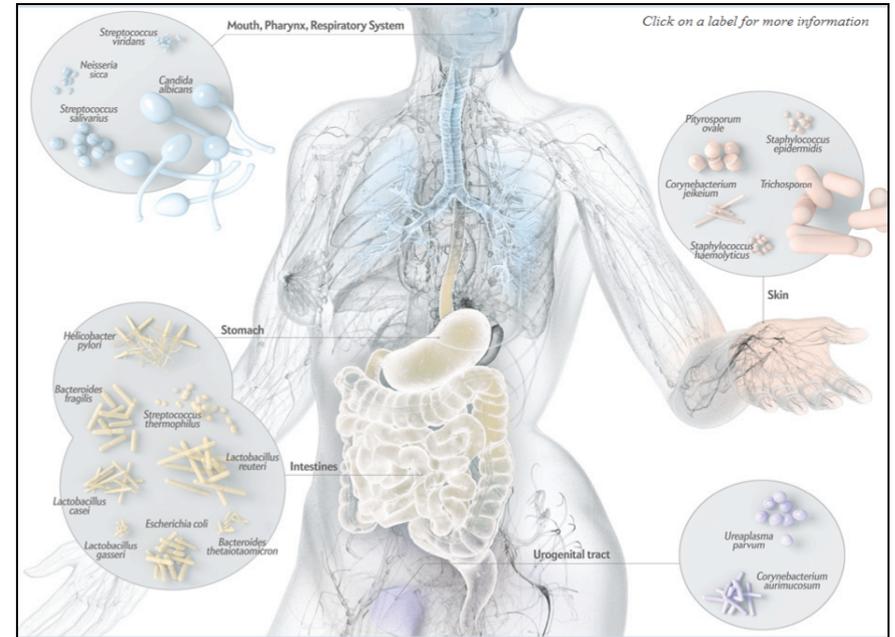
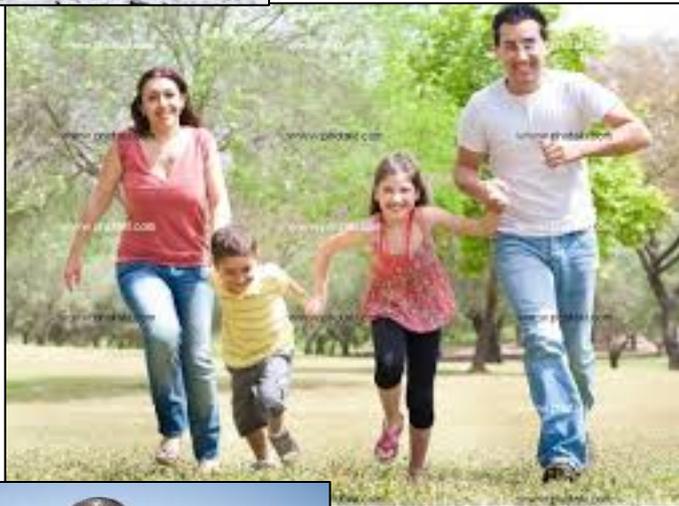


Microbiota residente do corpo humano

Gabriel Padilla



- 100 trilhões de micro-organismos
- 10 vezes mais células procariontes
 - 1-3% do peso corporal
- Mais de 10.000 espécies microbianas

COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL

Mais de 100.000 bilhões de microorganismos vivem nos nossos intestinos!

Espécies raras:



Streptococcus



Escherichia coli



Enterobacteriaceae

Espécies transitórias:



Levedura, bactérias lácticas

Espécies dominantes:

Clostridium



Eubacterium



Faecalibacterium

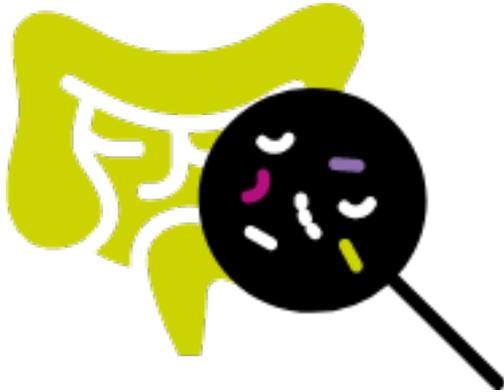


Bacteroides

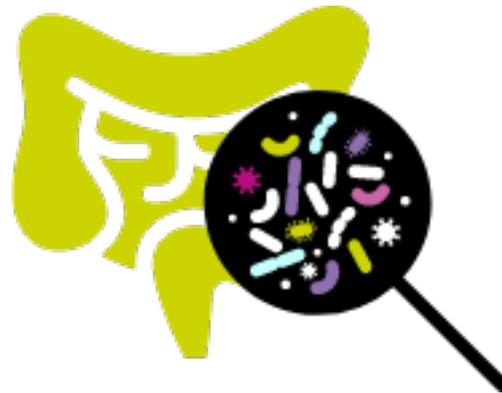


Bifidobacterium

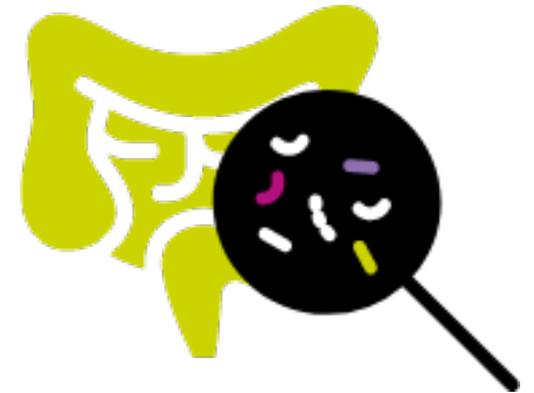




BEBÉS
Dos 0 a 3 anos, a
microbiota da
criança
diversifica-se

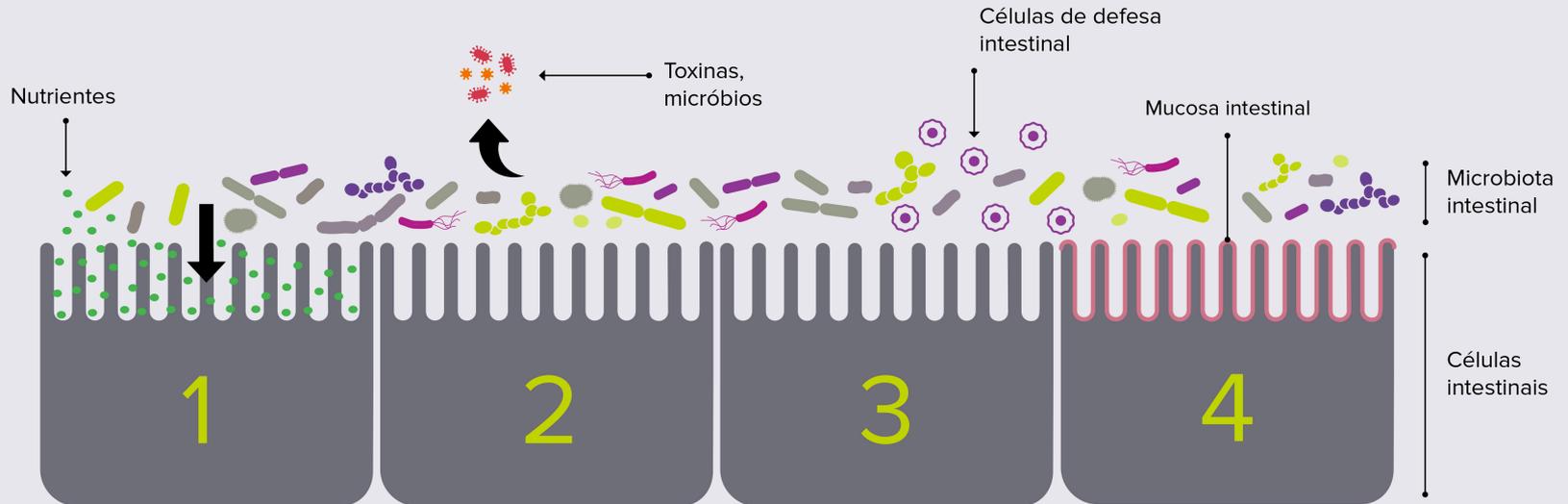


ADULTOS
Até à idade adulta, a
microbiota intestinal
diversifica-se até
estabilizar



IDOSOS
Com a idade, a
microbiota fica
empobrecida

A FUNÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL



1 Função metabólica

Promove a digestão: fermentação de alimentos não digeríveis, absorção de nutrientes (aminoácidos, açúcares, vitaminas, etc.) pelas células intestinais. Participação na síntese de metabolitos (ácidos gordos de cadeias curtas, vitaminas K, B₁₂, B₈)

2 Função da barreira

Proteção contra micróbios, toxinas, etc. Produção de muco protetor pelas células intestinais

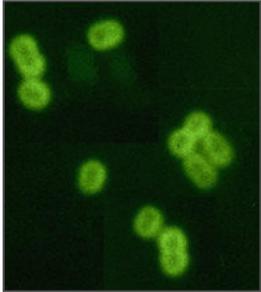
3 Função de defesa

Desenvolvimento do sistema imunitário intestinal

4 Função de preservação

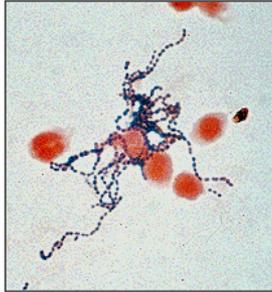
Maturação do trato gastrointestinal, manutenção da mucosa intestinal, produção de muco, atividade enzimática da mucosa.

Microbiota mais relevante



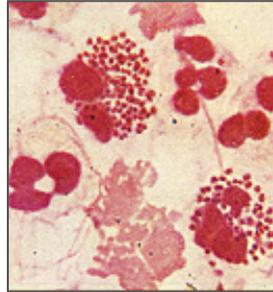
Streptococcus pneumoniae

Trato respiratório superior, dentes.



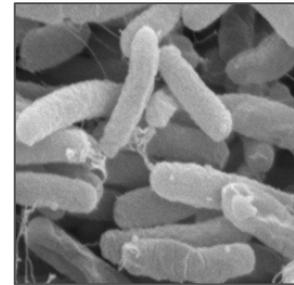
Streptococcus pyogenes.

Streptococos do grupo A beta. Causa pneumonia, endocardite.



Neisseria e outros gram-negativos.

Trato respiratório superior, faringe.



