



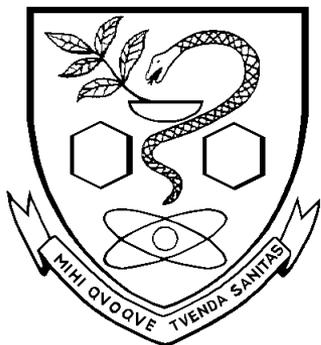
FBA417 - Alimentos e Nutrição II

Prebióticos, probióticos e o microbioma ao longo da vida.

Christian Hoffmann

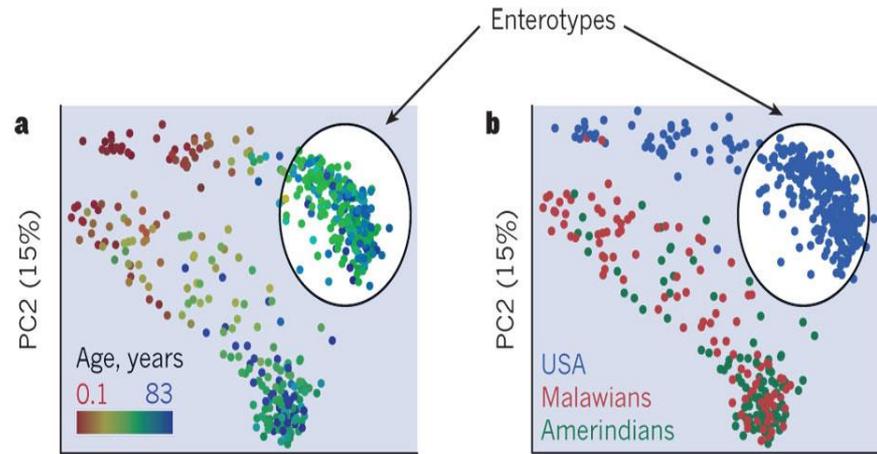
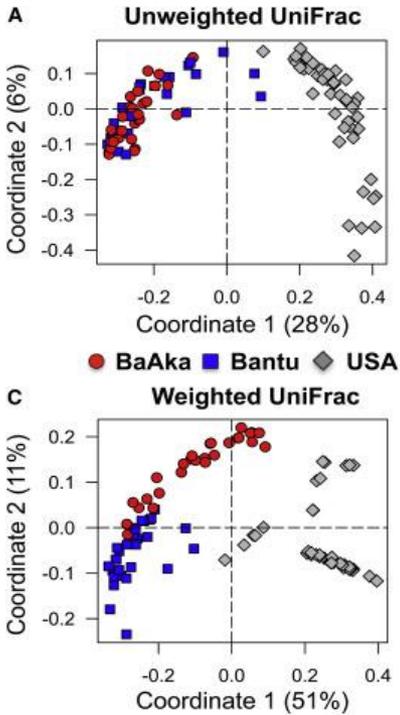
USP/FCF

Mai 2016.



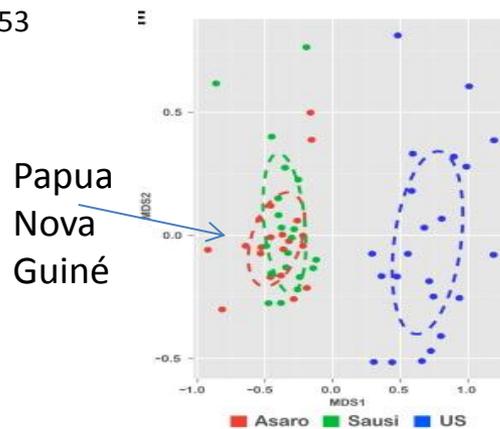
Atividade: revisão

Atividade: revisão

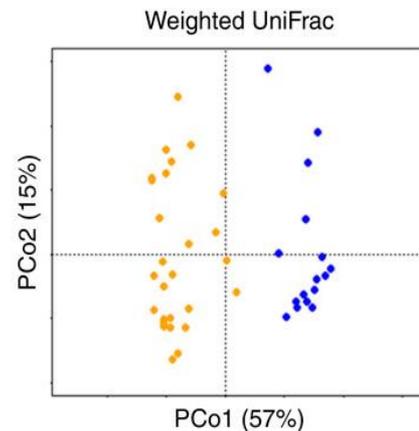


Lozupone et al. Nature 2012. 489:220–230

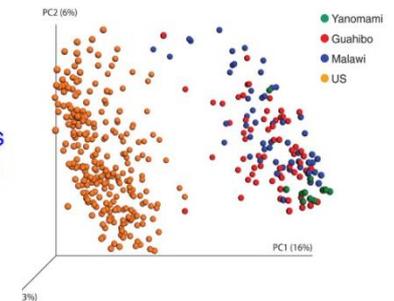
Gomez et al. 2016. Cell Reports 14(9):2142-2153



Martinez et al. 2015 Cell Reports 11(4):527–538



Schnor et al. 2014. Nature Communications 5:3654



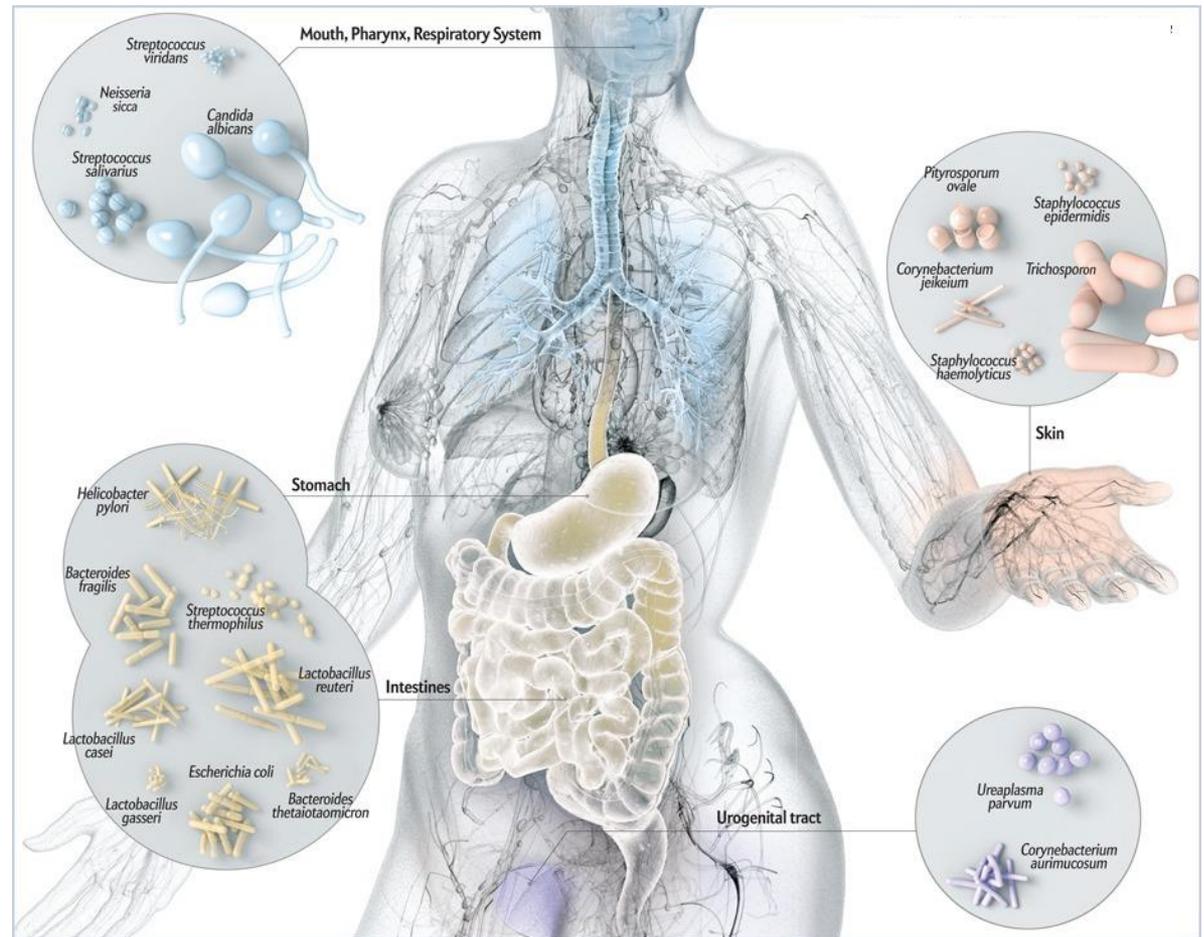
Clemente et al. 2015. Science Advances 1(3):e1500183

- 1: Critique os estudos relacionando o microbioma e aterosclerose, enfatizando diferenças e similaridades com o Brasil e outros locais do mundo.
- 2: Proponha uma forma de testar e validar a proposta de arqueobiotico em populações distintas.
- 3: Como seria possível usar a proposta de arqueobiotico para investigar a relação do microbioma com a aterosclerose? Proponha/delineie um estudo para testar e validar a relação da aterosclerose com o microbioma usando a proposta de arqueobiotico (incluir resultados esperados, caso positivos ou caso negativos).
- 4:
- 5: uma nova droga Z está sendo testada em ensaios clínicos; algumas populações responderam bem a droga, mas outras tiveram uma resposta muito variável, considerada inadequada. Proponha um estudo que determine se o metabolismo da droga está relacionado ao microbioma ou outros fatores (genéticos, ambientais, socio culturais etc).

