

Microbiota Humana

IMPLICAÇÕES NA SAÚDE E NA DOENÇA

Cristiane Rodrigues Guzzo Carvalho
crisguzzo@usp.br

São Paulo, 4 de Outubro de 2018

Taxonomia

Domínio

Eukarya

Archaea

Bacteria

Reino

Fungi

Não é usado

Não é usado

Filo

Ascomycota

Euryarcheota

Proteobacteria

Classe

Hemiascomycetes

Methanococci

Gammaproteobacteria

Ordem

Saccharomycetales

Methanococcales

Enterobacteriales

Familia

Saccharomycetaceae

Methanococcaceae

Enterobacteriaceae

Gênero

Saccharomyces

Methanothermococcus

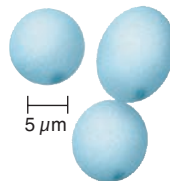
Escherichia

Espécie

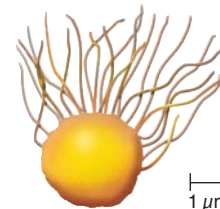
S. cerevisiae

M. okinawensis

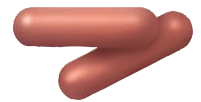
E. coli



Baker's yeast



Methanococcus

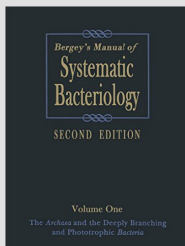


0.5 μm

E. coli



CARL LINNAEUS

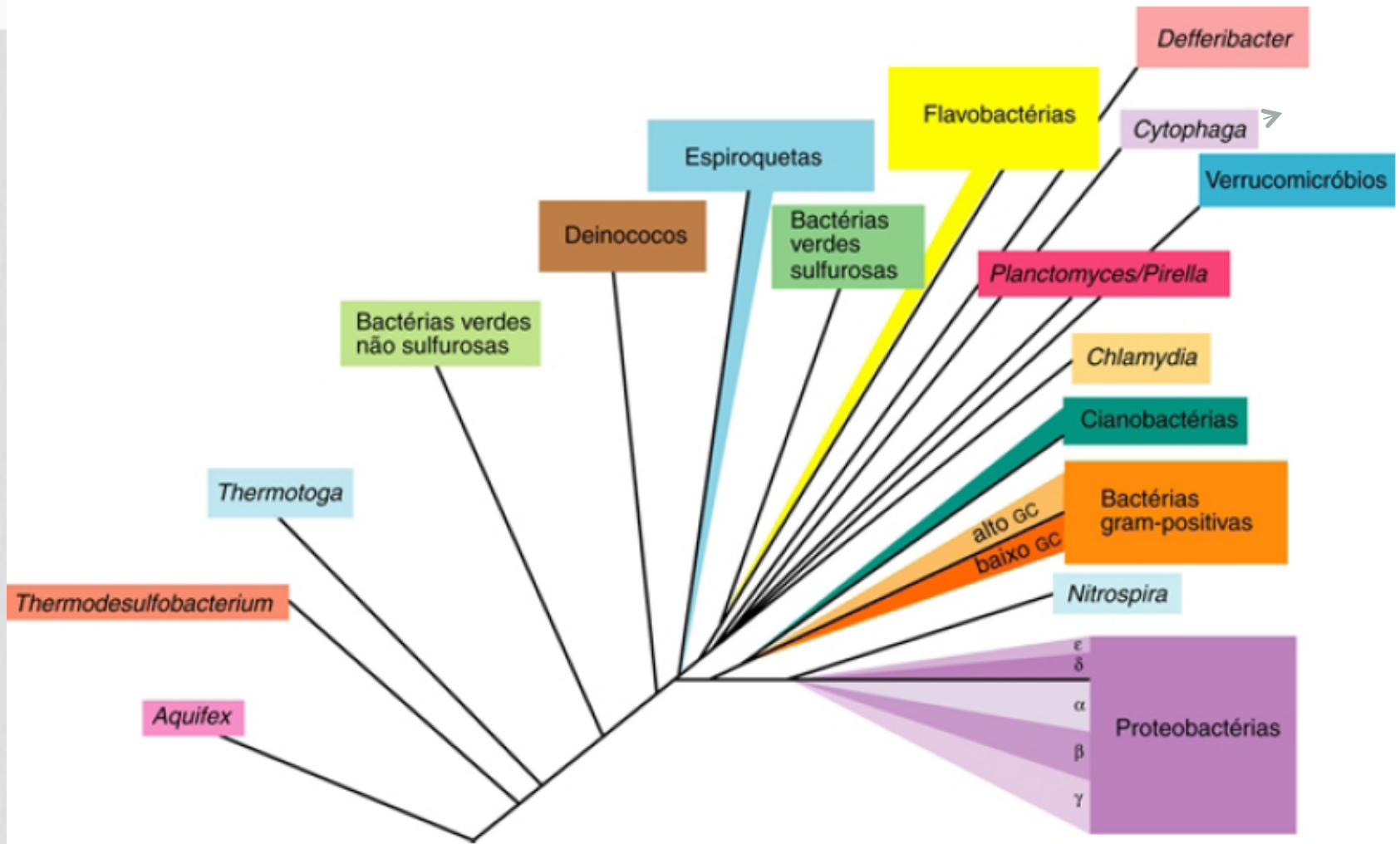


Bergey's Manual of
Systematic
Bacteriology

SECOND EDITION

Volume One
The Archaea and the Deeply Branching
and Phototrophic Bacteria

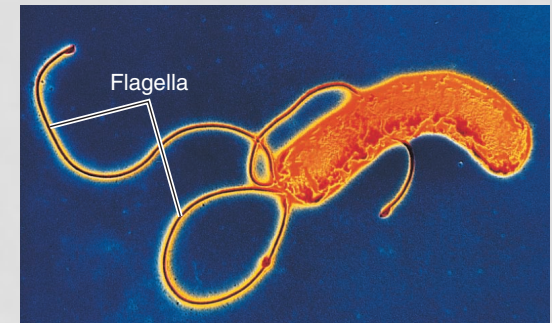
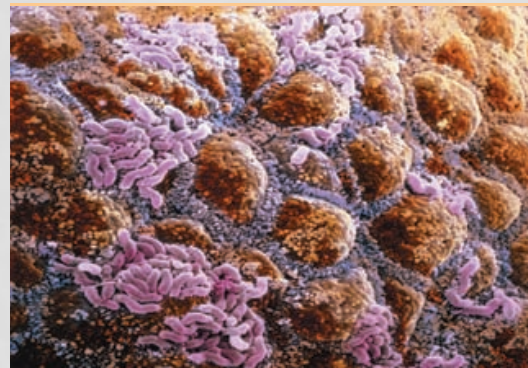
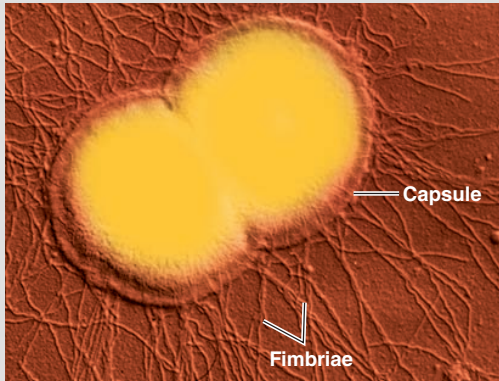
Domínio de *Bacterias*



Proteobactéria

Bactérias

- Inclui maioria das bactérias Gram-negativas
- Maior grupo em termos de diversidade de espécies
- Mitocôndrias de eucariotos derivadas de proteobactérias por endossimbiose



Neisseria gonorrhoea causa gonorréia

Domínio	Bacteria
Filo	Proteobacteria
Classe	Betaproteobacteria
Ordem	Neisseriales
Família	Neisseriaceae
Gênero	<i>Neisseria</i>
Espécie	<i>N. gonorrhoea</i>

Escherichia coli comensal, gastroenterite

Domínio	Bacteria
Filo	Proteobacteria
Classe	Gammaproteobacteria
Ordem	Enterobacteriales
Família	Enterobacteriaceae
Gênero	<i>Escherichia</i>
Espécie	<i>E. coli</i>

Helicobacter pylori úlceras, câncer estomacal

Domínio	Bacteria
Filo	Proteobacteria
Classe	Epsilonproteobacteria
Ordem	Campylobacterales
Família	Helicobacteraceae
Gênero	<i>Helicobacter</i>
Espécie	<i>H. pylori</i>