***Helicobacter pylori*,
Enterobacter.**
Estômago e Intestino.

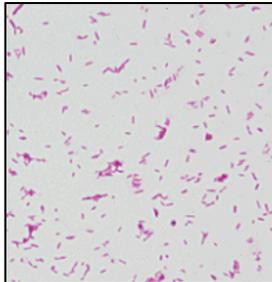
Podem tornar-se patógenos causando diarreia e úlcera



P. aeruginosa
invade qualquer tecido.



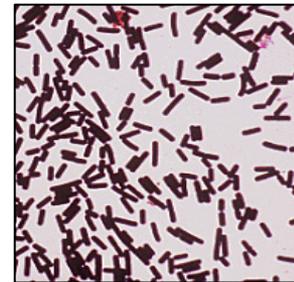
***H. influenzae*.**
Meningite



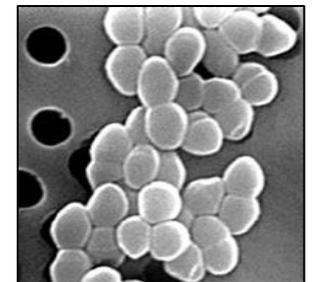
Bacteroides
(*B. fragilis*). Trato intestinal, colites, câncer de colo,



Lactobacilli.
Cavidade oral, contribue com a característica ácida, cárie. *L. acidophilus* epitélio vaginal no nascimento evita patógenos



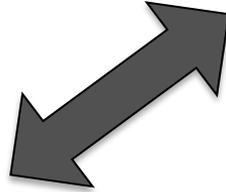
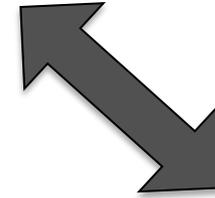
Clostridium.
C. tetani, *difficile* no trato **intestinal**



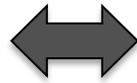
***Enterococcus faecalis*.**
EMV. Componente microbiota intestinal. Doenças emergentes por causa da Resistencia a ab

Resiliência

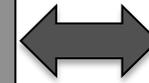
Capacidade de um micro-organismo ou população responder a variações e distúrbios



Microbiota residente



Relações Dinâmicas

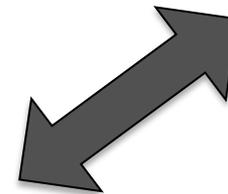
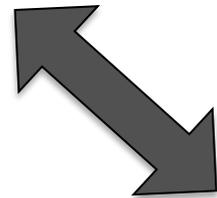


Microbiota transiente



Extinção

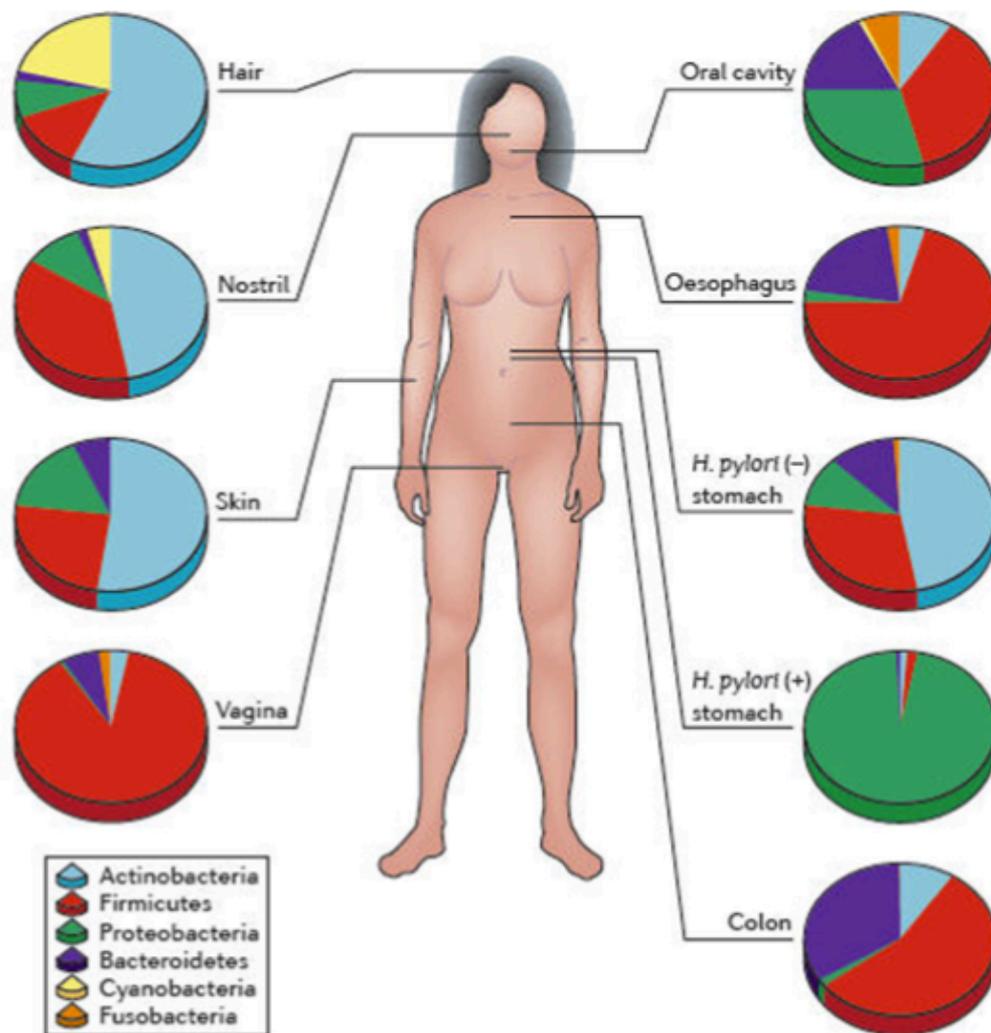
Eliminação de um micro-organismo ou população. Pode levar a extinções secundárias



