UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA – PPSAC
CURSO DE DOUTORADO EM SAÚDE COLETIVA

Microbioma e Dieta

Inter-relações com saúde e doença

Nutrição e Doenças Crônicas não transmissíveis

Docente: Dra. Helena Sampaio
Discentes: Ayana Meneses, Nara Parente, Rejane Abreu e Rithiane Frota

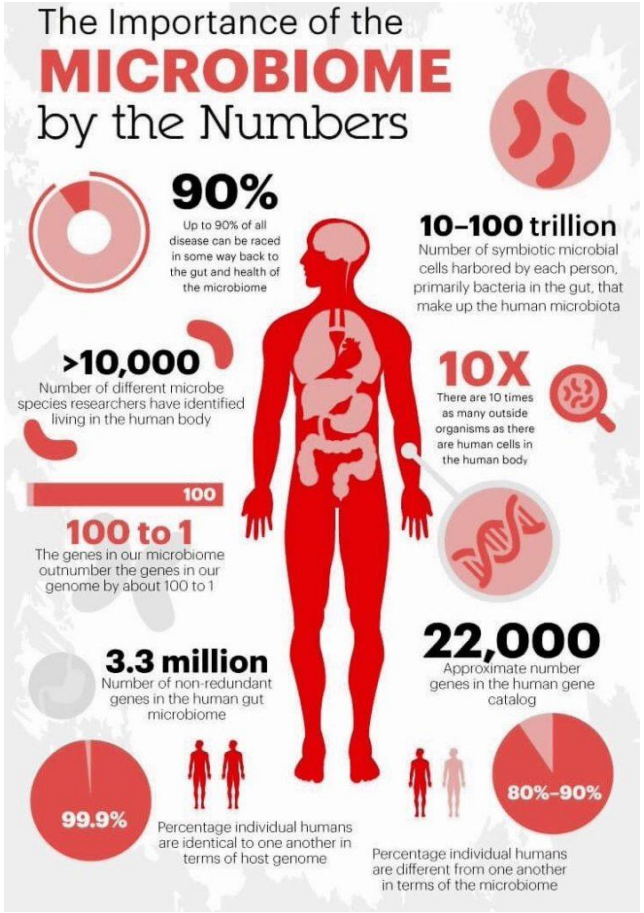
REVIEW Open Access

Involvement of gut microbiome in human health and disease: brief overview, knowledge gaps and research opportunities

Dachao Liang[1†], Ross Ka-Kit Leung[2*†], Wenda Guan[2] and William W. Au[3,4]

Envolvimento do microbioma intestinal na saúde e na doença no homem: visão geral, lacunas do conhecimento e oportunidades na pesquisa

- O que é um microbioma?
- E metagenoma?
- Como a metagenômica atua?
- O que é a metatranscriptômica?



Microbioma Intestinal

- Material genético: bactérias, vírus, fungos e protozoários
- Evolução com hospedeiro
    - Digestão e nutrição
    - Detoxificação e defesa do corpo
    - Maturação do sistema imune do hospedeiro
    - Mediação de doenças
- Diversidade - Milhões genes
    - Formicutes x Bacteroidetes
- Implicações específicas em doenças e populações
    - DM tipo 2 chineses x europeus

Categoria microbioma

- 3 generos de Enterotipos
    - Bactriodes
    - Prevotella
    - Ruminococcus

Autóctone – “residentes”
Alóctone – “passageiros”
- Avaliação da progressão da cirrose

Fatores de modificação:

- Dieta do hospedeiro
- Álcool
- Filogenia
- Locos DII

Produtos dos microorganismos

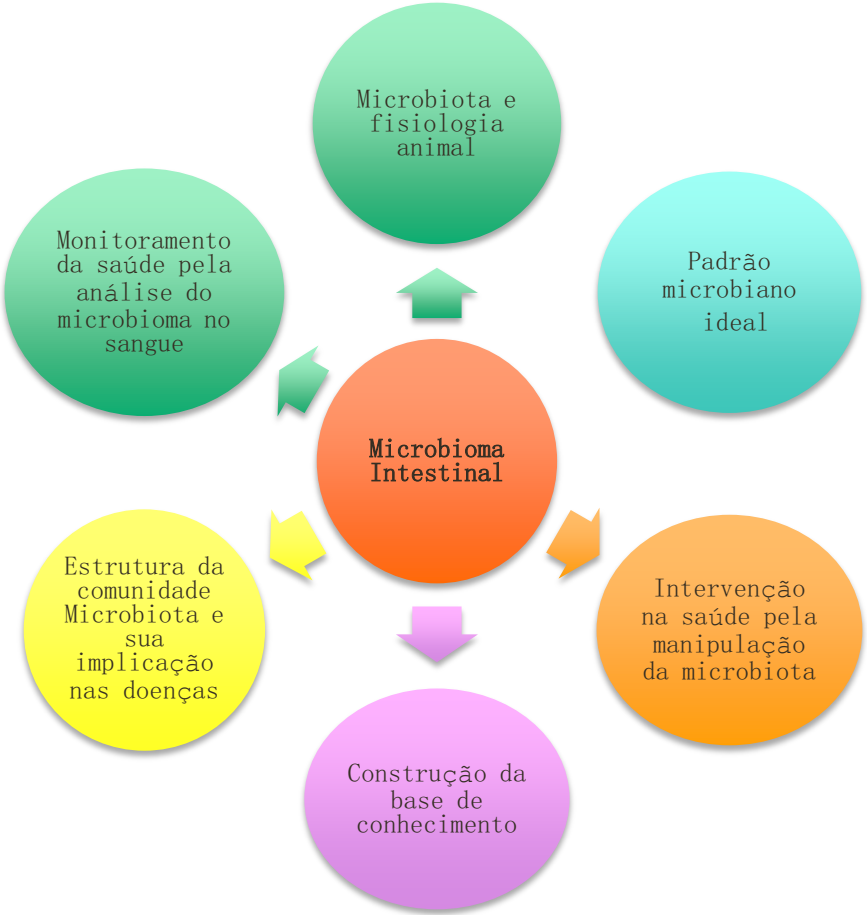
LPS (Lipopolissacarídeos)

- Produto das bacterias Gram negativas
- Transportados pelos quilomícrons
- Forte estimulador da resposta imune inata
- Indicador de sobrevivência em diálise peritoneal
    - Estudo LPS e PCR preditor negativo de taxa de sobrevida