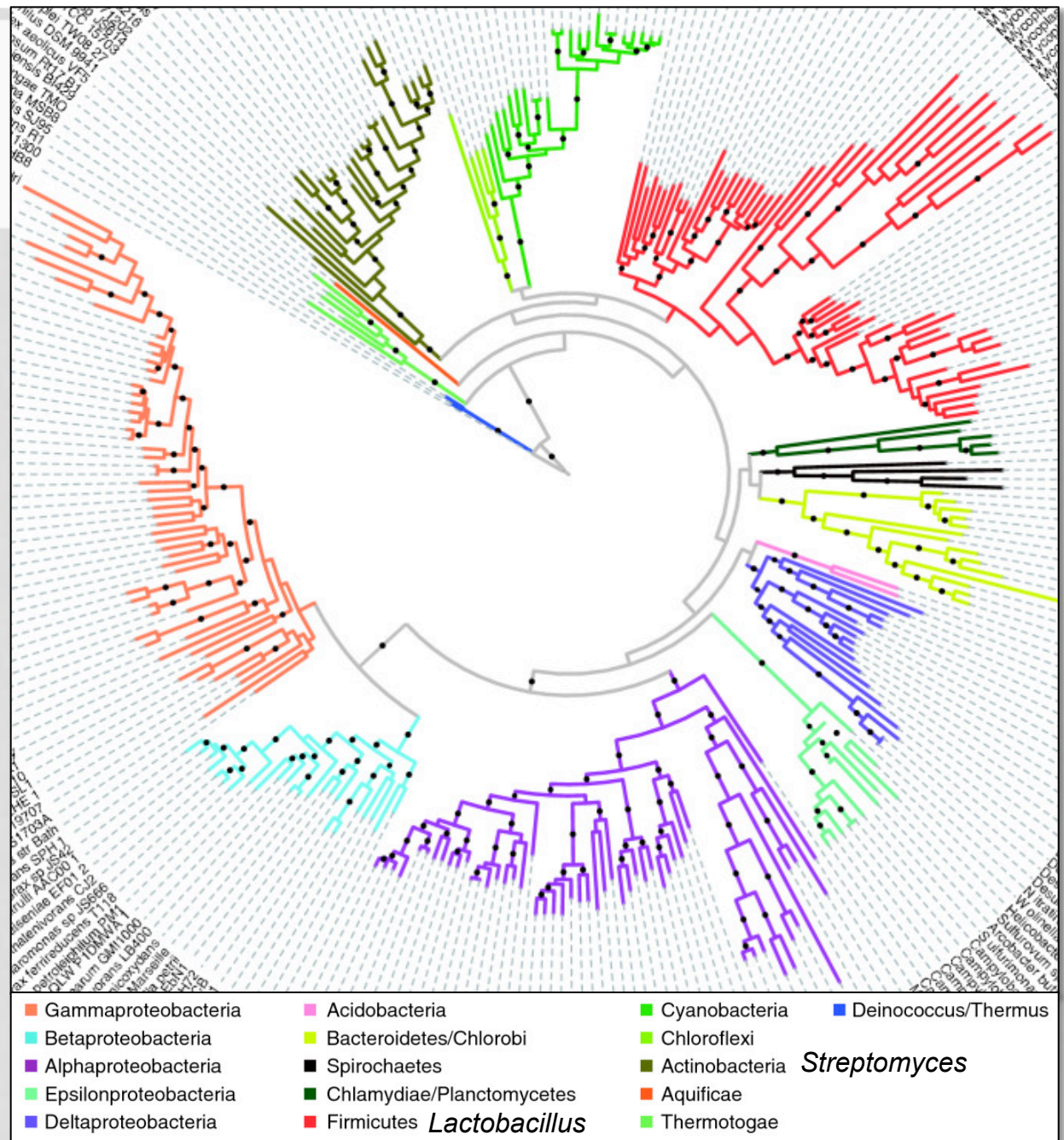
Filogenia das Bacterias

À direita: árvore de máxima verossimilhança construída a partir do alinhamento concatenado de 31 proteínas codificadas por genes *housekeeping*

<http://www.bacterio.net/classifphylo.html>

<http://itol.embl.de>

<http://tolweb.org/tree/>



Onde podemos aplicar as informações
que aprendemos?

O Que é Microbiota e Flora?

Microbiota

Definição

População de microrganismos que habita a pele e as membranas mucosas de um indivíduo saudável

O Termo **flora** refere às plantas, enquanto que os microrganismos pertencem aos grupos protista e das bactérias. Isto deve-se a estes organismos terem sido classificados entre as plantas na taxonomia de Lineu.

Sinônimos

Microbiota normal

Microbiota indígena

Microbiota autóctone

Microbiota residente

Disbiose

Desequilíbrio na microbiota associado a doenças

A microbiota é estável??

Microbiota Tipos

- **Microbiota Transitória (ALÓCTONE ou EXÓGENA)**
- Microrganismos que podem habitar a pele e/ou membranas mucosas por horas, dias ou semanas mas que **não se restabelecerão autonomamente**
- **Oportunistas:** patógenos normalmente inócuos podem ganhar uma vantagem competitiva quando a população de competidores é diminuída. Exemplo: *Clostridium difficile*
- Exemplos
 - Deslocamento do sítio normal no corpo humano (e.g. *Staphylococcus epidermidis* em cateter);
 - Imunocomprometidos – microbiota pode multiplicar em excesso e causar infecções.

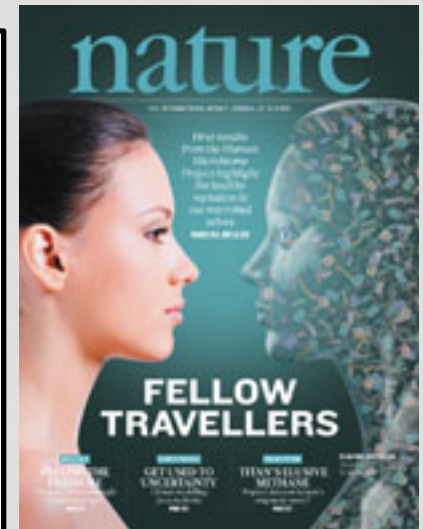
Projeto Microbioma Humano

"Indivíduo Saudável"

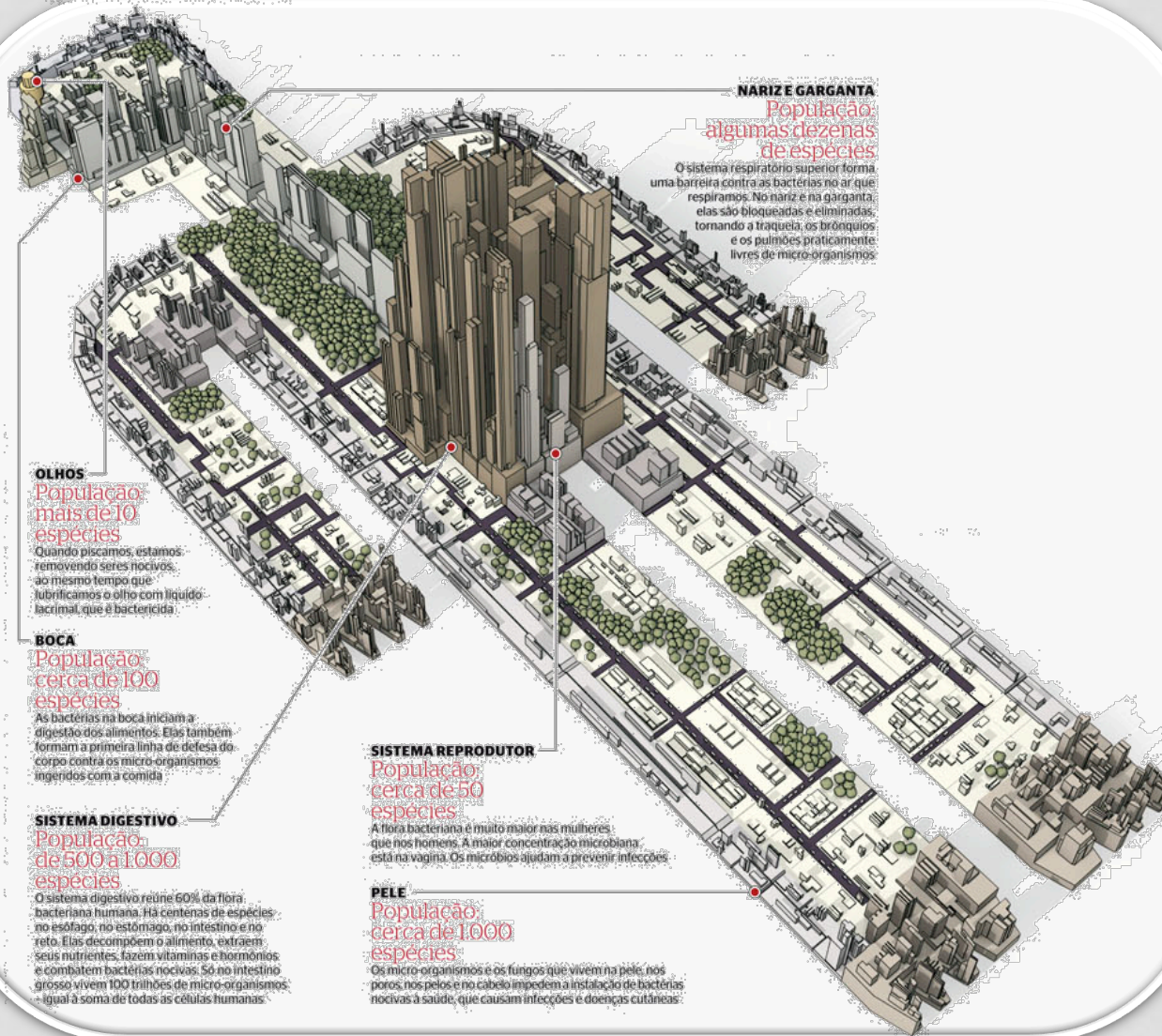
- 100 trilhões de microrganismos
- 10 vezes mais células procariontes
- 1-3% do peso corporal
- Mais de 10.000 espécies microbianas
- Genoma humano possui 22.000 genes
- Microbioma contribui cerca de 8 milhões de genes
- 360 vezes mais material genético