A composição de micro-organismos varia dependendo da região do organismo

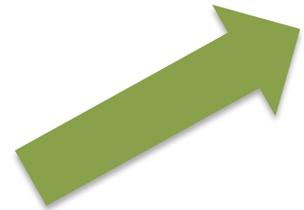
Cho and Blaser

Page 22

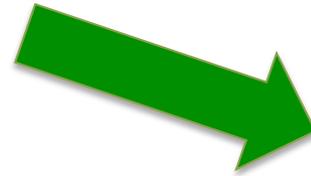


Formação da microbiota

Placenta – ambiente estéril



Cesárea

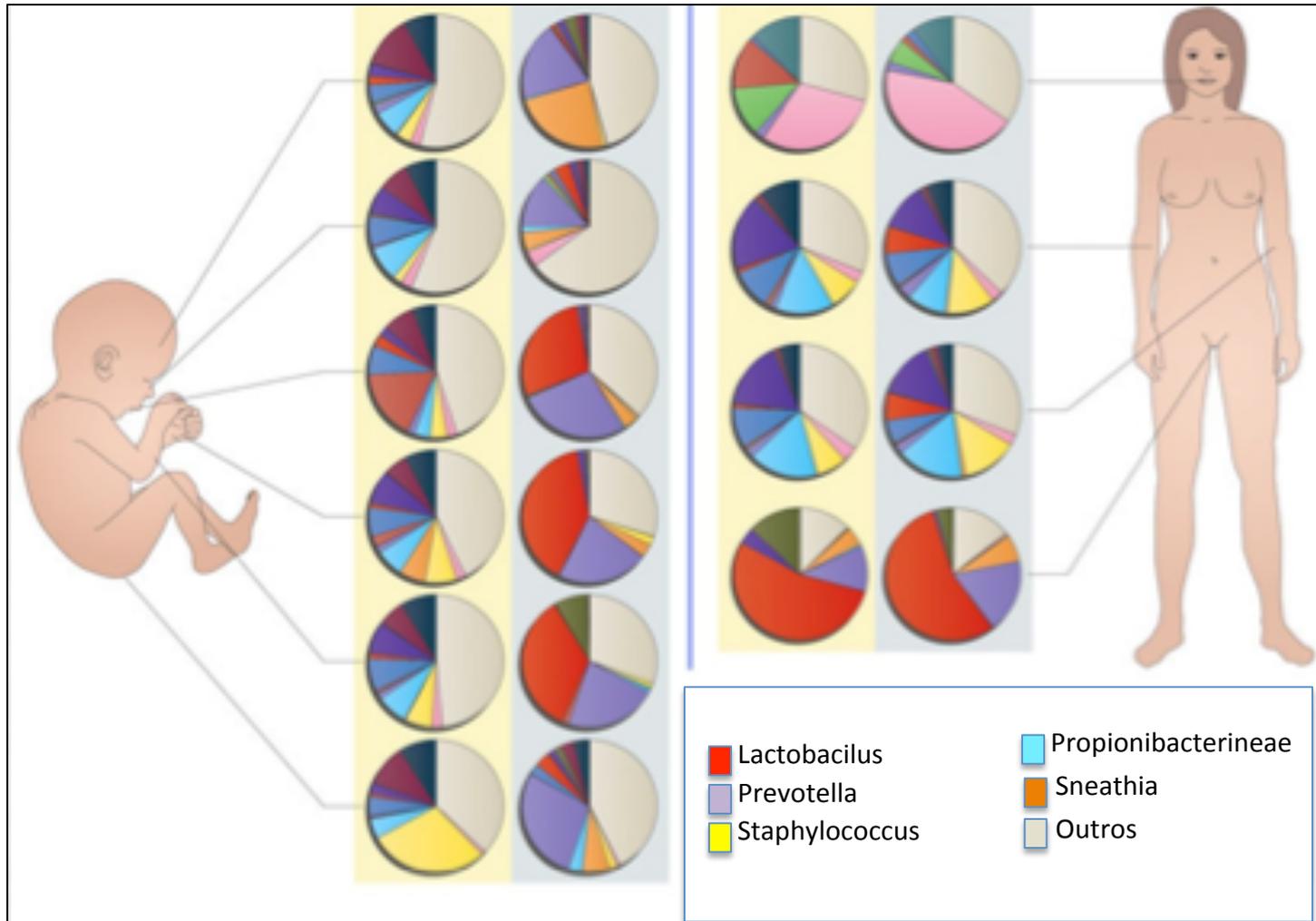


Parto Natural

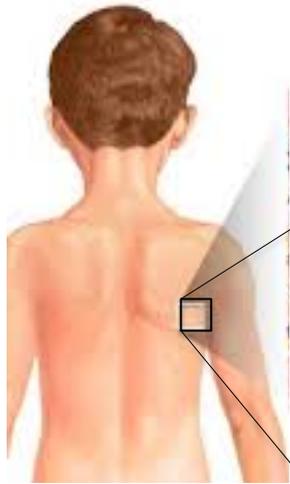
Microbiota

Cesárea X Parto Natural

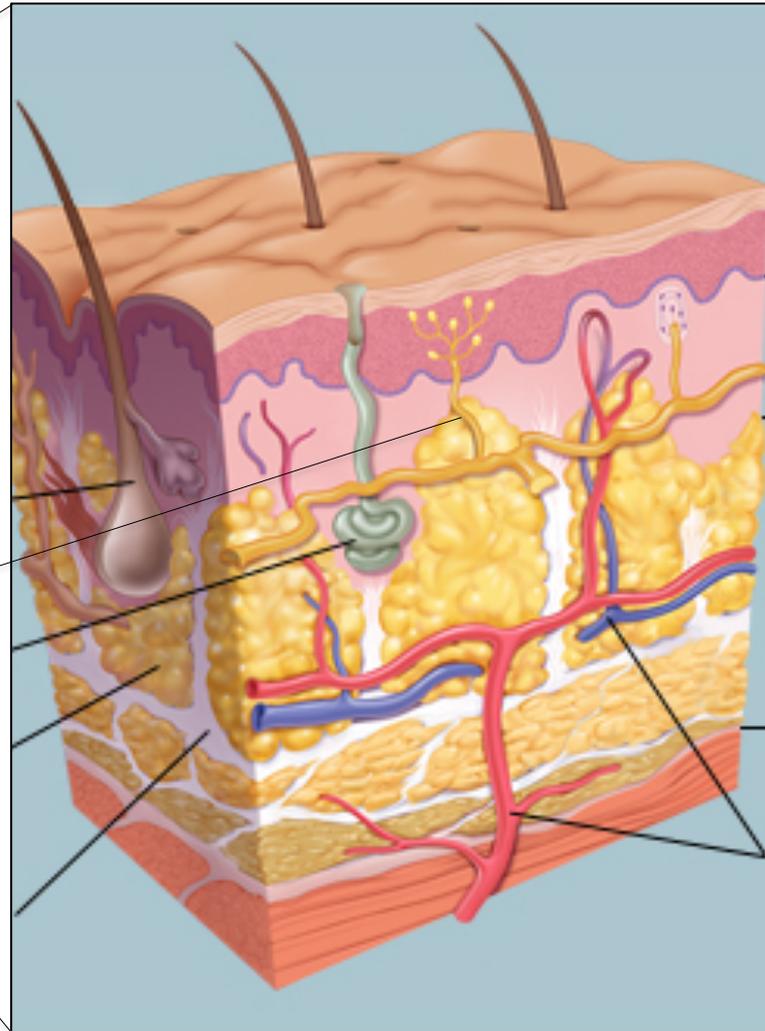
Cesárea Natural Cesárea Natural



Microbiota da Pele



Folículo piloso
Dutos sudoríparos
Glândula sebácea
gorduras
tecido



epiderme

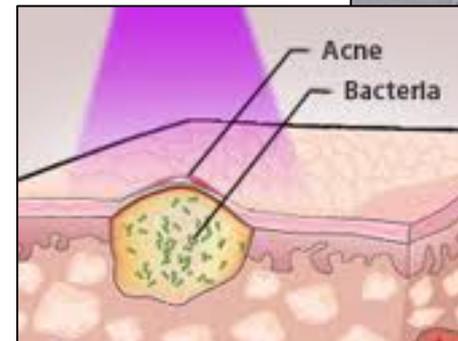
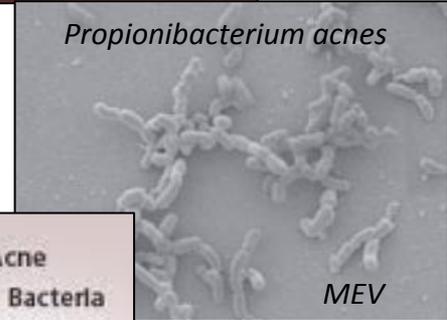
derme

hipoderme

veias

Microbiota da Pele

- Populações residentes e transitórias
 - Bactérias e fungos (leveduras)
 - Gram positivas: *Streptococcus* ssp., *Staphylococcus* ssp., *Corynebacterium* e *Propionibacterium acnes*
 - Staphylococci e *Propionibacterium* produzem ácidos graxos que inibem o crescimento de fungos e leveduras
 - Gram negativas são ocasionais: *E. coli*
 - Aprox. 180 espécies de bactérias
 - Regiões de maior densidade: axilas, unhas, entre os dedos dos pés

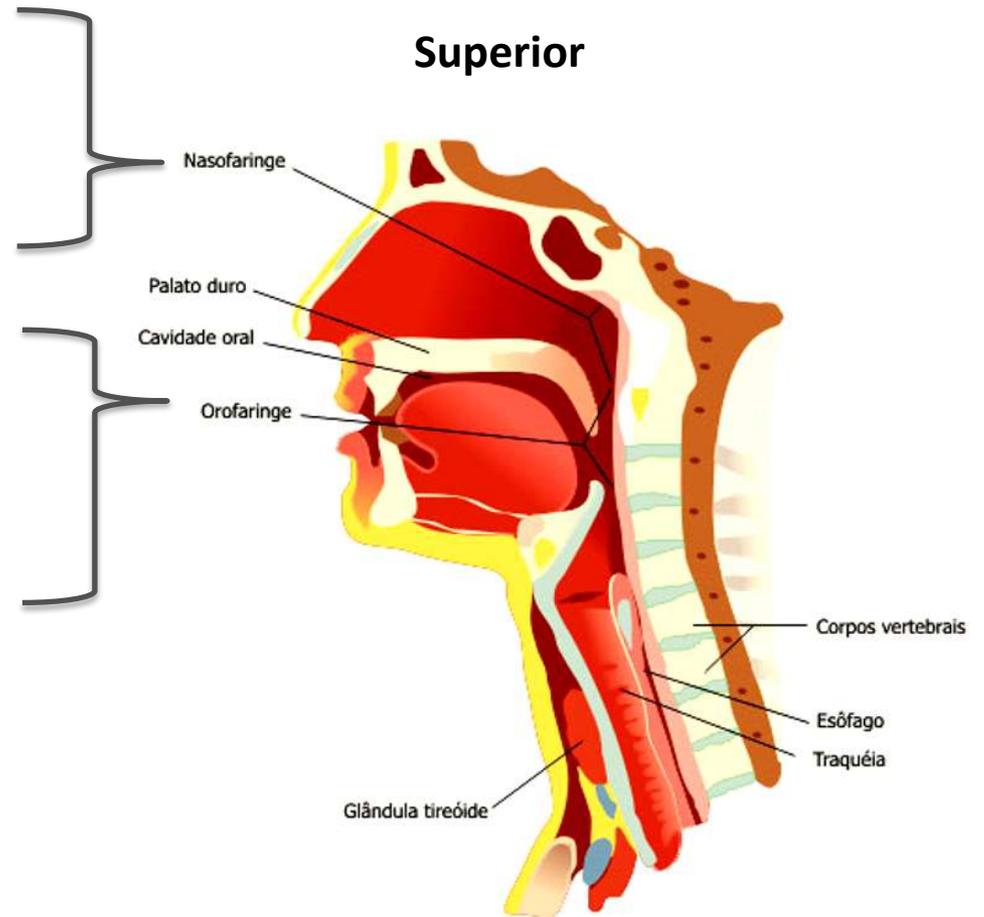


Colônias de bactéria causando acne

Microbiota do trato respiratório

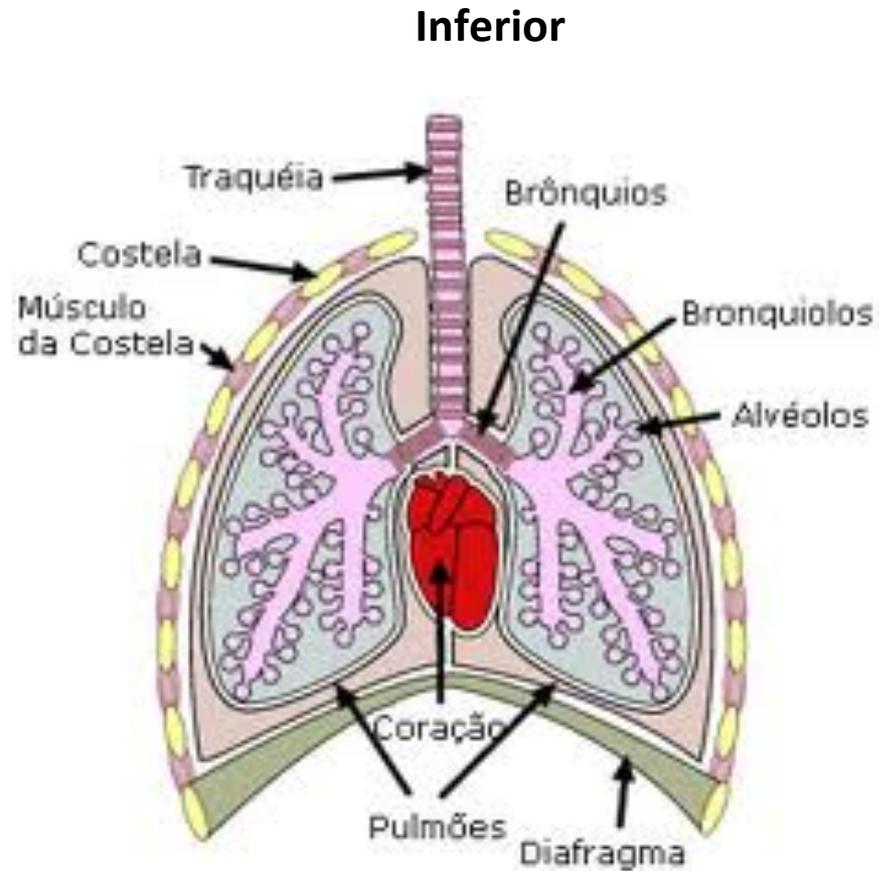
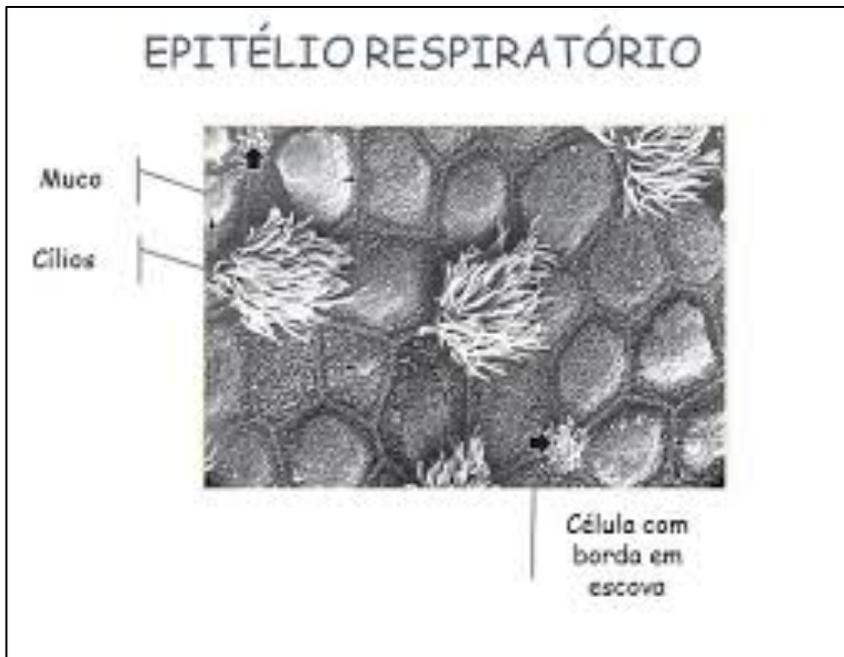
Staphylococcus epidermidis
Corynebacteria
Staphylococcus aureus