TMA (trimetilamina)

- Oxidação forma a TMA N- oxido (TMAO)
- Influência na morbidade dos pacientes

Lacunas do Conhecimento e Oportunidades de Pesquisas



Conclusões

- Genética molecular
- Procedimentos de alto rendimento
- Bioinformática
- Intervenções na modificação e personalização da dieta e controle de riscos

➢ Redução do custo do sequenciamento, com maior monitoramento de genoma personalizado, transcriptoma e microbioma no futuro próximo

Annual Review of Food Science and Technology

Recent Past, Present, and Future of the Food Microbiome

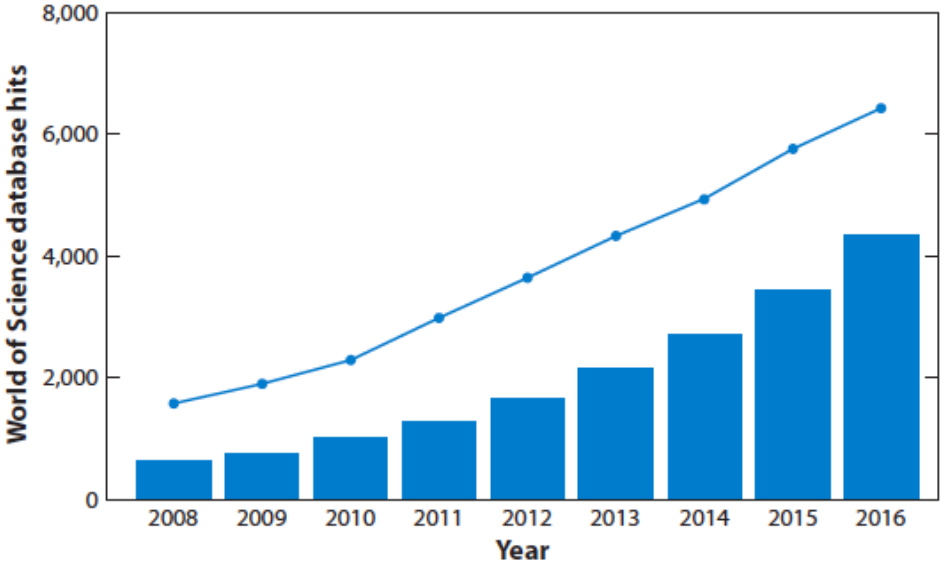
Francesca De Filippis,[1,2] Eugenio Parente,[3] and Danilo Ercolini[1,2]

Passado recente, presente e futuro do microbioma alimentar

- Alimento x Microbioma (qualidade e segurança)
    - Propriedades reológicas e organolépticas dos alimentos
- Microbiologia Tradicional
    - Não reproduz fatores e condições de crescimento do habitat natural / Subestima a diversidade
- Técnicas recentes
    - Técnicas independentes do cultivo (Extração do DNA do alimento)
    - Eletroforese por gel gradiente de desnaturação e de temperatura
    - qPCR em tempo real
    - Tecnologia de Sequenciamento de alto rendimento (HTS)

Sequenciamento de alto rendimento (HTS)

- Alta sensibilidade
- Importante no estudo de ecosistemas
- Potencial detecção quantitativa da estrutura de comunidades microbianas
- Custo menor que o sequenciamento Sanger
- 2008-2016 - 4x mais publicações