80-95% não cultiváveis *in vitro*

O Programa:
\$173 milhões
300 indivíduos saudáveis
18 locais de coleta no corpo
7 anos (2007 – 2014)
80 Universidades



Metrópole Bacteriana



Human Microbiome Project
2007-2014

As bactérias vivem em harmonia?

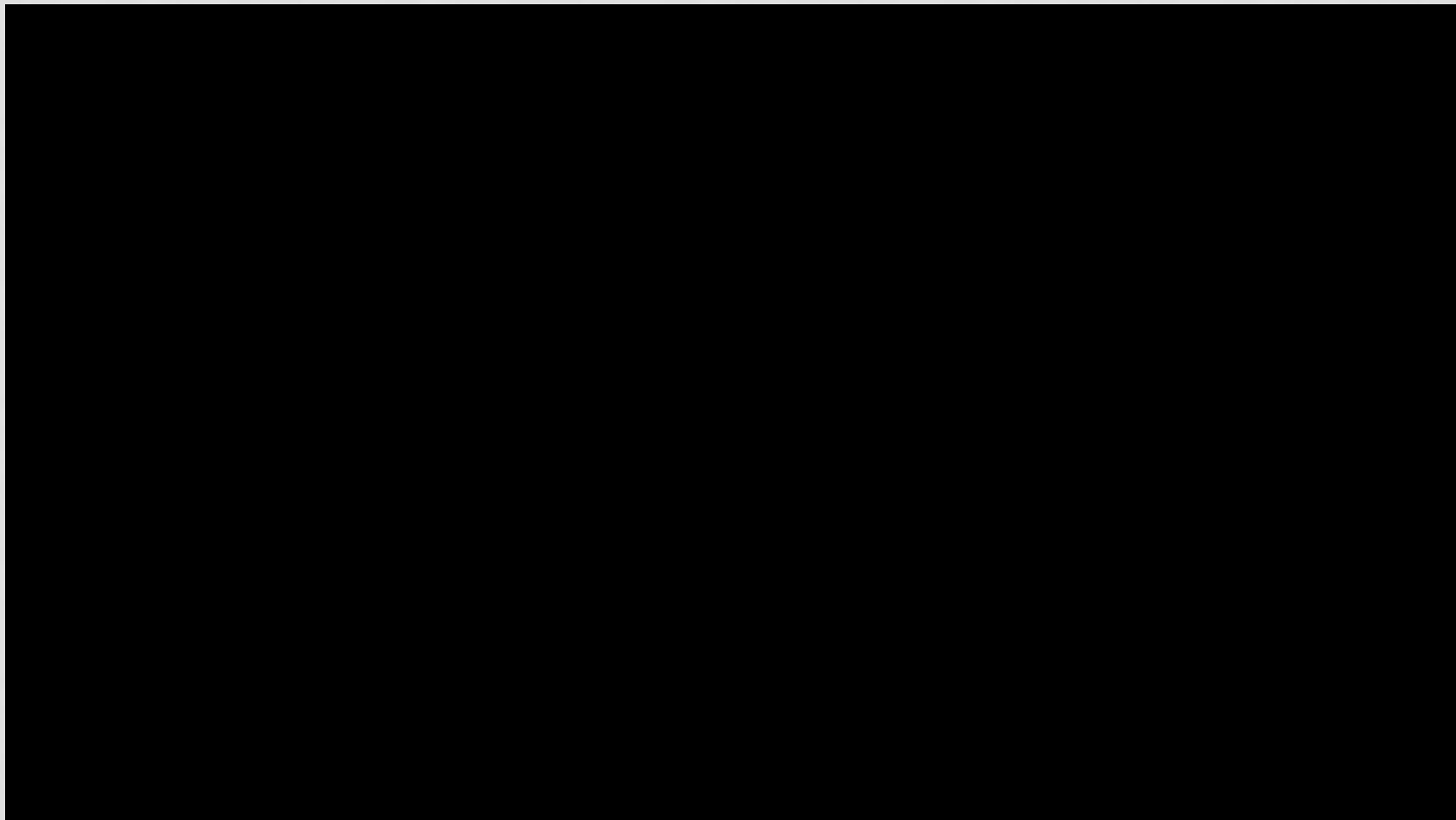
***X. citri* wild-type
(CFP)**

VS

***E. coli* (YFP)**

Field 1

T6SS



Mais algumas definições...

Simbionte

Organismo que vive em associação com organismo(s) de outra espécie

Ectossimbionte (sobre)

Endossimbionte (dentro)

Parasita

Causa dano ao hospedeiro

Comensal

Vive em associação sem causar dano ou benefício

Mutualista

Ambos os organismos se beneficiam

Biotrófico

Come células vivas ou depende delas vivas

Necrotrófico

Come células mortas ou pode matar o hospedeiro

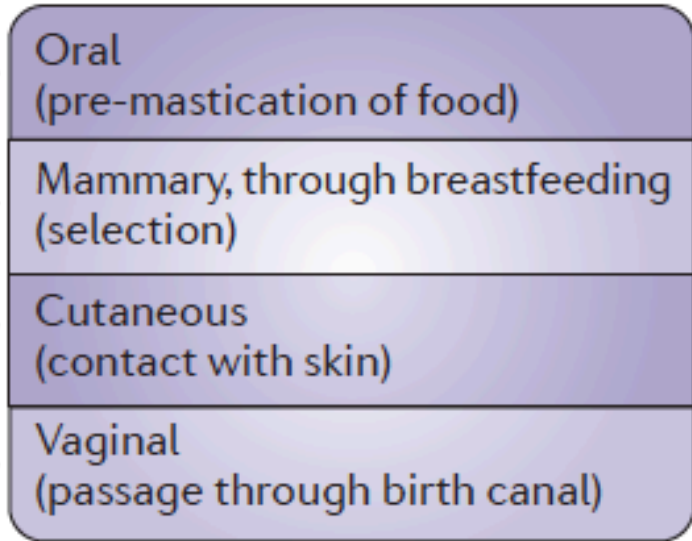
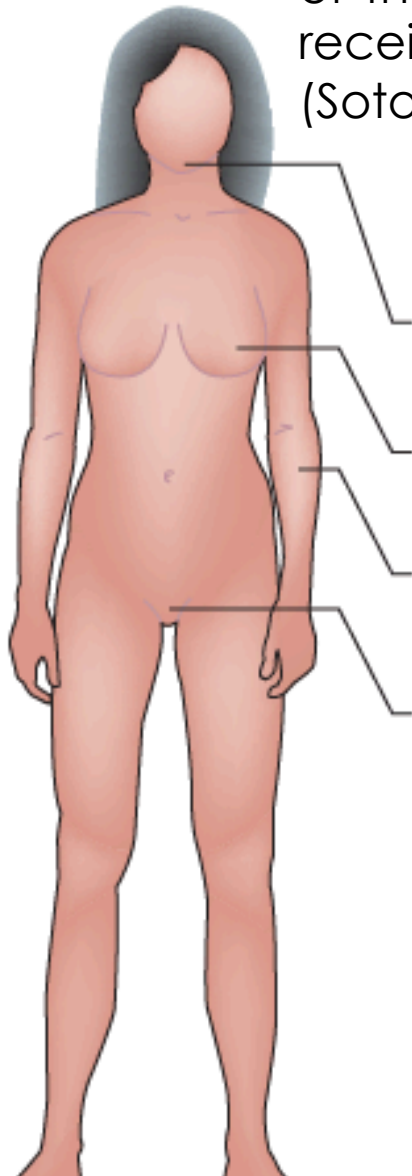
- Transições entre os modos de vida acima são possíveis e frequentes!!!!