- 4A: Assuma que uma droga X é metabolizada pelo microbioma intestinal de algumas pessoas e outras não, porém esta é a única droga disponível no momento.
 - Sabe-se qual é o produto da inativação da droga, mas não se sabe qual(is) a(s) bactéria(s) reponsavel(is).
 - Proponha um método diagnóstico para determinar se a utilização desta droga é recomendada para um individuo.
- 4B: Assuma que uma droga Y é metabolizada pelo microbioma intestinal de algumas pessoas e outras não, porém esta é a única droga disponível no momento.
 - Sabe-se qual o gene responsável pela inativação da droga, mas não existem maneiras práticas e baratas de se detectar o fármaco Y na sua forma modificada/inativada.
 - Proponha um método diagnóstico rápido para determinar se a utilização desta droga é recomendada para um individuo.

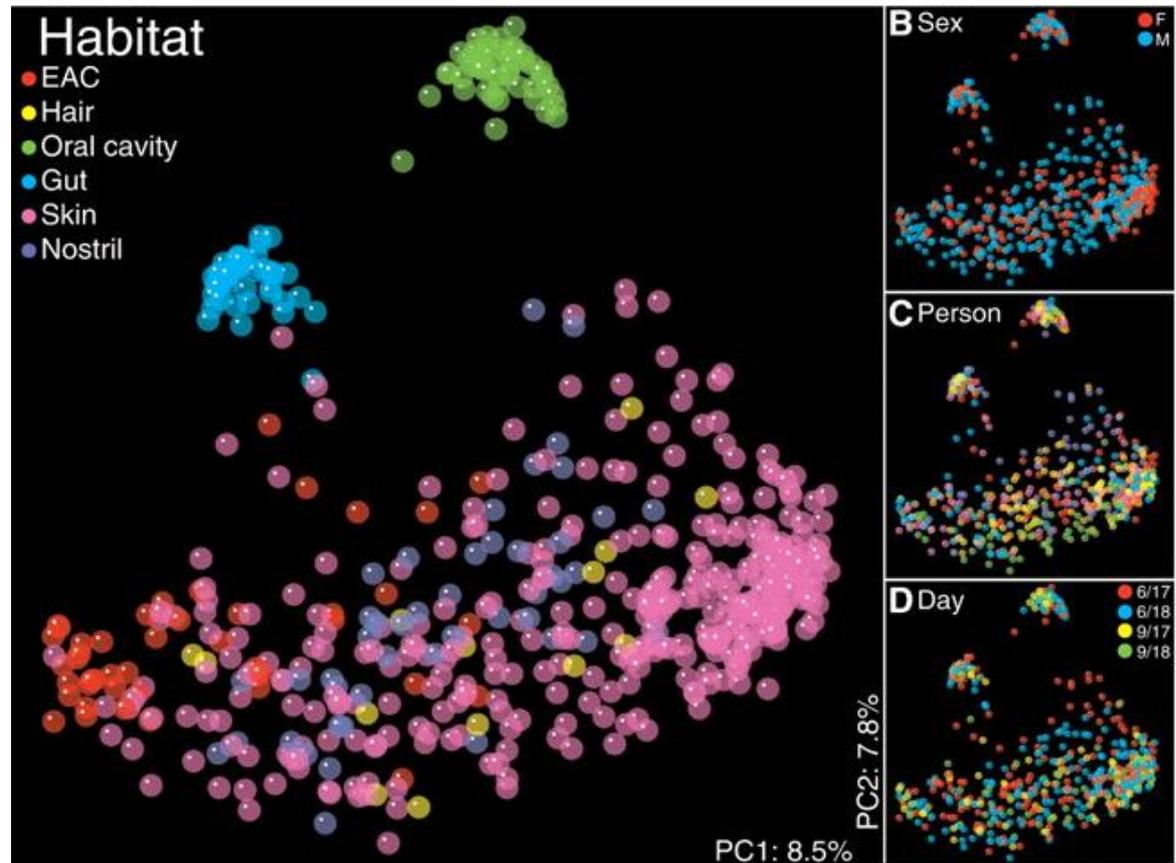
O Microbioma Humano

- Composto de: Bactérias, Arquêas, Eucariotos e Vírus
- Densidade: 10^{11} a 10^{12} células/ml (cólon)
- Número alto de espécies presente
- Um Microbioma para cada parte do corpo (naris, boca, intestino, pele etc.)

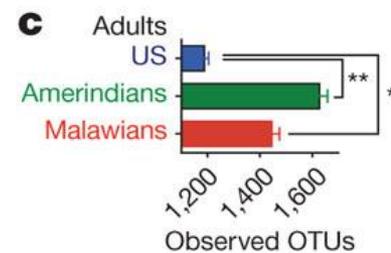
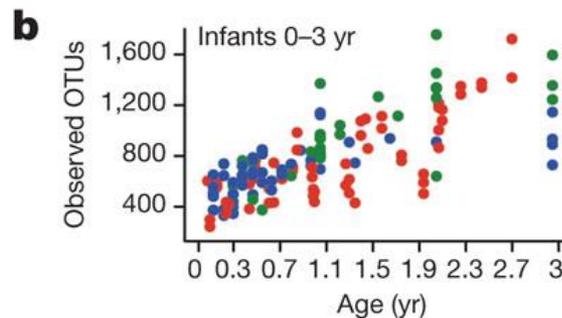
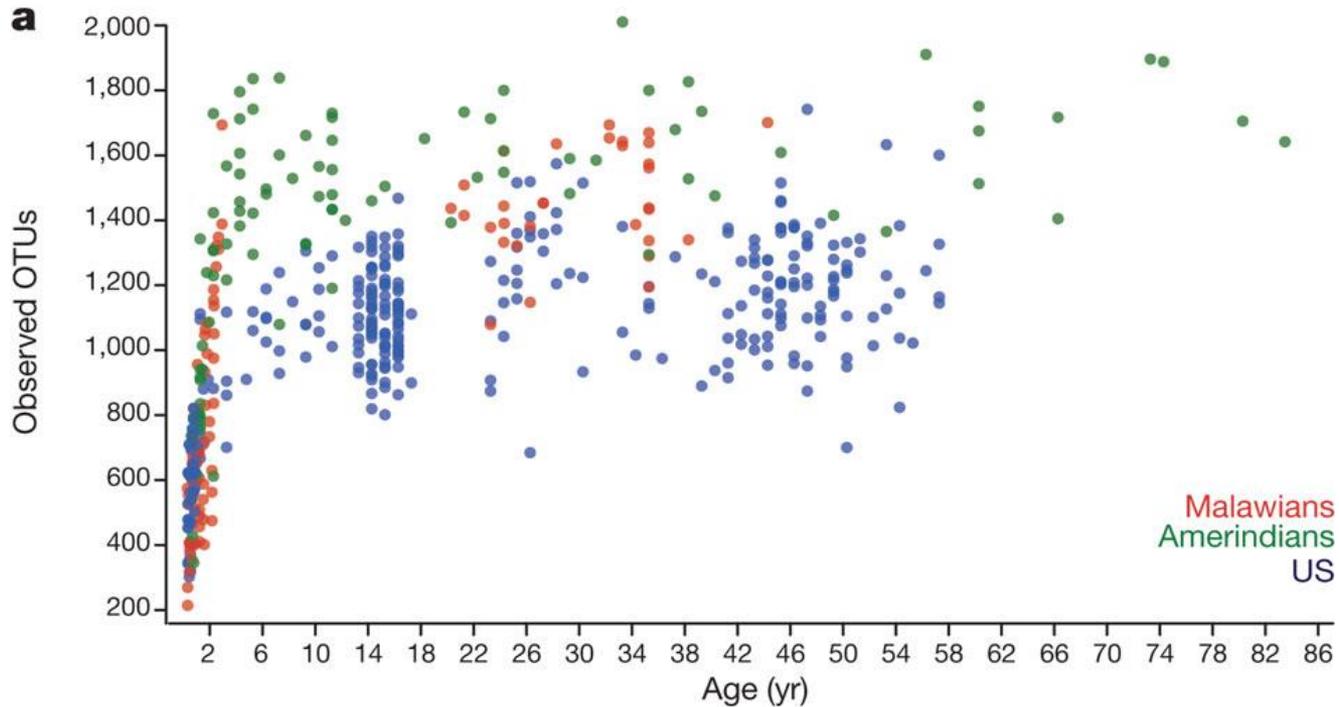


