

Impacto del microbioma intestinal humano en la diabetes

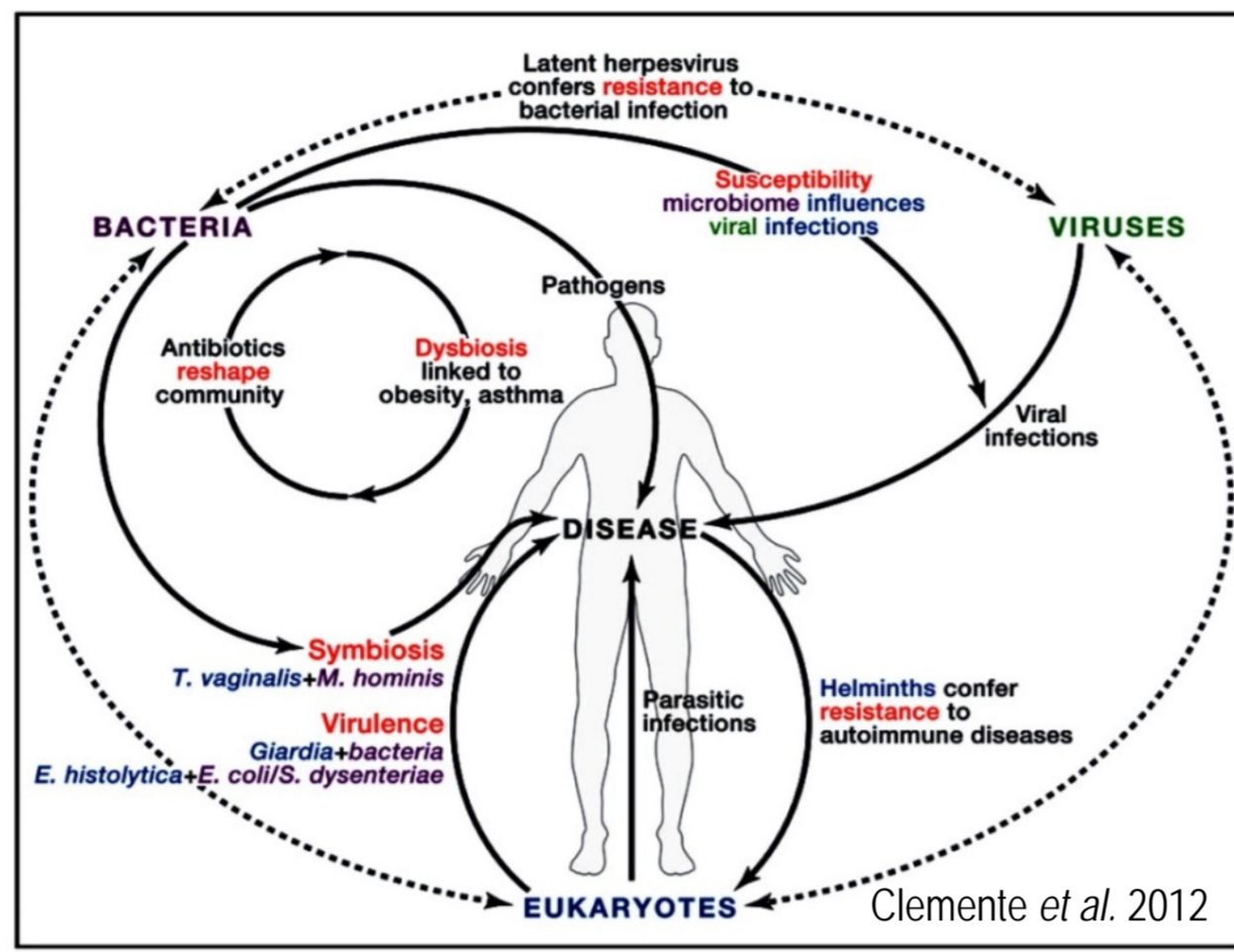
Paloma Razola López

Facultad de Farmacia. UCM. Trabajo Fin de Grado 23/06/2016



Introducción y objetivos

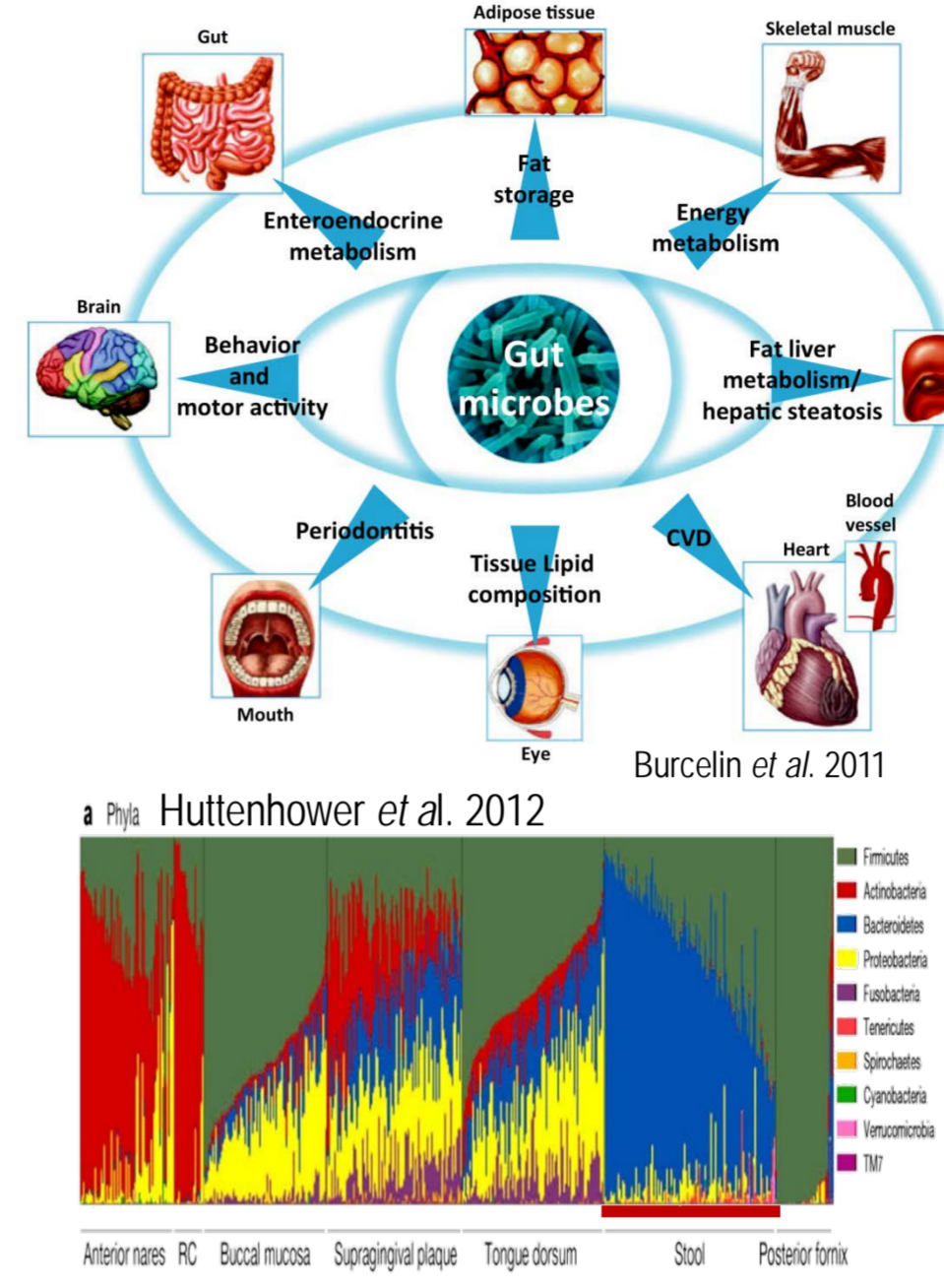
- Los avances en los últimos años sobre el conocimiento del *microbioma* (la totalidad de genomas de todos los microorganismos de la microbiota), están teniendo consecuencias revolucionarias en la percepción de su protagonismo en la biología humana.
- Las investigaciones en los campos de la fisiología gastrointestinal, la dieta, la inmunidad innata y los mecanismos de virulencia de bacterias entéricas ponen de relieve el carácter multifactorial de diversas patologías y su relación con el microbioma y su *disbiosis*.
- Recientemente se ha desarrollado el paradigma del *microbioma intestinal* como desencadenante de diversas alteraciones metabólicas como la *diabetes*, la *obesidad* y el *síndrome metabólico*.
- Existen evidencias de que los perfiles funcionales bacterianos de la microbiota intestinal cambian en función de diversos factores y patologías. *Bacteroidetes* y *Firmicutes* modifican su abundancia relativa y son usados como marcadores de disbiosis.



