácido gástrico e permitindo a proliferação de microrganismos não-*H. pylori*. Estudos sobre as associações entre a microbiota gástrica e o CG produziram resultados contraditórios. Liu et al. efetuaram uma meta-análise da microbiota gástrica em seis estudos independentes, a fim de identificar assinaturas microbianas no CG.

A diversidade alfa foi menor no CG do que no GS, GA e MI. Os géneros *Veillonella*, *Dialister*, *Granulicatella*, *Herbaspirillum*, *Comamonas*, *Chryseobacterium*, *Shewanella* e *Helicobacter* foram identificados como biomarcadores universais que distinguem o CG do GS. Além disso, os patógenos oportunistas *Fusobacterium*, *Parvimonas*, *Veillonella*, *Prevotella* e *Peptostreptococcus* foram mais abundantes no CG do que no GS. Por outro lado, *Bifidobacterium*, *Bacillus* e *Blautia* foram menos abundantes.

As funções microbianas foram deduzidas utilizando a ferramenta PICRUSt2. Em comparação com GS, a via mais enriquecida no CG foi a maturação de peptidoglicano a partir da biossíntese de peptidoglicano. A via mais depletada no CG foi o ciclo do ácido tricarboxílico específico de *Helicobacter*, o que é consistente com a abundância muito baixa de *Helicobacter* em doentes com CG. Os autores também descobriram que a *Helicobacter* parecia afetar a microbiota gástrica, na medida em que os doentes com *H. pylori* negativo apresentavam uma maior diversidade microbiana do que os doentes com *H. pylori* positivo.

Em conclusão, o microbiota gástrico pode constituir um biomarcador que permite distinguir entre as diferentes fases da doença.

✓ Liu C, Ng SK, Ding Y, et al. Meta-analysis of mucosal microbiota reveals universal microbial signatures and dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Oncogene* 2022; 41: 3599-10.

o fungo *Malassezia* predominava em todos os indivíduos, saudáveis ou doentes. No entanto, nos doentes com doença de Alzheimer grave, este predomínio foi anulado a favor de fungos como *Candida* ou *Debaryomyces*, o que resultou numa maior diversidade fúngica.

Em termos de bactérias, as *Cutibacterium* são menos prevalentes, enquanto os *Staphylococcus*, e em particular *S. aureus* e *S. epidermidis*, são mais prevalentes. A maior presença de *S. aureus* poderia favorecer a proliferação de *Candida*, uma atividade sinérgica entre os dois microrganismos já demonstrada anteriormente. O estudo mostrou também uma ligação entre a disbiose cutânea e o grau de DA: as comunidades bacterianas e fúngicas dos doentes com DA grave diferiam significativamente das dos doentes com formas ligeiras a moderadas e dos controlos. As comunidades cutâneas dos dois últimos grupos (DA ligeira a moderada e controlos) eram globalmente semel-

hantes, com algumas exceções bacterianas (mais estafilococos e menos cutibactérias na DA ligeira a moderada versus sem DA). Assim, uma disbiose pronunciada da microbiota é característica das formas graves, mas não das formas menos pronunciadas de dermatite.

✓ Schmid B, Künstner A, Fährnich A et al. Dysbiosis of skin microbiota with increased fungal diversity is associated with severity of disease in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Jun 21.





OPINIÃO DO ESPECIALISTA

IMPACTO DO CONSUMO DE CERVEJA COM E SEM ÁLCOOL NA MICROBIOTA INTESTINAL

Sabe-se que o álcool afeta a microbiota intestinal. Grandes quantidades de álcool (por exemplo, mais de 2 bebidas por dia para os homens e 1 bebida por dia para as mulheres) têm um efeito negativo na microbiota intestinal, com uma redução da diversidade bacteriana e um aumento de microrganismos potencialmente nocivos. No entanto, sabe-se menos sobre o efeito do consumo moderado de álcool na microbiota intestinal.

O que pensa sobre o facto de a cerveja com e sem álcool ter aumentado a diversidade da microbiota intestinal, o que tem sido associado a efeitos positivos na saúde? Recomendaria aos seus doentes que bebessem 330 ml de cerveja por dia?