**Como a Microbiota pode ser afetada?
Desde quando?**

In conclusion, the results of this study confirm that lactobacilli and bifidobacteria are common members of the human milk microbiota of women who did not receive antibiotics during pregnancy or lactation. (Soto, A., 2014)

Effect of maternal exposures

- Environment
 - Antisepsis
 - Antibiotics
 - Diet
- Other hosts
Epigenetics



Dental amalgam

Bottle feeding

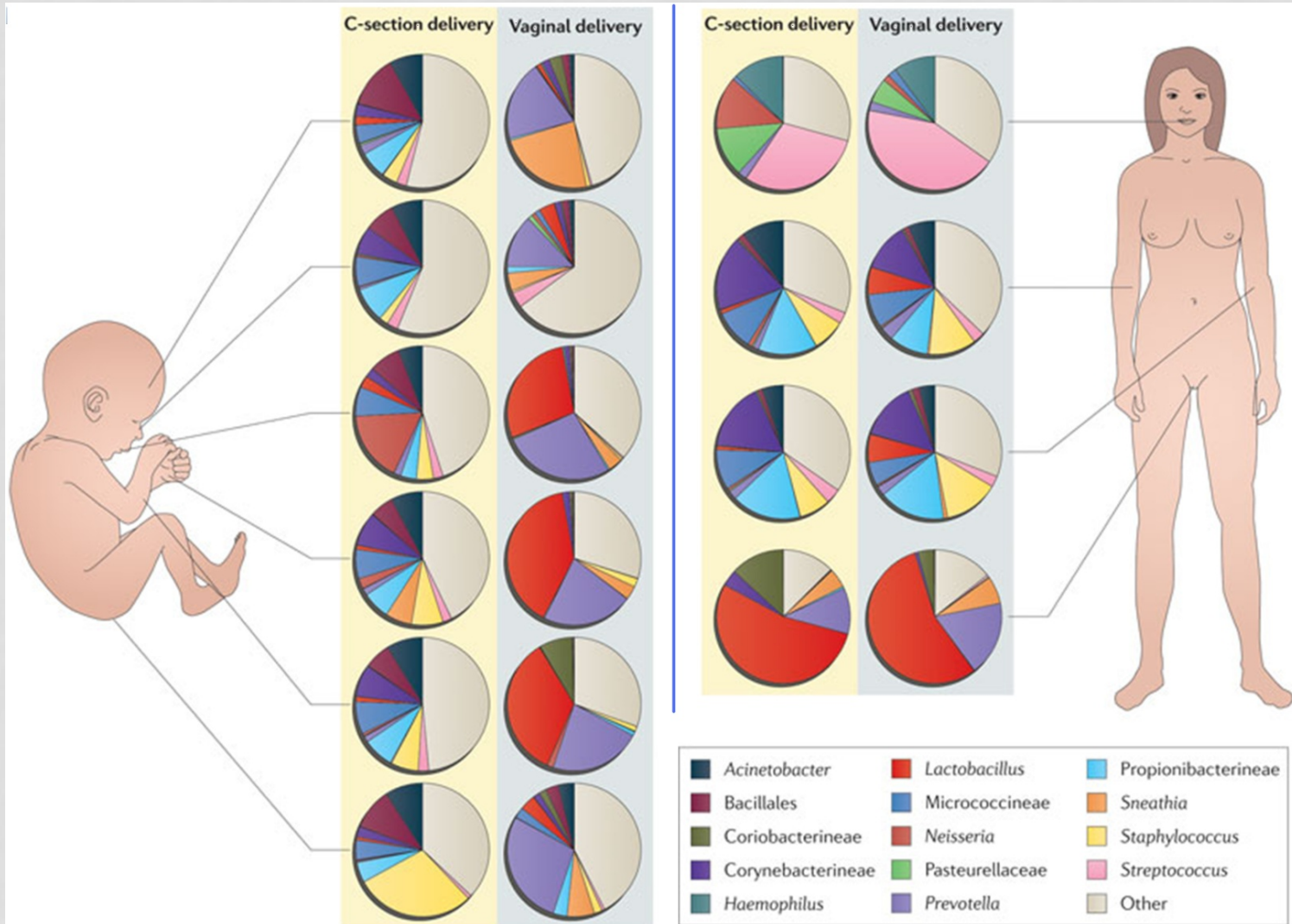


Early/
extensive
bathing

Caesarean section

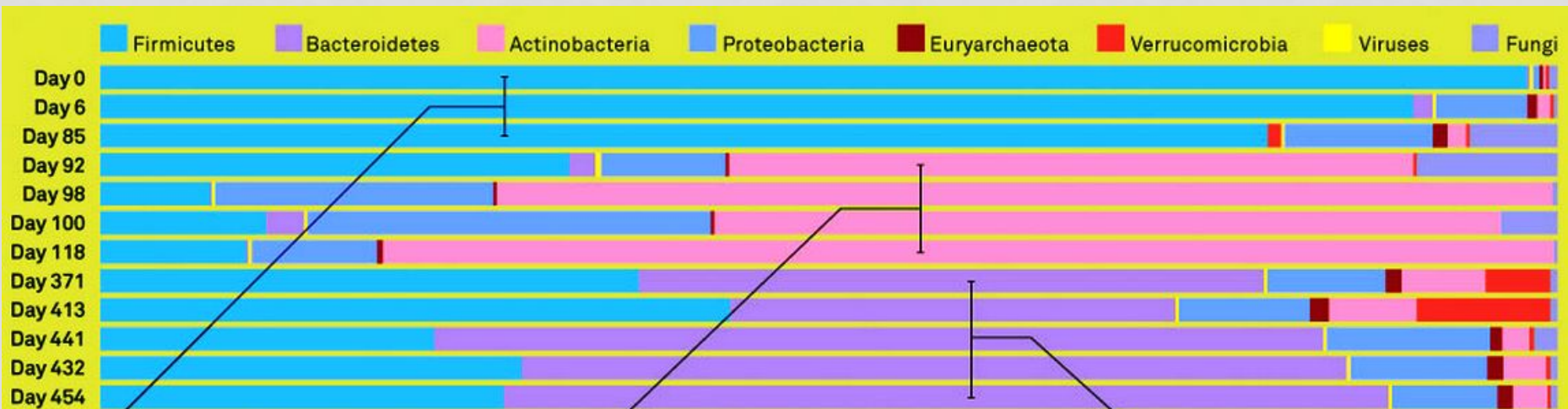
Early-life
antibiotics

Cesária Vs Natural



Alterações na microbiota Intestinal

Primeiro ano de vida



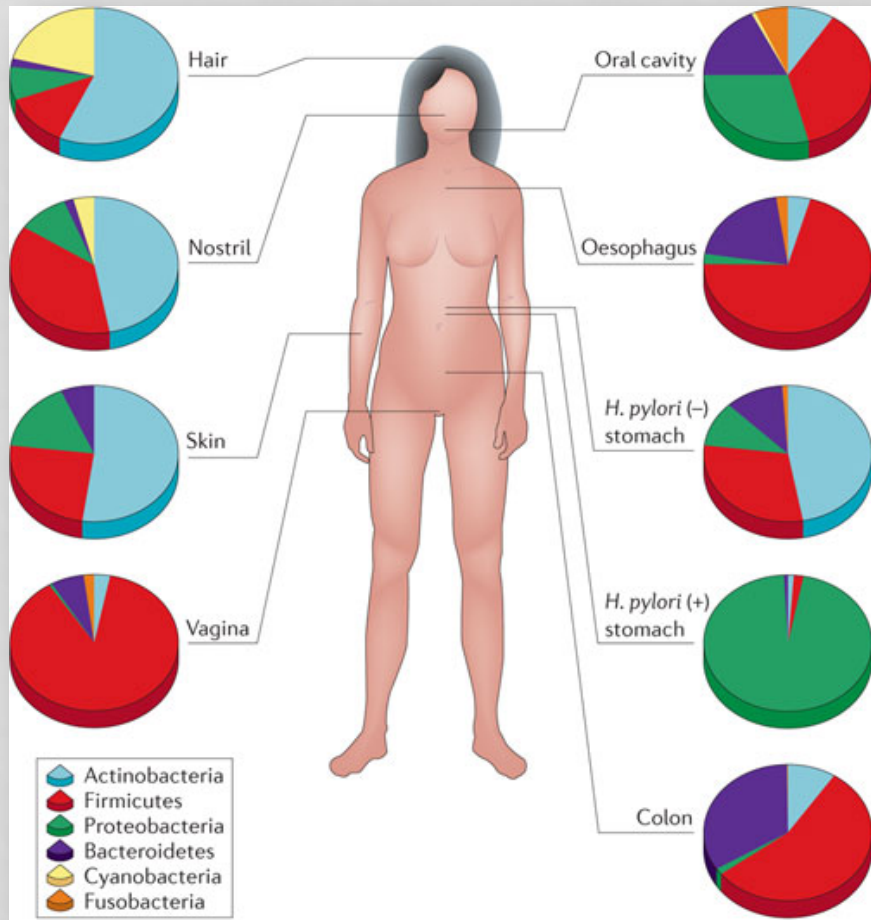
Firmicutes dominam o intestino do recém-nascido: *Lactobacillus* do leite