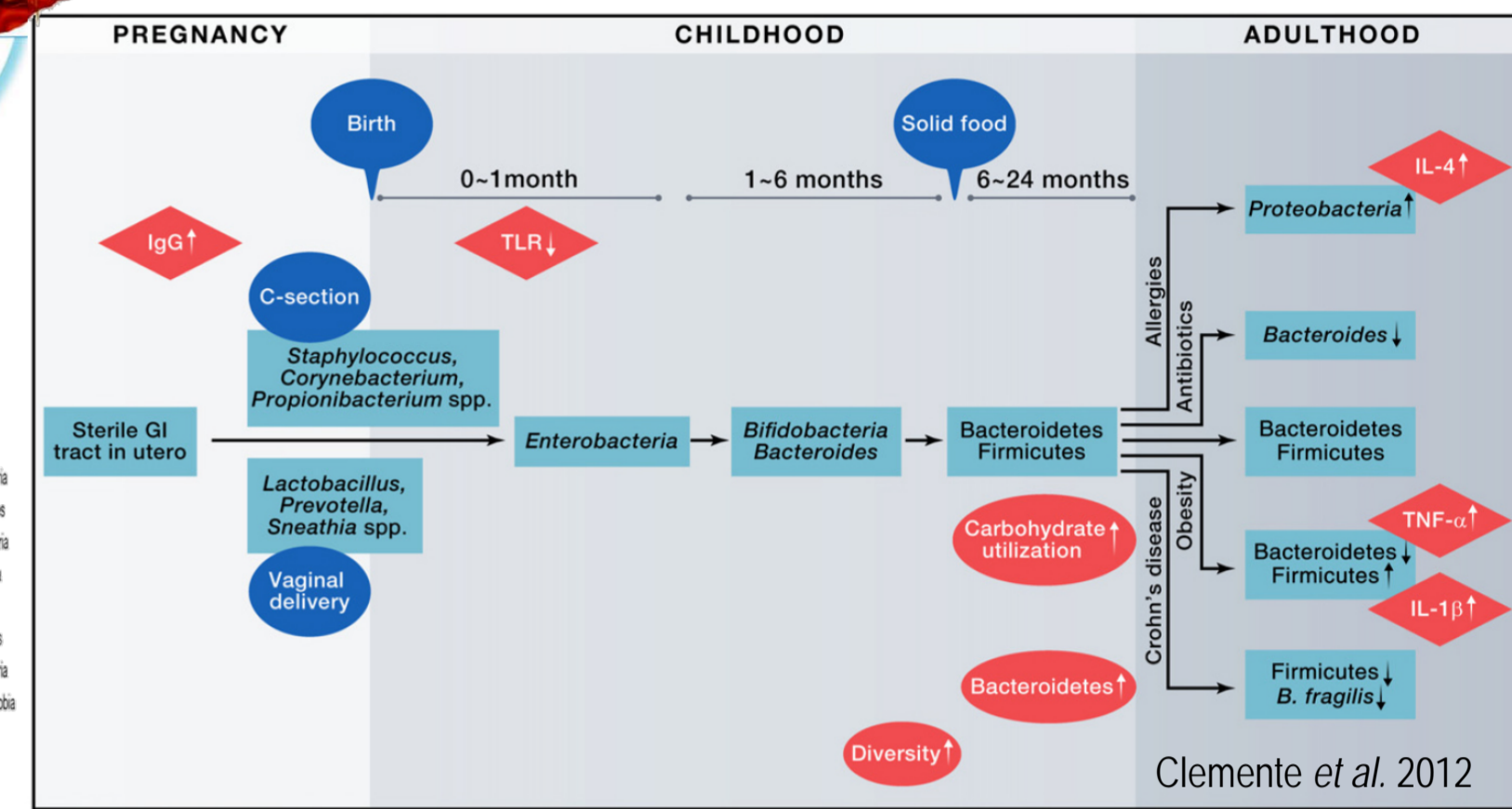
- Objetivos
- Analizar el impacto que el microbioma intestinal humano tiene en los distintos tipos de diabetes y sus posibles repercusiones terapéuticas.