Um ensaio clínico randomizado avaliou recentemente o efeito de beber uma cerveja com álcool (5,2%) ou sem álcool (0,0%) (330 ml) por dia durante 4 semanas [1]. Vinte e dois homens saudáveis foram incluídos e a sua microbiota fecal foi avaliada. Após 4 semanas, a análise das amostras de fezes mostrou um aumento na diversidade bacteriana em comparação com a linha de base. No entanto, esta diversidade não diferia entre os indivíduos que tinham consumido cerveja com ou sem álcool. Como a única diferença entre os dois grupos era o álcool, outras substâncias presentes nas duas

bebidas poderiam explicar o fenómeno observado. Os compostos bioativos, como os polifenóis e os ácidos fenólicos, presentes na cerveja com e sem álcool, poderiam ter um efeito positivo na saúde, possivelmente através de um aumento da diversidade bacteriana. Alguns destes compostos bioativos são desenvolvidos durante o processo de fabrico da cerveja e podem provir do lúpulo ou do malte. Sabemos que as bactérias dos nossos intestinos metabolizam os compostos alimentares e poderiam utilizá-los para o seu próprio metabolismo. São necessários mais trabalhos para determinar os efeitos destes compostos bioativos nas bactérias intestinais. Idealmente, estes deveriam envolver um grupo maior de indivíduos que não consomem álcool no início.

São necessários mais estudos antes de se poder recomendar o consumo de uma cerveja por dia. De preferência, deve escolher-se cerveja sem álcool, uma vez que o álcool, mesmo em pequenas quantidades, tem sido associado a efeitos nocivos para a saúde.

Como explica o facto de o consumo diário de cerveja, com ou sem álcool, durante 4 semanas, não ter conduzido a um aumento do peso e da gordura corporal, nem a uma alteração significativa dos biomarcadores cardiometabólicos séricos?

A comparação entre os nove sujeitos do grupo da cerveja sem álcool e os dez sujeitos do grupo da cerveja com álcool que completaram o estudo mostrou que,



Pelo Prof. Bernd Schnabl

Centro de Inovação em Microbiota, Centro de Investigação de Doenças Digestivas de San Diego (SDDRC), UC San Diego, EUA

no geral, não havia qualquer diferença em termos de função hepática ou de marcadores inflamatórios ou metabólicos. O aumento da diversidade bacteriana pode ter várias razões para não se traduzir numa melhoria destes marcadores. É possível que a duração do estudo tenha sido demasiado curta e que o número de participantes em cada grupo tenha sido demasiado reduzido. Apesar de os indivíduos de ambos os grupos terem excesso de peso, a maior parte dos outros marcadores estavam dentro dos limites da normalidade. Seria, portanto, interessante avaliar os efeitos em pacientes com síndrome metabólica para verificar se existe uma melhoria da disbiose intestinal, um aumento da diversidade bacteriana e uma melhoria concomitante dos parâmetros metabólicos.



Fonte

1. Marques C, Dinis L, Barreiros Mota I, et al. Impact of beer and nonalcoholic beer consumption on the gut microbiota: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Agric Food Chem* 2022; 70: 13062-70.

NOTÍCIAS

❖ BIODEX MICROBIOTA INSTITUTE

CAMPANHA WAAW 2022: DESFAZENDO OS MITOS SOBRE OS ANTIBIÓTICOS!

Em novembro, o Biocodex Microbiota Institute associou-se à Semana Mundial de Sensibilização sobre os Antimicrobianos (WAAW) para melhorar a compreensão da resistência antimicrobiana. Esta campanha da OMS, que decorre de 18 a 24 de novembro, incentiva o público em geral, os profissionais de saúde e os decisores a utilizarem os antibióticos, antivirais, antifúngicos e antiparasitários com precaução, a fim de evitar o aparecimento de resistência antimicrobiana. Durante a campanha WAAW, o Biocodex Microbiota Institute reuniu a sua comunidade de médicos

com novas páginas dedicadas que destacam os temas da resistência aos antibióticos, o impacto dos antibióticos na microbiota e a disbiose. Como é que os genes resistentes aos antibióticos podem ser monitorizados? Qual é a relação entre a resistência aos antibióticos e a microbiota? Para assinalar a campanha WAAW, o Biocodex Microbiota Institute deu também a palavra a dois especialistas em resistência aos antibióticos: o Dr. Windi Muziasari, PhD, CEO da Resistomap, e o Prof. Christian G. Giske do Instituto Karolinska na Suécia.



