

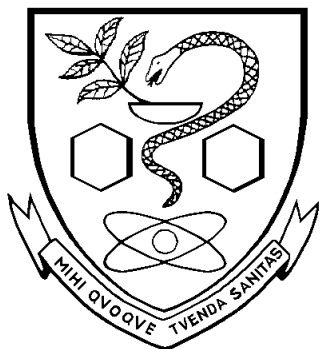
FBA417 - Alimentos e Nutrição II

Prebióticos, probióticos e o microbioma ao longo da vida.

Christian Hoffmann

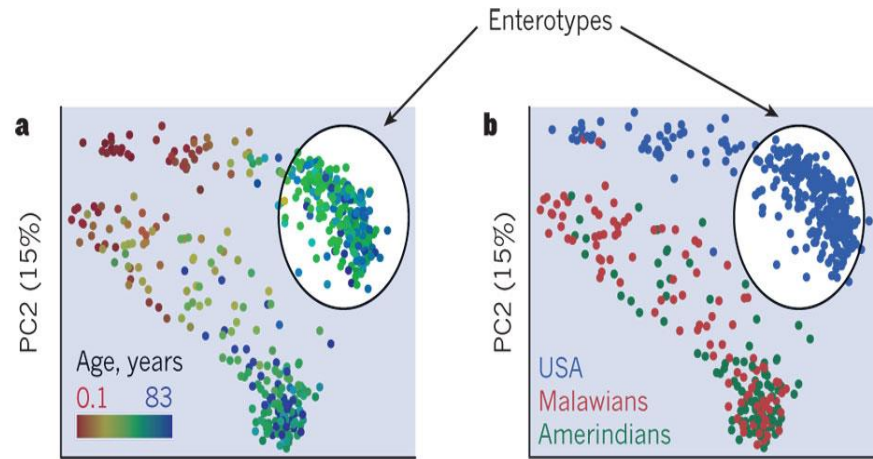
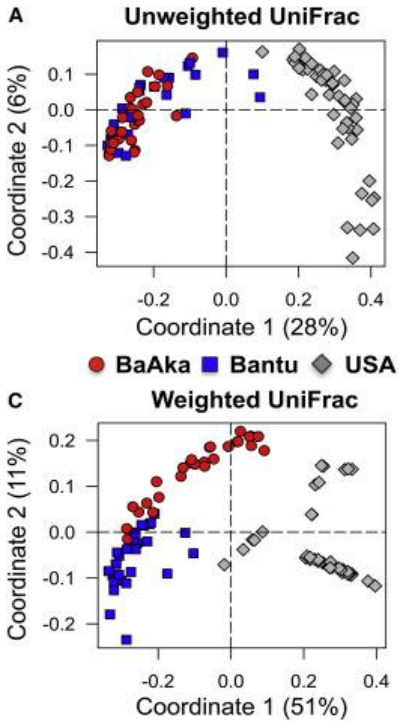
USP/FCF

Maio 2016.



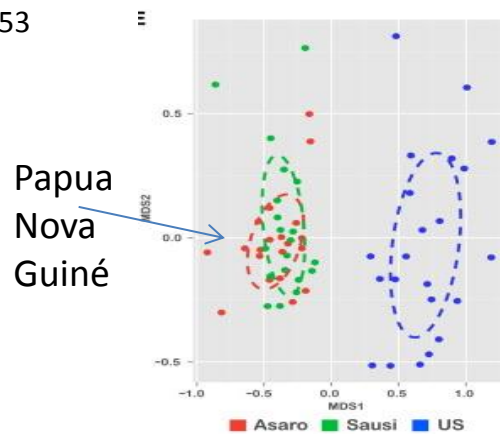
Atividade: revisão

Atividade: revisão

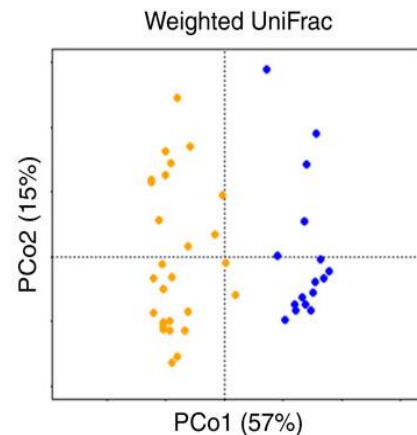


Lozupone et al. Nature 2012. 489:220–230

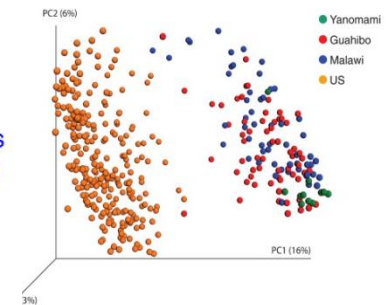
Gomez et al. 2016. Cell Reports 14(9):2142-2153



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



Schnor et al. 2014. Nature Communications 5:3654



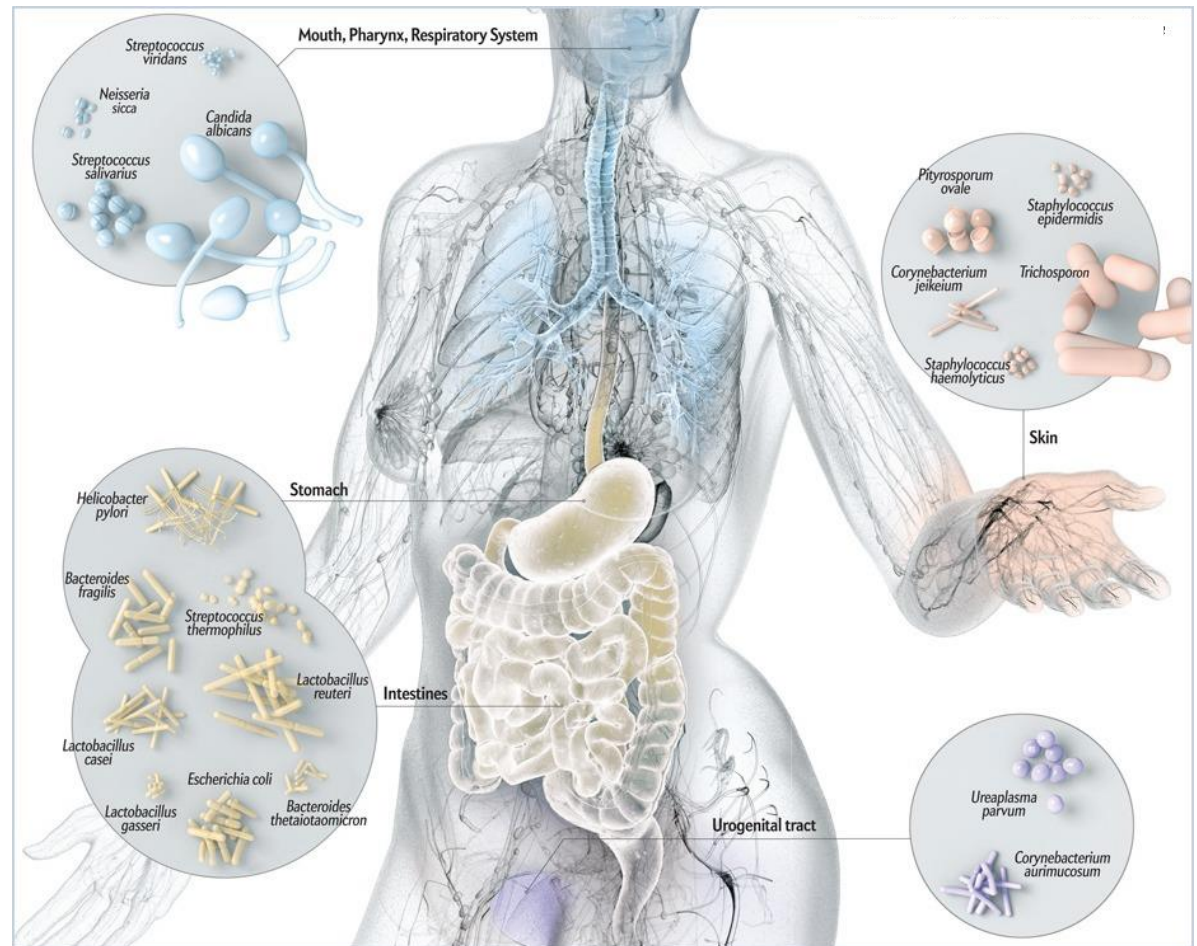
Clemente et al. 2015. Science Advances 1(3):e1500183

- 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.

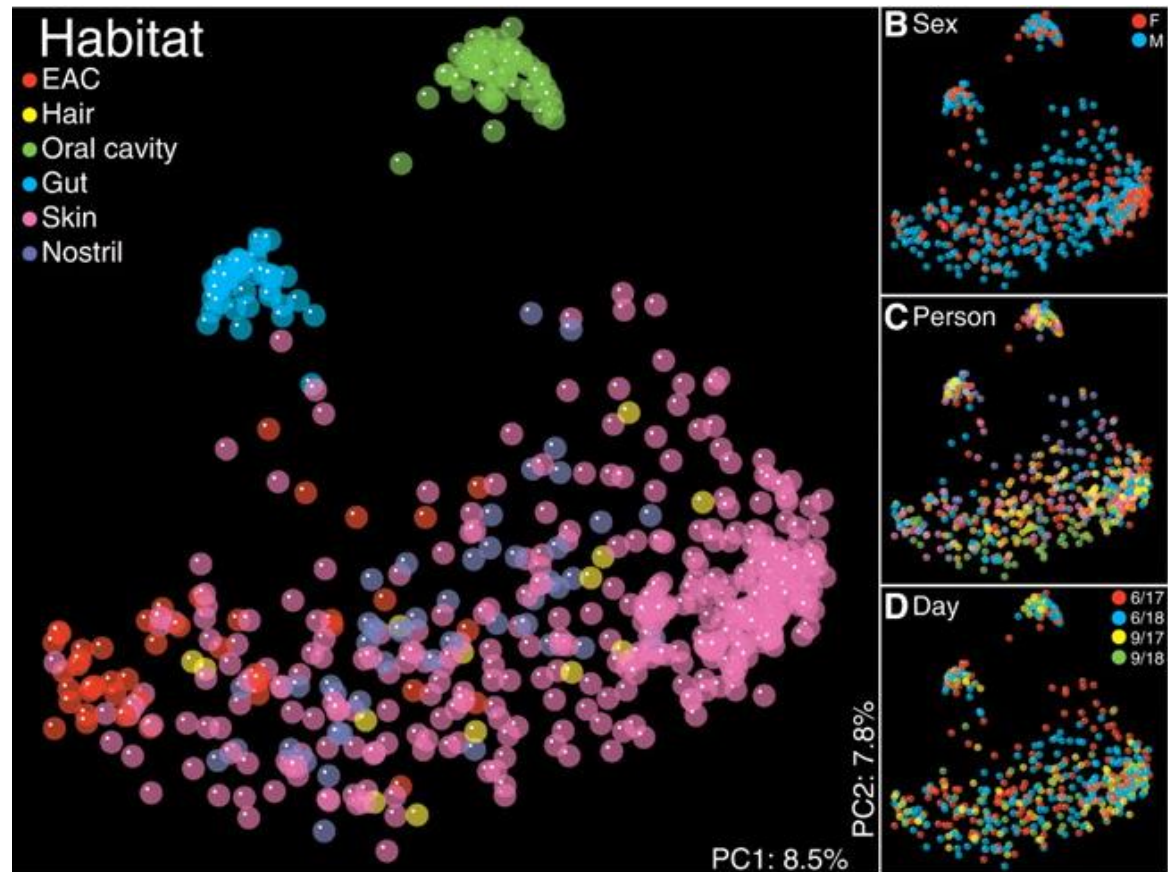
O Microbioma Humano

- 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.)