Resultados y Discusión

Microbioma intestinal



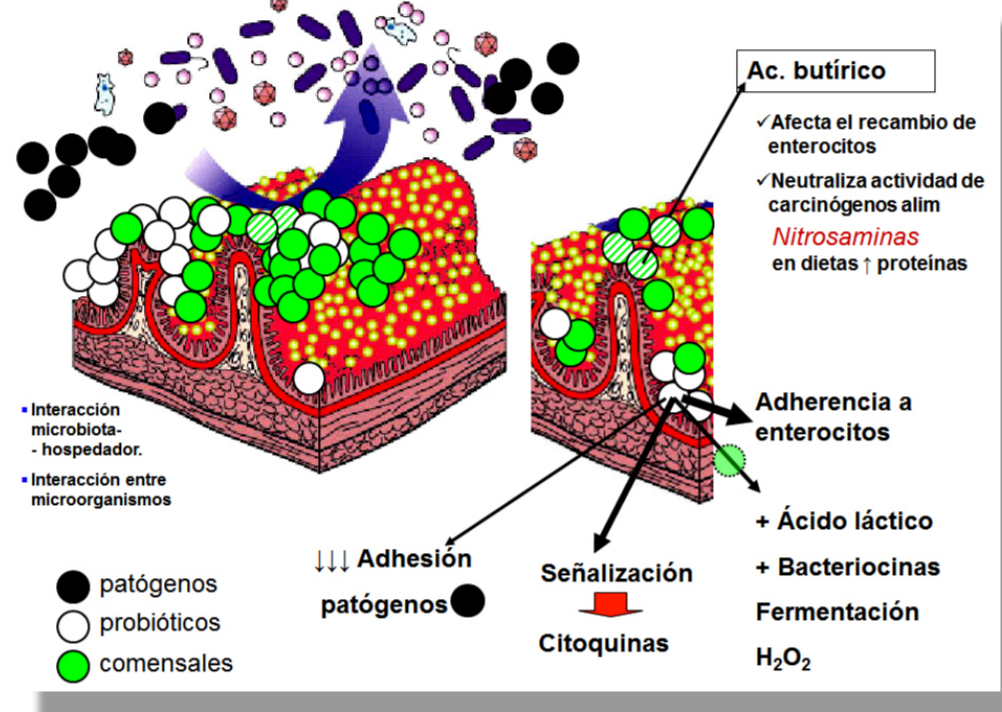
- La microbiota intestinal influye en todas las funciones metabólicas.
- Las bacterias que participan en cada proceso y los mecanismos reguladores no han sido aún identificados.