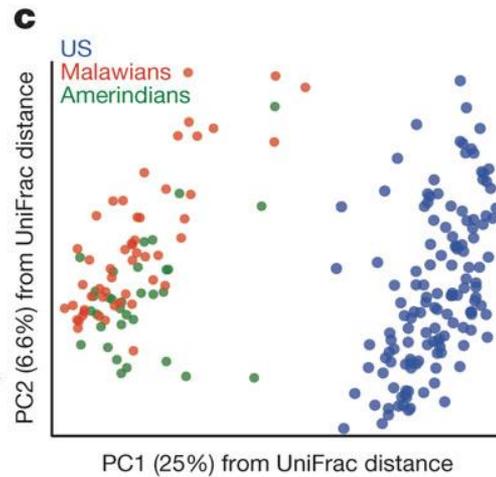
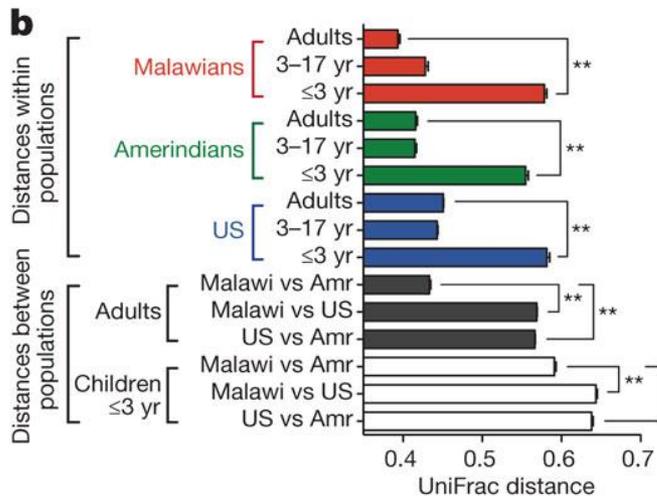
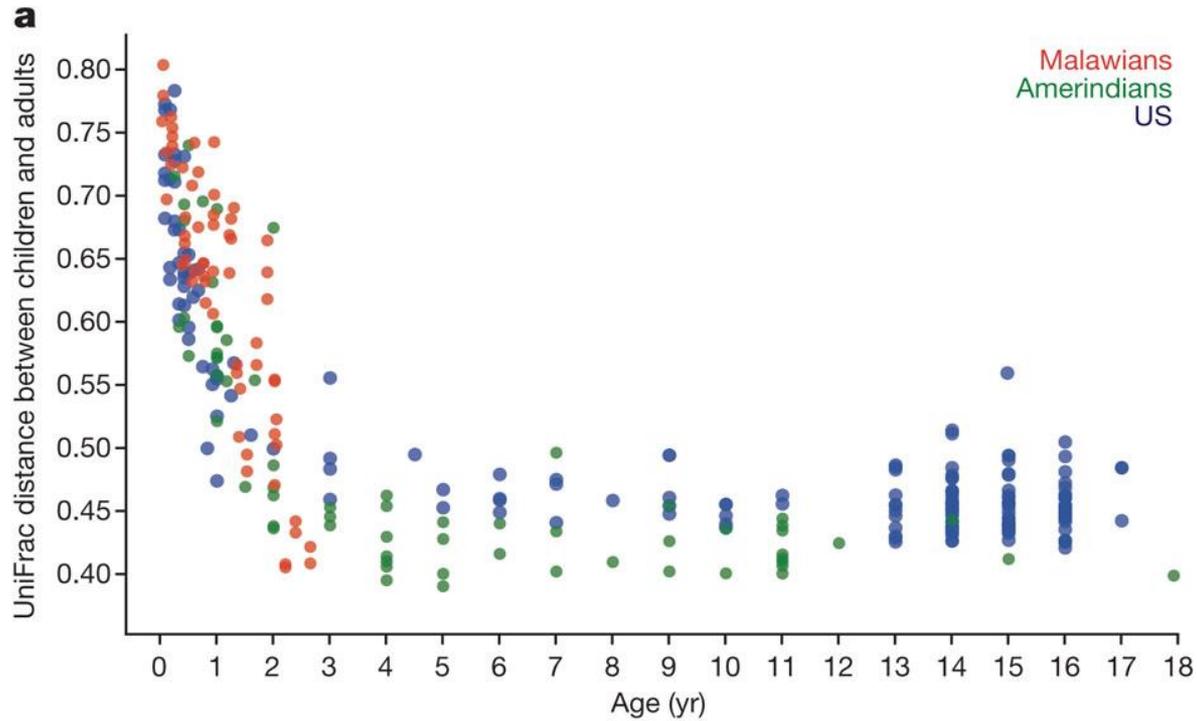
O Microbioma Humano

- Composto de: Bactérias, Arquêas, Eucariotos e Vírus
- Densidade: 10^{11} a 10^{12} células/ml (cólon)
- Número alto de espécies presente
- Um Microbioma para cada parte do corpo (naris, boca, intestino, pele etc.)

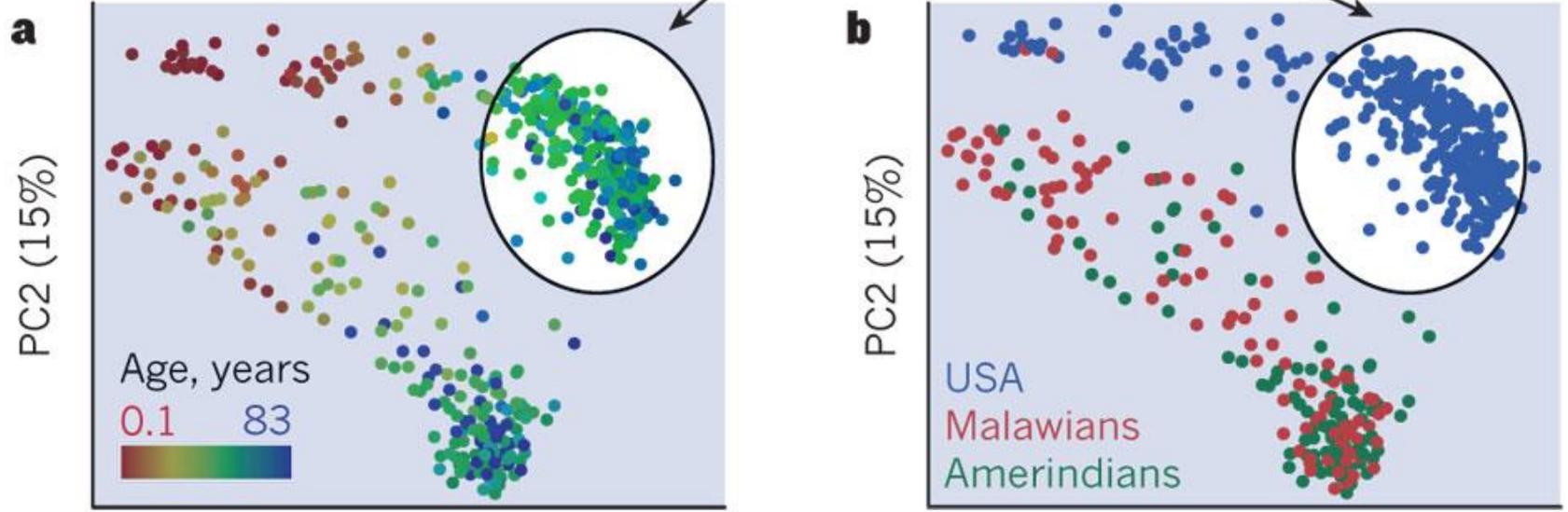


Mudanças no microbioma ao longo da vida





Enterotypes



O Microbioma em idosos

Idosos (idade 78 ± 8)