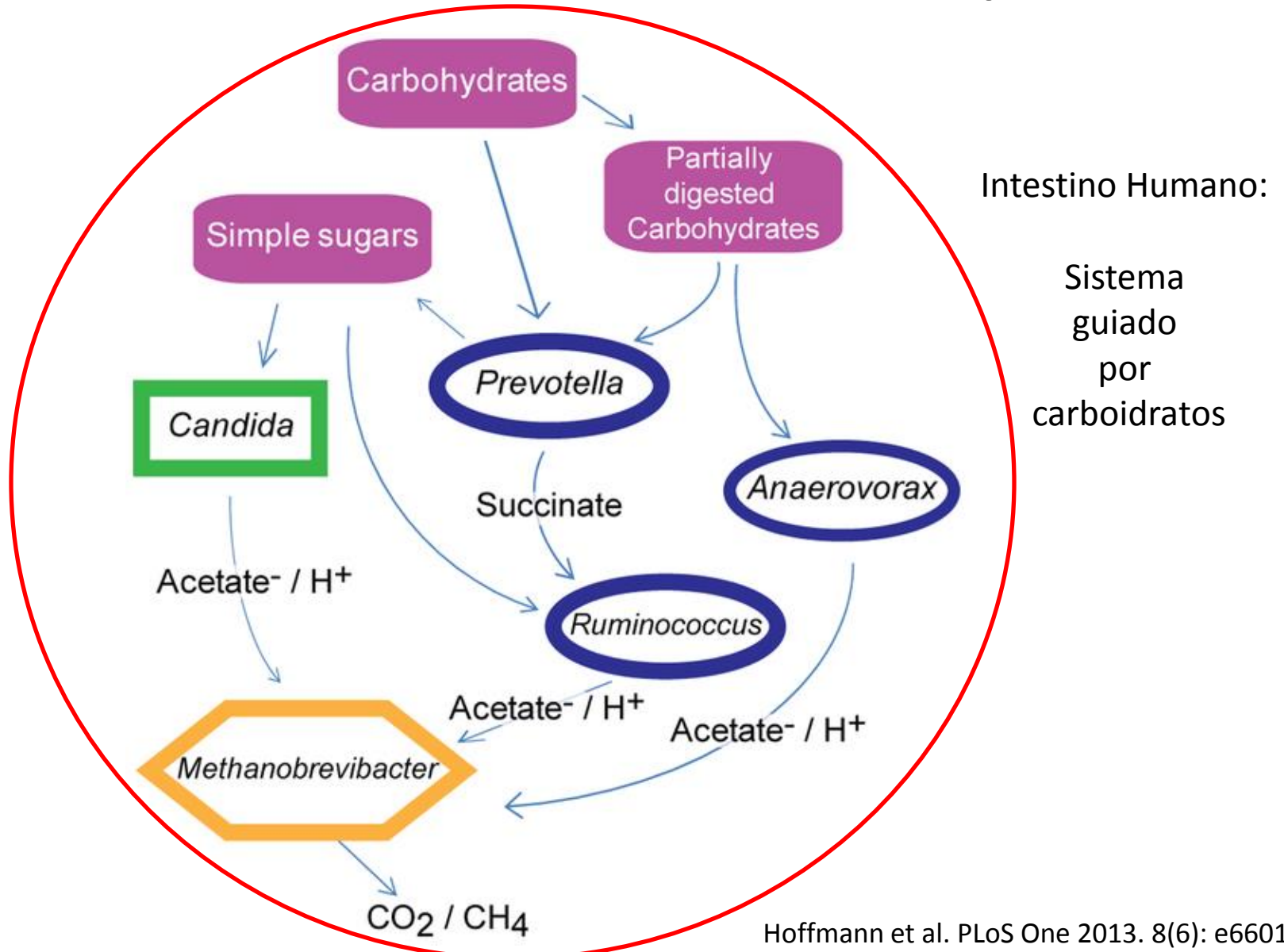


O Microbioma Humano

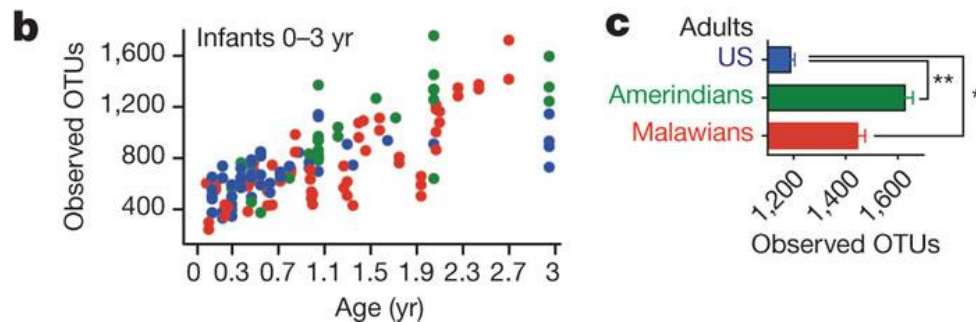
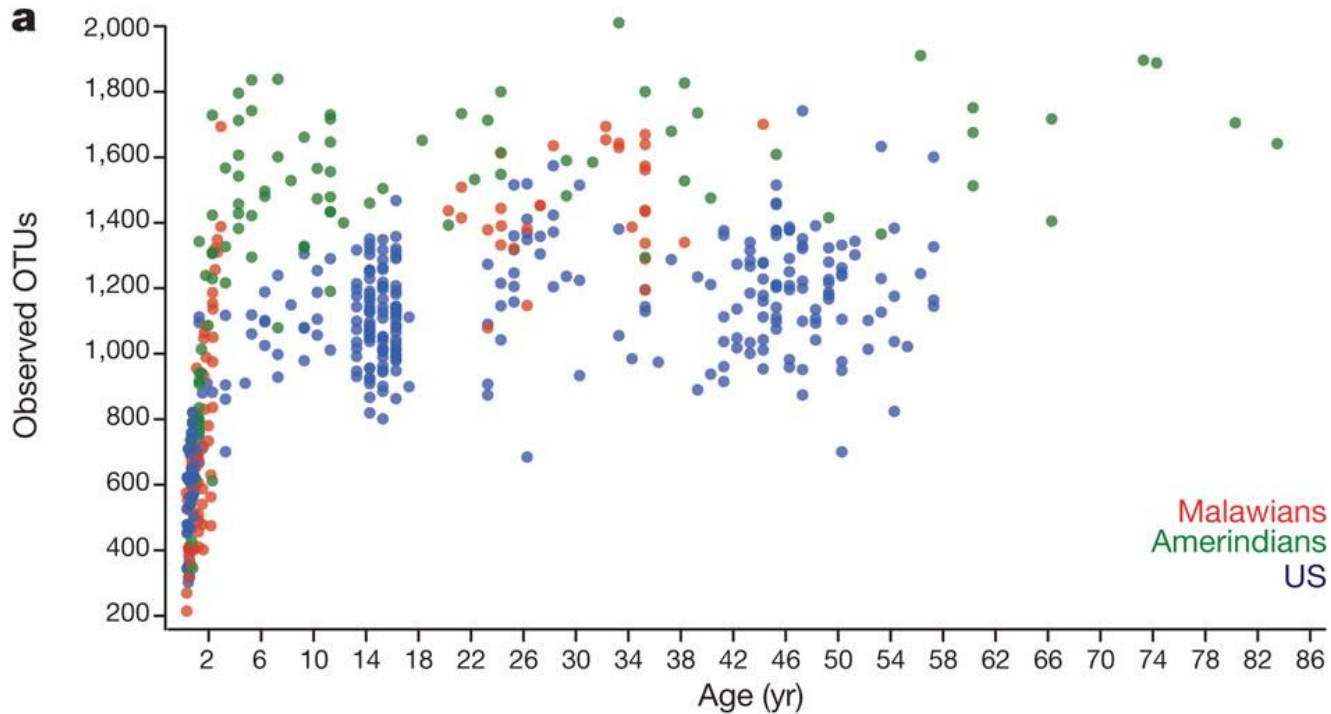
- Composto de: Bactérias, Arquêas, Eucariotos e Vírus
- Densidade: 10^{11} a 10^{12} células/ml (cólon)
- Número alto de espécies presente
- Um Microbioma para cada parte do corpo (naris, boca, intestino, pele etc.)

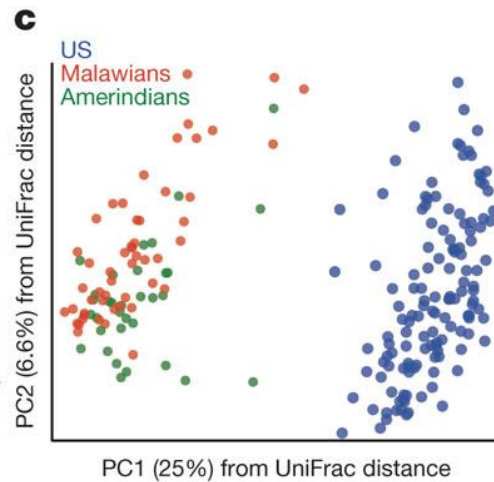
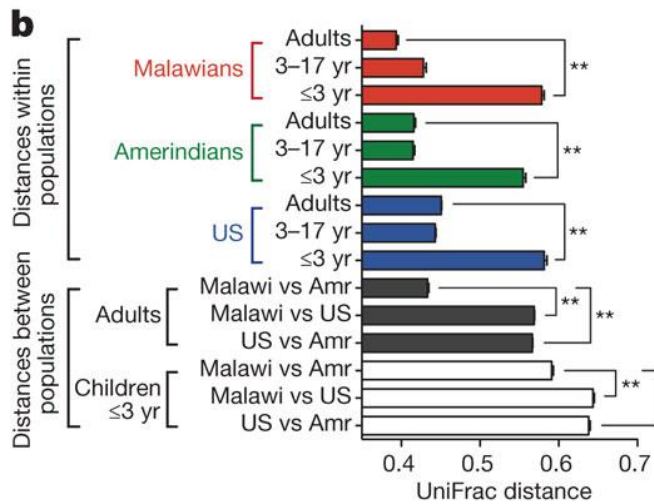
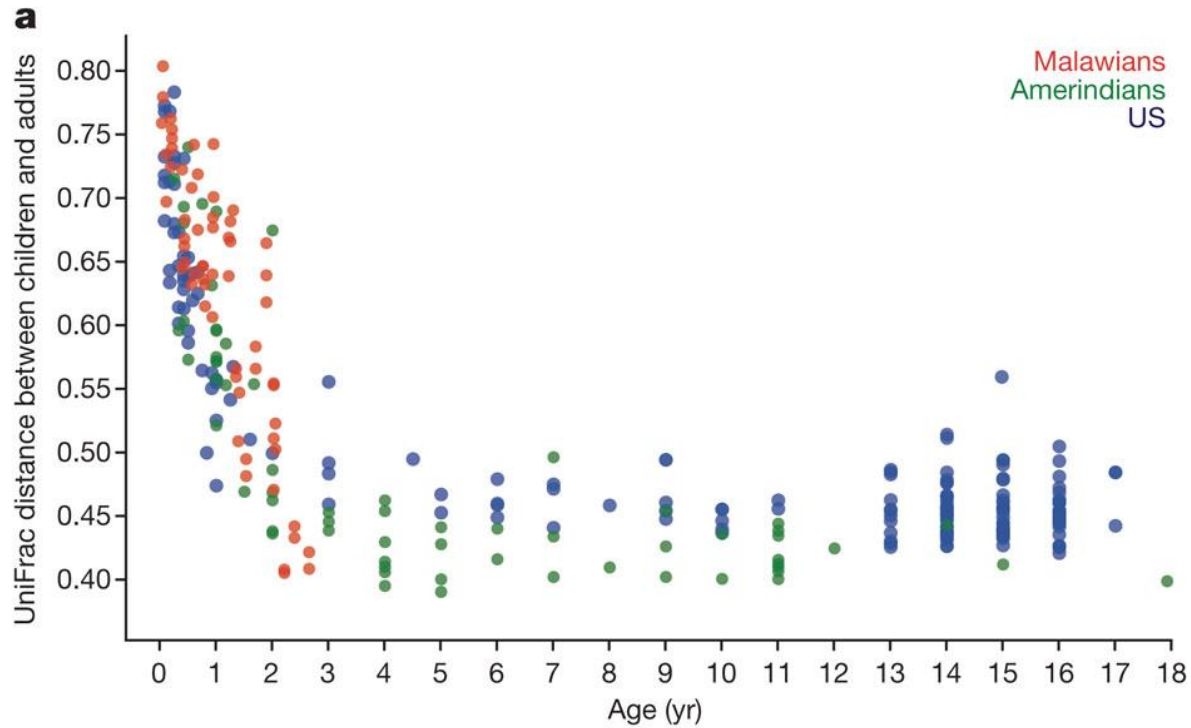


Sistemas Microbianos: exemplo.