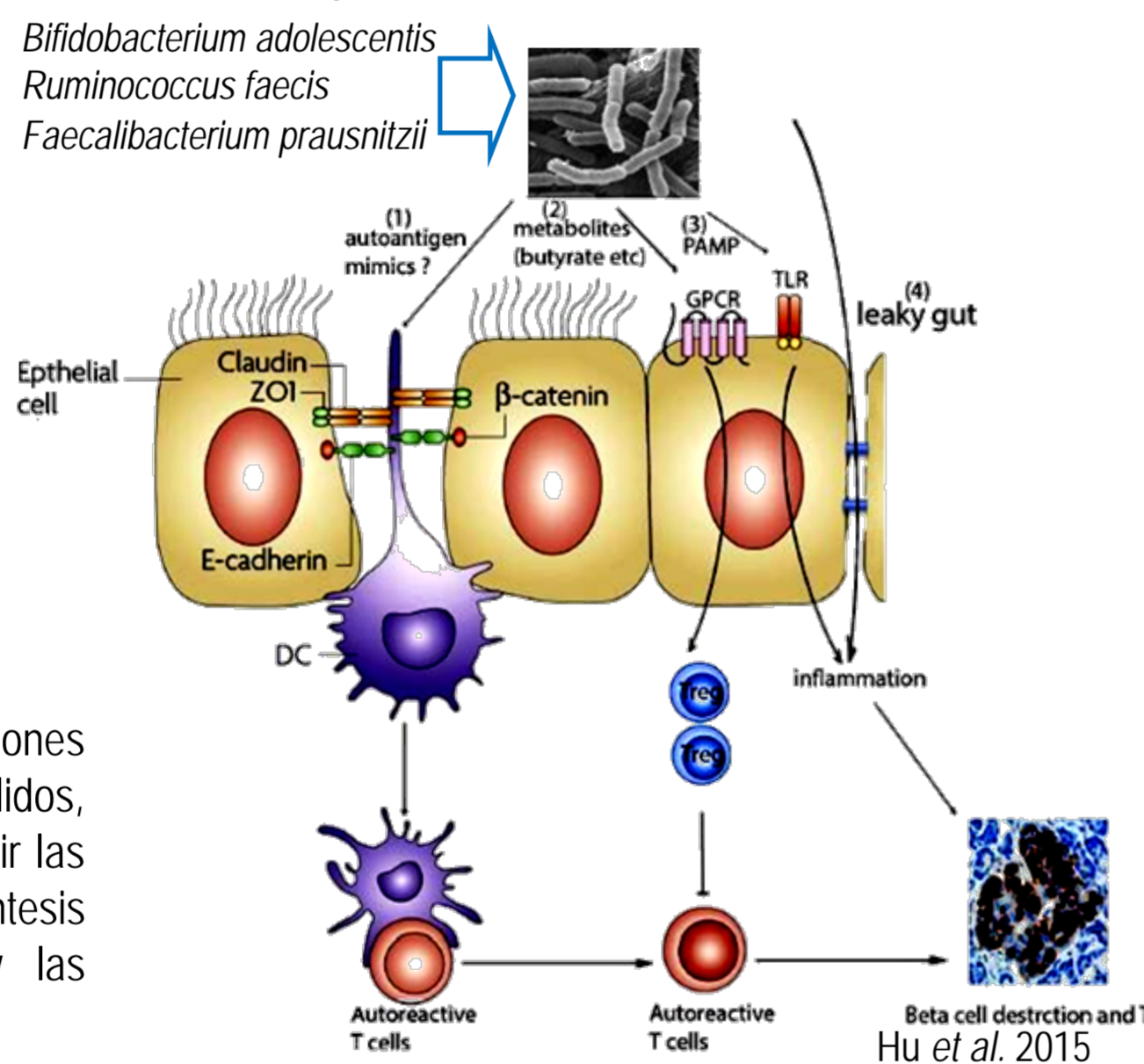
Diabetes tipo 1

- Enfermedad inflamatoria crónica autoinmune.
- Destrucción de las células β del páncreas por linfocitos T autorreactivos. No producción insulina.
- Origen genético, autoinmunidad, ambiental.
- Recientemente: microbiota intestinal implicada.

Microbioma intestinal: propiedades



- Butirato, ácido graso de cadena corta, antiinflamatorio.
- Transporte de bacterias por el epitelio intestinal
- Las uniones celulares e induce la síntesis de mucina.
- En DT1, \downarrow las bacterias productoras de butirato, se altera la integridad intestinal.