❖ BIODEX MICROBIOTA FOUNDATION

PRÉMIOS HENRI BOULARD 2022: E OS VENCEDORES SÃO...



A segunda edição dos Prémios Henri Boulard chegou (felizmente) ao fim com três vencedores:

- 1 • **Jennifer CLIFFORD-NKEMDILIM (Nigéria)** “Combater a ameaça da doença do rotavírus na comunidade de Agbor e sensibilizar para a necessidade de vacinar as crianças pequenas”.
- 2 • **Michael BESONG (Camarões)** “A microbiota vaginal e a saúde das mulheres dos Camarões: sensibilização para o problema”.
- 3 • **Rubi VIVEROS CONTRERAS (México)** “Validação de um questionário de rastreio destinado a avaliar o risco de disbiose intestinal e a sua correlação com o ecossistema intestinal das crianças mexicanas”.

Mais uma vez este ano, estes três vencedores apresentaram projetos muito convincentes de apoio à saúde global nos seus países para comunidades vulneráveis. Cada projeto recebeu 10 000 euros.

Lançados em 2021, os Prémios Henri Boulard visam reconhecer as iniciativas locais dedicadas a melhorar a gestão das doenças associadas à microbiota intestinal. Os prémios estão abertos a todos os profissionais de saúde. Com os Prémios Henri Boulard, a Biocodex Microbiota Foundation prossegue a sua ambição de realçar o papel essencial do microbiota humano na saúde. Para mais informações sobre a Biocodex Microbiota Foundation: <https://www.biocodexmicrobiota-foundation.com/henri-boulard-public-health-award>

Editores-chefes:

Dr. Maxime Prost, MD
Diretor de Assuntos Médicos de França

Marion Lenoir, PhD
Responsável de Assuntos Médicos Internacionais

Equipa editorial:

Perrine Hugon, PharmD, PhD
Responsável de Comunicação Científica

Olivier Valcke
Responsável Editorial e Relações com a Imprensa

Emilie Fargier, PhD
Responsável de Comunicação Científica

Síntese:

Prof. Marie-Claire Arrieta
Departamentos de Fisiologia e Farmacologia e Pediatria, Faculdade de Medicina Cumming, Universidade de Calgary, Centro de Investigação e Inovação em Saúde, Calgary, Alberta, Canadá

Fase adulta:

Prof. Harry Sokol
Gastroenterologia e Nutrição, Hospital Saint-Antoine, Paris, França

Rubrica pediátrica:

Prof. Emmanuel Mas
Gastroenterologia e Nutrição, Hospital Pediátrico, Toulouse, França

Grande plano de...

Prof. Sarkis K. Mazmanian, John W. Bostick, Nadia Suryawinata
Biologia e Bioengenharia biológica, Instituto de Tecnologia da Califórnia, Pasadena, Califórnia, EUA

Feedback do congresso:

Dr. Lucas Wauters
Gastroenterologia e Hepatologia, Hospitais Universitários de Lovaina, Lovaina, Bélgica

Revista de imprensa:

Prof. Satu Pekkala
Investigador na Academia da Finlândia, Faculdade de Ciências do Desporto e da Saúde, Universidade de Jyväskylä, Finlândia

Opinião do especialista:

Prof. Bernd Schnabl
Centro de Inovação em Microbiota, Centro de Investigação de Doenças Digestivas de San Diego (SDDRC), UC San Diego, EUA

Realizado por:**Editor:**

*John Libbey Eurotext
Bât A / 30 rue Berthollet,
94110 Arcueil, França
www.jle.com*

Diretor de Publicação:

Gilles Cahn

**Criação gráfica:**

Agence Wellcom

Realização:

Scriptoria-crea

Créditos fotográficos:

*Fotografia da capa:
bifidobacterium-bacteria,
gettyimages*