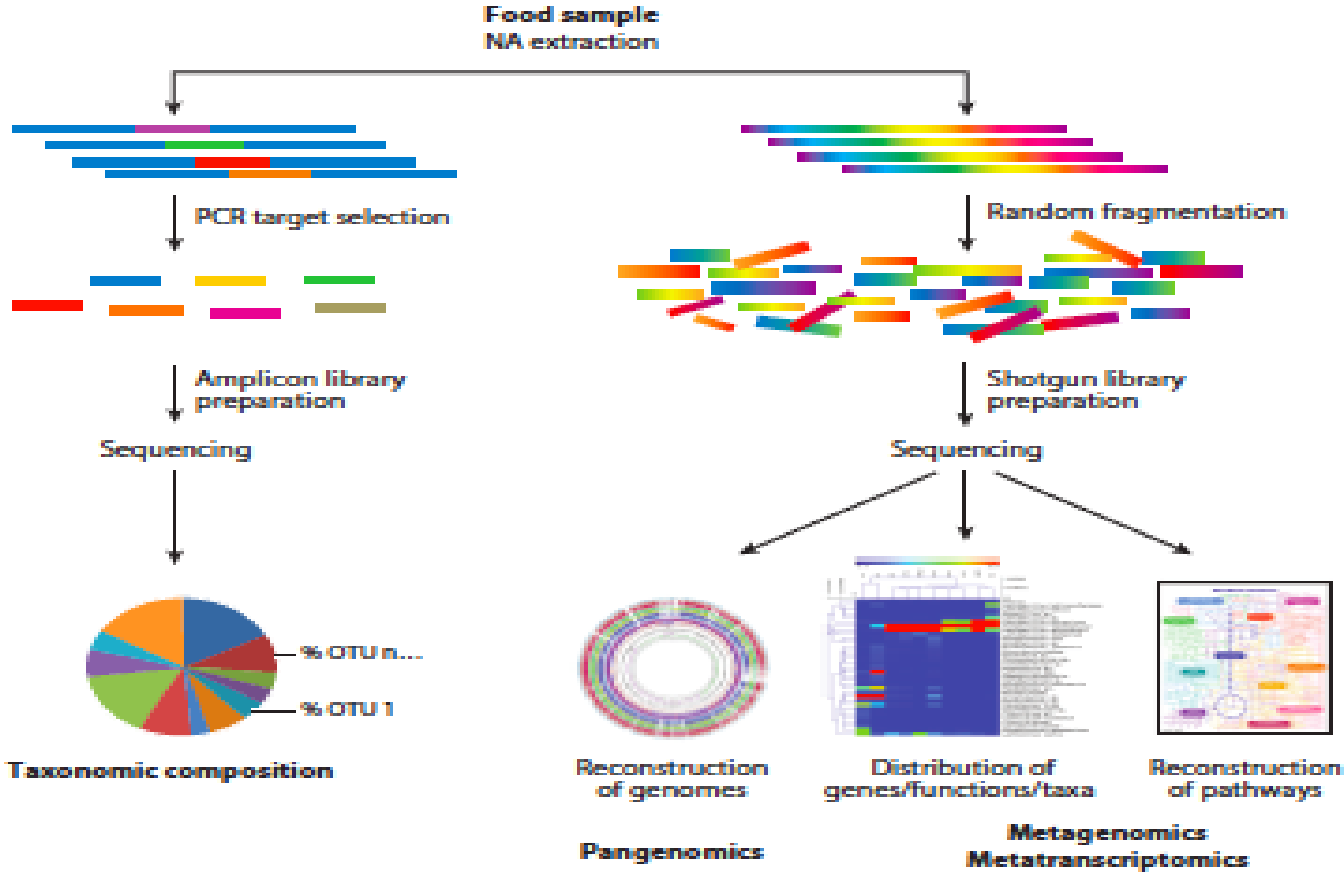


Figure 2

Graphic representation of possible high-throughput sequencing applications for the study of food microbiota or microbiome. Abbreviations: NA, nucleic acid; OTU, operational taxonomic unit; PCR, polymerase chain reaction.

Estudos ecológicos sobre microbiota dos alimentos

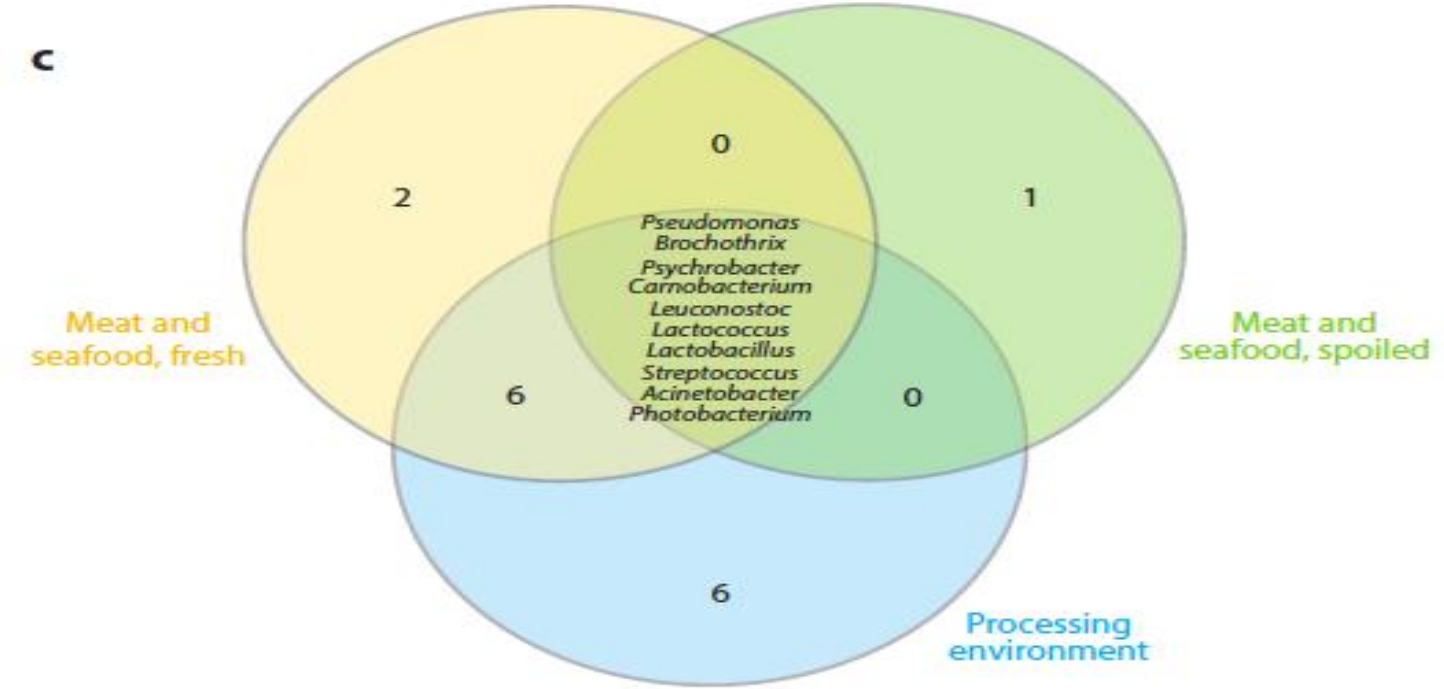
HTS

- Usado na caracterização da microbiota envolvida na fabricação e maturação de vários alimentos tradicionais fermentados

Metagenômica

- Informações sobre produção dos metabólitos para as propriedades do produto final
- Informações sobre atividades microbianas envolvidas na produção dos alimentos
- Ajuda a entender atividades potenciais da comunidade microbiana

Rastreando rotas de contaminaçao e monitorando deterioração alimentar



Segurança Alimentar

• Exames de comparação de genoma / detecção de polimorfismo do nucleotídeo - alto poder discrimatório de separar os surto em grupos epidemiológicos (listeriose, infecções E. coli, Salmonelose, enterite por Campilobacter, vibriose e infecções por norvirus)

• Genomas de microorganismos disponíveis - importantes fontes de pesquisa de origem geográfica ou fonte alimentar de um patógeno, durante ou depois de surtos

• Monitorar a difusão de patógenos oriundos de alimentos e genes de resistencia a antibióticos