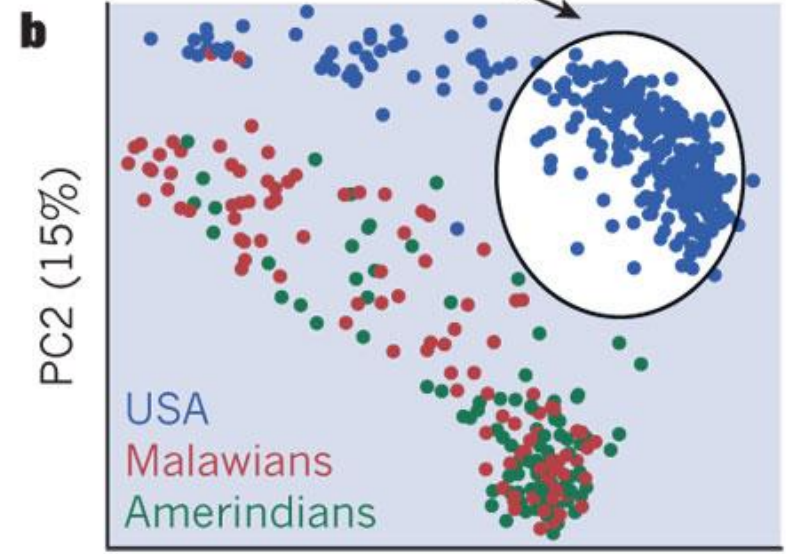
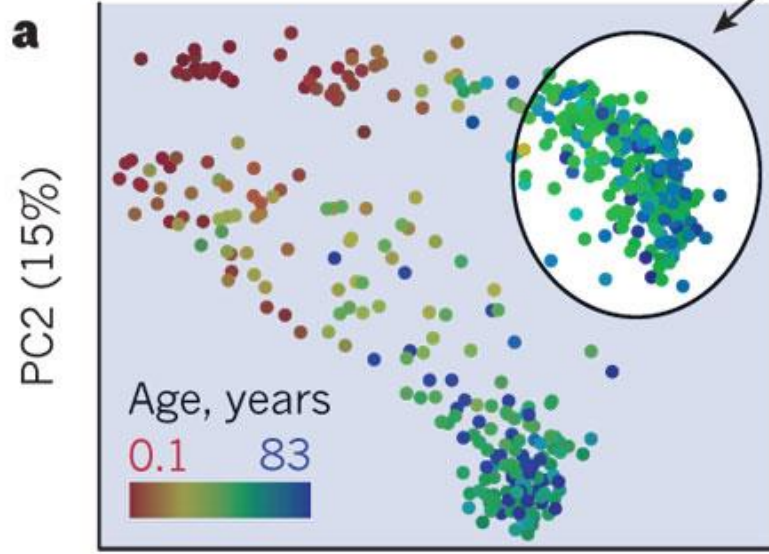


Mudanças no microbioma ao longo da vida





Enterotypes



O Microbioma em idosos

Idosos (idade 78 ± 8)

Em casa/ comunidade

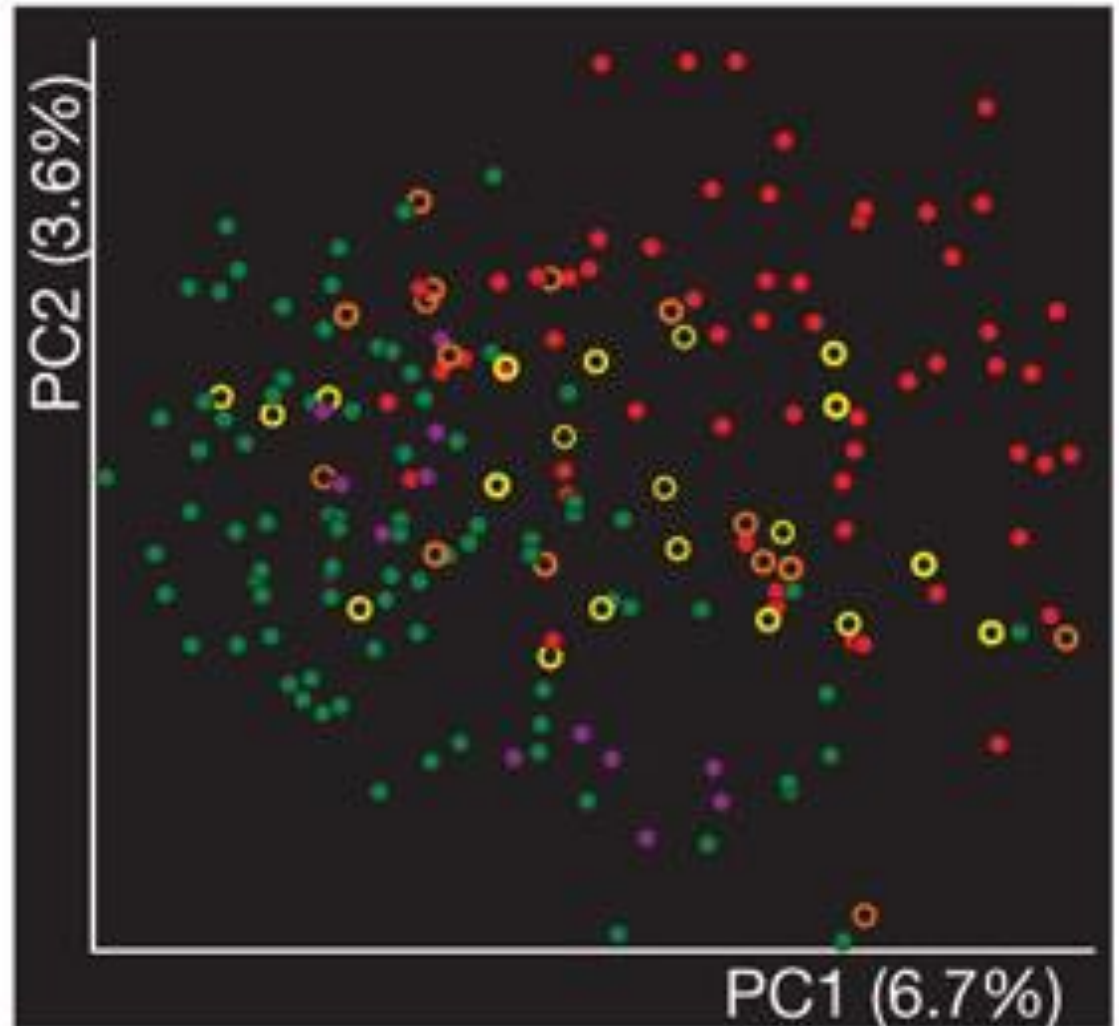
Visita ao hospital

reabilitação

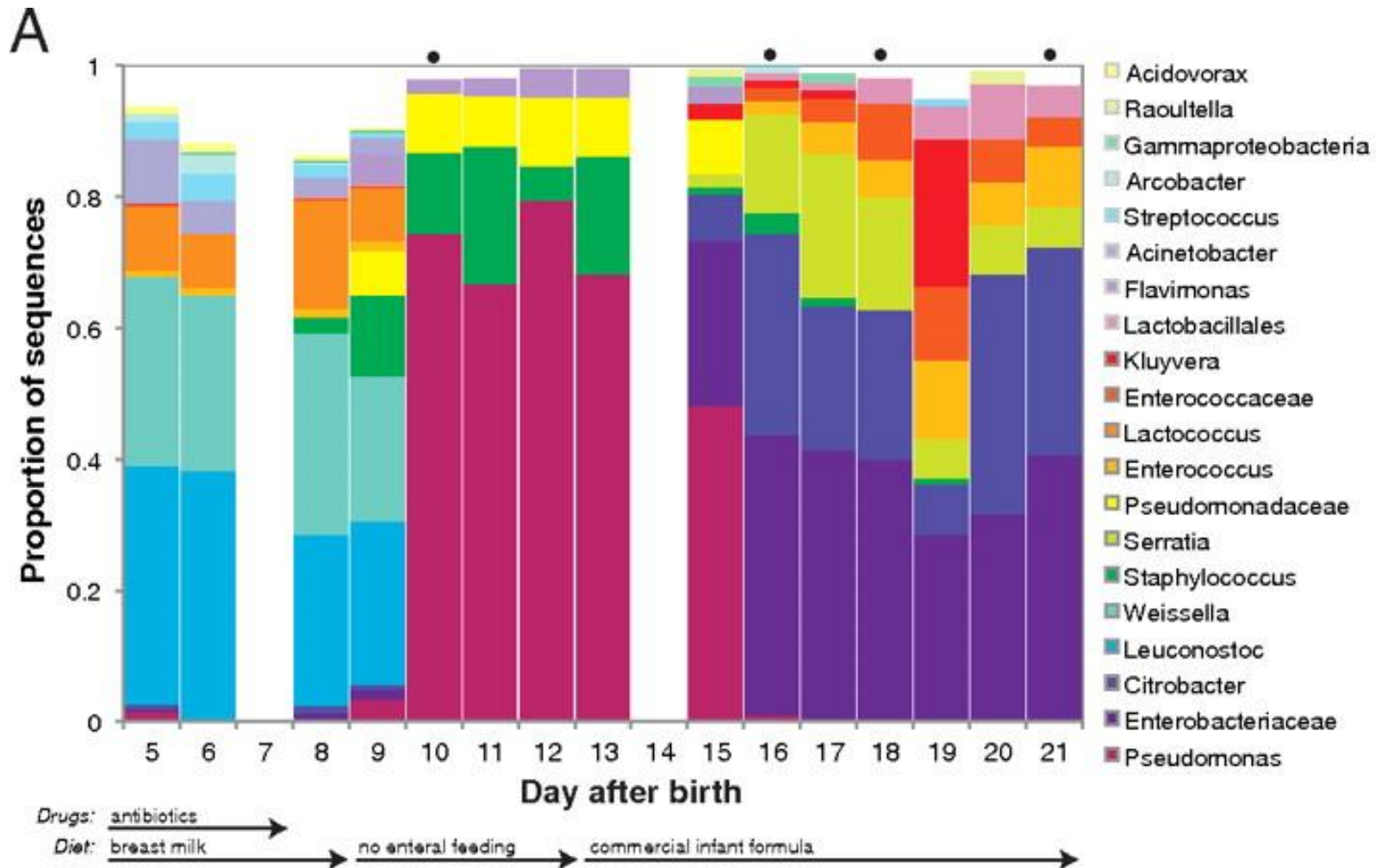
casa de repouso

Adultos (26 a 46 anos)