Diabetes tipo 2

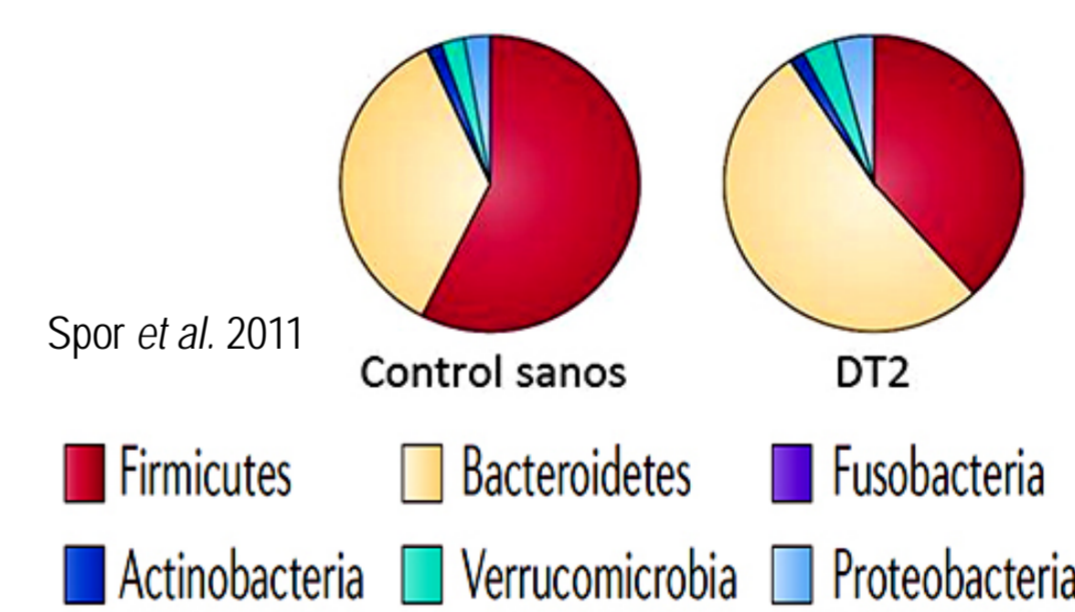
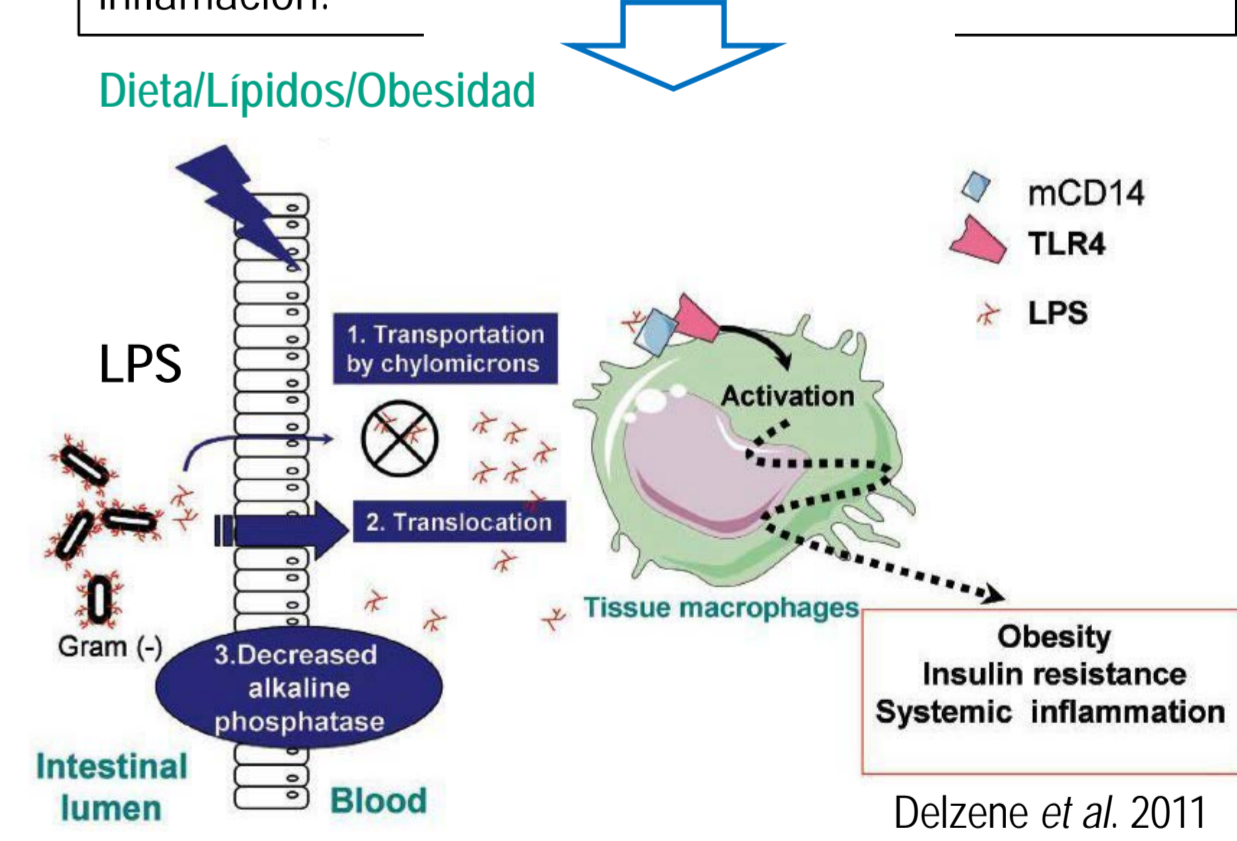
- Clasificada comúnmente como diabetes mellitus.
- Origen: predisposición genética, obesidad, edad, hipertensión, dislipidemias...
- Inflamación crónica, causado por un estado proinflamatorio por sobrealimentación, estrés oxidativo, \uparrow [mediadores inflamatorios]
- Disbiosis moderada con disminución de bacterias productoras de butirato y aumento de patógenos oportunistas.