Microbioma Alimentar, Bioinformática e análise de dados

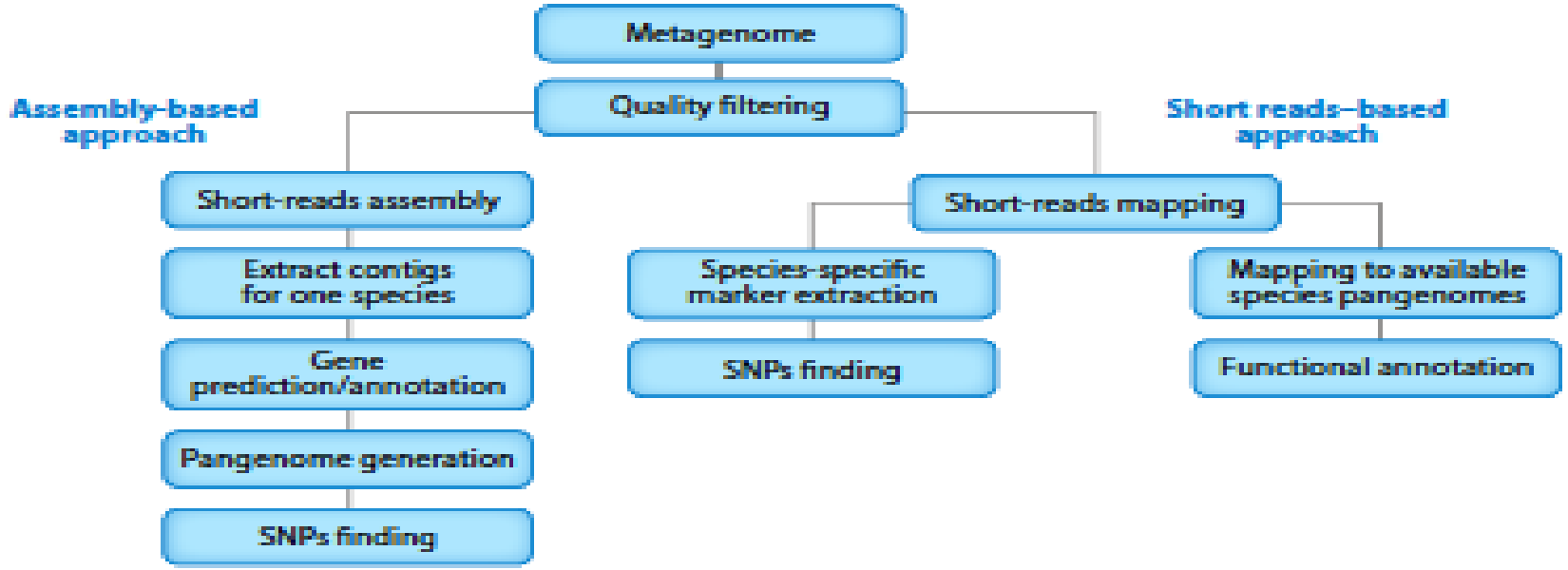


Figure 5

Different possibilities available for pangenomics analysis directly from metagenomics data. Abbreviation: SNPs, single nucleotide polymorphisms.