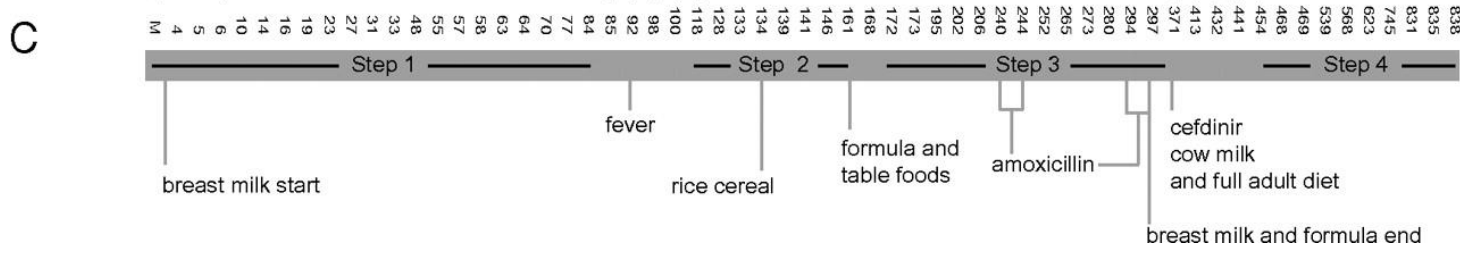
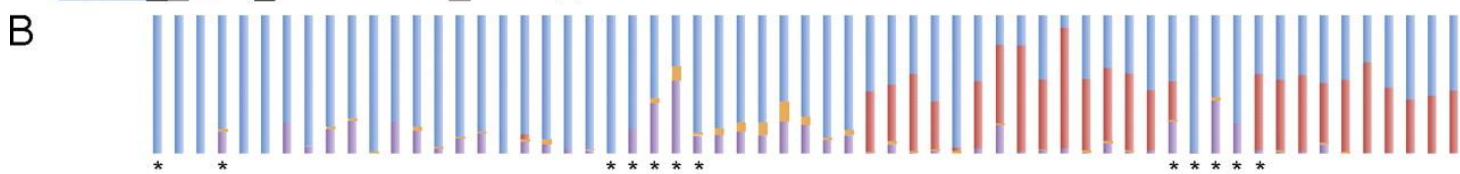
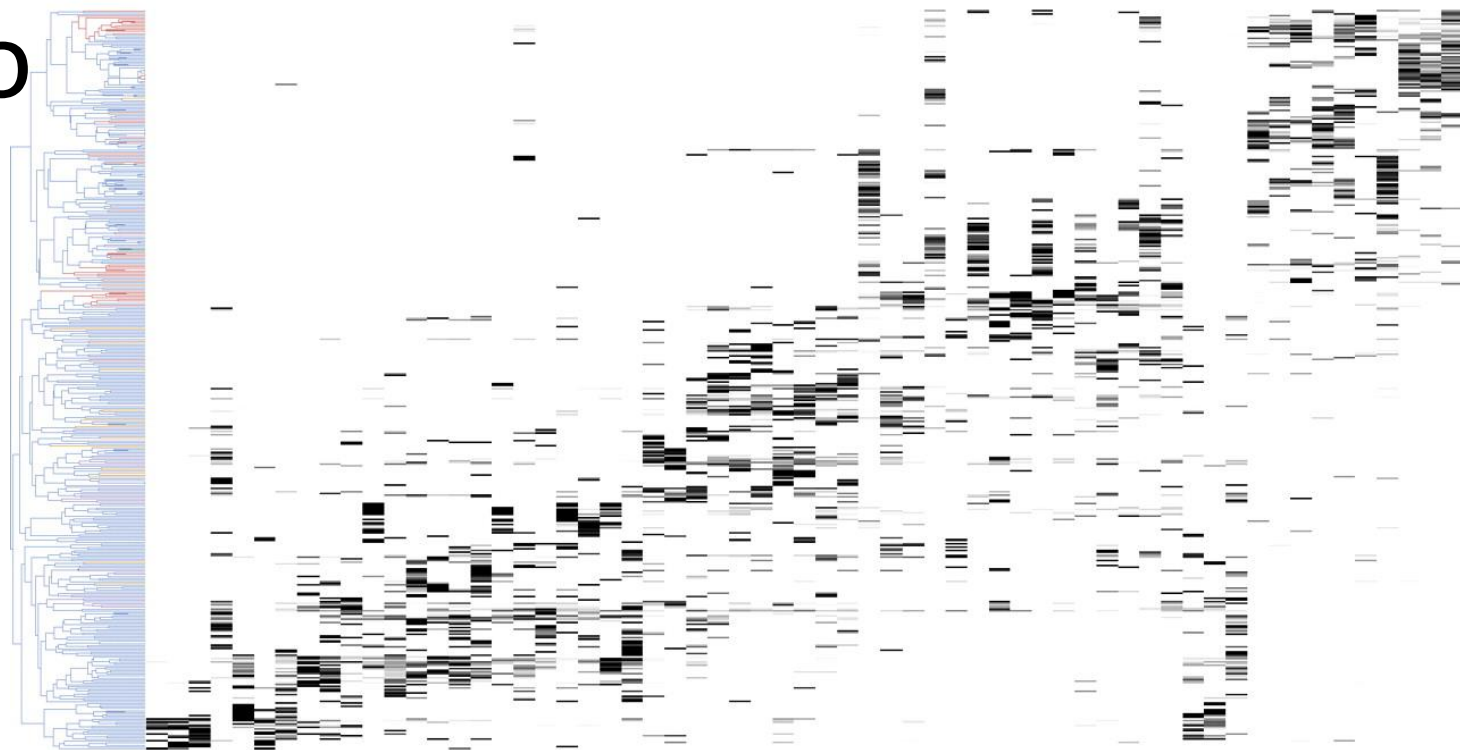
Saúde debilitada em
pacientes na casa de
repouso



Colonização pós-parto

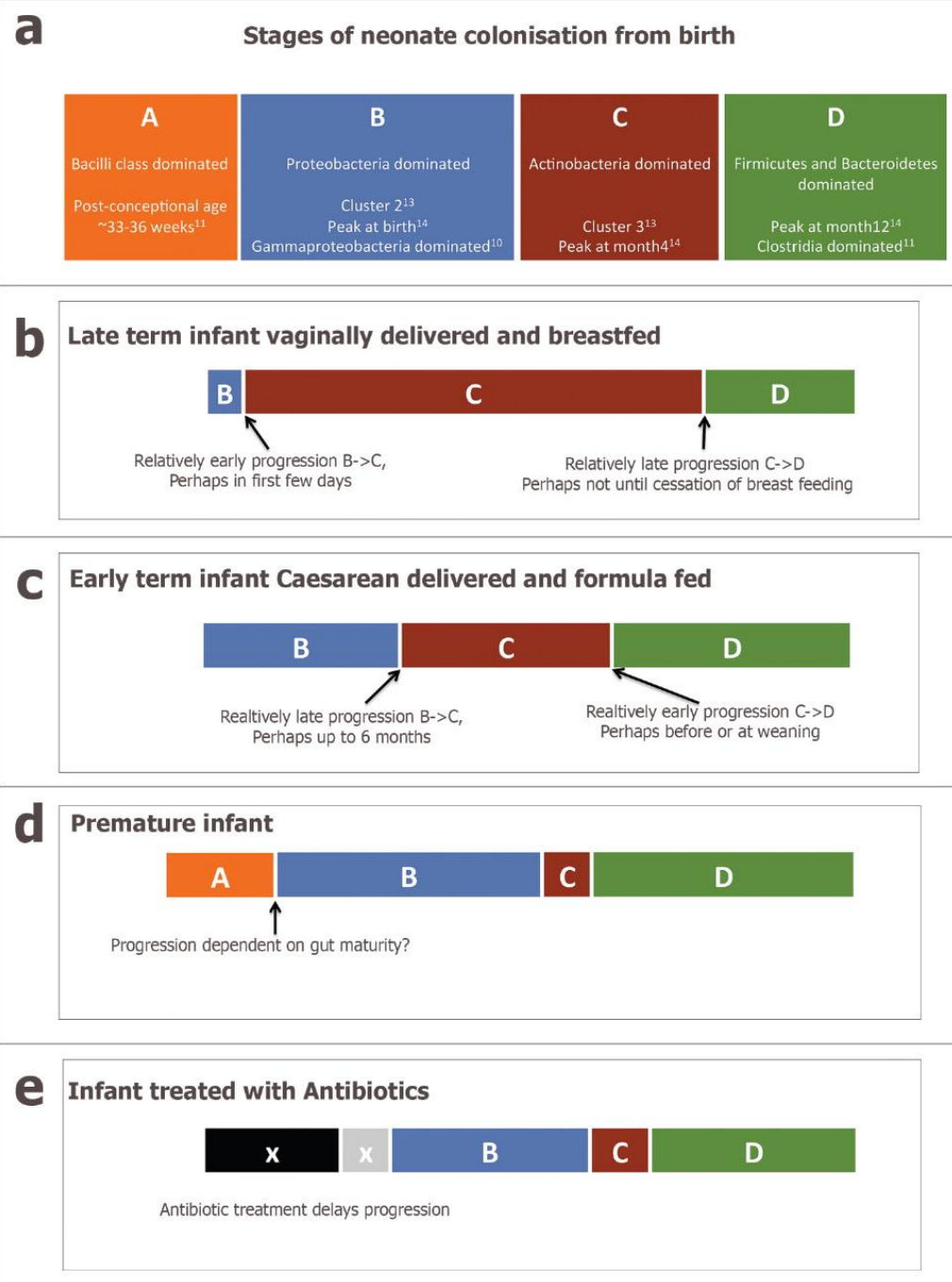


Colonização pós-parto



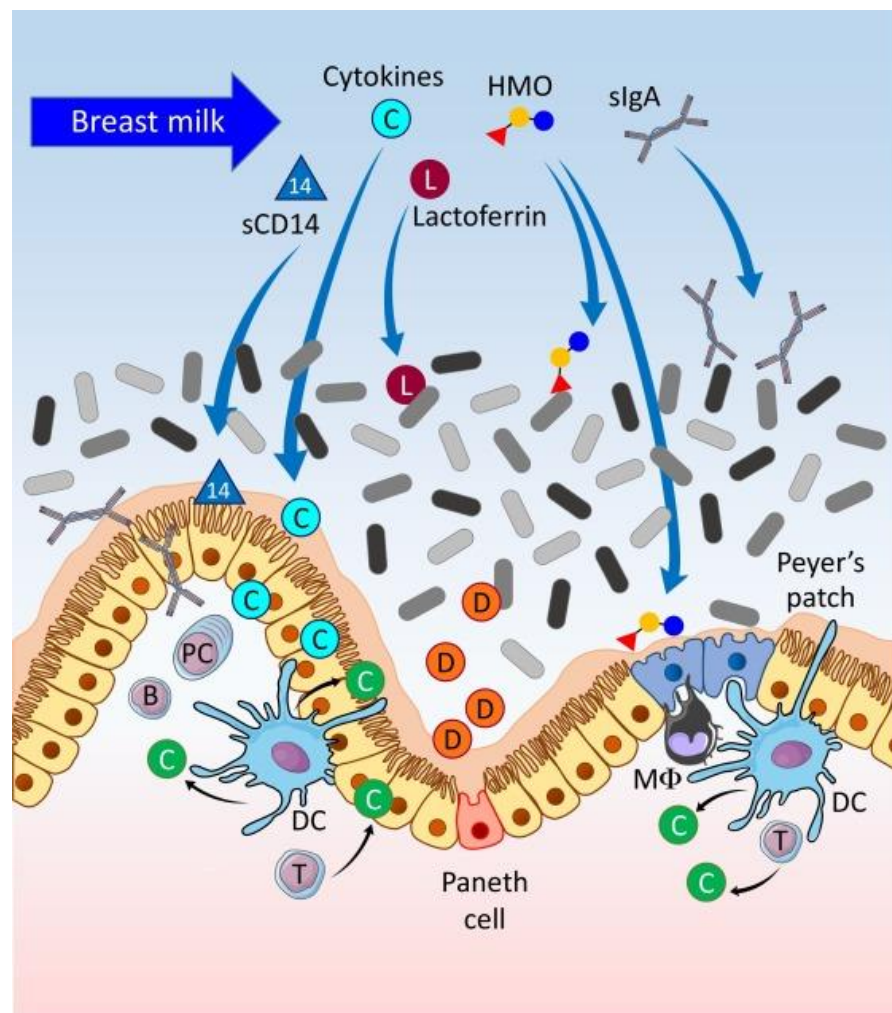
A termo

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”