Actinobacterias se tornam comuns, talvez por causa de uma febre por volta do 92º dia

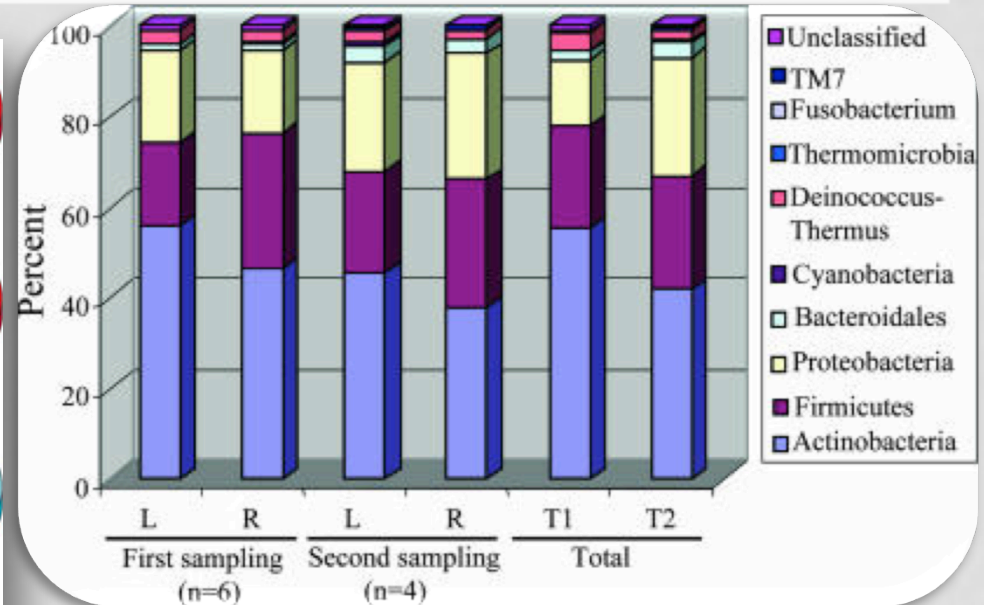
O bebê começa a ingerir frutas e cereal de arroz e **Bacteroidetes** adaptados à digestão de material vegetal passam a dominar

Distribuição da Microbiota no Adulto

variação de sub-sítio



Nature Reviews | Genetics

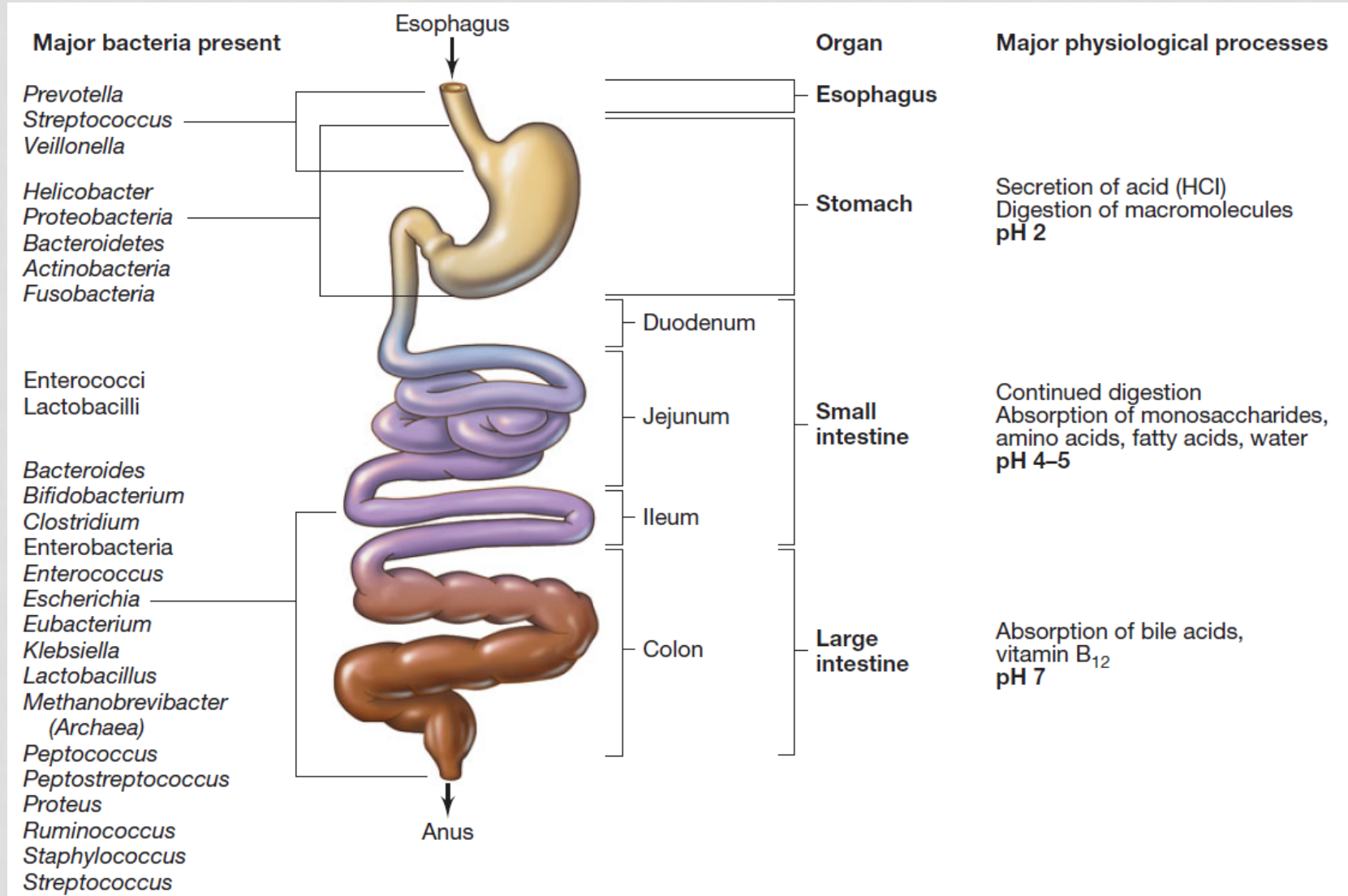


Mãos: esquerda vs. direita

A microbiota é muito dinâmica, e pode mudar de composição rapidamente em qualquer momento da vida

Somos populados por mais ou menos 6 Filos de um total de mais de 50 existentes

Distribuição no TGI



30 % do peso seco das fezes são bactérias

1. *Bacteroides* (10^{11} /g peso seco fezes)
2. *Eubacterium* (10^{10} /g p.s.f.)
3. *Peptococcaceae: Ruminococcus, Coprococcus e Peptostreptococcus* (10^9 - 10^{10} /g p.s.f.)

Características [\[editar | editar código-fonte \]](#)

A linha Activia é formada por [alimentos probióticos](#), com propriedades funcionais que ajudam a regular o [trânsito intestinal](#).

Contém o [bacilo](#) DanRegularis, nome para o probiótico *Bifidobacterium animalis* DN173010, patenteado pela Danone, que é capaz de sobreviver ao [processo digestivo](#) e chegar vivo ao intestino para ajudar a regular seu funcionamento.

Cada porção de Activia contém mais de 1 trilhão desses bacilos, que trabalham para ajudar a melhorar o [intestino preguiçoso](#), problema que atinge cerca de 17% da população brasileira, segundo estudo da ACNielsen, de 2003.

Todos os [iogurtes](#) têm tipicamente duas culturas de bactérias: *Lactobacillus bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus*. Activia é um produto lácteo fermentado com essas linhagens de bactérias tradicionais de iogurte combinadas com o DanRegularis.^[2]

Succinovibrio, Succinomonas, Selenomonas, Anaerovibrio, Lachnospira e Treponema.

7. Facultativos: Coliformes, estreptococos e lactobacilos ($< 10^8$ /g p.s.f.)

Microbiota: Potencialmente Patogênicas



BACTERIUM	Lower Intestine
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+
<i>Staphylococcus aureus</i> *	++
<i>Streptococcus mitis</i>	+/-
<i>Enterococcus faecalis</i> *	++
<i>Streptococcus pyogenes</i> *	+/-
<i>Veillonellae sp.</i>	+/-
<i>Enterobacteriaceae</i> * (<i>Escherichia coli</i>)	++
<i>Proteus sp.</i>	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	+
<i>Bacteroides sp.</i> *	++
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	++
<i>Lactobacillus sp.</i>	++
<i>Clostridium sp.</i> *	++
<i>Clostridium tetani</i>	+/-
Corynebacteria	+
Mycobacteria	+
Spirochetes	++
Mycoplasmas	+

++ = nearly 100 percent + = common +/- = rare * = potential pathog

- Qual o Papel da microbiota?