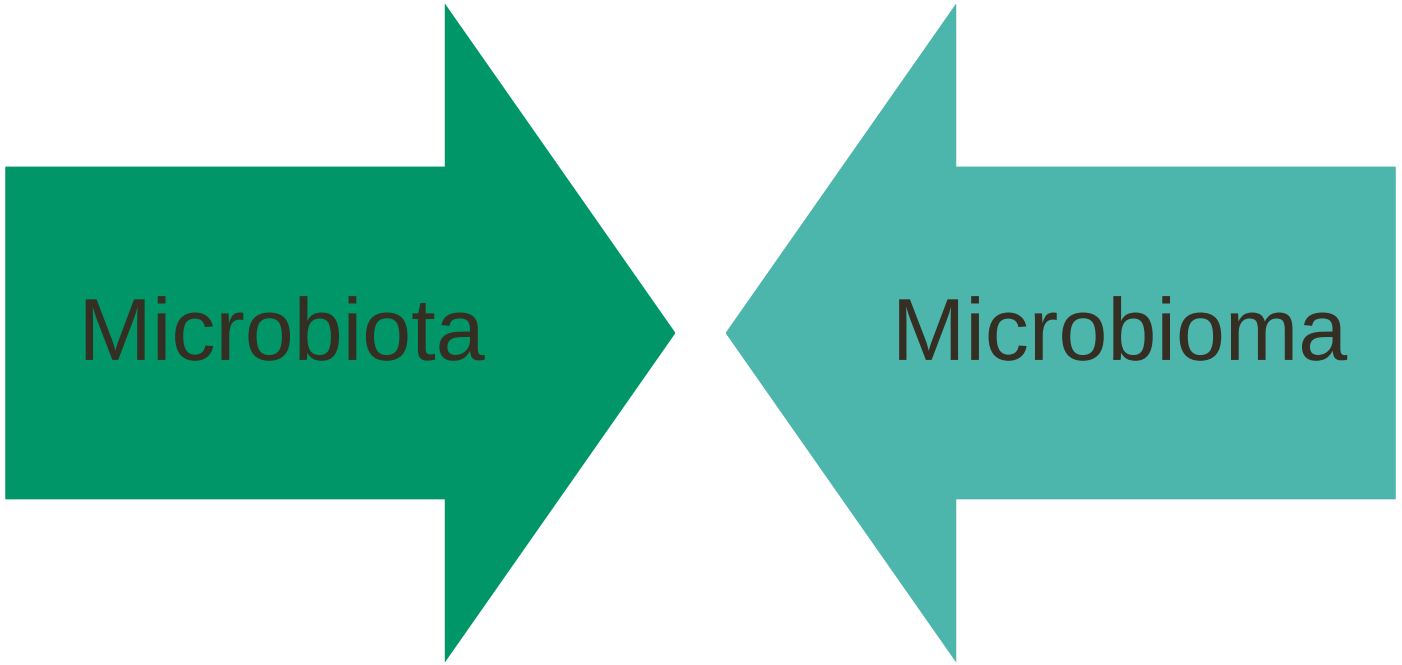
Problemas e limitações

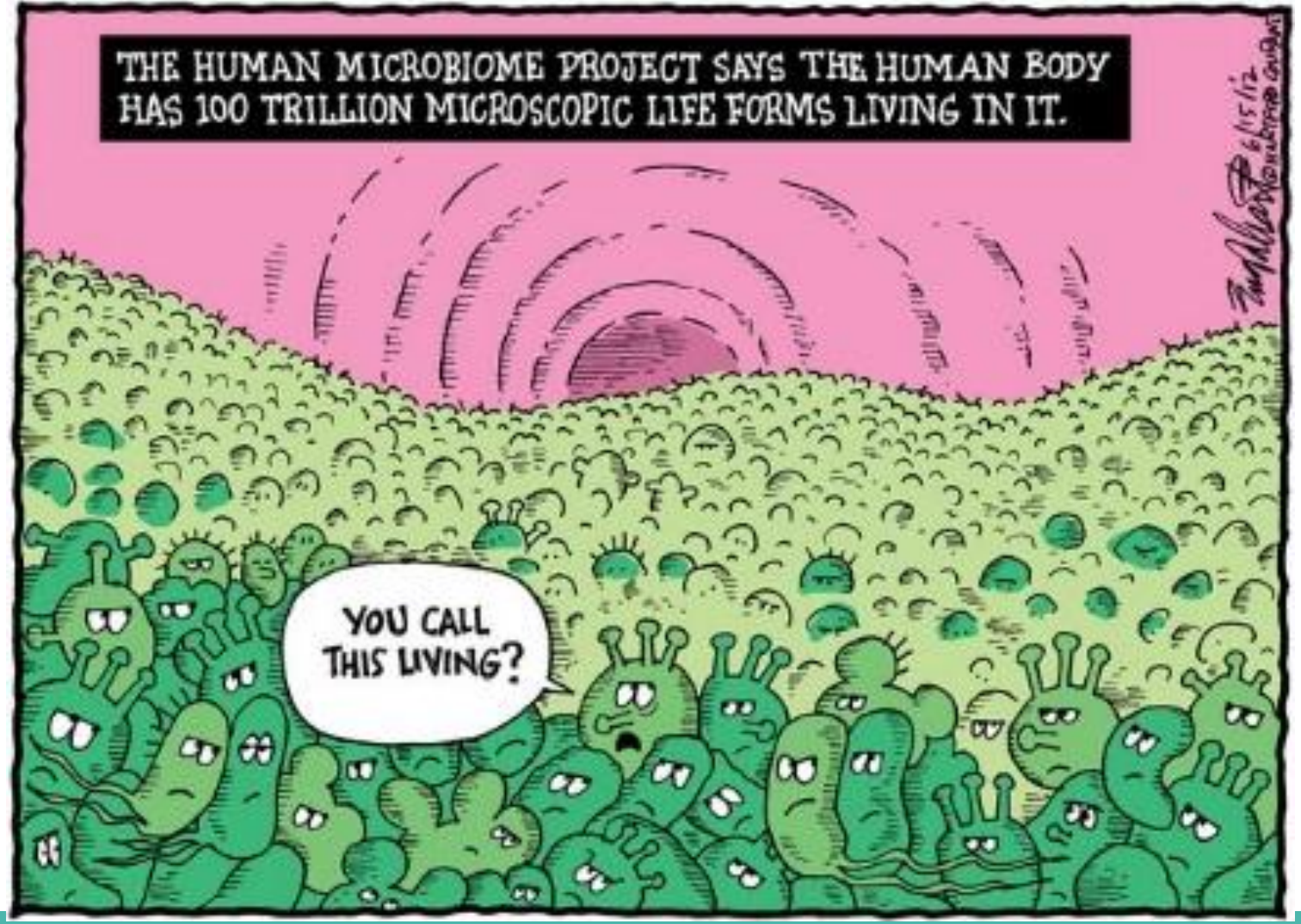
- Preconceitos associado ao procedimento usado para extração do DNA
- A categorização taxonômica de leituras metagenômicas pode produzir resultados mais confiáveis
- Algumas técnicas tem uso ainda limitado devido a ausência de bases de dados com cobertura suficiente
- Bioinformática e análise de dados são cruciais, diferentes softwares, parâmetros empregados e banco de dados de referência utilizado pode influenciar fortemente os resultados finais

Passos Futuros

- Oportunidades de compartilhar dados e formar grandes bancos disponíveis para serviço público, universidades, empresas, laboratórios

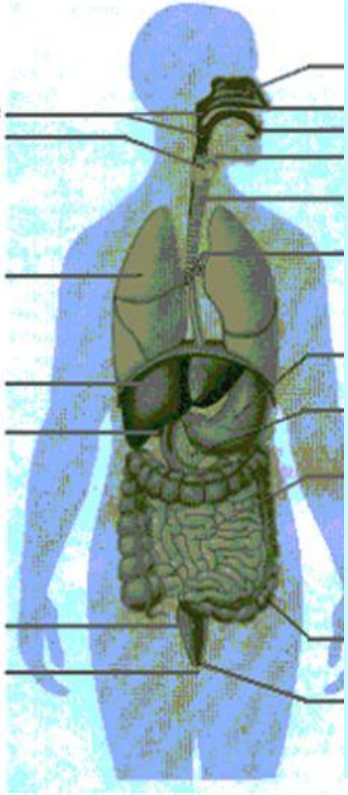
- Consórcios microbianos em ambientes alimentares, aumentando a compreensão de como explorar recursos microbianos inestimáveis para garantir a eficiência do processo, a qualidade e segurança alimentar


Microbiota
Microbioma


THE HUMAN MICROBIOME PROJECT SAYS THE HUMAN BODY HAS 100 TRILLION MICROSCOPIC LIFE FORMS LIVING IN IT.
YOU CALL THIS LIVING?

Microbiota Humana

Microbiota humana normal



Eubacterium sp.