Em casa/ comunidade

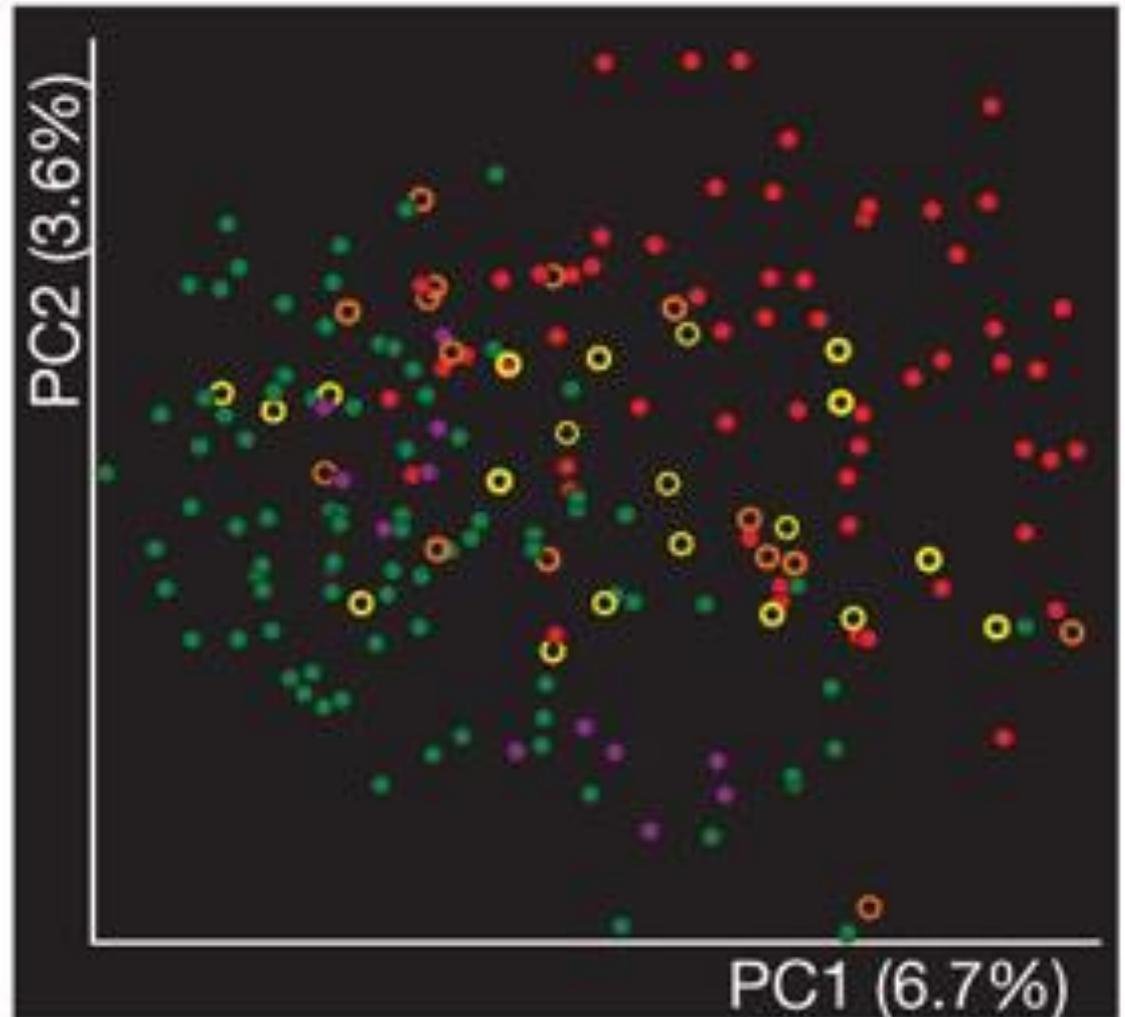
Visita ao hospital

reabilitação

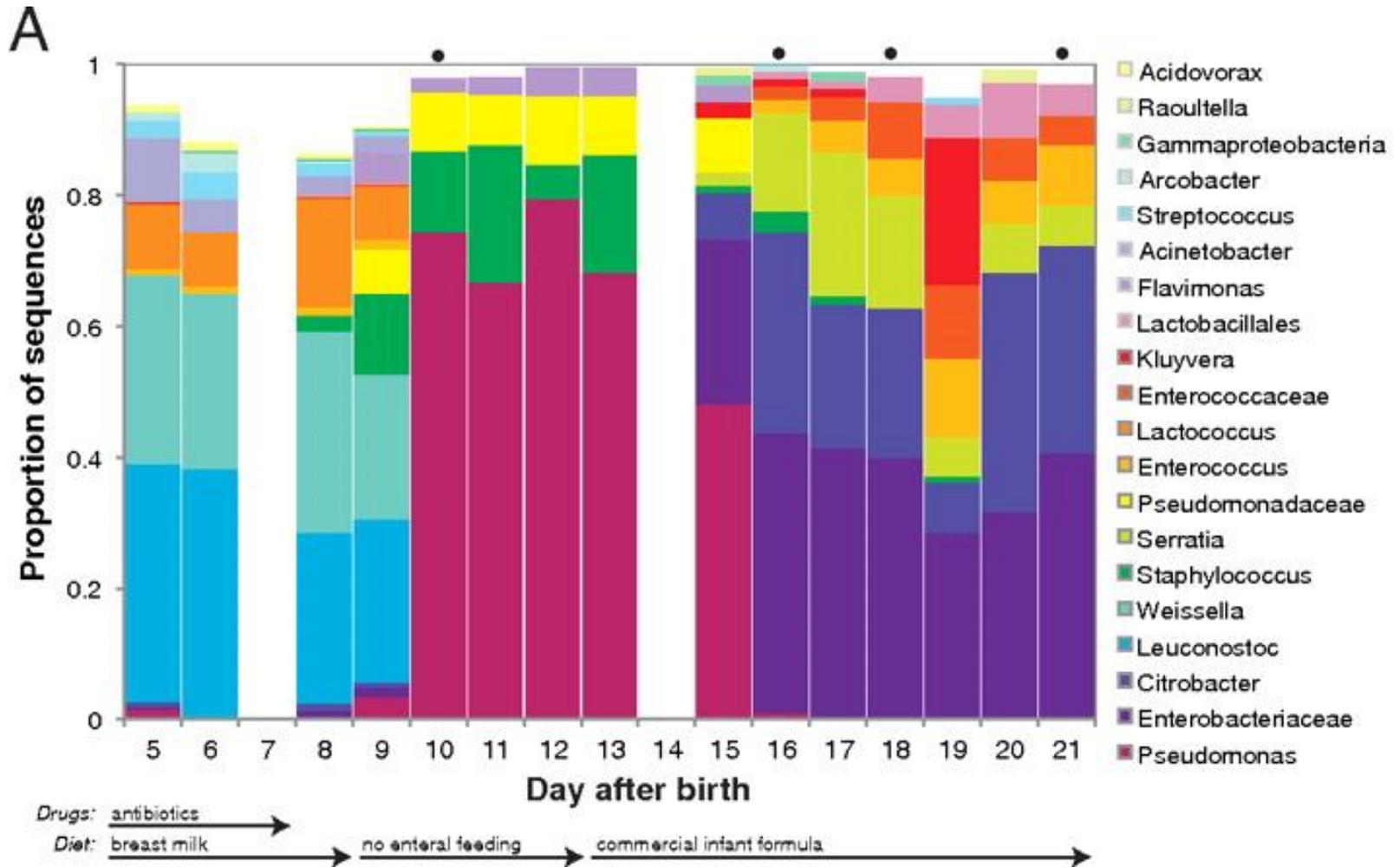
casa de repouso

Adultos (26 a 46 anos)

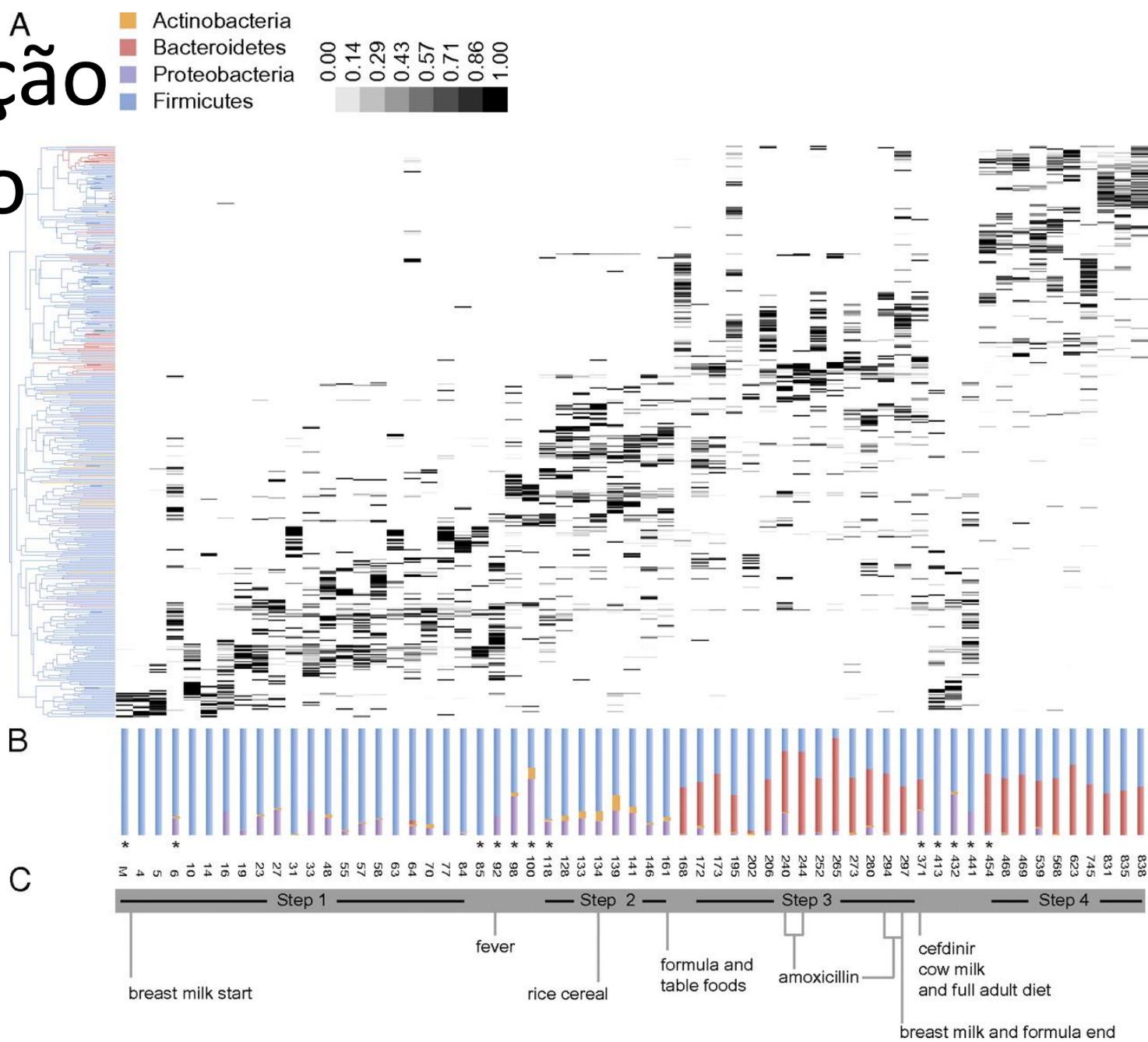
Saúde debilitada em
pacientes na casa de
repouso