Microbiota - Função

- Biofilme protetor:
 - Competição com bactérias patogênicas por sítios de adesão e microambientes (antagonismo microbiano);
- Ativamente envolvida na regulação imune e na homeostase;
- Exerce funções-chave no metabolismo do hospedeiro, auxiliando na digestão e absorção de alimentos;

Exemplo

O número e o tipo de bactérias na vagina tem um profundo efeito sobre a saúde das mulheres e seu risco de contrair ou transmitir doenças sexualmente transmissíveis.

Alterações no pH 3,5-4,5, permite o crescimento de fungos e outras bactérias.

Microbiota e Acasalamento??

- Será que existe relação de preferência de parceiro com a microbiota?
- Microbiota vaginal varia na fase reprodutiva da fase menopausa e isso muda muita coisa na saúde das pessoas.
- Microbiota intestinal varia ao longo da vida: Jovens & Velhos – Pode estar relacionada com câncer???

O que acontece quando a microbiota fica alterada?



Alteração na Microbiota e Doenças

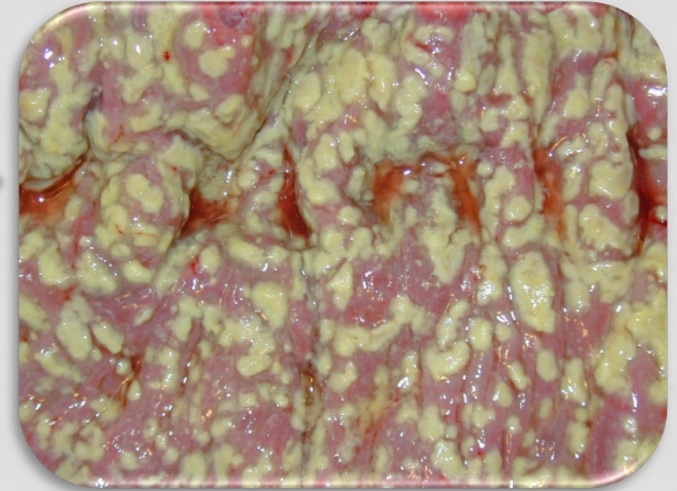
Table 1 | **Examples of associations of human conditions with particular microbiota characteristics**

Disease	Relevant finding	
Psoriasis	Increased ratio of Firmicutes to Actinobacteria	
Reflux oesophagitis	Oesophageal microbiota dominated by gram-negative anaerobes; gastric microbiota with low or absent <i>Helicobacter pylori</i>	78
Obesity	Reduced ratio of Bacteroidetes to Firmicutes	10
Childhood-onset asthma	Absent gastric <i>H. pylori</i> (especially the cytotoxin-associated gene A (<i>cagA</i>) genotype)	90
Inflammatory bowel disease (colitis)	Larger populations of Enterobacteriaceae	
Functional bowel diseases	Larger populations of <i>Veillonella</i> and <i>Lactobacillus</i>	
Colorectal carcinoma	Larger populations of <i>Fusobacterium spp.</i>	100
Cardiovascular disease	Gut-microbiota-dependent metabolism of phosphatidylcholine	

Microbiota intestinal

novos vínculos com doenças e disbioses **emergentes**

- Colite pseudomembranosa
- Colite ulcerativa 
- Síndrome do intestino irritável
- Doença inflamatória intestinal
- Síndromes metabólicas
- Obesidade 
- Diabetes
- Esclerose múltipla
- Sintomas de Parkinson
- Alergia e auto-imunidade

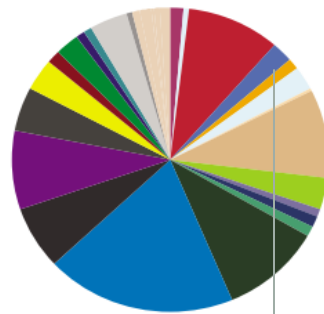


Doença de Chron e Microbiota

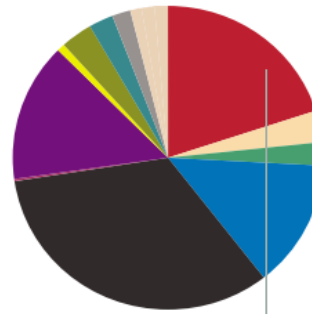
CD is associated with dramatic changes in the gut microbiota

CD:
High *B. ovatus*
*High *B. vulgatus**
Low *B. uniformis*

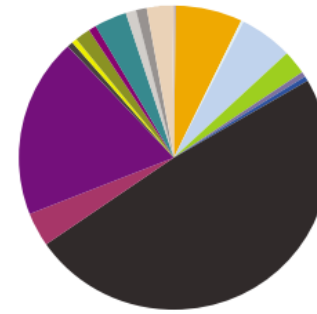
Twin study of Crohn's disease
J Dicksved et al



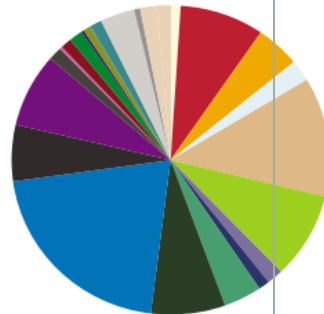
H (4a)



CD (18a)

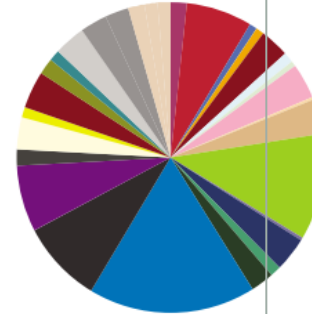


CD (15a)



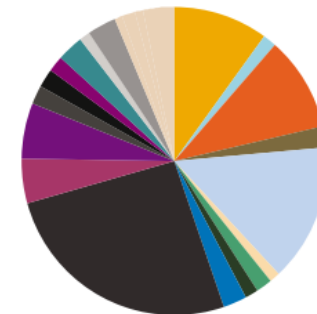
H (4b)

Healthy



H (18b)

Discordant



CD (15b)

Concordant

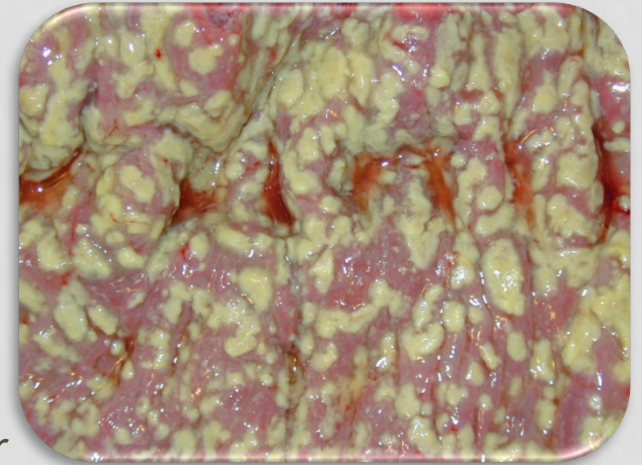
Black and Blue:
***Bacteroides* spp.**

The fecal microbial communities were more similar between healthy twins than between twins with CD

Chron disease: gêmeos monozigóticos

Microbiota no tratamento

- 1958* - Colorado (EUA): quatro pacientes criticamente comprometidos com colite pseudomembranosa fulminante
- 2000 – Cepas multirresistentes de *C. difficile*, 3 milhões de casos novos, 300 evoluem para morte por dia (EUA e Europa). Custo anual de US\$ 1 bilhão por ano só nos EUA.