Streptococcus
Cocos gram-negativos
**S. pneumoniae, S. pyogenes,*
H. influenzae, N. meningitis



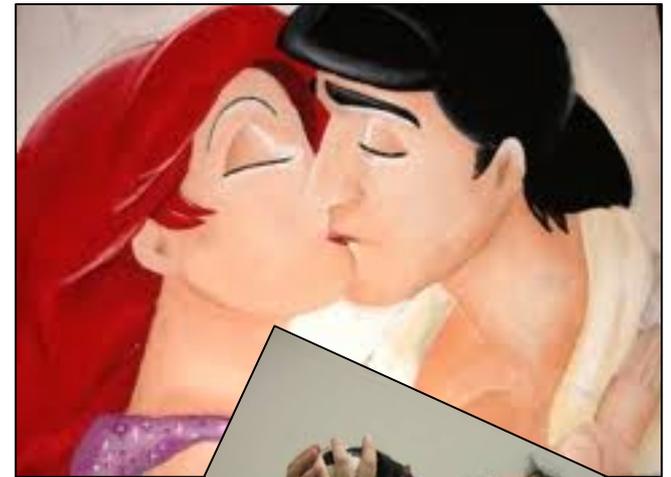
Microbiota do trato respiratório

- Traquéia, brônquios e pulmões
- Indivíduo saudável não apresenta micro-organismos
- Eficiência do **epitélio ciliado**



Cavidade Oral

- Saliva:
 - Alimentos
 - Providenciam altas concentrações de nutrientes
 - Substâncias antibacterianas:
 - Lisozima
 - Lactoperoxidase: mata as bactérias por uma reação que gera oxigênio singlete



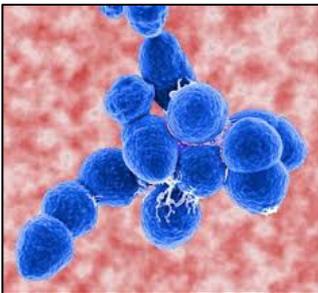
Colonização da Cavidade Oral



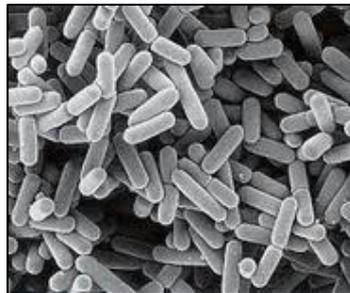
Primeiro ano de vida:

- Anaeróbias e aerotolerantes

Estreptococos



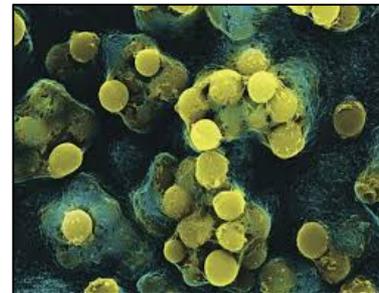
Lactobacilos



Nascimento dos dentes:

- Micro-organismos anaeróbios
- Cavidades gengivais e superfícies dentárias
- Estreptococos, Lactobacilos, *Corynebacterium*

S. mutans

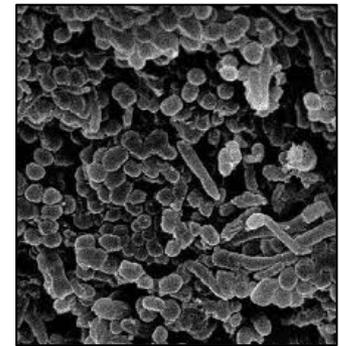


S. sanguis



Doenças produzidas por bactérias do trato oral

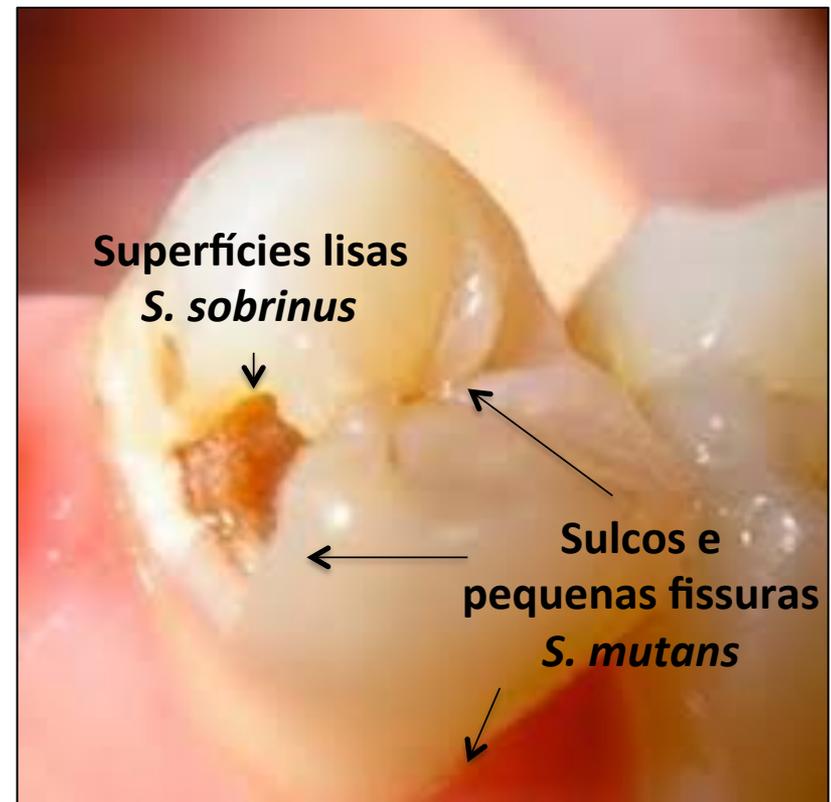
- Abscessos, cáries, placas dentais e gengivites
- Colonização:
 - Inicia-se pela adesão das células
 - *Streptococcus sanguis*, *S. sobrinus* e *S. mutans*
 - Continuidade permite o crescimento de micro-organismos aeróbios filamentosos *Fusobacterium*
 - Biofilme
 - Dificulta entrada de oxigênio



Fusobacterium 17

Cárie Dental e Infecções Gengivais

- Aumento da população microbiana
 - Produção de ácidos orgânicos que promovem descalcificação
 - Estrutura da dentina
 - Papel importante no desenvolvimento da cárie



Microbiota do Trato Gastrointestinal

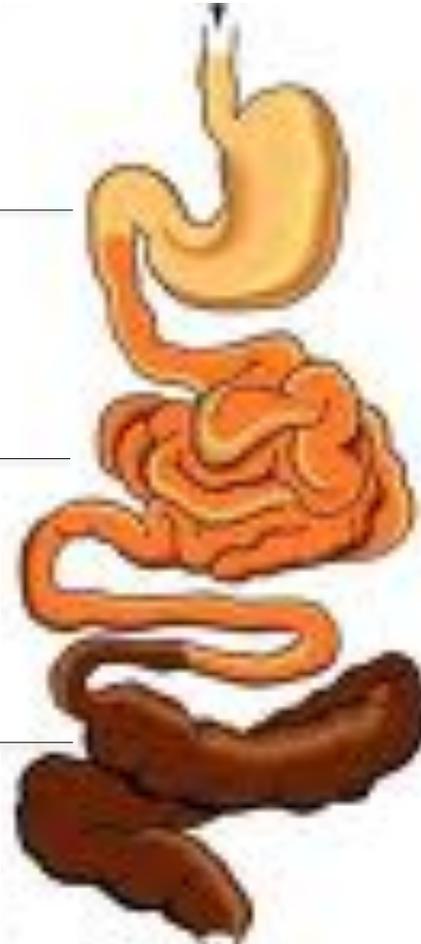
Principais bactérias

Prevotella
Streptococcus
Veillonella

Helicobacter
Gram positivas
Proteobactérias
Bacteróides
Actinobactérias
Fusobactérias

Enterococcus
Lactobacillus

Bacteroides
Bifidobacterium
Clostridium
Enterobacterias
Enterococos
Escherichia
Gram positivas
Lactobacillus
Peptococcus
Proteus
Staphylococcus
Streptococcus



Órgãos
esôfago

estômago

Intestino
delgado

Intestino
grosso

Processos fisiológicos

Secreção de ácidos (HCl)
Digestão de
macromoléculas
pH 2

Digestão contínua
Absorção de
monossacarídeos,
aminoácidos, ácidos graxos
e água
pH 4-5

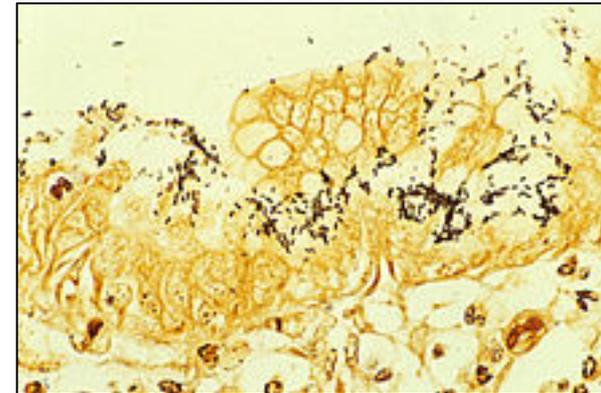
Absorção de ácidos biliares
Vitamina B12
pH 7

O estômago

- Extremamente ácido – funciona como barreira química
- *Helicobacter pylori*
 - Micro-organismo mais importante na etiologia de doenças do trato gastrointestinal;
 - Flagelo auxilia mudança de ambiente
 - Produção de adesinas, urease, proteases
 - Pode causar úlceras
 - Envolvido no câncer do trato digestivo