Microbiota intestinal en diabetes de tipo 2

- Clemente et al. 2012
- Firmicutes \downarrow
 - Clostridia \downarrow
 - Bacteroides-Prevotella \uparrow
 - versus Clostridia coccoides-Eubacterium rectale \downarrow
 - Betaprotobacteria \uparrow
 - Bacteroides/Firmicutes ratio \uparrow

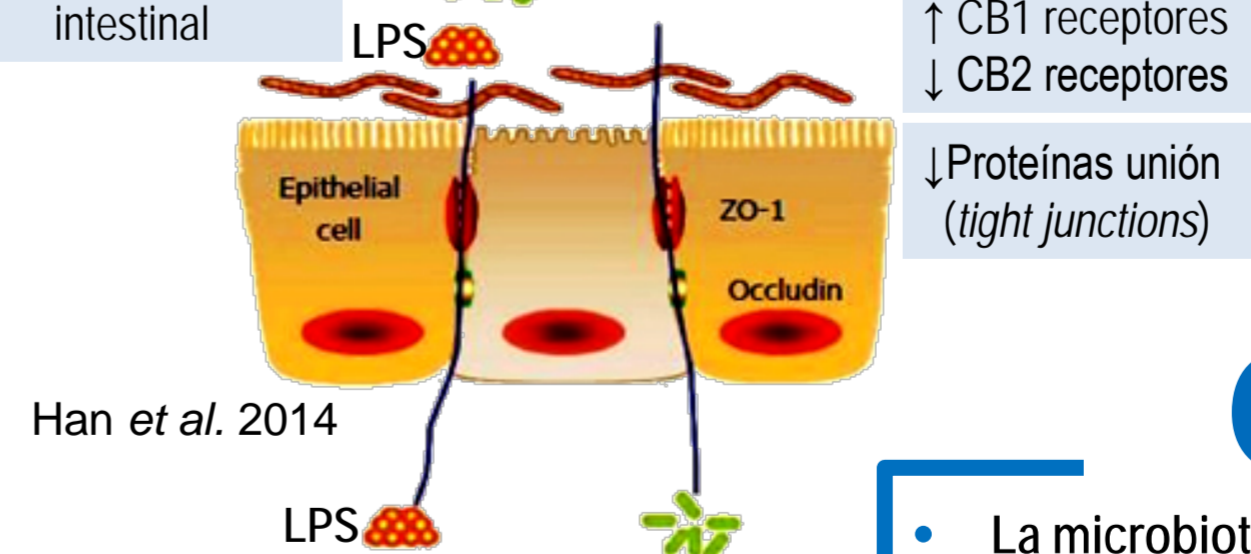
Esteatosis hepática y LPS

Una de las complicaciones principales. Debido a: Incremento de la producción intestinal de ácidos grasos de cadena corta; \uparrow niveles plasmáticos de lipopolisacárido (LPS, Gram-) en pacientes con cirrosis. LPS \uparrow la permeabilidad intestinal activan los TLR4 que inducen la inflamación.