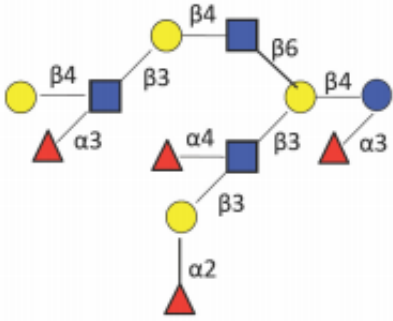
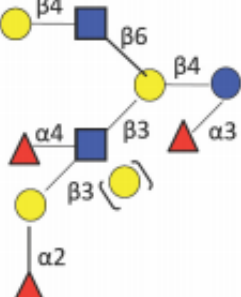
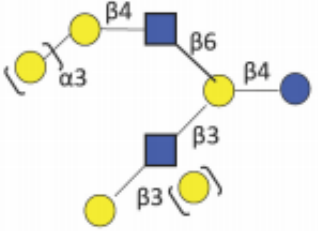
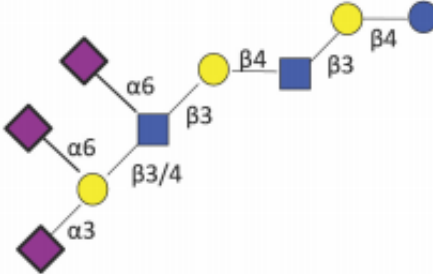
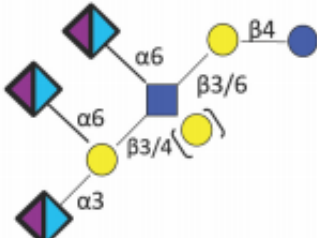
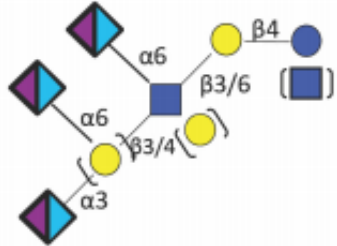


Trends in Biochemical Sciences

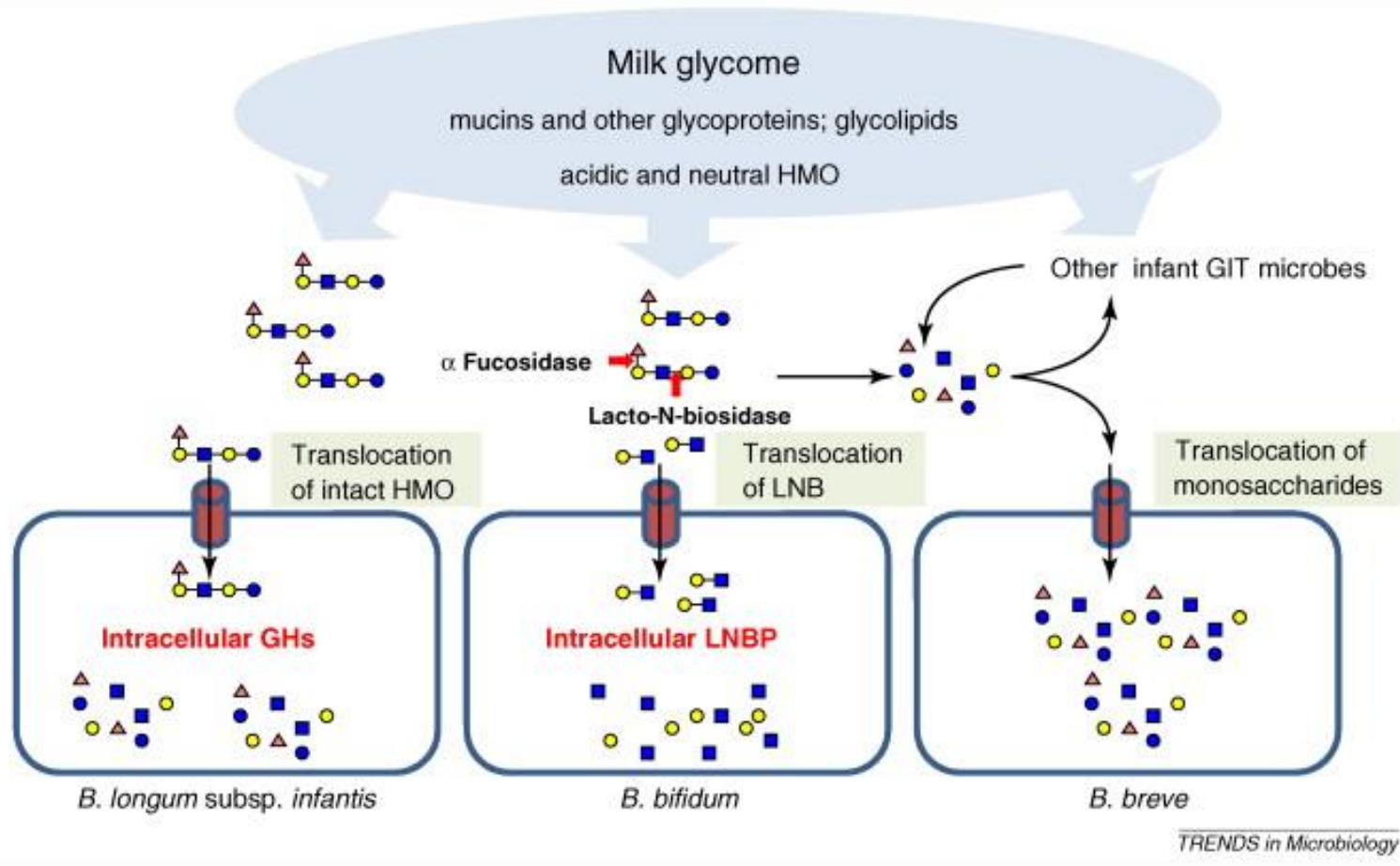
Hennet e Borsig. Trends in Biochemical Sciences

Published Online: April 16, 2016

Oligosacarídeos do Leite Materno

Human	Primates	Other mammals
 <p data-bbox="382 799 569 835">~ 70% Fuc</p>	 <p data-bbox="879 792 1120 828">20 ~ 65 % Fuc</p>	 <p data-bbox="1381 792 1545 828">< 5% Fuc</p>
 <p data-bbox="376 1199 608 1235">< 20% NeuAc</p>	 <p data-bbox="840 1199 1168 1285">10 ~ 45 % NeuAc < 15 % NeuGc</p>	 <p data-bbox="1323 1199 1603 1285">~ 70 % NeuAc 30 % NeuGc</p>

Oligosacarídeos do Leite Materno



Outros Prebióticos

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

Manipulando o Microbioma

- E dai? Quem se importa?

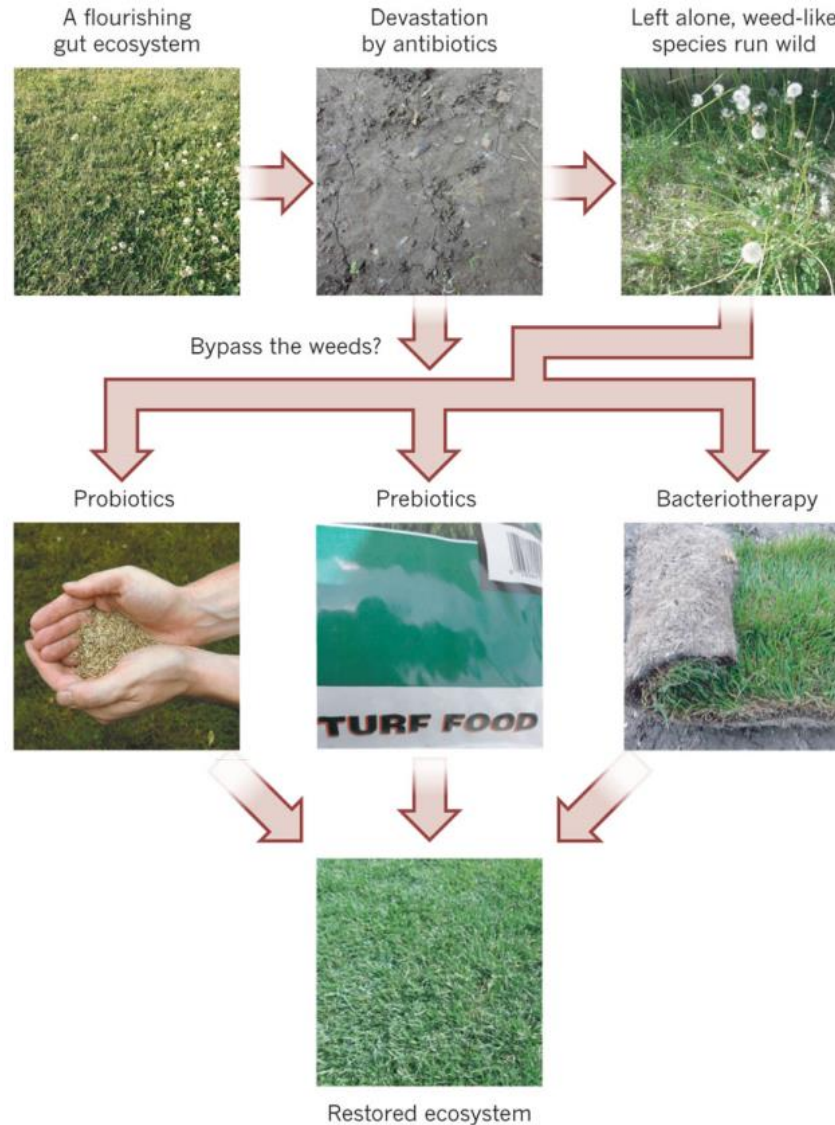
Manipulando o Microbioma Intestinal

4D Pharma, AOBiome, APC Microbiome Institute, AbbVie, ActoGeniX, Admera Health, Advanced Technology Ventures, Advancing Bio, AgBiome, Assembly Biosciences, Avid Biotics, Azitra, BioAster Technology Research Institute, BioBalance Corporation, BioConsortia, BioGaia, Biocartis, Biomecrite Diagnostics, C3 Jian, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Cipac Therapeutics, Companion PBx, Concorde Medical Group, Da Volterra, Dairy Innovation Australia Limited (DIAL), Danisco, Debiopharm, Dermal, Enso Ventures, Enterologics, Enterome BioScience, Epibiome, Epiva Therapeutics, Evelo Therapeutics, Evolve Biosystems, Evotec, ExeGi Pharma, FUJIFILM Diosynth Biotechnologies, Flagship Ventures, GMU Microbiome Analysis Center (MBAC), GT Biologics, Gallinee, Genetic Analysis, Genewiz, Gustave Roussy, Human Longevity, Hy Laboratories, Igen Biotech Group, Illumina Accelerator, Immune Biologics, Immuron, Inocucor Technologies, Inserm, Institut Merieux, Intrexon, Janssen, Johnson & Johnson Innovation Center, KOLUPOHAKU TECHNOLOGIES (KPT), Kindstar Global, Lundbeckfond Ventures, MBCure, MaaT Pharma, Manzo Pharmaceuticals, Matatu, Merck, Metabiomics, Metabogen, Metabolon, Metanome, Metrodora Therapeutics, MiOmics, MicroBiome Therapeutics, Microbiome, Microbiome Diagnostics, Microbiota Company, Miyarisan Pharmaceutical, Monarch Labs, Morgenthaler, MyBiotics, NIZO Food Research, Novartis, OmniBiome Therapeutics, One Way Liver, OpenBiome, OptiBiotix Health, Oragenics, Osel, OxThera, Pfizer, Pivot Bio, Prev AbR, Procarta Biosystems, PureFlora, Quorum Innovations, Rebiotix, Ritter Pharmaceuticals, Second Genome, Sen Nuo Wei Biotechnology, Seres Therapeutics, Servier, Seventure, Shire, Shoreline Biome, SigmaTau Pharmaceuticals, SporeGen, Swecure, Symberix, Symbiota, Symbiotix Biotherapies, Synlogic, Synthetic Biologics, TargEDys, Therapeutic Solutions International, TriPhase Pharmaceuticals, UAS Labs, Universal Stabilisation Technologies, VSL Pharmaceuticals, Vaiomer, Vedanta Biosciences, ViroPharma Incorporated, Vithera Pharmaceuticals, Wavepoint Ventures, Whole Biome, Xycrobe Therapeutics, Yakult Honsha, cLECTa