Morfologia de um *Helicobacter*

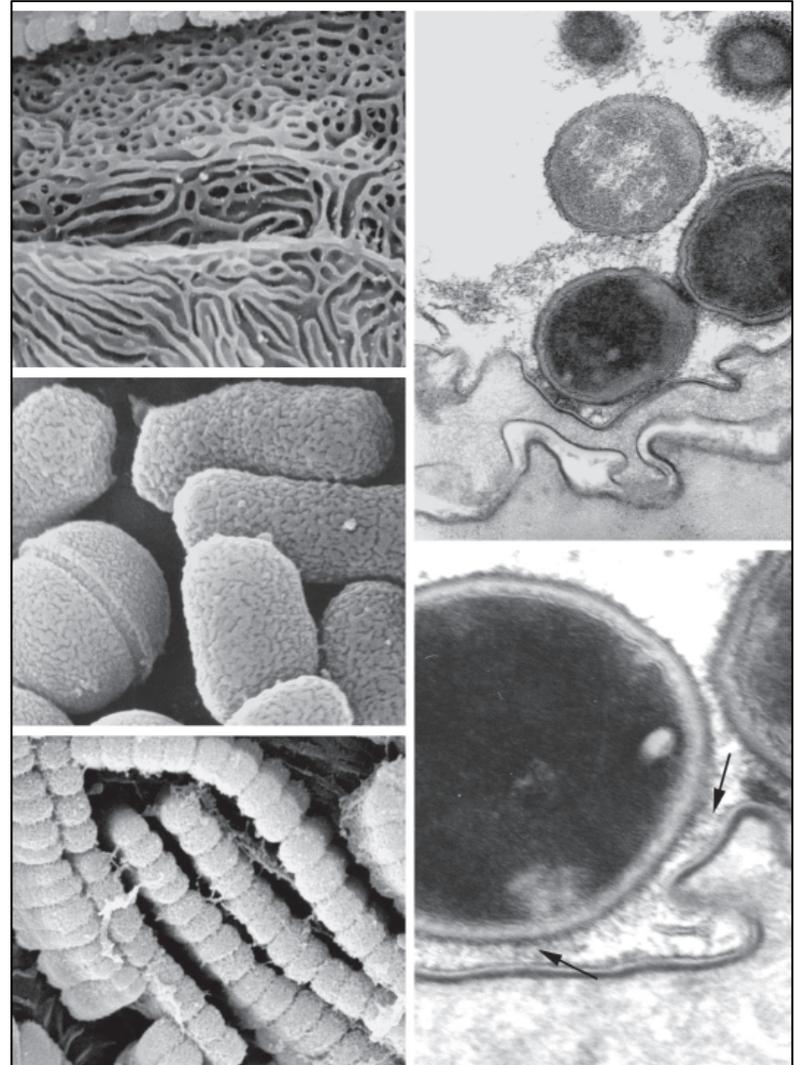


H. pylori colonizando a superfície de epitélio. (Coloração com prata)

Funções da Microbiota Intestinal

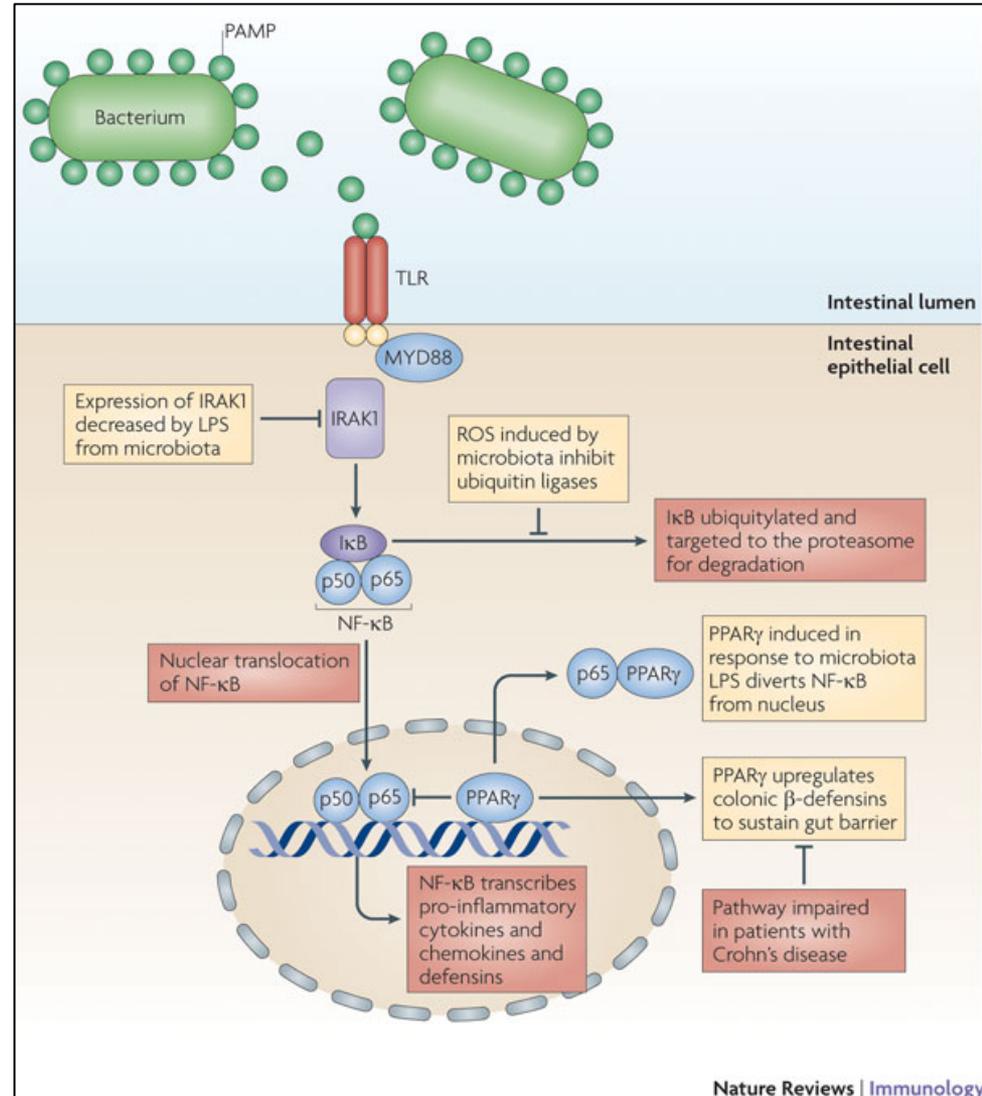
1. Biofilme protetor:

Competição com bactérias patogênicas por sítios de adesão e microambientes (antagonismo microbiano);



Funções da Microbiota Intestinal

2. Ativamente envolvida na **regulação imune e na homeostase** intestinal



Funções da Microbiota Intestinal

3. Exerce funções-chave no metabolismo do hospedeiro, auxiliando na **digestão e absorção** de alimentos

Contribuições bioquímicas e metabólicas do intestino.

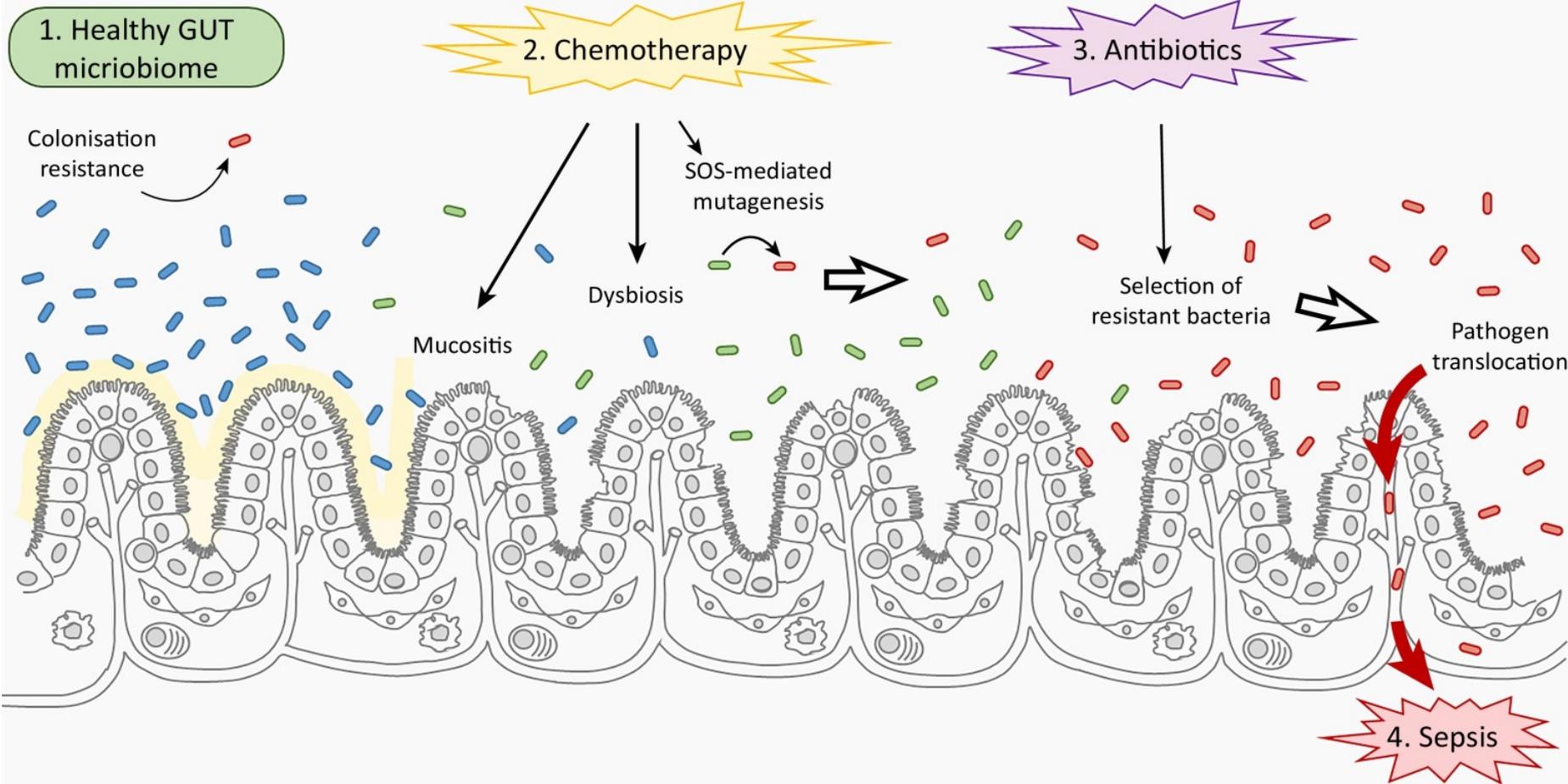
Processos	Produtos
Síntese de vitaminas	Tiamina, riboflavina, piridoxina, B ₁₂ , K
Produção de gás	CO ₂ , CH ₄ , H ₂
Produção de odor	H ₂ S, NH ₃ , aminas, indóis, ácido butírico
Produção de ácidos orgânicos	Ácidos cético, propiônico e butírico
Reações de glicosidases	β-glicoronidade, β-galatosidase, β-glicosidase
Metabolismo de esteróis	Esterificados, desidroxilados, oxidados e reduzidos