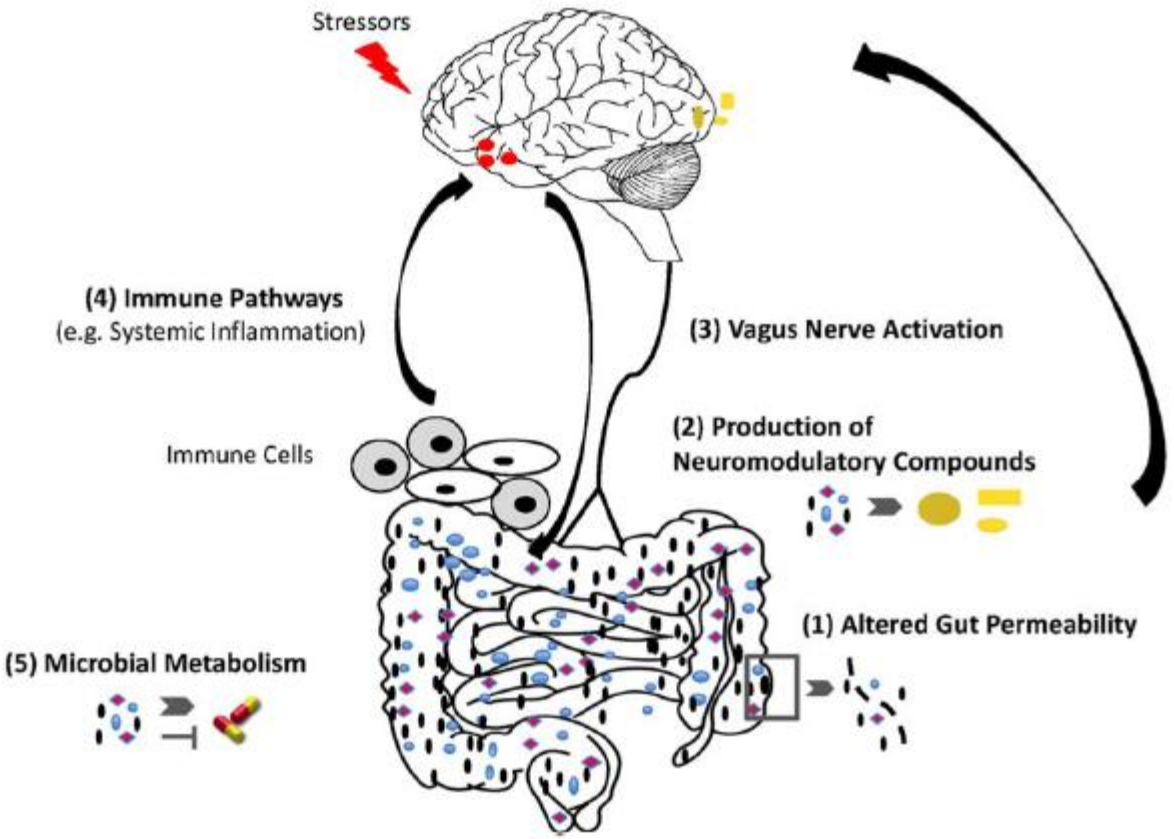
Microbioma Humano

- Metabolismo
- Sistema Imune
- Sistema de defesa
- Saúde Humana

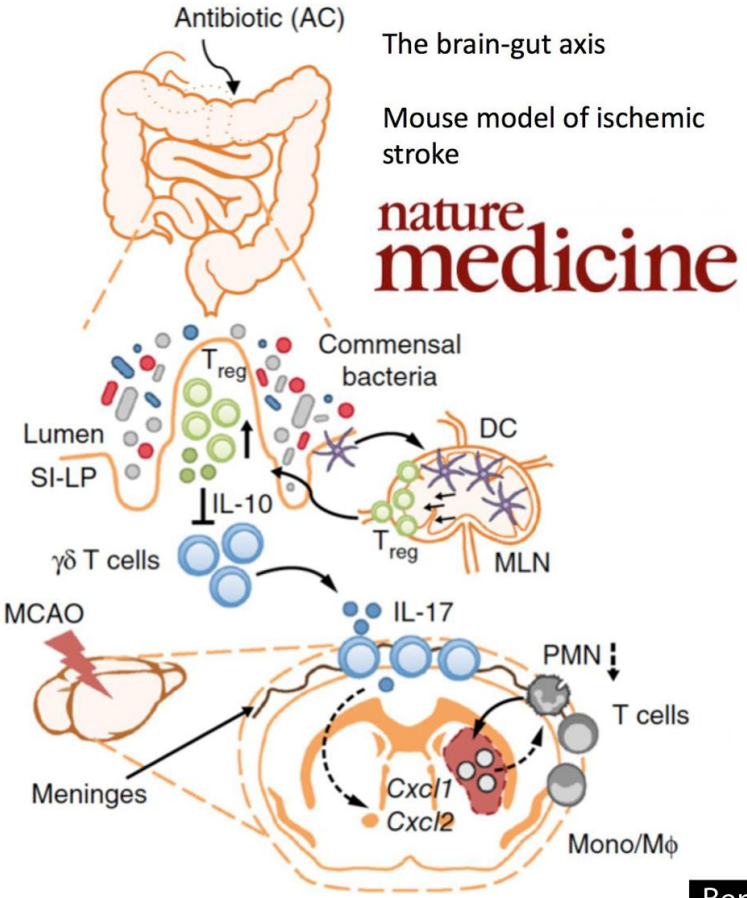
- Funções cognitivas e comportamentais

- Papel importante: evolução do cérebro humano

Microbiota Intestinal

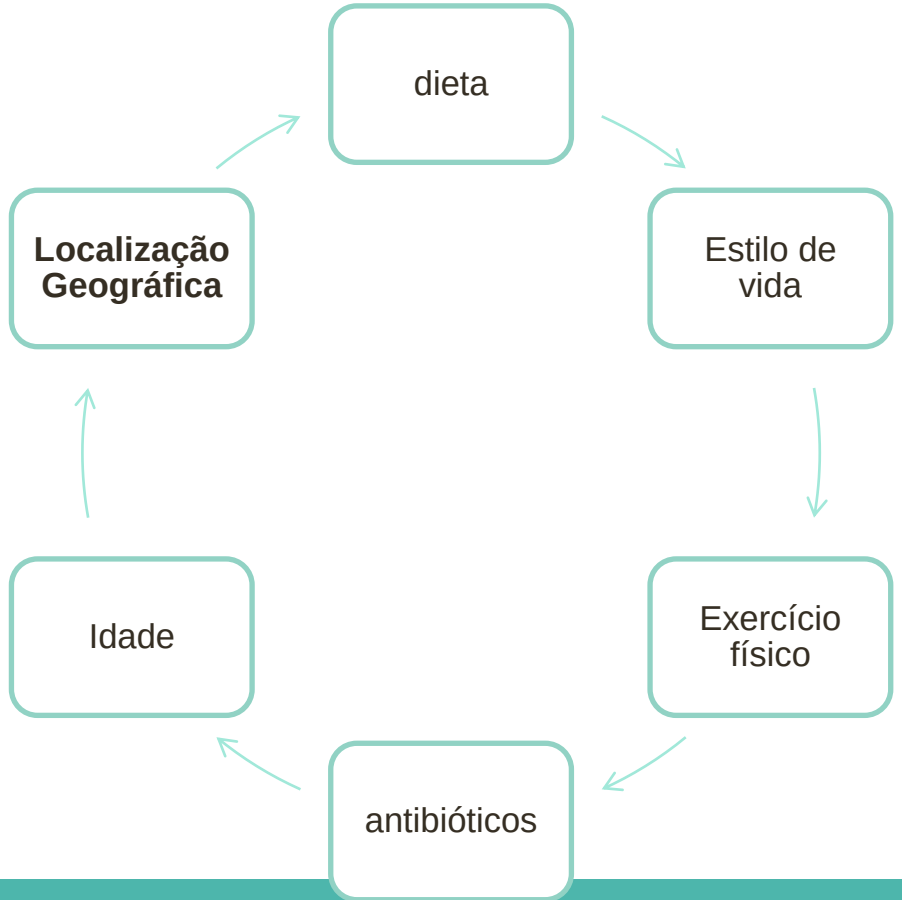


Microbiota Intestinal



Benakis et al./Nature Medicine 2016

Microbiota intestinal e influências ambientais



Consumo de fibras X Sociedades Industrializadas

↓ Consumo de fibras

↓ diversidade do microbioma (cepas fermentadoras)