Private Companies Working In The Microbiome

Company	Description	Total Funding (M)
C3 Jian	Biotech company focusing on diagnosing, treating, and preventing diseases relevant to the human microbiome (with a focus on oral health)	\$113
Eligo Bioscience	Developing ultra-precise antibiotics to target harmful bacteria and sparing beneficial ones	\$2.2
Enterome	Focusing on microbiome-related diseases such as Irritable Bowel Syndrome and metabolic diseases (diabetes and obesity)	\$23.8
EpiBiome	Precision microbiome engineering, creating therapies for humans and agriculture without the use of antibiotics	\$5.7
Evelo Therapeutics	Company that seeks to create microbiome therapies for the treatment of cancer	\$35
Evolve BioSystems	Working to develop products that maintain healthy microbiomes in infants	\$9
Vedanta Biosciences	Fecal transplantation substitutes	\$50
Kallyope	Cutting-edge technologies in sequencing, bioinformatics, neural imaging, cellular and molecular biology, and human genetics to provide an understanding of gut-brain biology	\$44
Rebiotix	Creating “Microbiota Restoration Therapy” to deliver live microbes into intestinal tracts to treat disease	\$30
Second Genome	Clinical-stage company discovering and developing therapies for microbiome related diseases, focusing on inflammatory bowel disease	\$43
uBiome	Sequences, stores, and analyzes data related to the human microbiome	\$4.9

Manipulando o Microbioma Intestinal

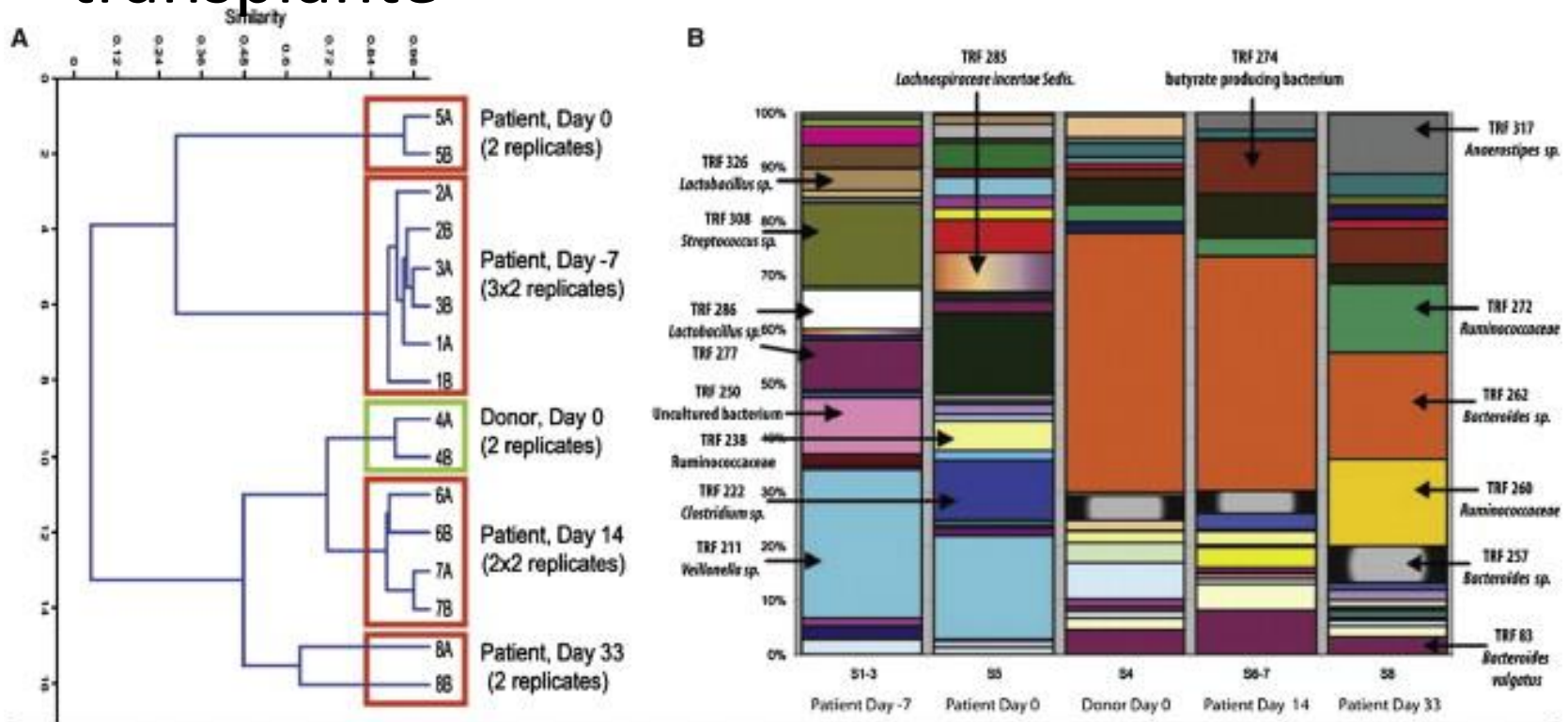


Transplante fecal

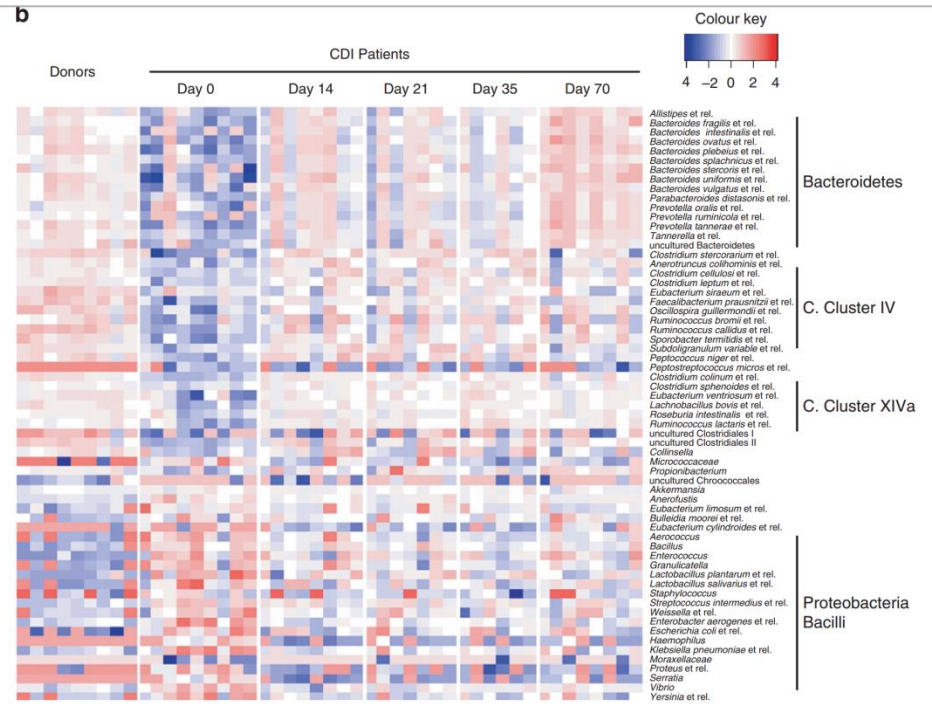
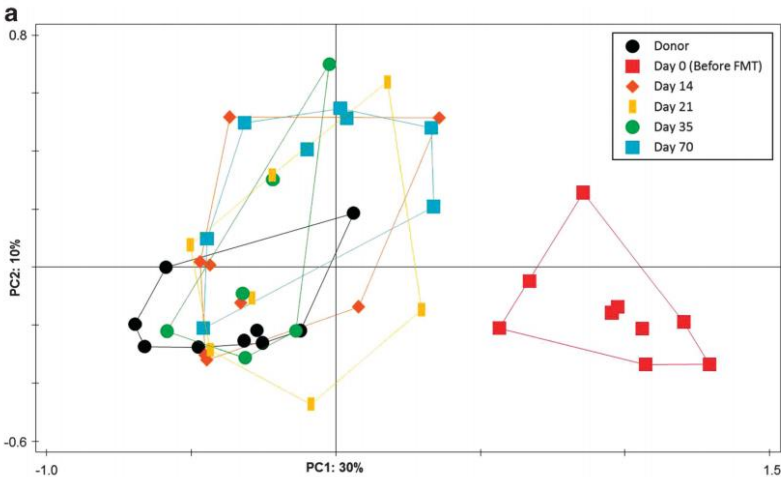
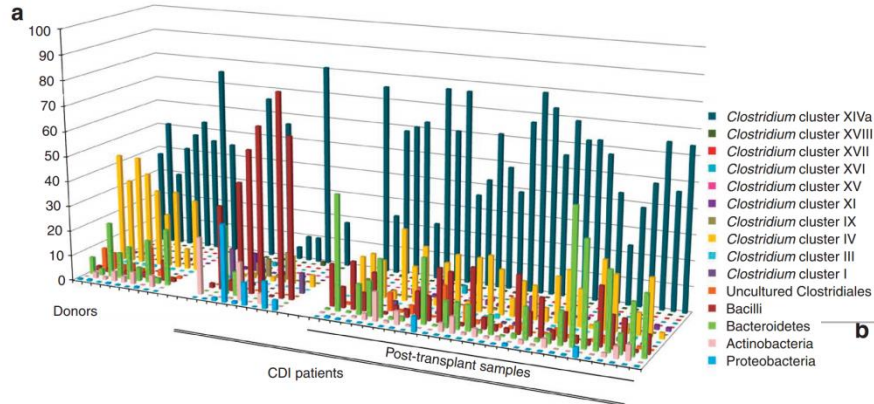
- Infecção por *Clostridium difficile*
 - Diarréia decorrente do uso de antibióticos: ~10% dos casos, dos quais: *C. difficile* Responsável por 20%.
 - Geralmente adquirida em contexto hospitalar
 - Nos EUA: estimado que 12% das IH são causadas por C.diff.
 - Até 16% de mortalidade (1 ano do diagnóstico)

Transplante fecal

- Exemplo em um paciente, mudança após o transplante



Transplante fecal



Transplante Fecal

- Vancomicina (n=13)
- Vancomicina e lavagem intestinal (n=13)
- Vancomicina, lavagem e transplante (n=16)
- O comite ético discontinuou o teste por causa dos resultados nos controles

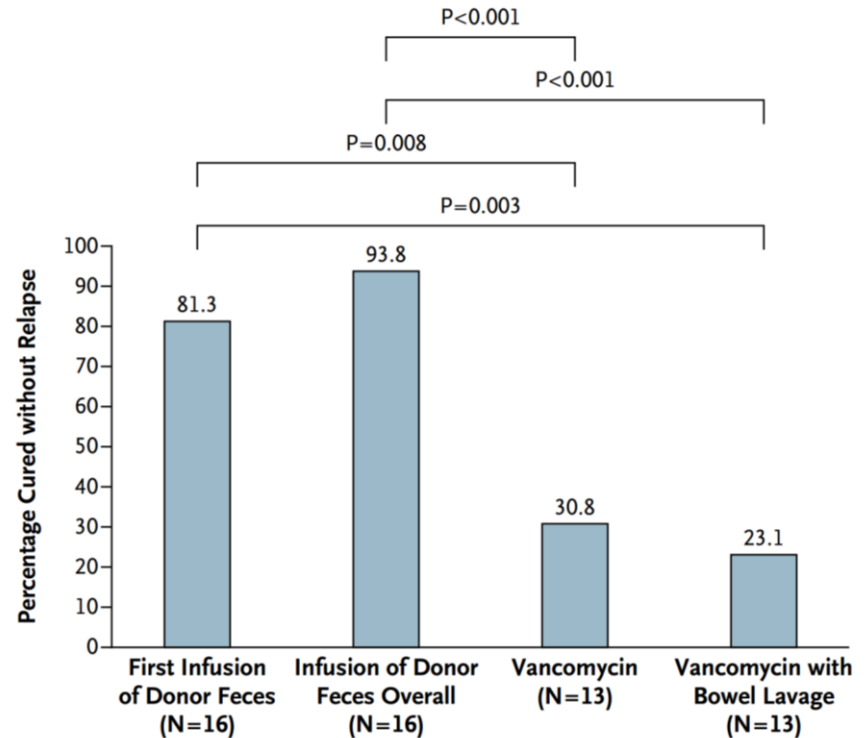


Figure 2. Rates of Cure without Relapse for Recurrent *Clostridium difficile* Infection.