Colonização pós-parto

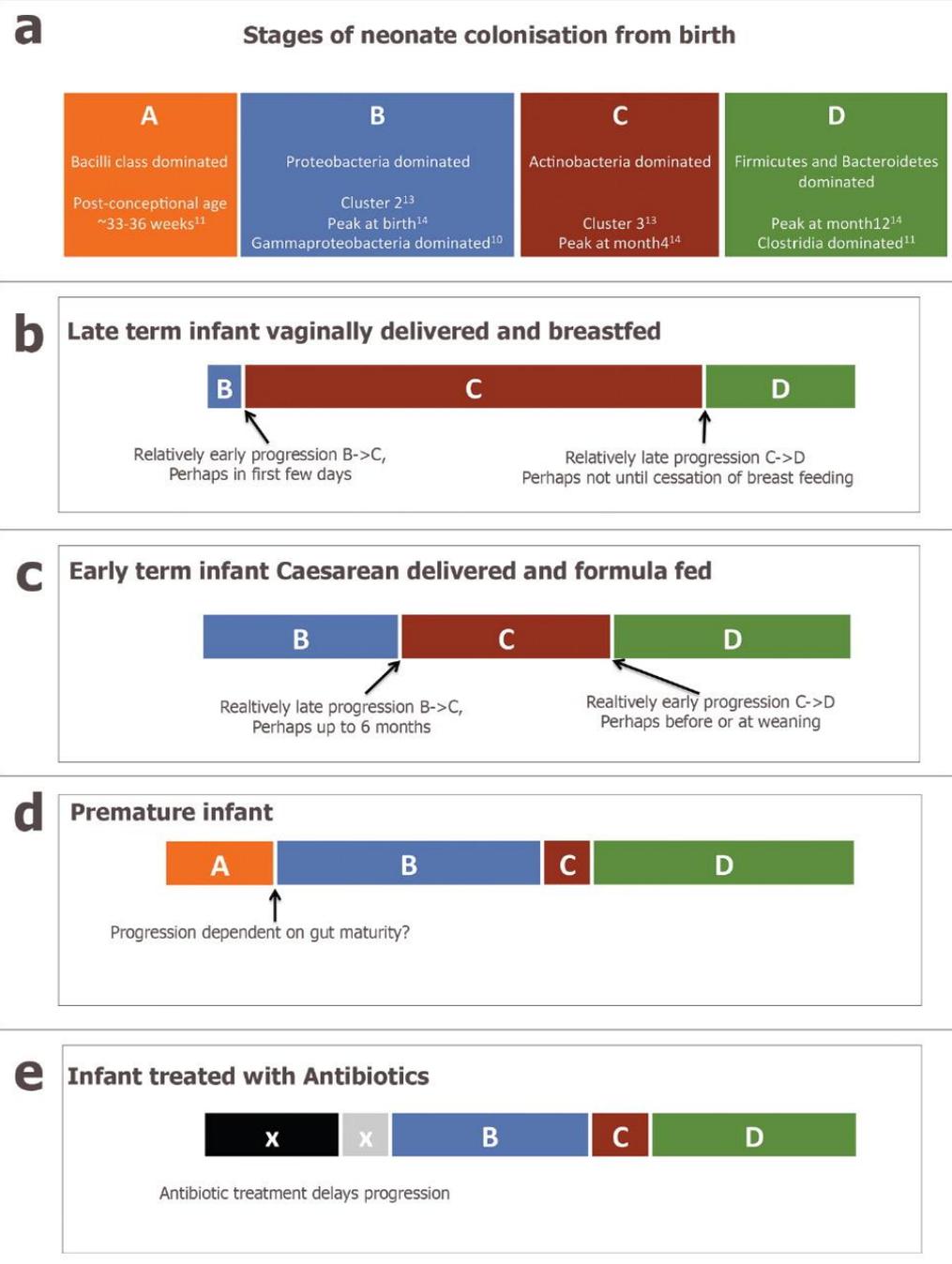


Colonização pós-parto



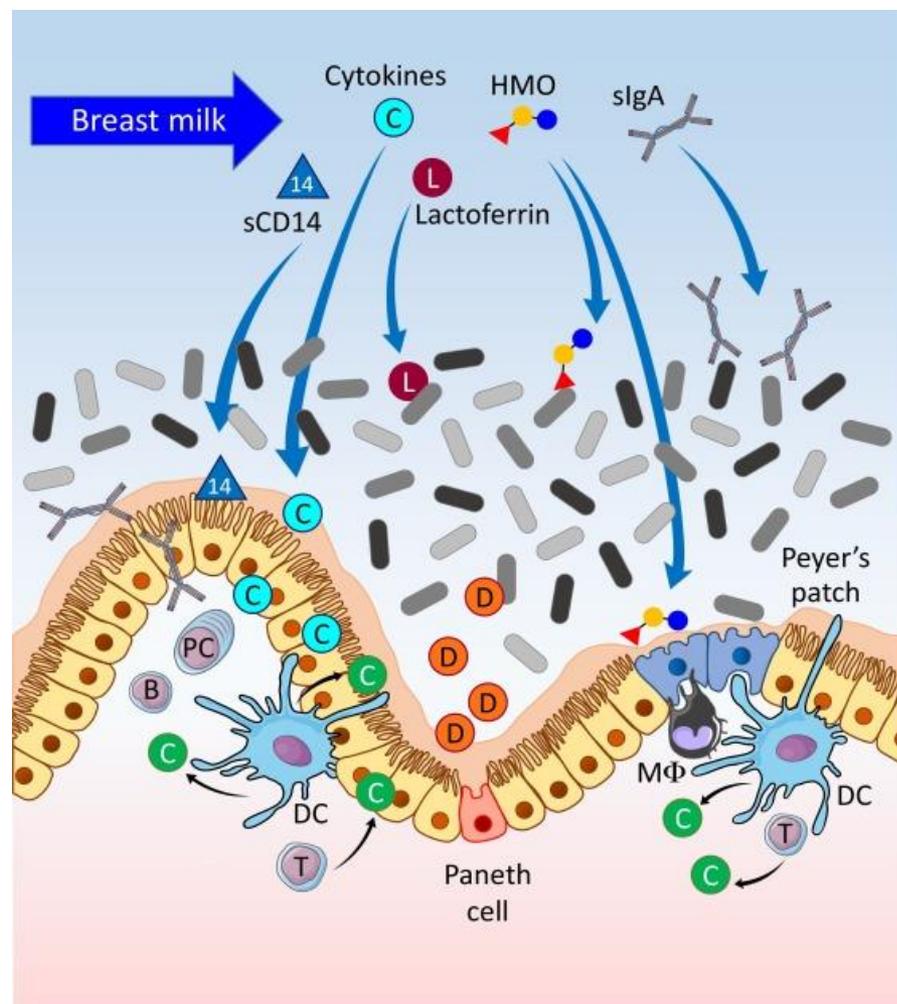
A termo

Colonização pós-parto



Colonização pós-parto

- Educando o sistema imune
- Alimentando o microbioma:
 - Coloostro: ~22 g/l de oligosaccharides
 - Leite maduro: ~10 g/l
 - ~200 oligosacarídeos distintos
- “Prebióticos”

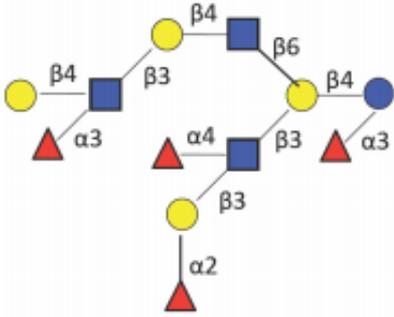
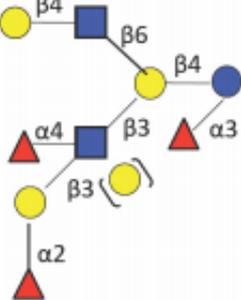
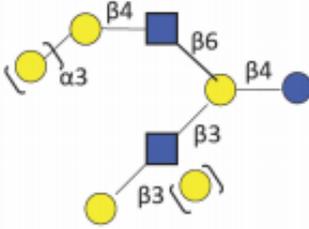
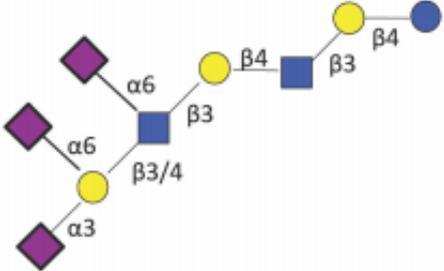
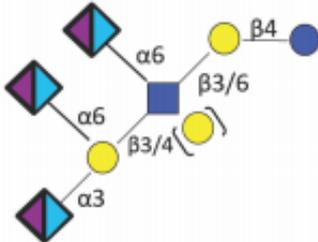
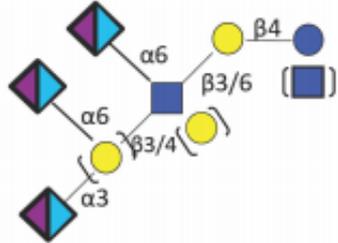


Trends in Biochemical Sciences

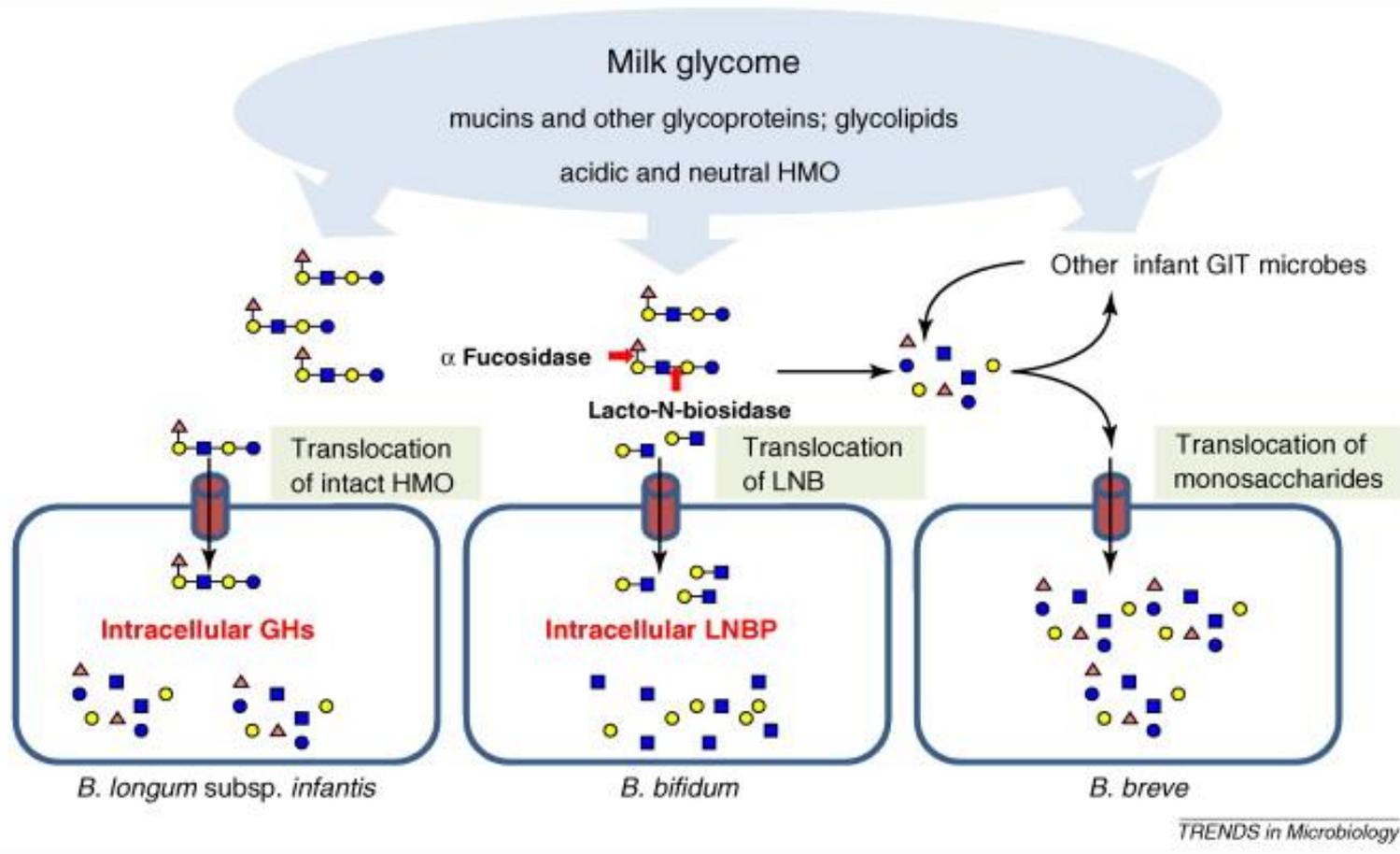
Hennet e Borsig. Trends in Biochemical Sciences