Mechanisms providing colonization resistance CR

- Secretion antimicrobial products
- Nutrient competition
- Support of gut barrier integrity
- Bacteriophage development
- Immune activators

CR disruption

- Antibiotics
- Proton pump inhibitors
- Antidiabetics
- Antipsychotics

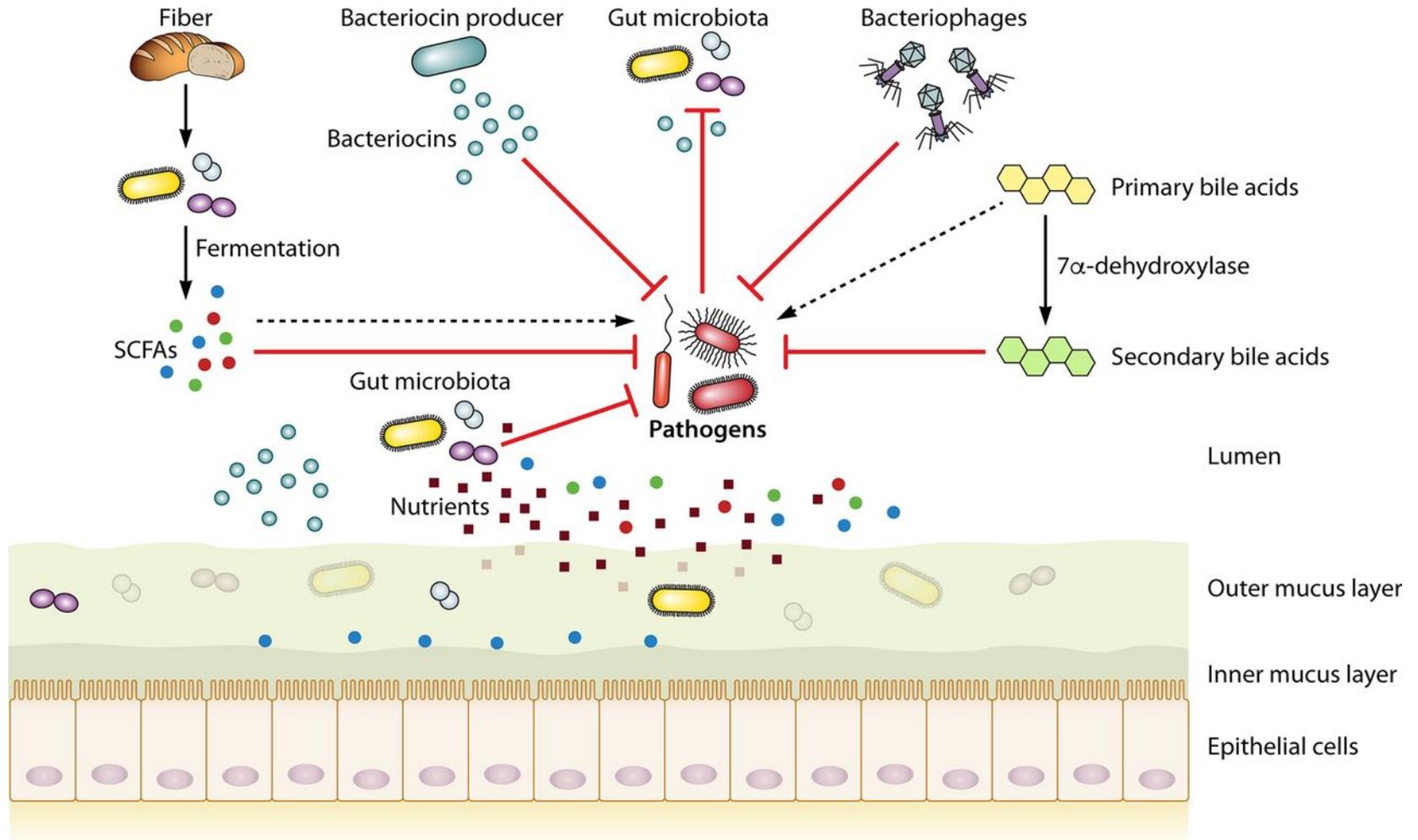


Trends in Microbiology

Mechanisms providing colonization resistance CR

- Short-chain fatty acids: fermentation of non digestible carbohydrates: acetate, propionate, butyrate
- Bile acids: 7 α -dehydroxylation;
lithocholic acid, deoxycholic acid
- Bacteriocins: short toxic peptides
 - G+ lactic bacteria {Lactococcus, Lactobacillus, Streptococcus}
 - G- Enterobacteriaceae {colicins, microcins}
 - lantibiotic Nisin Lactococcus lactis
- Nutrient competition
- Mucus layer
- Bacteriophages

Outline of gut microbiota-mediated colonization resistance mechanisms.