Shown are the proportions of patients who were cured by the infusion of donor feces (first infusion and overall results), by standard vancomycin therapy, and by standard vancomycin therapy plus bowel lavage.

Transplante Fecal

- Problemas
 - Segurança
 - Padronização
 - Efeitos colaterais(?)
- Alternativas
 - “Probiótico”

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)

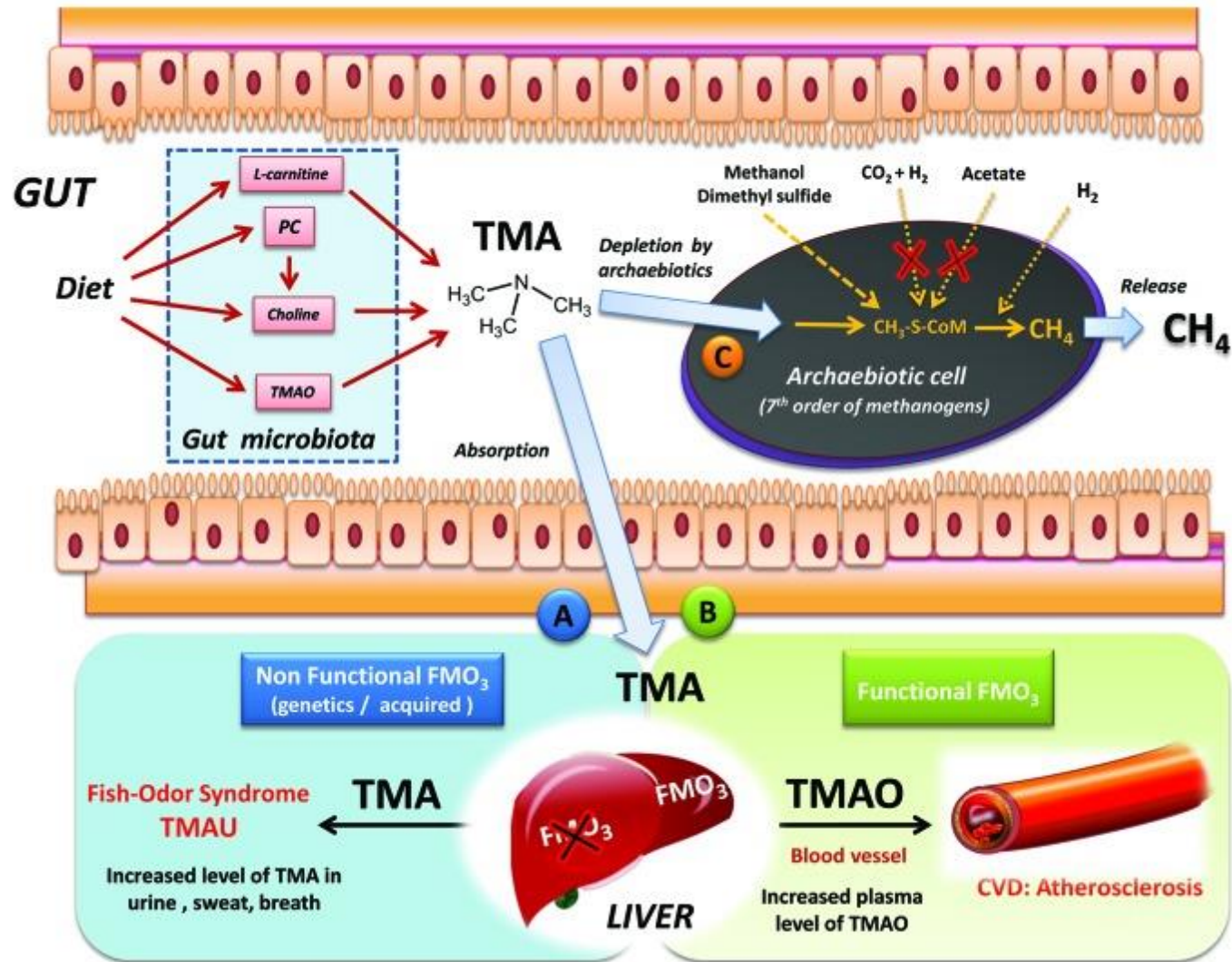
Deshpande et al. *Pediatrics*. 2010. 125(5):921-930

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

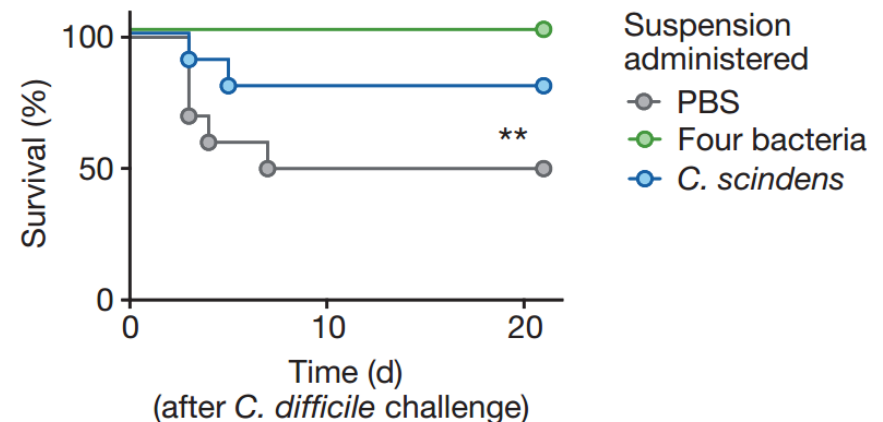
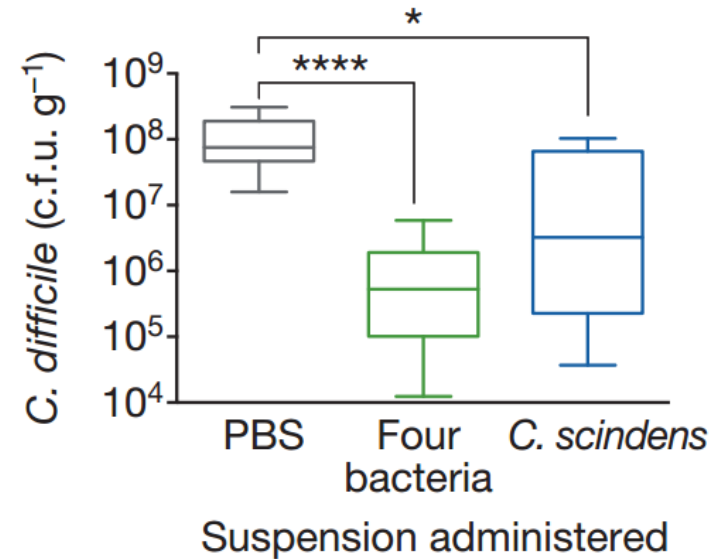


Infecção por *Clostridium difficile*

- 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

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 26, 2015

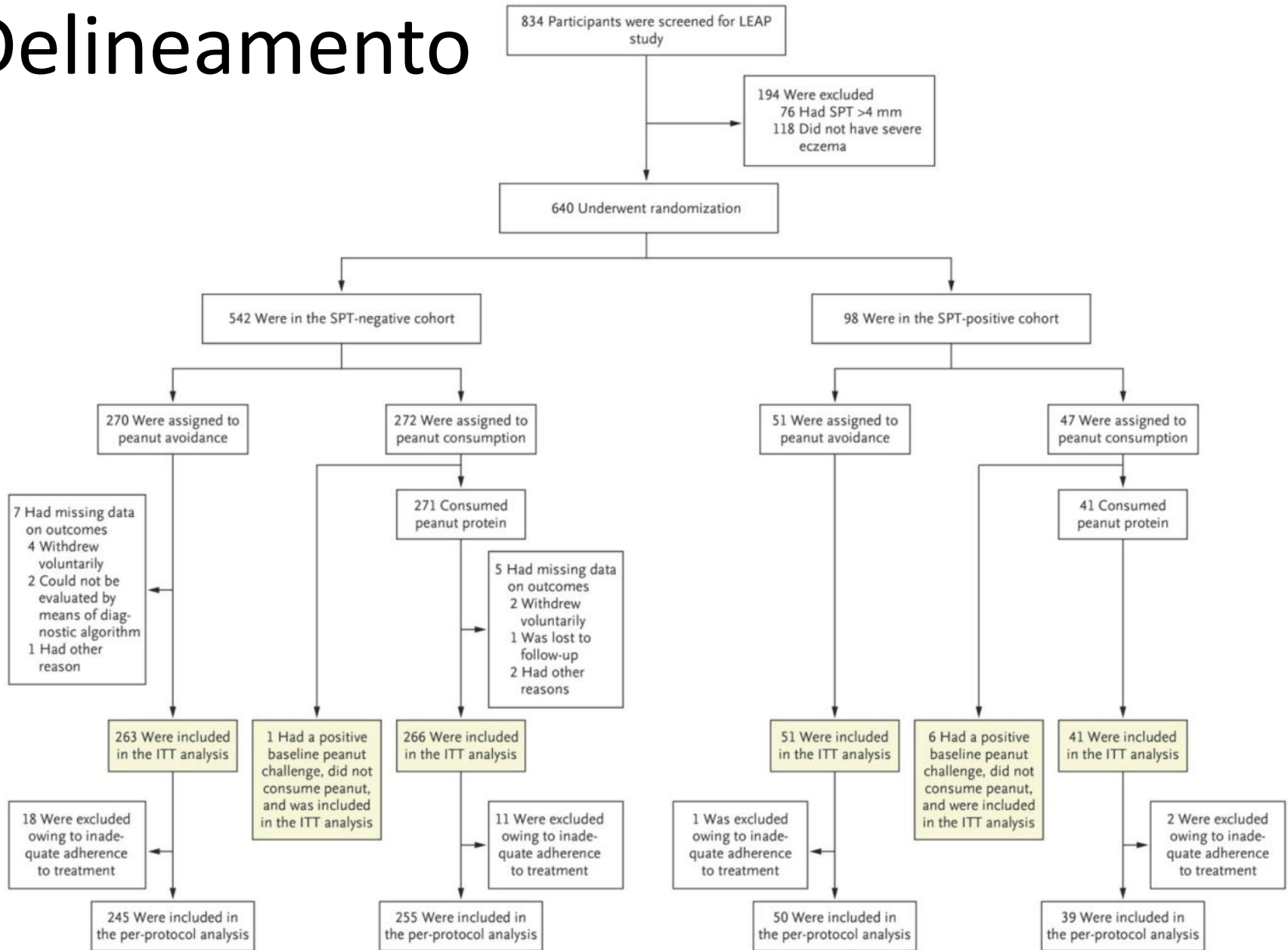
VOL. 372 NO. 9

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!