Published Online: April 16, 2016

Oligosacarídeos do Leite Materno

Human	Primates	Other mammals
 <p data-bbox="376 796 569 835">~70% Fuc</p>	 <p data-bbox="869 792 1120 835">20~65 % Fuc</p>	 <p data-bbox="1381 792 1545 835">< 5% Fuc</p>
 <p data-bbox="376 1192 608 1235">< 20% NeuAc</p>	 <p data-bbox="840 1192 1168 1292">10 ~ 45 % NeuAc < 15 % NeuGc</p>	 <p data-bbox="1323 1192 1603 1292">~ 70 % NeuAc 30 % NeuGc</p>

Oligosacarídeos do Leite Materno



Outros Prebióticos

- Inulina
- Amido resistente (farinha de banana verde)
- FOS (em formula infantil)

Probióticos

Probióticos

- Em adultos:
- Estirpes comumente utilizadas:
 - Somente *B. animalis* subsp. *lactis* and *L. lactis* subsp. *cremoris* são persistentes.
 - Até 4 semanas após uma única dose
- Efeitos comumente transitórios:
 - passam quando o tratamento é descontinuado
 - Exemplo: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and PTA 5289

Fermented milk product (FMP) species



Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* CNCM I-2494

Lactobacillus delbrueckii subsp. *bulgaricus* CNCM I-1632

Lactobacillus delbrueckii subsp. *bulgaricus* CNCM I-1519

Lactococcus lactis subsp. *cremoris* CNCM I-1631

Streptococcus thermophilus CNCM I-1630

Probióticos

- Em adultos:
- Estirpes comumente utilizadas:
 - Somente *B. animalis* subsp. *lactis* and *L. lactis* subsp. *cremoris* são persistentes.
 - Até 4 semanas após uma única dose
- Efeitos comumente transitórios:
 - passam quando o tratamento é descontinuado
 - Exemplo: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and PTA 5289

Fermented milk product (FMP) species

Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* CNCM I-2494

Lactobacillus delbrueckii subsp. *bulgaricus* CNCM I-1632

Lactobacillus delbrueckii subsp. *bulgaricus* CNCM I-1519

Lactococcus lactis subsp. *cremoris* CNCM I-1631

Streptococcus thermophilus CNCM I-1630

- Em recém nascidos prematuros:
 - Redução do risco de enterocolite (35%), e de morte em geral (42%) (meta-analise: 11 estudos, n=2176)

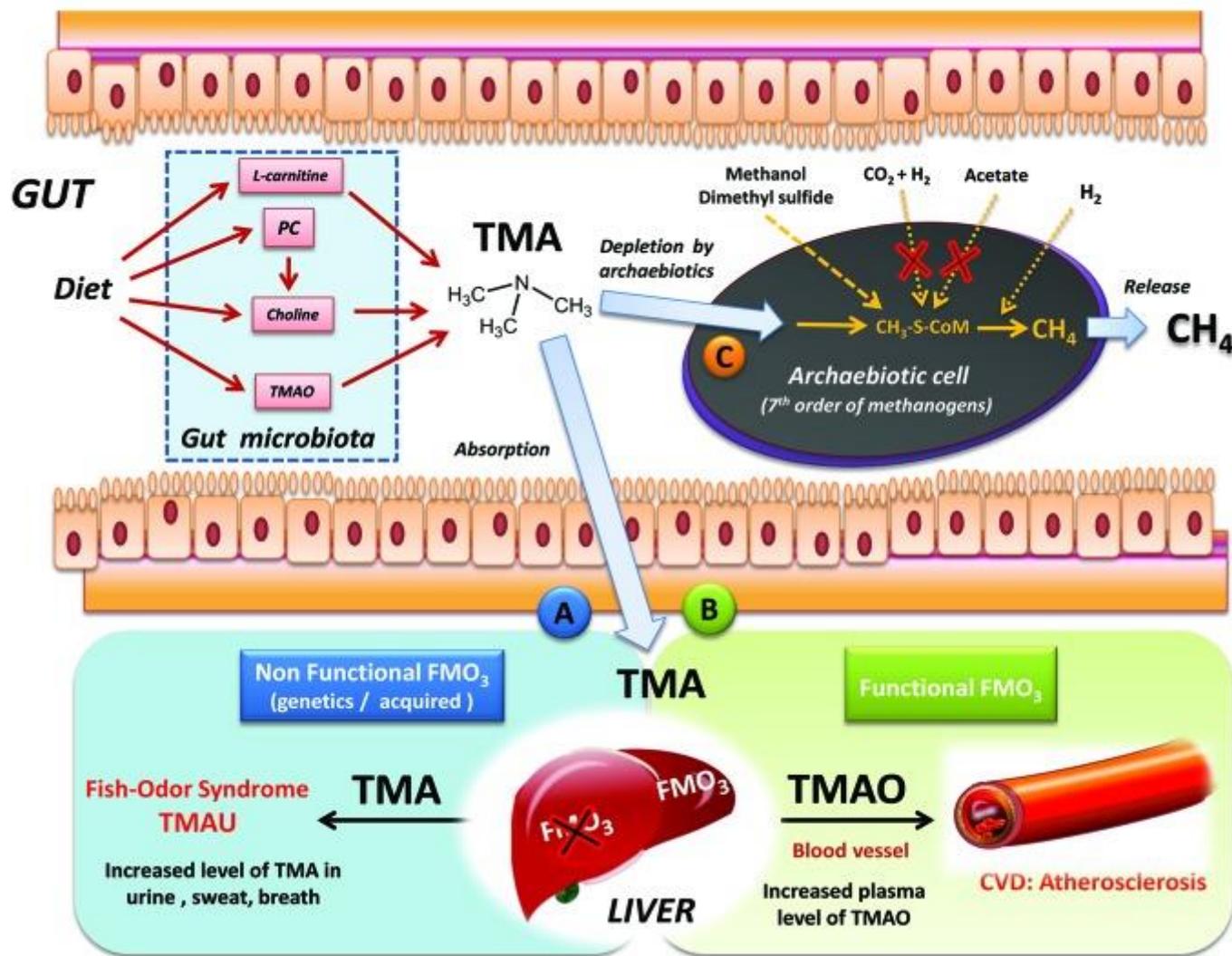
Deshpande et al. *Pediatrics*. 2010. 125(5):921-930

McNulthy et al. *Science Translational Medicine*. 2011. 3(106):106ra106

Vestman et al. *PLoS One*. 2015. 10(5):e0125812

Uma nova geração de probióticos!

Arqueobiótico X Aterosclerose

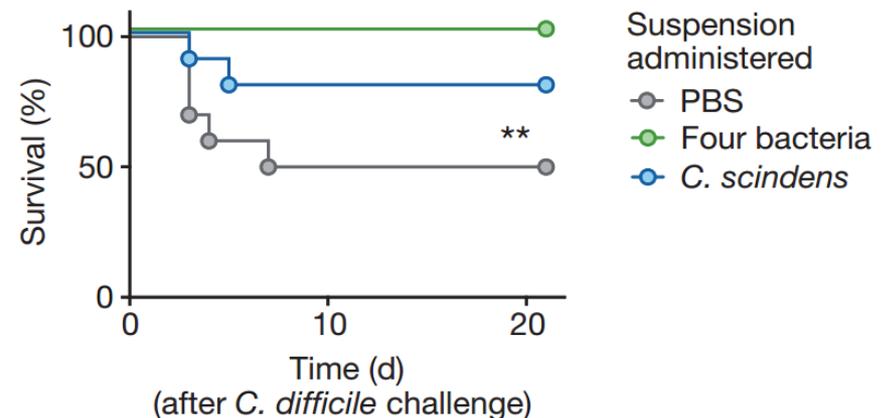
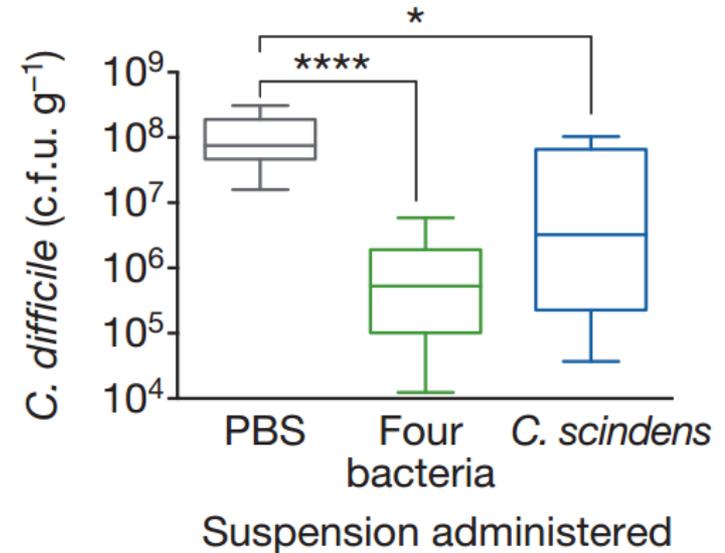