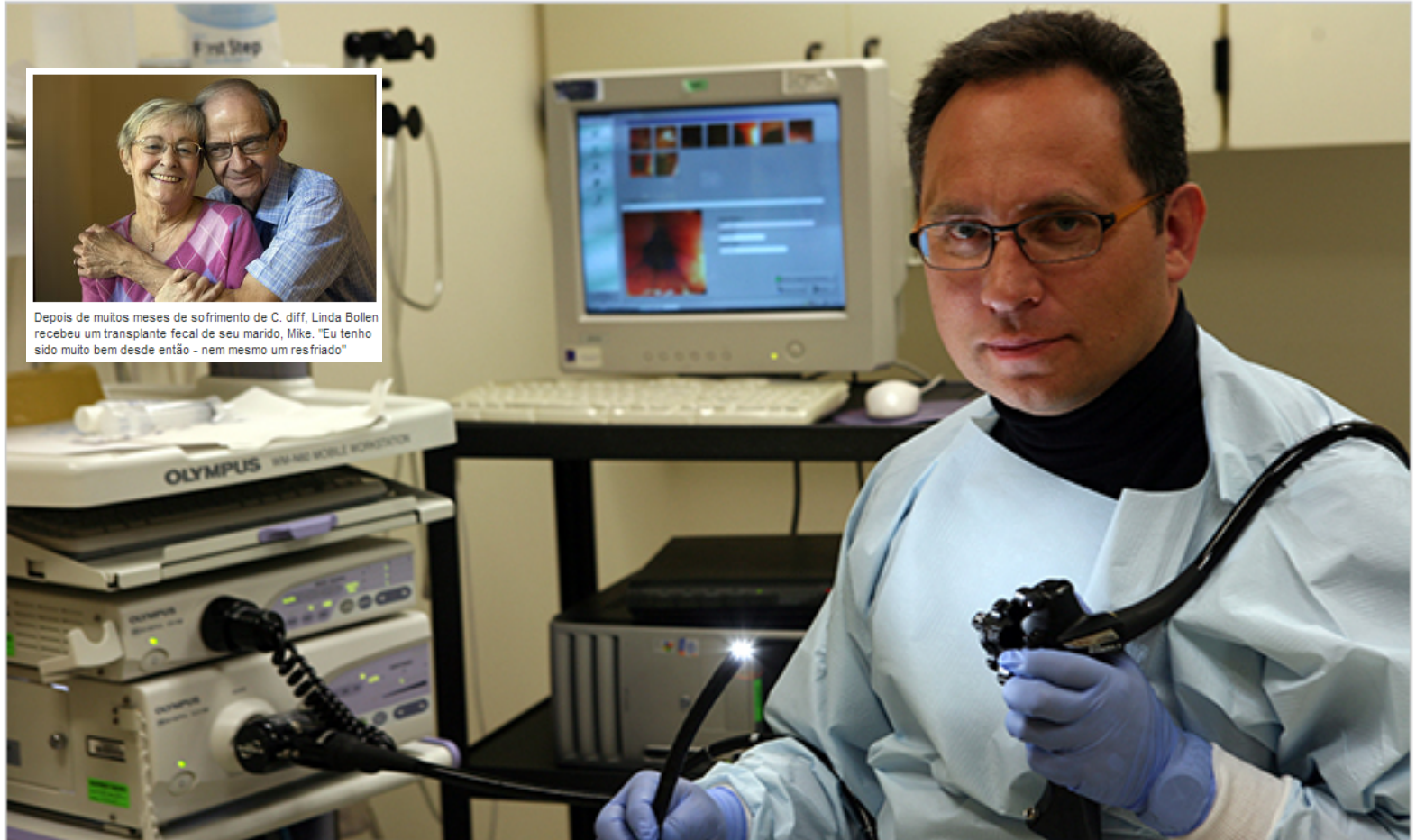
Processo de transplante de microbiota fecal de um indivíduo saudável para um receptor

*EISEMAN B, SILEN W, BASCOM GS, KAUVAR AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery. 1958 Nov;44(5):854-9.

Transplante Fecal



Depois de muitos meses de sofrimento de *C. diff*, Linda Bollen recebeu um transplante fecal de seu marido, Mike. "Eu tenho sido muito bem desde então - nem mesmo um resfriado"



Allen Brisson-Smith for The New York Times

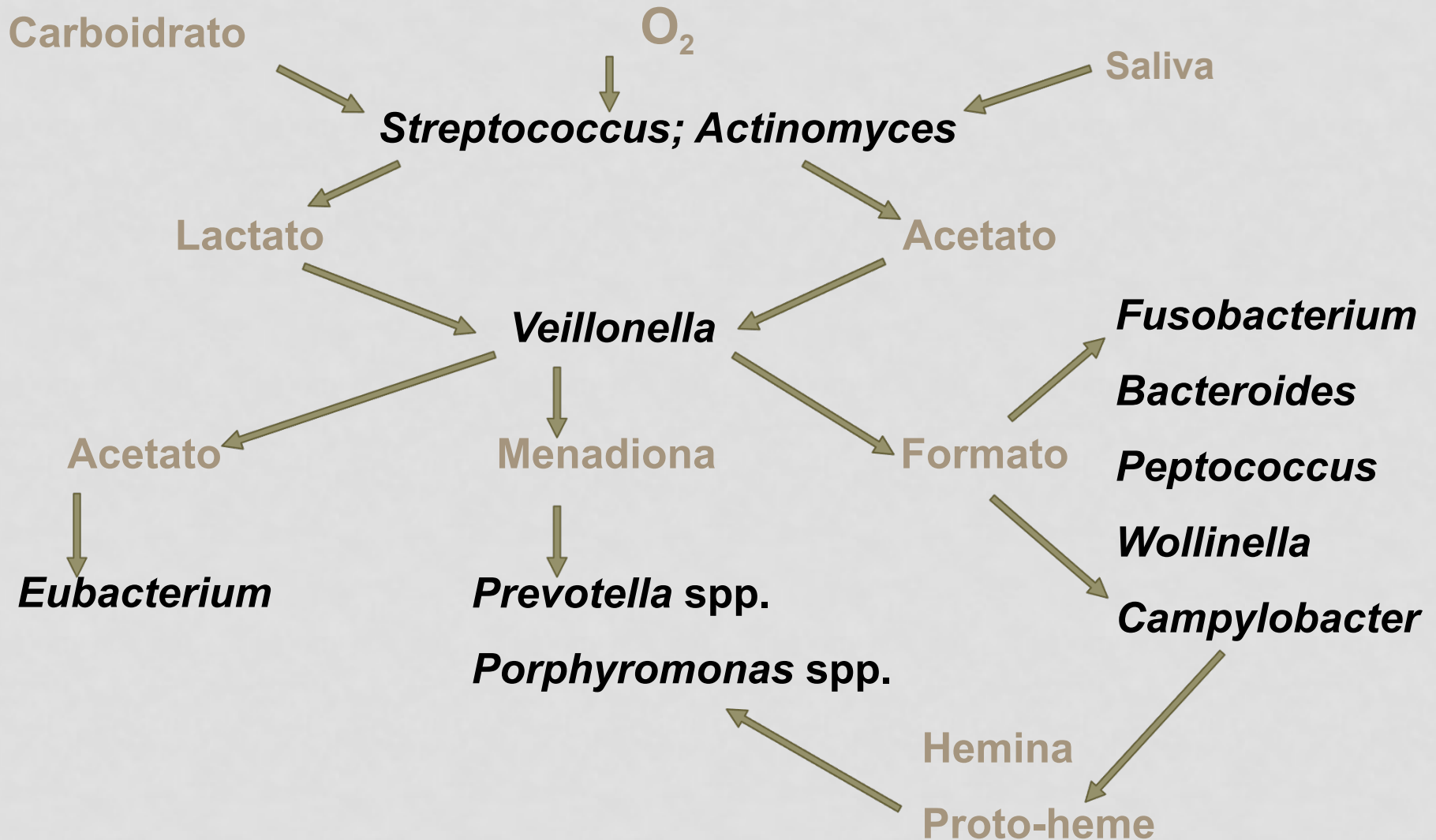
Dr. Alexander Khoruts, a gastroenterologist at the University Minnesota, used bacteriotherapy to help cure a patient suffering from a gut infection.

Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 354-360.