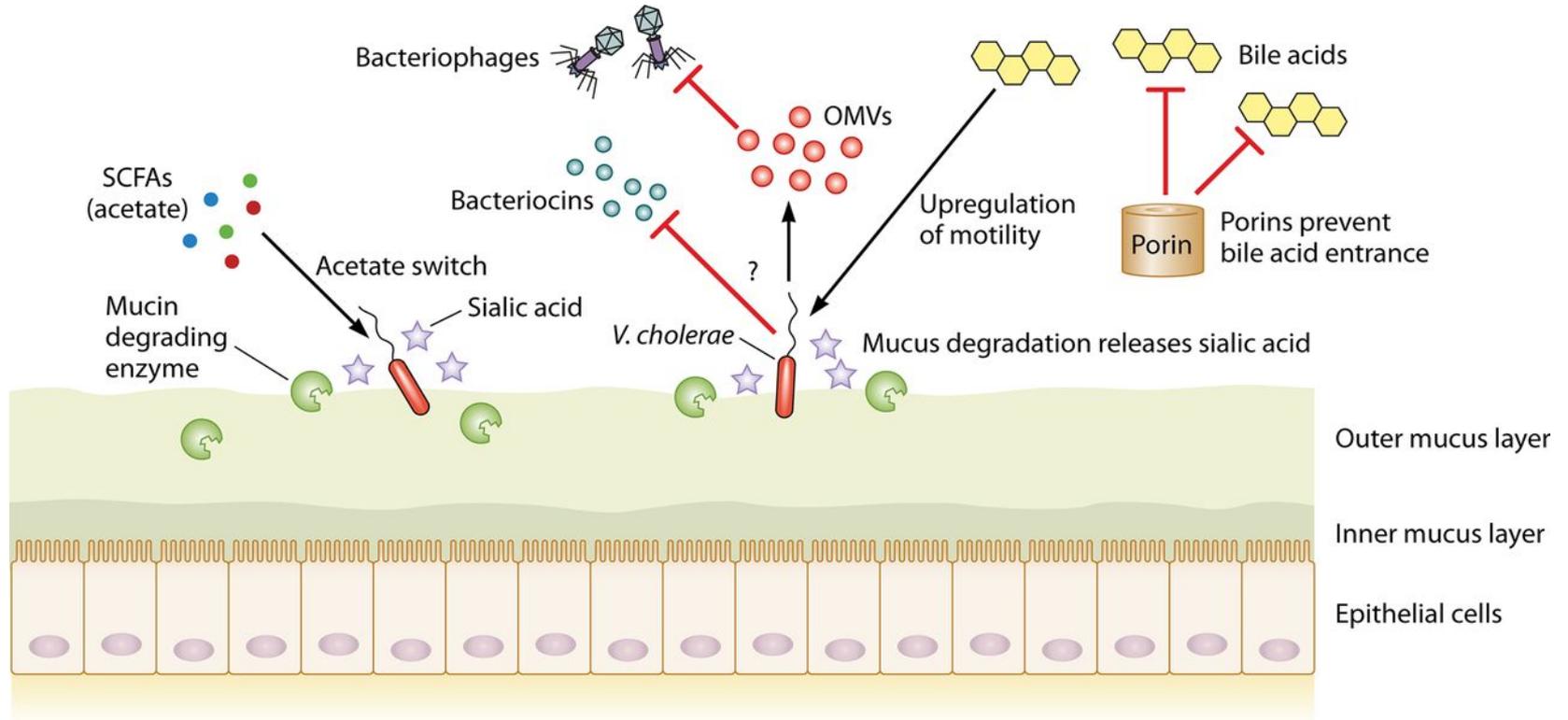


Q. R. Ducarmon et al. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2019; doi: 10.1128/MMBR.00007-19

Effects of various non antibiotic drugs on gut colonization resistance CR

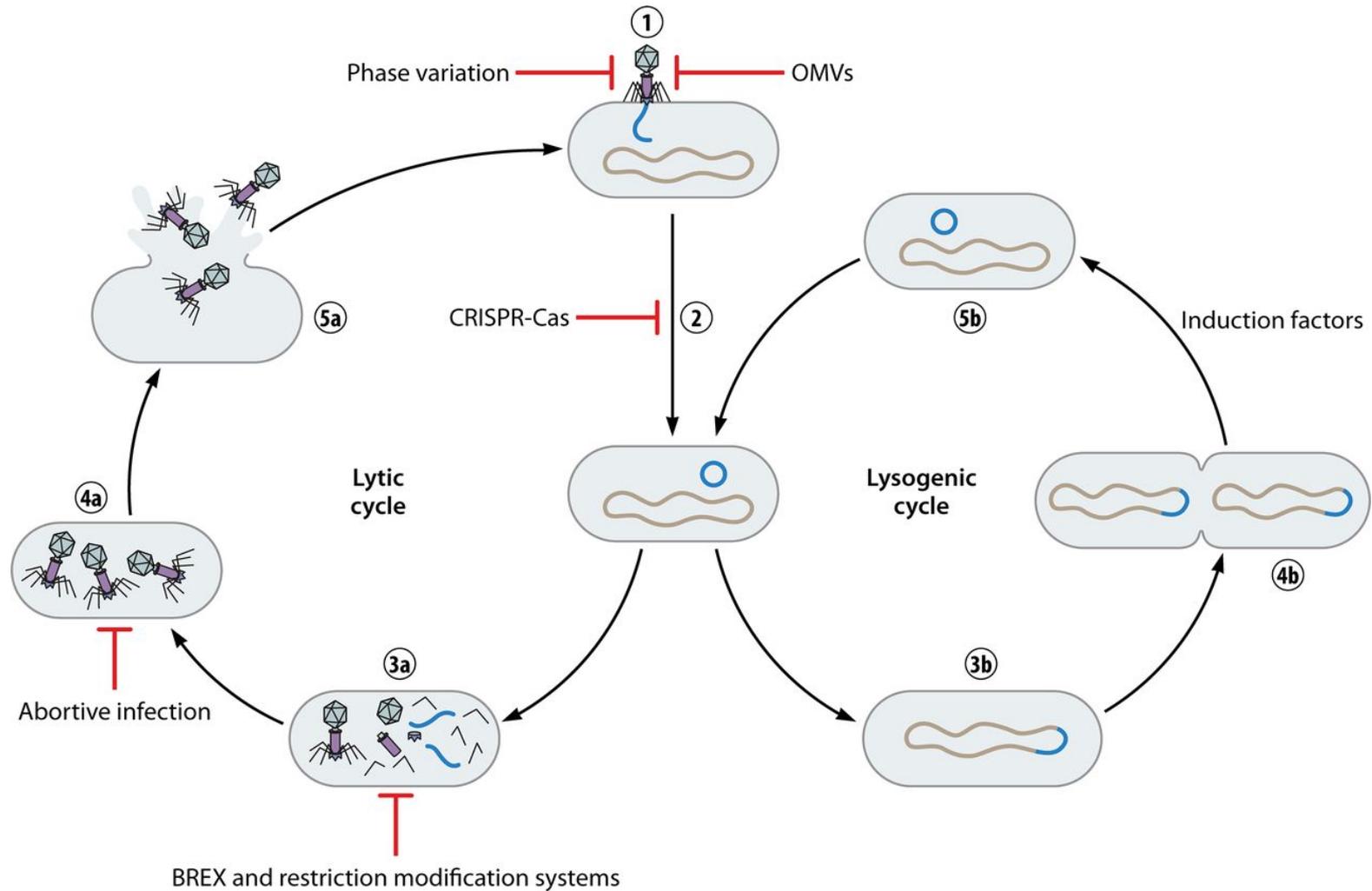
- Proton pump inhibitors (PPIs): inhibit gastric acid production, block H⁺/K⁺ ATPase. Pantoprazol, ameprazol
- Antidiabetics: metformin
- Antipsychotics: olanzapine, pimozide + antibiotics

***V. cholerae* uses a wide array of mechanisms to overcome CR. First, it employs its acetate switch to use acetate to upregulate its own virulence.**



Q. R. Ducarmon et al. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2019; doi: 10.1128/MMBR.00007-19

Lytic and lysogenic bacteriophage infection cycles with bacterial defense mechanisms.



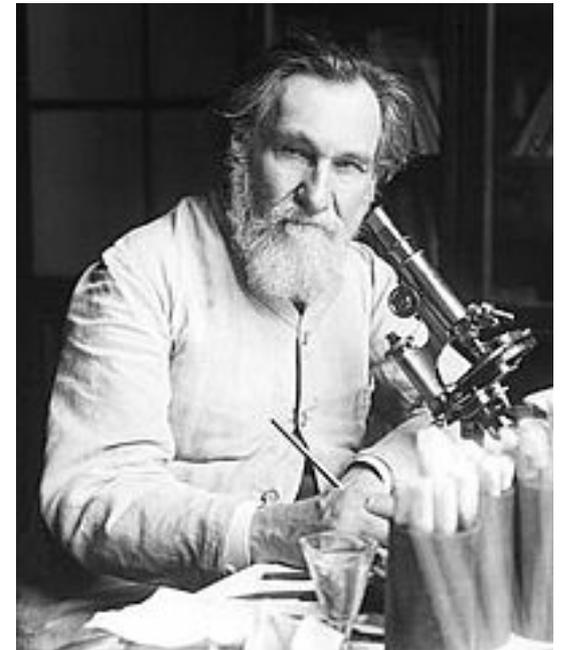
Q. R. Ducarmon et al. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2019; doi: 10.1128/MMBR.00007-19

Microbiota transitória do trato gastro-intestinal

- Microrganismos potencialmente patógenos (ou não) que podem habitar as membranas mucosas, por horas, dias ou semanas, provenientes do ambiente (ou não)
 - Patógenos potenciais ganham vantagem competitiva devido à população diminuída de competidores inofensivos (*Clostridium difficile*)
- **oportunistas**
- Deslocamento do sítio normal no corpo humano (Ex: *S. epidermidis* em catéteres);
- Imuno-comprometidos – microbiota pode multiplicar em excesso e causar infecções.

Probióticos

- Eli Metchnikoff (Nobel em 1907)
 - Sugeriu que a população de micro-organismos presentes no trato gastrointestinal poderia ser alterada por micro-organismos que apresentam efeitos benéficos.
- Micro-organismos que causam benefícios à saúde



Definições

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

**Alimentos
“simbióticos”**
Combinação de
probiótico e
prebiótico

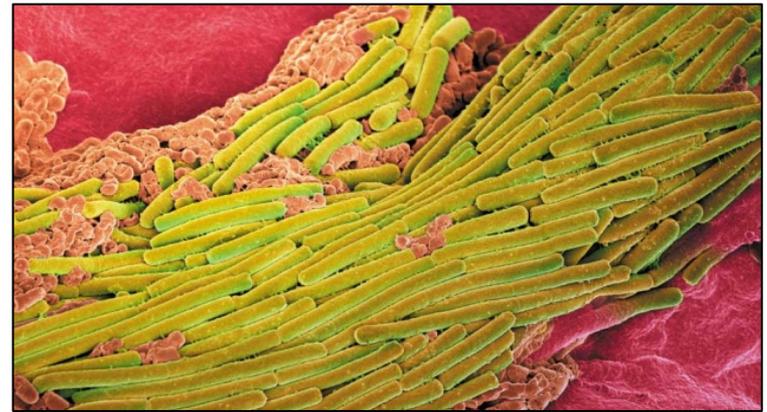
Alimentos “prébióticos” são aqueles direcionados para promoverem a seleção das espécies benéficas e limitarem o número de bactérias no cólon, beneficiando assim o hospedeiro (Gibson and Roberfroid 1995).

Efeitos Probióticos

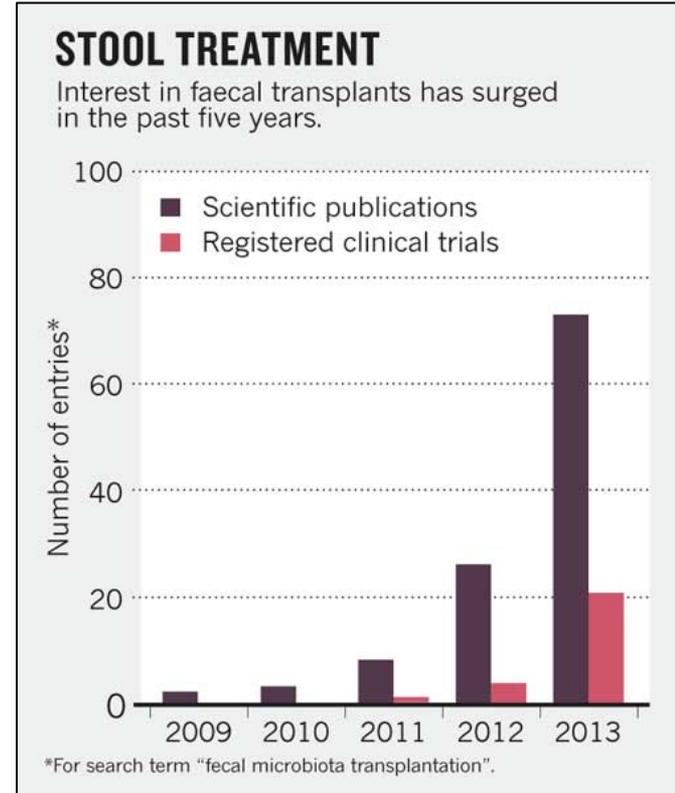
- **Modulação da microbiota intestinal**
 - Competição por sítios de adesão
 - Competição por nutrientes
 - Produção de compostos antimicrobianos
- **Alteração do metabolismo microbiano**
 - Aumento ou diminuição da atividade enzimática
- **Estímulo da imunidade do hospedeiro**
 - Aumento dos níveis de anticorpos
 - Aumento da atividade dos macrófagos
- **Estímulo na absorção de determinados nutrientes**
 - Cálcio, Ferro e outros minerais

Transplante Fecal

- Processo de transplante da microbiota normal de um indivíduo saudável em indivíduo comprometido
- 2000 – Cepas multirresistentes de *C. difficile*, 3 milhões de casos novos, 300 evoluem para morte por dia (EUA e Europa)
- A combinação da substituição de componentes em falta e na produção de produtos antimicrobianos pela “nova microbiota” tendem a ser os mecanismos de cura



Clostridium difficile em infecção intestinal



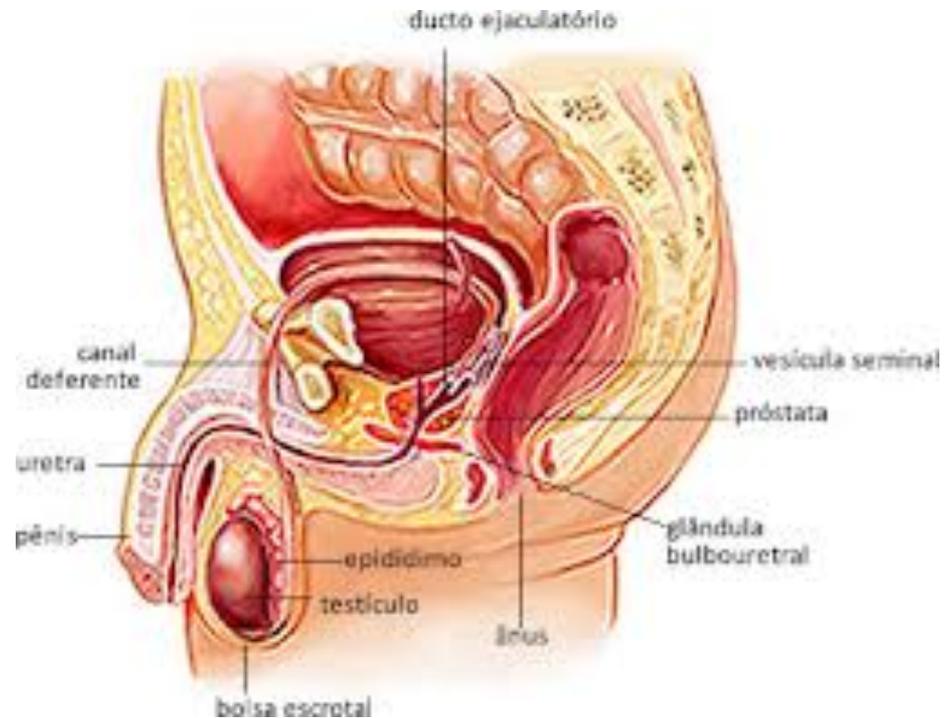
Indicações do Transplante Fecal

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

Trato urogenital

- **Bexiga**

- Estéril
- Células epiteliais que revestem a uretra apresentam
- Bacilos e cocos gram-negativos aeróbios facultativos
- *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis* podem tornar-se patogênicos
 - Alteração de pH