Infecção por *Clostridium difficile*

- Diarréia decorrente do uso de antibióticos: ~10% dos casos, dos quais: *C. difficile* Responsável por 20%.
- Geralmente adquirida em contexto hospitalar
- Nos EUA: estimado que 12% das IH são causadas por *C.diff.*
- Até 16% de mortalidade (1 ano do diagnóstico)

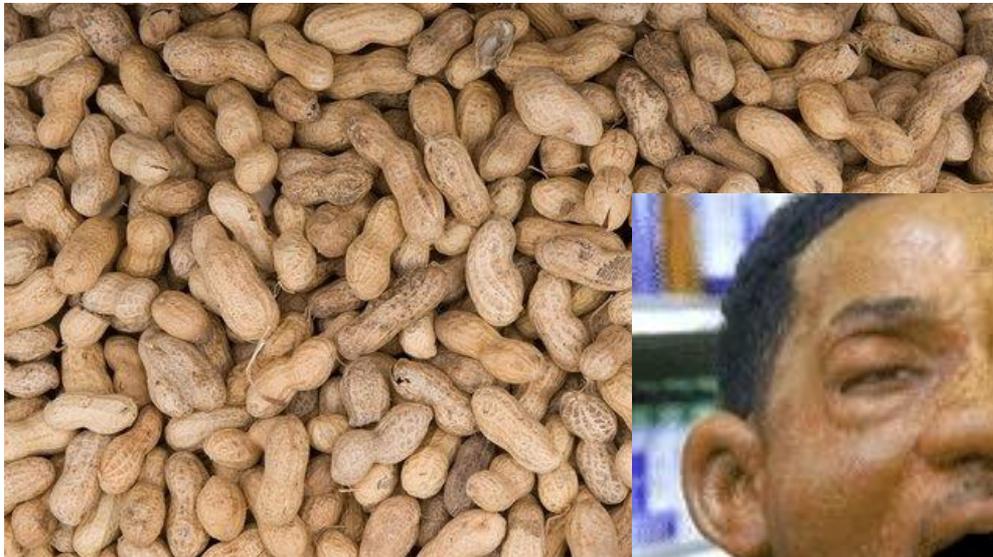
C. difficile

- Modelo em camundongos
- Infecção por *C. Difficile*
- **Consortio bacteriano protege contra infecção**
- Espécie protetora usa metabólito derivado de ácido biliar do hospedeiro



Alergia Alimentar

- Alergia ao amendoim



Alergia Alimentar

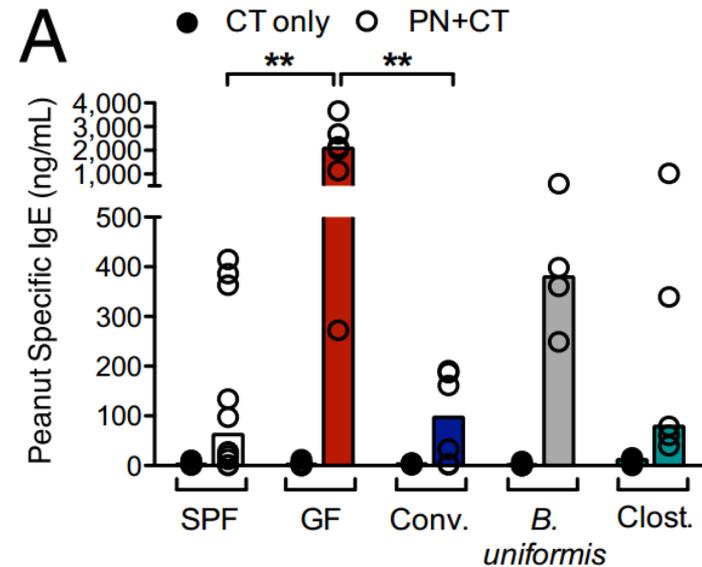
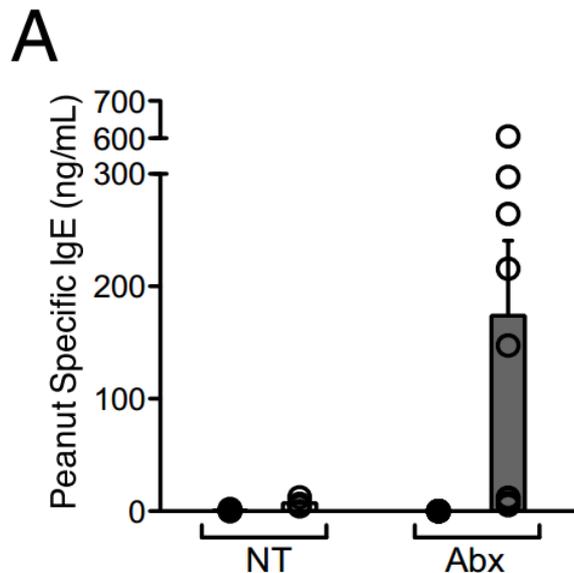
Commensal bacteria protect against food allergen sensitization

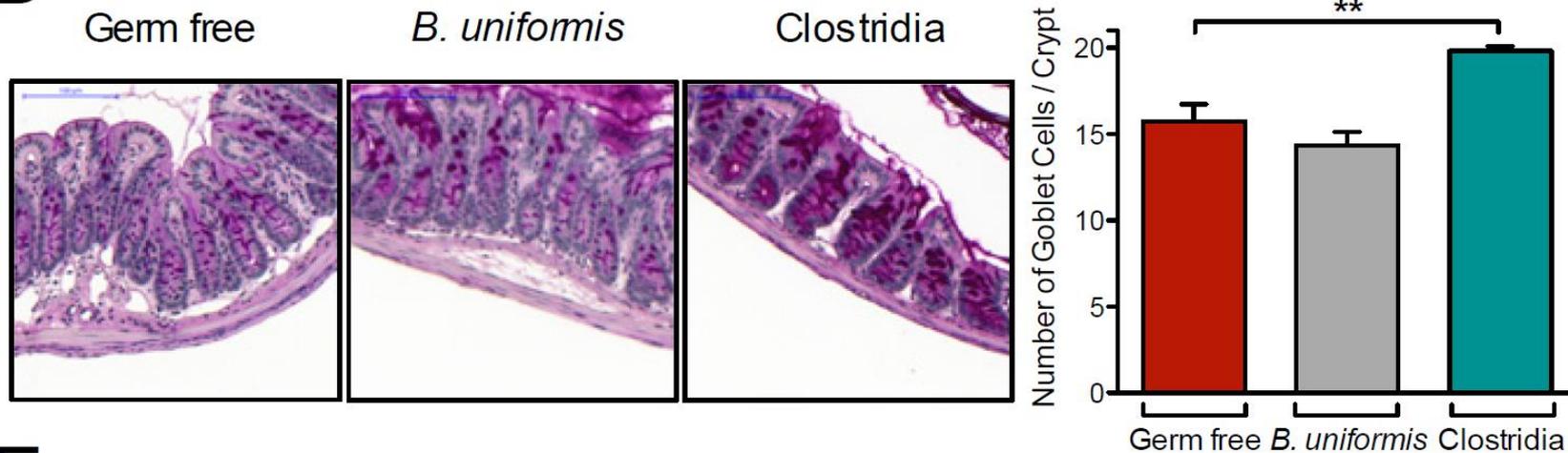
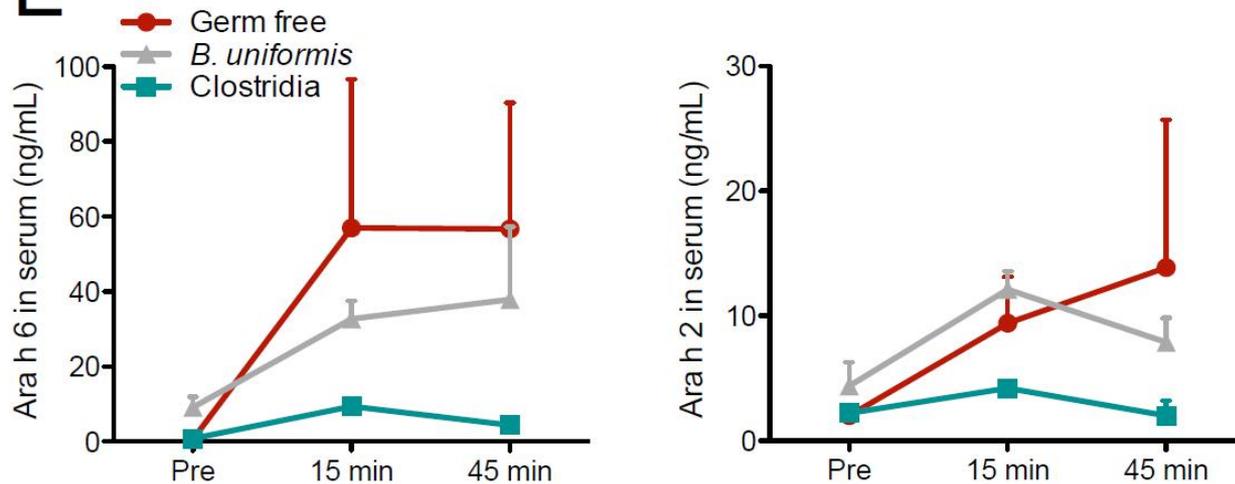
Andrew T. Stefka^{a,1}, Taylor Feehley^{a,1}, Prabhanshu Tripathi^a, Ju Qiu^b, Kathy McCoy^c, Sarkis K. Mazmanian^d, Melissa Y. Tjota^e, Goo-Young Seo^a, Severine Cao^a, Betty R. Theriault^f, Dionysios A. Antonopoulos^{e,g}, Liang Zhou^b, Eugene B. Chang^e, Yang-Xin Fu^a, and Cathryn R. Nagler^{a,e,2}