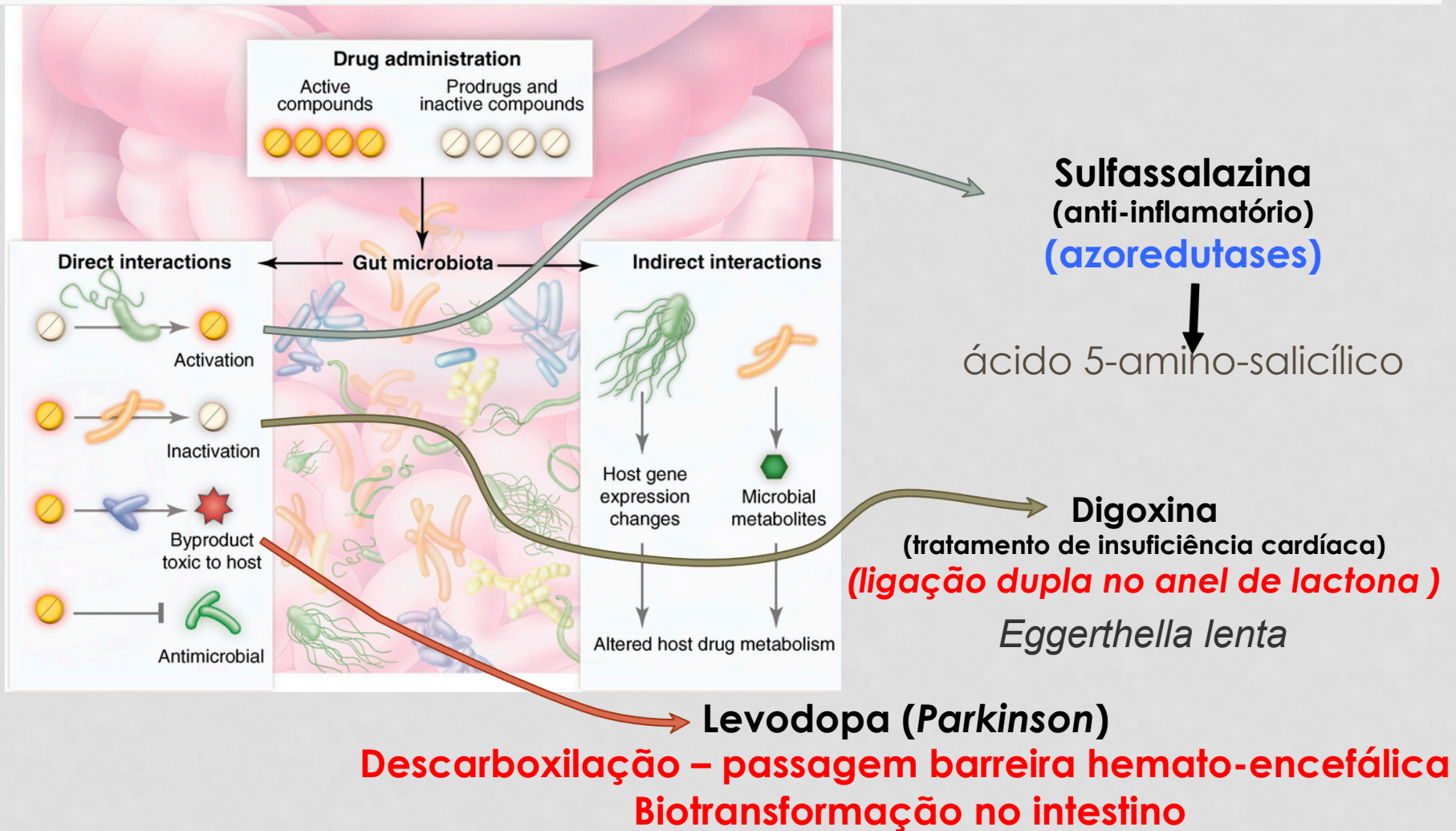
Complexidade da Microbiota
Como a microbiota está
correlacionada?

Microbiota humana

Interações nutricionais



Interações da microbiota na terapia medicamentosa



Is It Time for a Metagenomic Basis of Therapeutics?
Therapeutic Modulation of Microbiota-Host Metabolic Interactions.

COMO AFETAR A MICROBIOTA DE FORMA
POSITIVA?

Microbiota no tratamento/prevenção Probiótico

O fato da microbiota intestinal poder ser alterada e trazer benefícios à saúde humana, tem motivado o desenvolvimento de ingredientes alimentícios chamados “funcionais”.

Alimentos Funcionais

Probiótico / Prebiótico

Probiótico

Alimentos “pró-bióticos” contêm bactérias vivas como suplemento alimentar, o que melhora o equilíbrio da microbiota intestinal, trazendo benefícios ao hospedeiro (Fuller 1989).

Prebiótico

Alimentos “pré-bióticos” são aqueles não-digeríveis pelo ser humano mas que promovem a seleção das espécies benéficas e limitam o número de bactérias no cólon, beneficiando assim o hospedeiro (Gibson and Roberfroid 1995).

Simbiótico

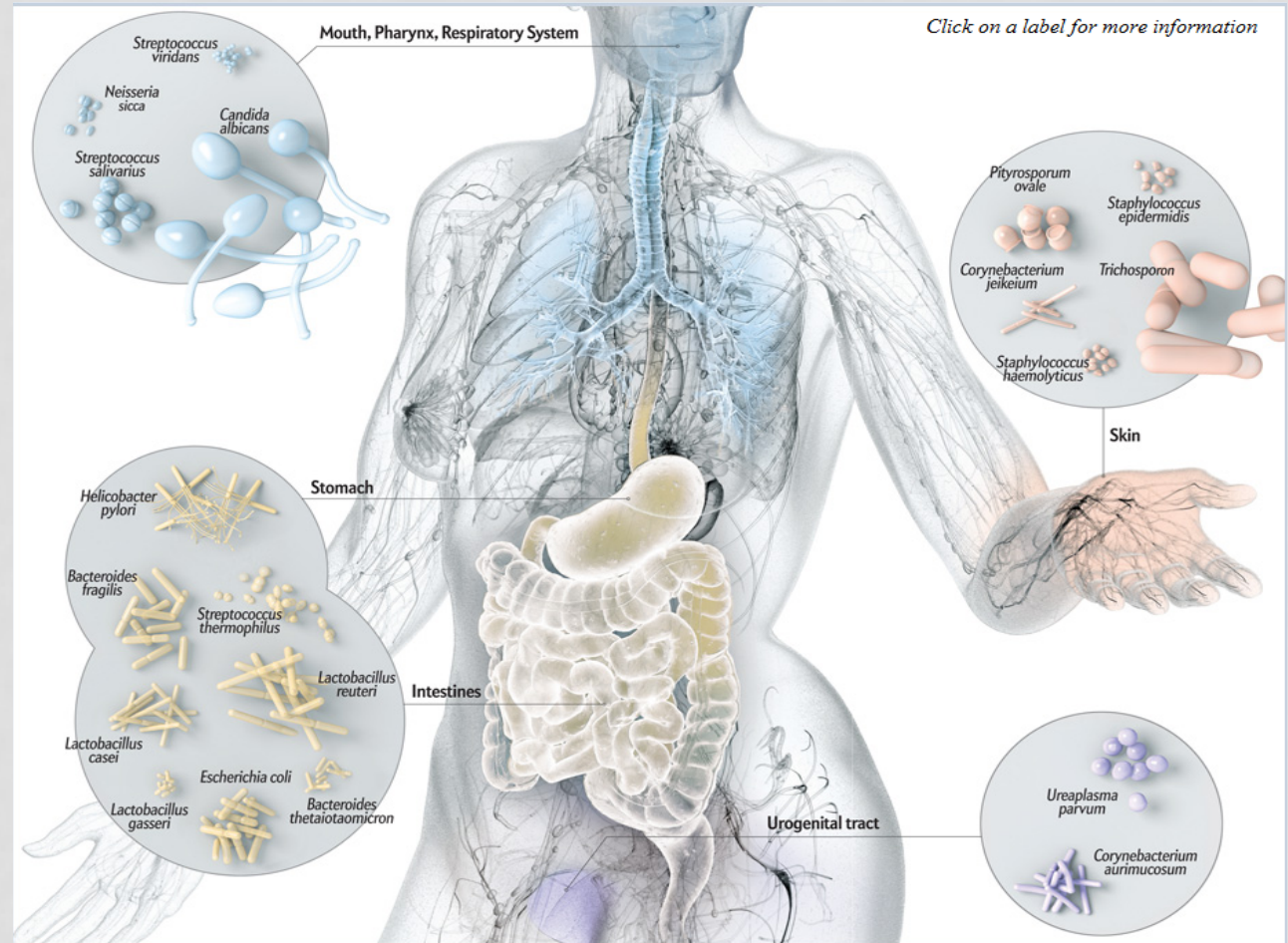
Combinação de probiótico e prebiótico



Nova visão da Microbiota

A microbiota humana como um **orgão**

O corpo humano como um **ecossistema**



F. Baquero and C. Nombela (2012) *The microbiome as a human organ*. *Clin Microbiol Infect* 2012; **18** (Suppl. 4): 2–4. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03916.x

Referências

- **Microbiota humana**
 - Microbiologia Médica (Murray, Rosenthal & Pfaller, 7a. Edição)
 - Capítulo 2: Flora Microbiana Comensal e Parogênica em Humanos
 - Microbiologia (Trabulsi & Alterthum, 4a. Edição)
 - Capítulo 12: Microbiota ou Flora Normal do Corpo Humano

Bibliografia

- The human microbiome: at the interface of health and disease. (*Nature Reviews Genetics* 13, 260-270 (April 2012) | doi:10.1038/nrg3182);
- Experimental and analytical tools for studying the human microbiome. (*Nature Reviews Genetics* 13, 47-58 (January 2012) | doi:10.1038/nrg3129);
- Sequencing technologies — the next generation. (*Nature Reviews Genetics* 11, 31-46 (January 2010) | doi:10.1038/nrg2626);
- Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. (*Nature* 486, 207–214 (14 June 2012) doi:10.1038/nature11234);
- A core gut microbiome in obese and lean twins. (*Nature* 457, 480-484 (22 January 2009) | doi:10.1038);
- Therapeutic Modulation of Microbiota-Host Metabolic Interactions. (*Sci. Transl. Med.* DOI: 10.1126/scitranslmed.3004244);
- The Gut Microbiota. (DOI: 10.1126/science.336.6086.1245);