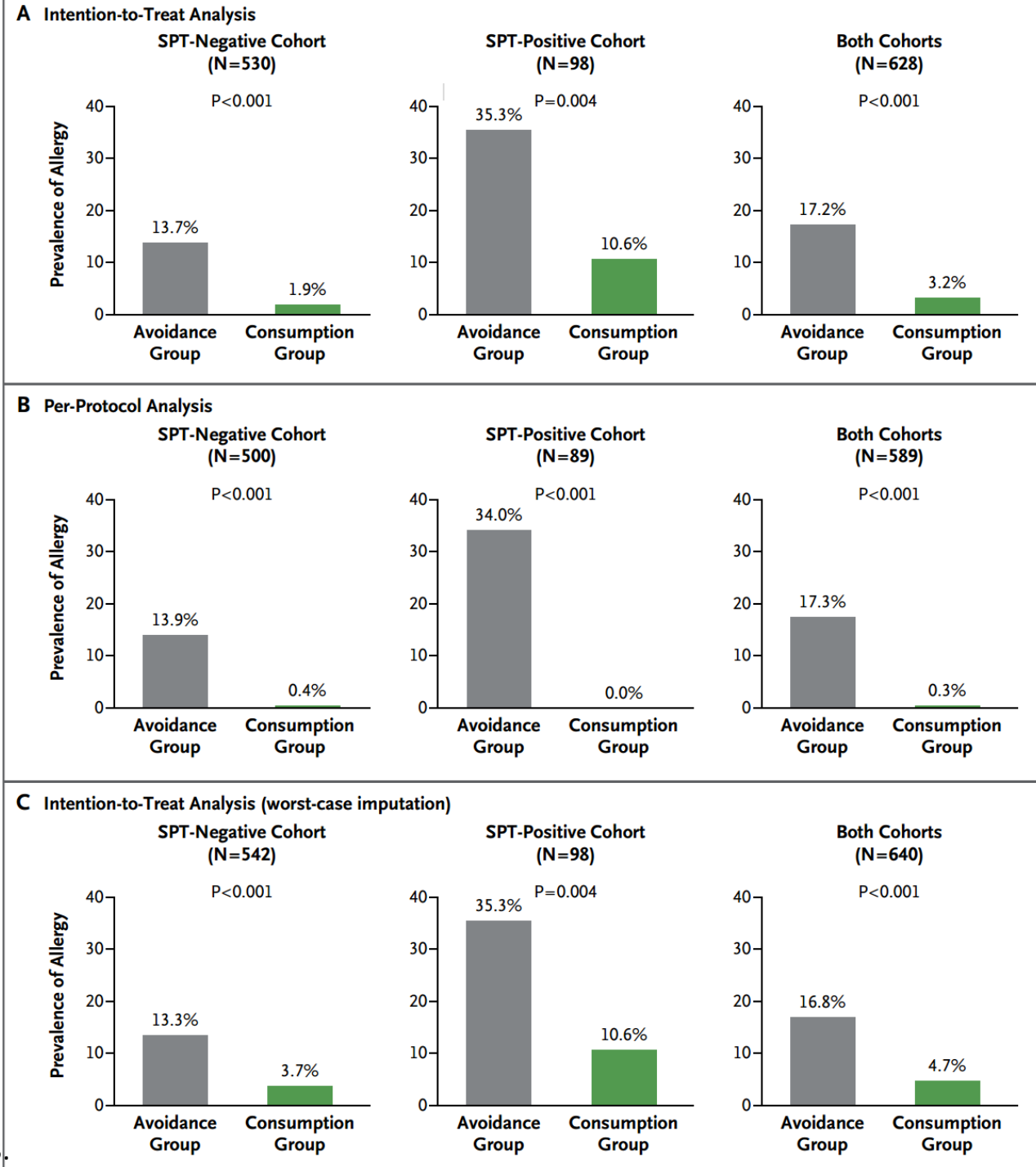
Delineamento



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



E o Microbioma?

E o Microbioma?



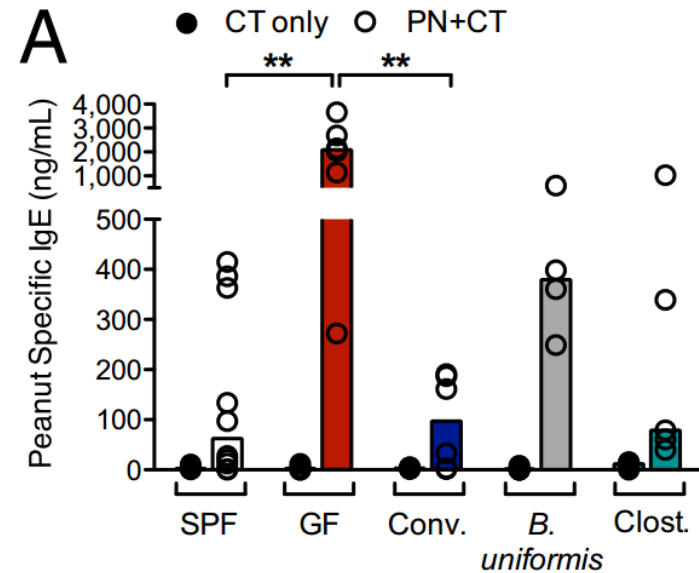
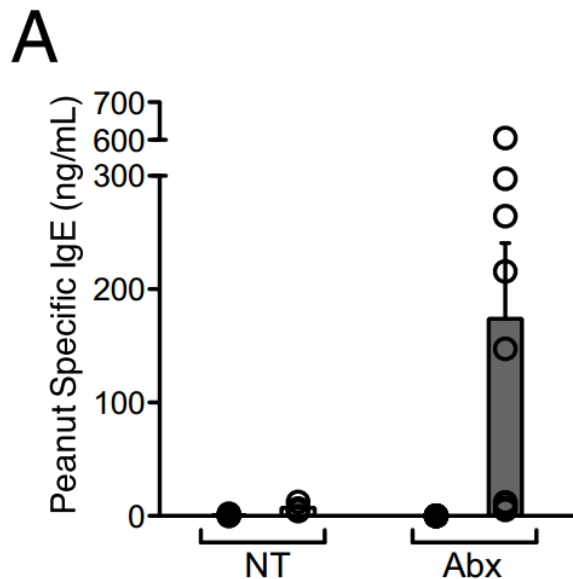
Commensal bacteria protect against food allergen sensitization

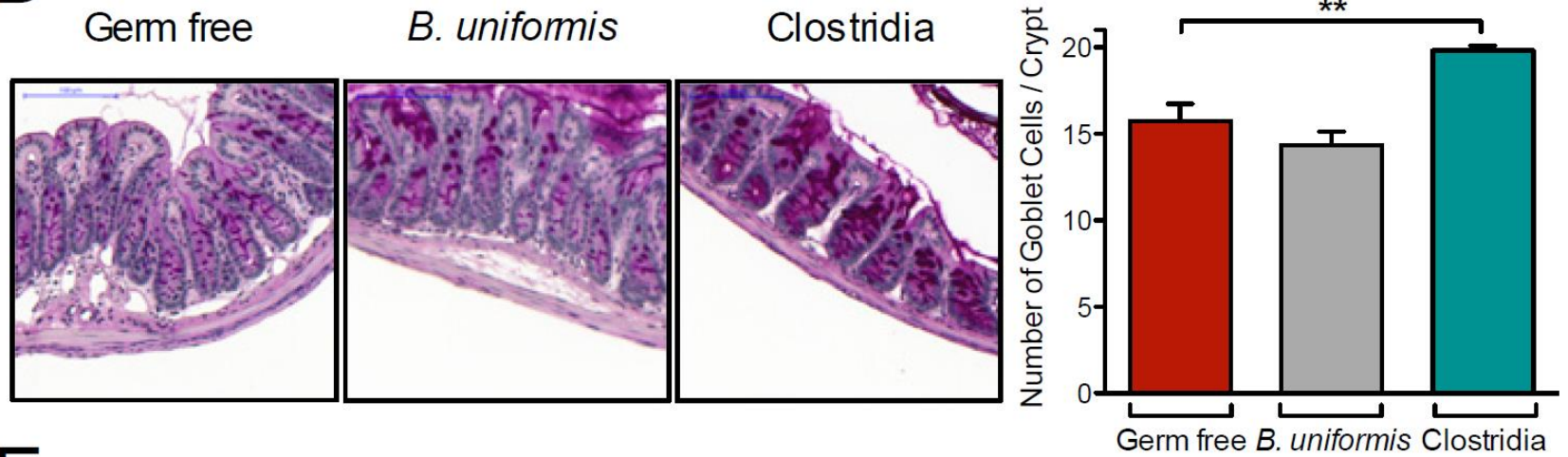
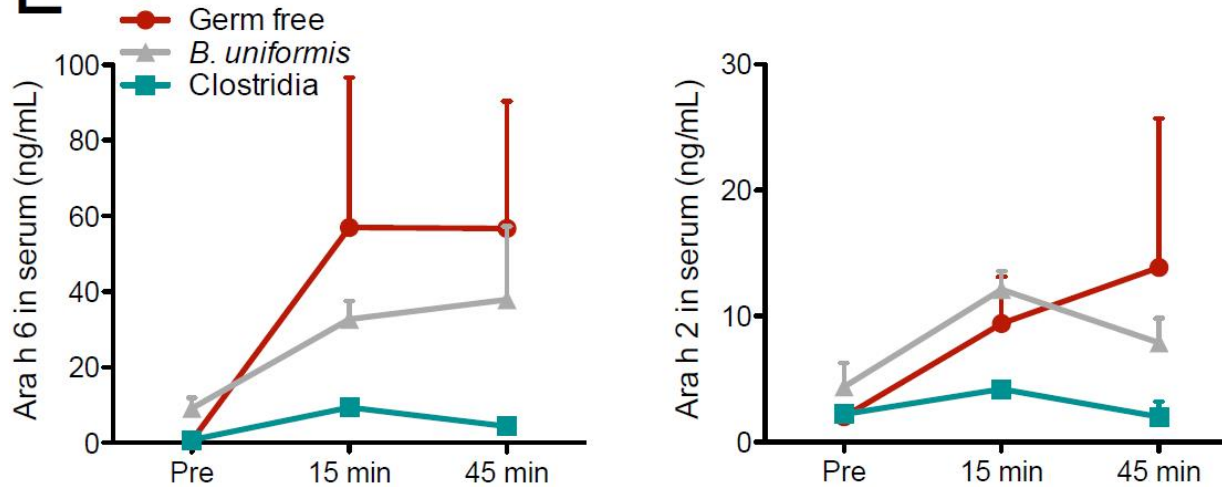
Andrew T. Stefka^{a,1}, Taylor Feehley^{a,1}, Prabhanshu Tripathi^a, Ju Qiu^b, Kathy McCoy^c, Sarkis K. Mazmanian^d, Melissa Y. Tjota^e, Goo-Young Seo^a, Severine Cao^a, Betty R. Theriault^f, Dionysios A. Antonopoulos^{e,g}, Liang Zhou^b, Eugene B. Chang^e, Yang-Xin Fu^a, and Cathryn R. Nagler^{a,e,2}

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**

Tempus fugit!

Atividade

- Considerando o exposto sobre microbioma, prebióticos e probióticos:
 - Proponha um projeto para o desenvolvimento de um novo probiótico específico.
 - Pode ser para tratamento, como adjuvante em tratamento ou prevenção de condição clínica.
 - Lembre-se:
 - o microbioma em questão é intestinal.
 - Links que são conhecidos passam:
 - pelo reconhecimento do microbioma (ou membros deste) pelo sistema imune
 - pelo balanço energético do hospedeiro