Departments of ^aPathology, ^eMedicine, and ^fSurgery, The University of Chicago, Chicago, IL 60637; ^bDepartments of Pathology and Microbiology-Immunology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL 60611; ^cDepartment of Clinical Research, University of Bern, 3010 Bern, Switzerland; ^dDepartment of Biology, California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125; and ^gArgonne National Laboratory, Argonne, IL 60439

Modelo murino

- Testes em camundongos
- Tratamento com proteína do amendoim
- Tratamento com antibiótico
- Introdução de microrganismos



D**E**

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 26, 2015

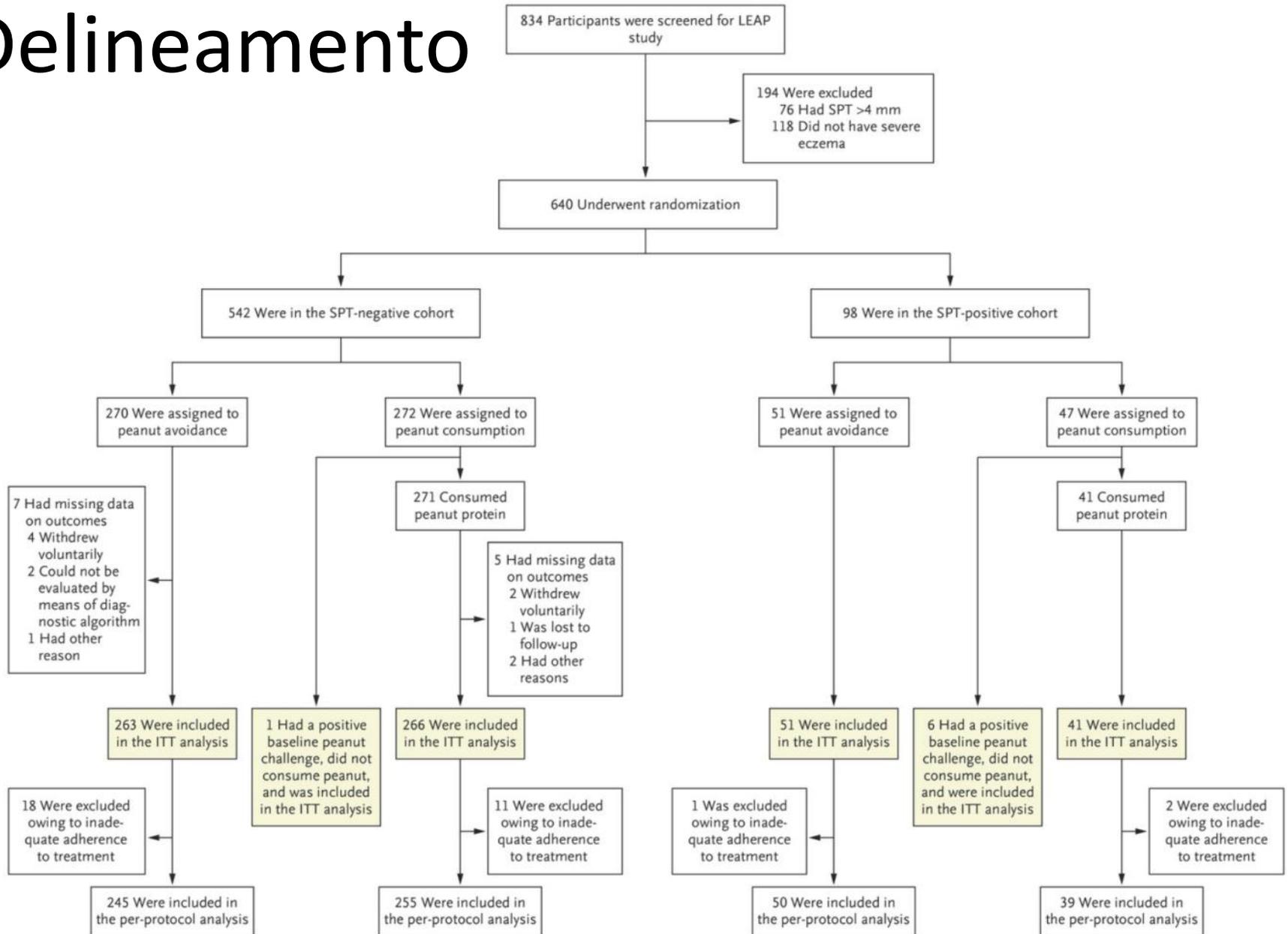
VOL. 372 NO. 9

Randomized Trial of Peanut Consumption
in Infants at Risk for Peanut Allergy

George Du Toit, M.B., B.Ch., Graham Roberts, D.M., Peter H. Sayre, M.D., Ph.D., Henry T. Bahnson, M.P.H.,
Suzana Radulovic, M.D., Alexandra F. Santos, M.D., Helen A. Brough, M.B., B.S., Deborah Phippard, Ph.D.,
Monica Basting, M.A., Mary Feeney, M.Sc., R.D., Victor Turcanu, M.D., Ph.D., Michelle L. Sever, M.S.P.H., Ph.D.,
Margarita Gomez Lorenzo, M.D., Marshall Plaut, M.D., and Gideon Lack, M.B., B.Ch., for the LEAP Study Team*

Delineamento: muito simples!

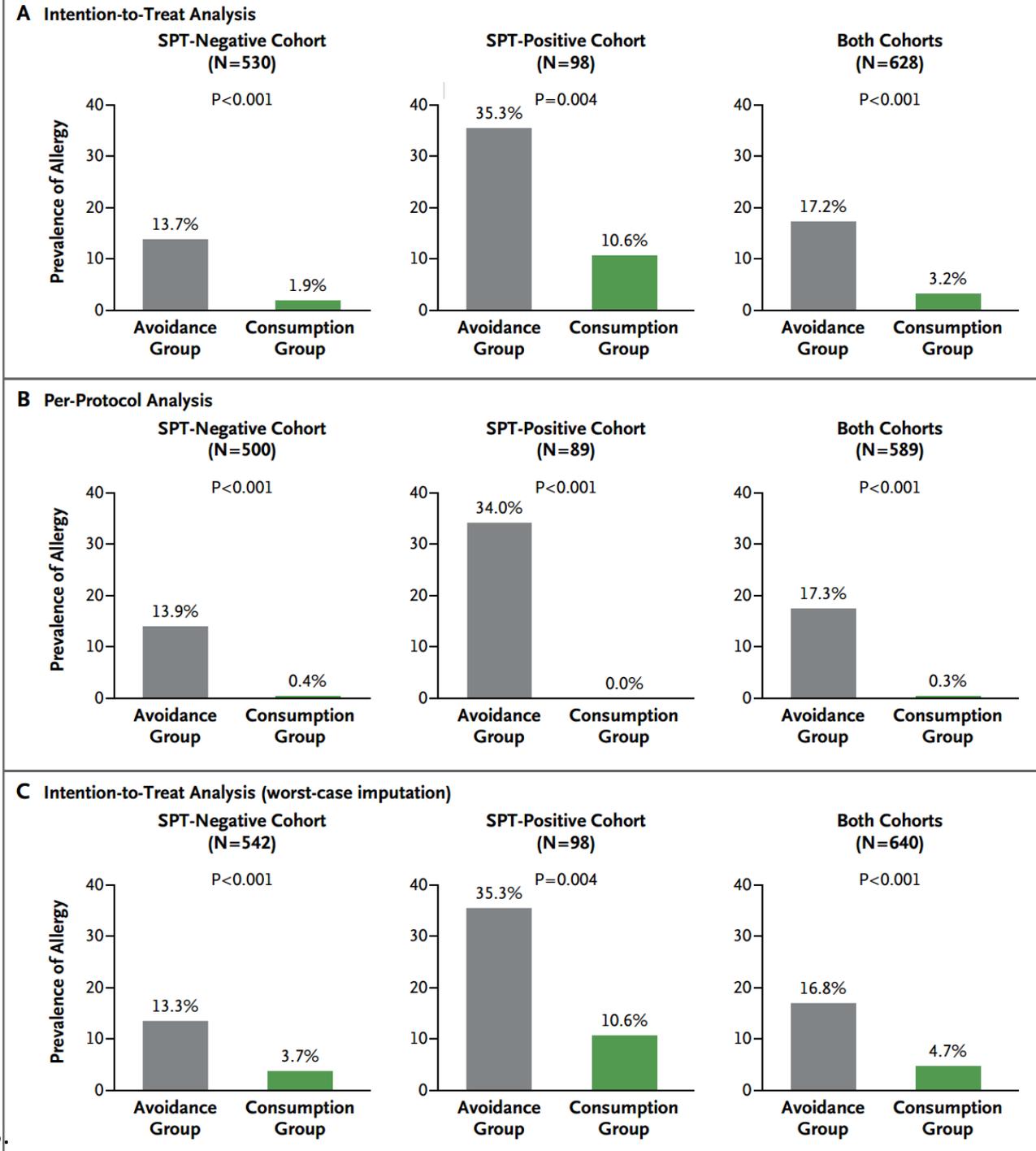
Delineamento



Delineamento: muito simples!

- 640 pacientes
 - 4 - 11 meses
 - Eczema severa, alergia a ovo (albumina), ou os dois.
- Dois grupos de pacientes:
 - Alergicos a amendoim
 - Não alérgicos
- Dois tratamentos
 - Consumir amendoim
 - Não consumir amendoim
- Medidas objetivas de alergia aos 60 meses de idade

Resultados



Tempus fugit!