Trato urogenital

- **Vagina**

- Mulher *antes da puberdade*

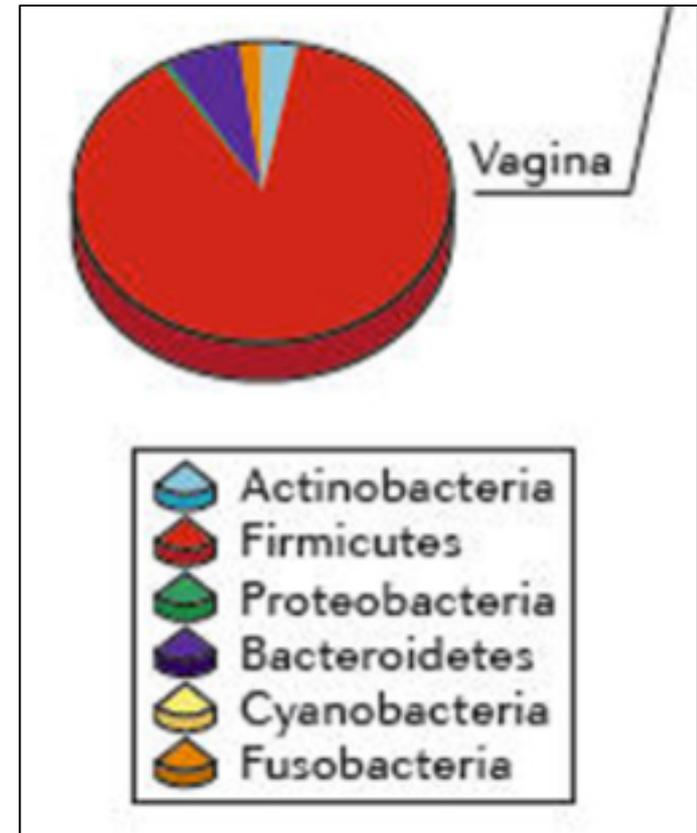
- Vagina alcalina
- Estafilococos, estreptococos, difteroides e *E. coli*

- Mulher **adulta**: ácida com alta quantidade de glicogênio

- *Lactobacillus acidophilus* (bacilos de Doderleins), leveduras, estreptococos e *E. coli*

- Mulher na **menopausa**

- Produção de glicogênio é diminuída
- Aumento do pH e microbiota semelhante à de antes da puberdade



Fatores que afetam a microbiota

- **pH**
 - Estômago e vagina
- **peristaltismo (intestino)**
 - Evita que linhagens microbianas colonizem o lúmen das regiões superiores e medianas do intestino delgado
- **Substâncias produzidas pela microbiota**
 - **competição** entre os microrganismos por nutrientes
 - Bacteriocinas, antibióticos, ácidos graxos voláteis

Fatores que afetam a microbiota

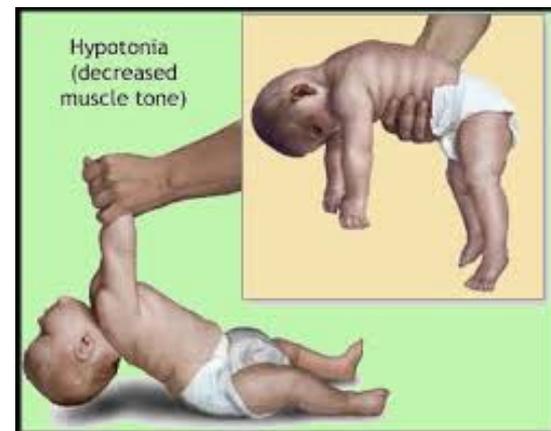
- **Idade**

- Doenças infecciosas mais comuns em indivíduos muito jovens ou idosos

- Botulismo infantil (crianças menores que 1 ano): infecção por *Clostridium botulinum*

- Idosos

- Doenças respiratórias: diminuição da resposta imune
- Aumento da próstata: diminuição do fluxo urinário, aumento de infecções



Fatores que afetam a microbiota

- **Estresse e dieta**

- Fadiga, exercícios, dieta pobre, desidratação, mudanças climáticas drásticas
- Hormônios produzidos durante estresse
 - Diminuem respostas imunológicas
 - Ex. Cortisol, agente anti-inflamatório
- Dietas pobres em proteínas e calorias
 - Ex. *Vibrio cholerae* em pacientes desnutridos
 - Sacarose: aumento das cáries

- **Higiene**

Fatores que afetam a microbiota

- **Hospedeiro comprometido**

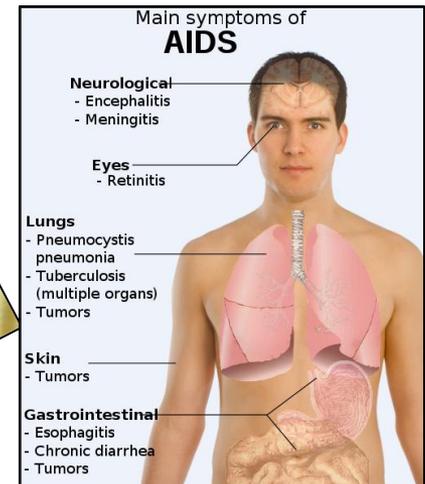
- Pacientes hospitalizados

- Infecções hospitalares ou nosocomiais

- Cateterismo, injeções, punções intra-espinhais, etc

- Fumantes

- Indivíduos imuno-suprimidos devido a presença de infecções virais

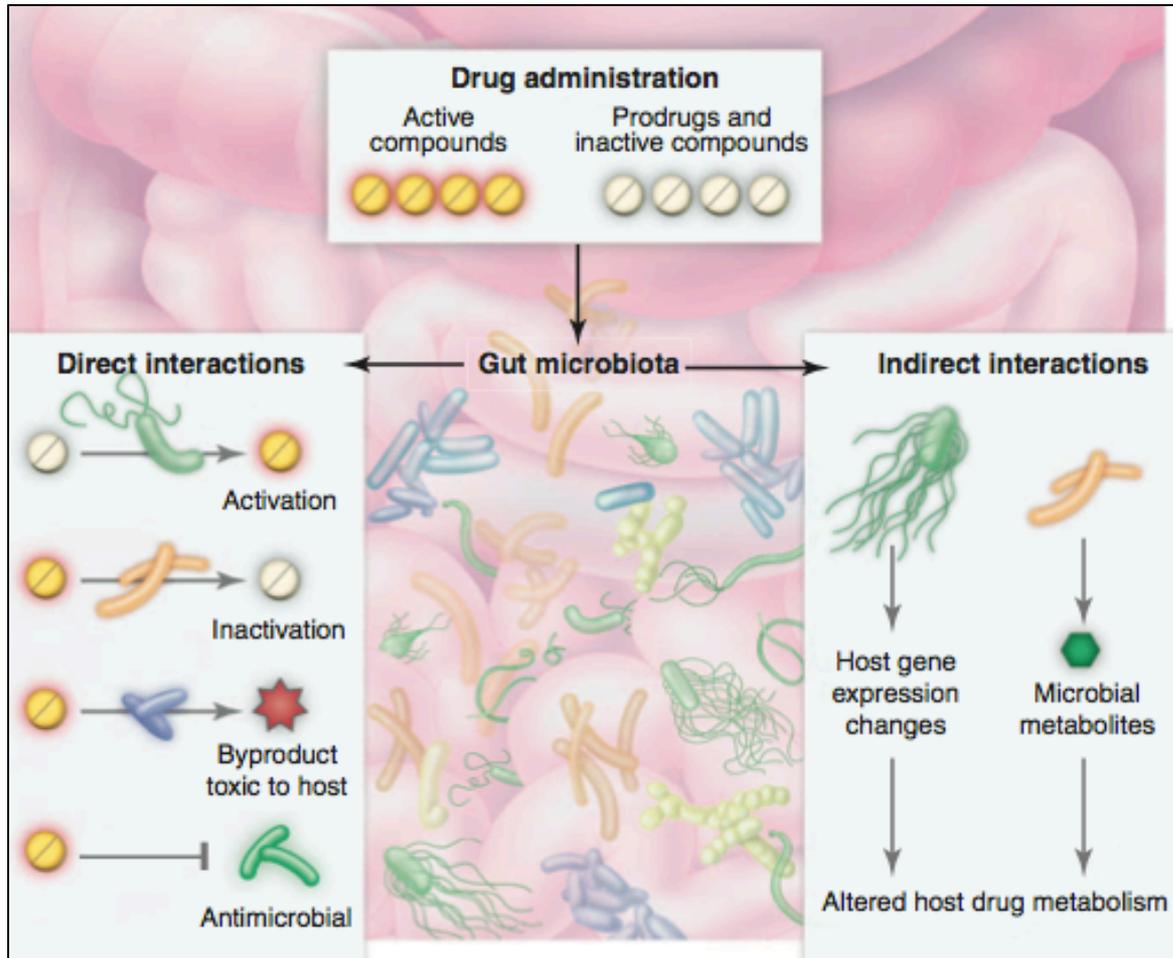


Fatores que afetam a microbiota

- Administração de **antibióticos**
 - Inibe o crescimento da microbiota normal como patógenos
 - Perda de bactérias sensíveis no trato intestinal
 - Micro-organismos oportunistas:
 - *Staphylococcus*, *Proteus mirabilis*, *Clostridium difficile* ou levedura *Candida albicans*
 - **Importância dos probióticos**



Efeitos do metabolismo de xenobióticos na microbiota gastrointestinal





Metrópole Bacteriana



Human Microbiome Project
 2006-2012

Para reforçar

- A **microbiota** do corpo humano é extremamente **importante** para a manutenção da **saúde** do Homem – proteção, metabolismo, sinergismo
- **Fatores** externos e endógenos podem **alterar** a **microbiota** drasticamente levando ao desenvolvimento de populações de **patógenos** oportunistas
- Diferentes **tratos** apresentam **diferentes populações** microbianas
- A importância dos **probióticos** na alimentação e tratamento de doenças

Alguns artigos interessantes

- The human microbiome: at the interface of health and disease. (*Nature Reviews Genetics* 13, 260-270 (2012) | doi:10.1038/nrg3182);
- Experimental and analytical tools for studying the human microbiome. *Nature Reviews Genetics* 13, 47-58 (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);