- Firmicutes
- Bacteroidetes
- Fusobacteria
- Actinobacteria
- Verrucomicrobia
- Proteobacteria

Akkermansia muciniphila degrada mucina en las células intestinales. Su administración \uparrow los niveles intestinales de endocannabinoides y \downarrow la inflamación.



Conclusiones

- La microbiota parece influir en la hiperglucemia.
- En diabetes de tipo 1, aumentan *Bacteroidetes* y disminuyen bacterias productoras de butirato, con mayor daño en la integridad intestinal.
- En la diabetes de tipo 2, disminuye *Firmicutes* y *Clostridia*, y aumentan *Betaprotobacteria* y la ratio *Bacteroidetes* vs *Firmicutes*.
- Akkermansia muciniphila* tiene propiedades antiinflamatorias.
- La microbiota intestinal aumenta la acumulación grasa en el hígado por la inflamación producida por la endotoxemia metabólica (LPS plasmático).
- La antibioterapia, en diabetes, produce disbiosis a nivel intestinal. Actúan sobre las enzimas de las células β y la translocación bacteriana.

Perspectivas de futuro:

- Esclarecer si la microbiota alterada es *causa* o *efecto* de enfermedades.
- Estudiar la susceptibilidad y prevención de enfermedades en relación al perfil metabólico microbiano.
- Establecer la función que ejercen los distintos géneros microbianos en distintas manifestaciones clínicas.
- Diseñar nuevas técnicas de manipulación de la microbiota para la prevención y tratamiento de enfermedades.

Metodología

- Revisión Bibliográfica. Se ha analizado información de revistas de divulgación científica, artículos científicos, libros, consultados a partir de distintas fuentes: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>); MedLine (<https://www.nlm.nih.gov/bsd/pmresources.html>); Web of Science (<https://login.webofknowledge.com>); Bucea (<http://biblioteca.ucm.es>); Cisne (<http://cisne.sim.ucm.es>); Google Scholar (<https://scholar.google.co.in/schhp?hl=en>); Elsevier (<http://www.elsevier.com>); Science Direct (<http://www.sciencedirect.com>).
- Palabras clave de búsqueda: human microbiome OR human microbiota OR gut microbiota OR intestinal microbiota AND diabetes AND microbiota diabetes obesity [TIAB]
- PubMed: gut human microbiome project, microbioma reviews disease microbiome, intestinal microbiome.
- Libros de texto de Microbiología, Bioquímica e Inmunología.

Bibliografía

- Burcelin, R. et al. Acta Diabetol 2011; 48:257-273
- Clemente JC, et al. The impact of the gut microbiota on human health. Cell. 2012;16: 148:1258-1270
- Delzene et al. Modulation of the gut microbiota by nutrients. Microbial Cell Factories 2011; 10:S102011
- Dunne JL et al. The intestinal microbiome in TD1. Clin Exp Immunol. 2014; 177:30-37
- Han JL, Lin HL. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective. World J Gastroenterol. 2014; 20:17737-17745
- Hu C. et al. Type 1 diabetes and gut microbiota: friend or foe? Pharmacol Res. 2015; 98:9-15
- Huttenhower, C. et al. Nature 2012; 486, 207-214 doi:10.1038/nature11234
- Paun A. et al. Immune recognition and response to the intestinal microbiome in TD1. J Autoimmun. 2016;1-9
- Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. Nat Rev Microbiol. 2011; 9:279-290
- Vaarala O. Human intestinal microbiota and type 1 diabetes. Curr Diab Rep. 2013; 13:601-607

Metodología

- Palabras clave de búsqueda: human microbiome OR human microbiota OR gut microbiota OR intestinal microbiota AND diabetes AND microbiota diabetes obesity [TIAB]