↑ DCNT: obesidade, DII, CA colorretal e alergias

Microbiota intestinal X Fatores Geográficos e étnicos

Crianças – 1 a 6 anos

Vilarejo rural (África):

- ↑ Bacteroidetes e Firmicutes → ↑Prevotella
- ↑ AGCC
- ↑ Utilização das fibras
- Proteção contra inflamações e doenças não infecciosas

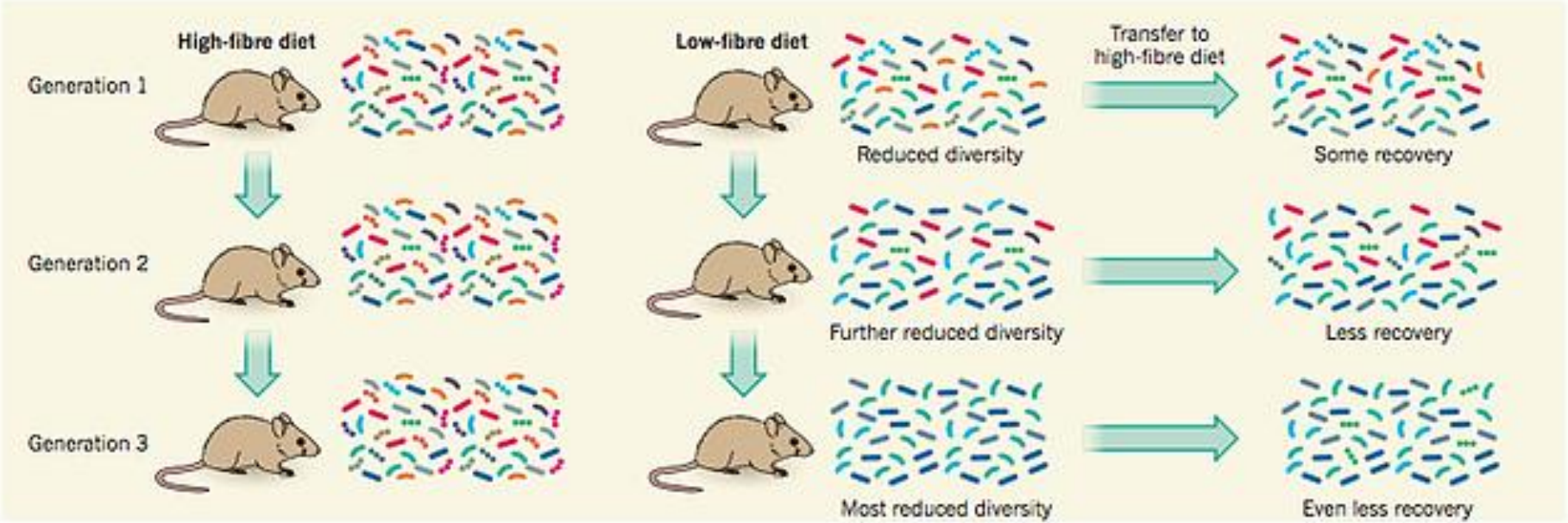
Cidade Industrializada (Itália)

Regiões industrializadas e não industrializadas:

Diversidade bacteriana

Industrialização → ↓aquisição e ↑perda de microorganismos intestinais específicos

Estudo mostra que o impacto da alimentação na microbiota pode passar gerações



Consumo de fibras X Sociedades Industrializadas

Dieta pobre em fibras

- Perda progressiva da diversidade dos microorganismos
- Não é recuperável após reintrodução de fibras na dieta

Antibióticos, cesariana, tratamento da água e outras práticas sanitárias

- Transmissão de patógenos
- Simbiose intestinal
- Diversidade Microbiana

Nutrientes e Microbiota

Absorção no ID

17% PTN, 2% amido digestível e 5% gordura

Cólon

Carboidratos

- Amido resistente, FOS, GOS
- Bactérias generalistas (Bacteroidetes) → degradar polissacarídeos
- Bactérias especialistas (Firmicutes) → carboidratos selecionados

Nutrientes e Microbiota

Carboidratos

- Bifidobacterium →principais bactérias no metabolismo dos CHO
- Probióticos
- Produção de AGCC → acetato, propionato e butirato
- Lactato e succinato: produtos da fermentação

→ Fonte de energia, regula funções imunológicas, produção de hormônios intestinais e integridade epitelial

Conversão do Succinato —(Vitamina B12)→ propionato

Nutrientes e Microbiota

Proteínas

- 4 a 10g de peptídeos não digeríveis chegam no IG
- Bactérias →proteases (Lactobacilos)
- Dietas ricas em proteínas → ↑biossíntese de vitaminas, degradação de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos

Lactobacilos + dieta rica em triptofano

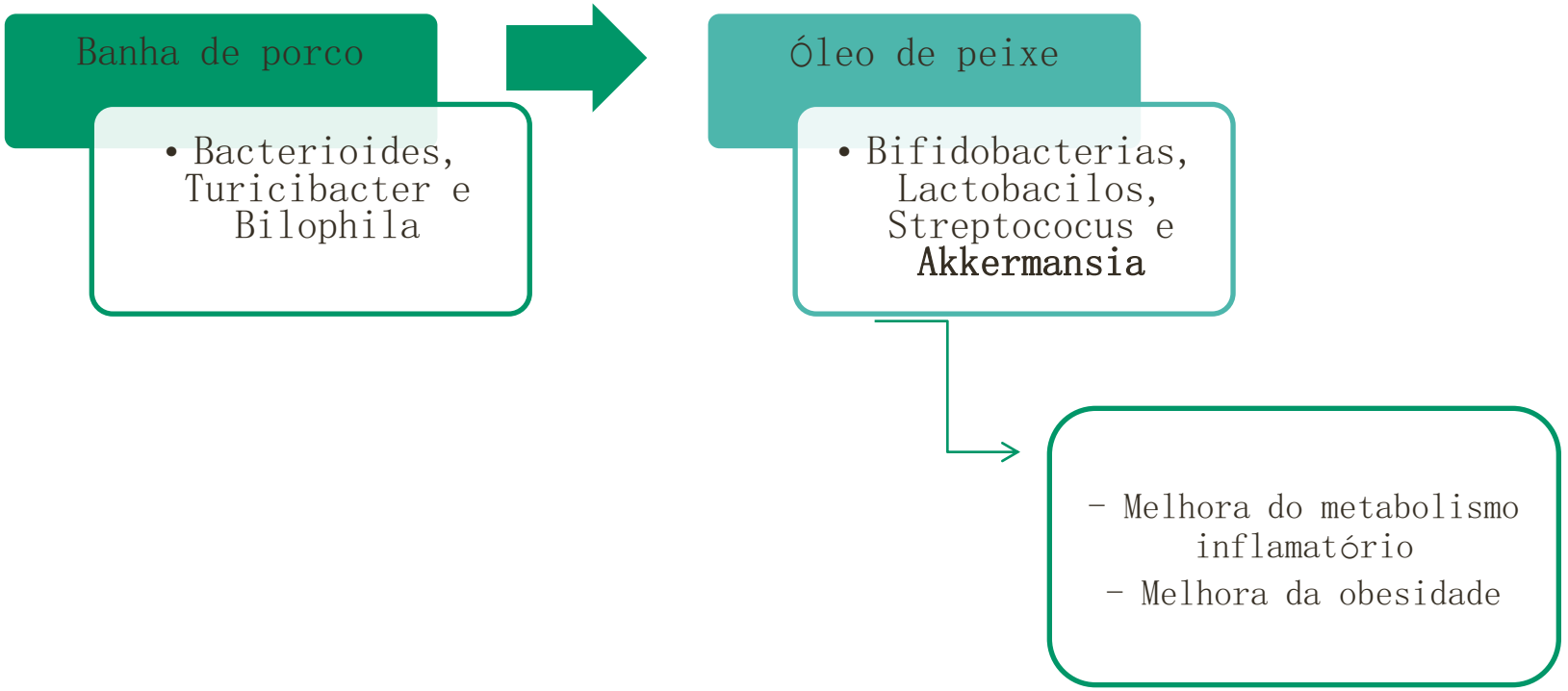
↓

Células T CD4+ → Células T imunorreguladoras

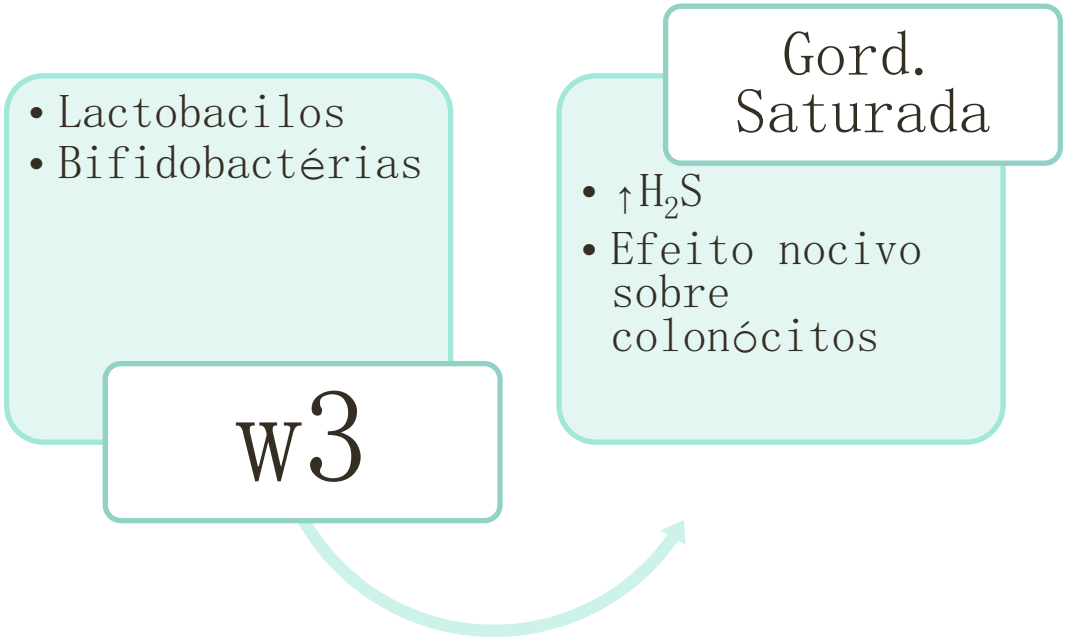
↓

↑Tolerância a antígenos alimentares

Nutrientes e Microbiota - gordura



Nutrientes e Microbiota - gordura



Nutrientes e Microbiota

Soja → daidzina (bactérias → equol) Melhora dos sintomas da Menopausa, ↓CA próstata, ...

Polifenóis

- Catequinas, flavonóides, antocianinas, ácidos fenólicos
- Frutas, sementes, legumes, chá
- Modulação microbiota intestinal

Romã → ácido elágico (bactérias → urolitinas) ↓Envelhecimento/ degeneração muscular

Nutrientes e Microbiota

Micronutrientes

- Vitaminas e antioxidantes → efeitos moduladores na microbiota intestinal
- Riboflavina: redução de E. coli (melhora do estado redox)
- Vitamina A, C, E e magnésio (modificações da microbiota)

Aditivos alimentares

- Adoçantes
- Sacarina → ↓lactobacilos

Disbiose

Obesidade

↑Permeabilidade intestinal e inflamação

Tipo de dieta → culturas de bactérias no intestino
W3 → ↑lactobacilos

DIIs

Clostridium → obesidade e doenças metabólicas

Bifidobactérias → fenótipos favoráveis

CA colorretal

alergias

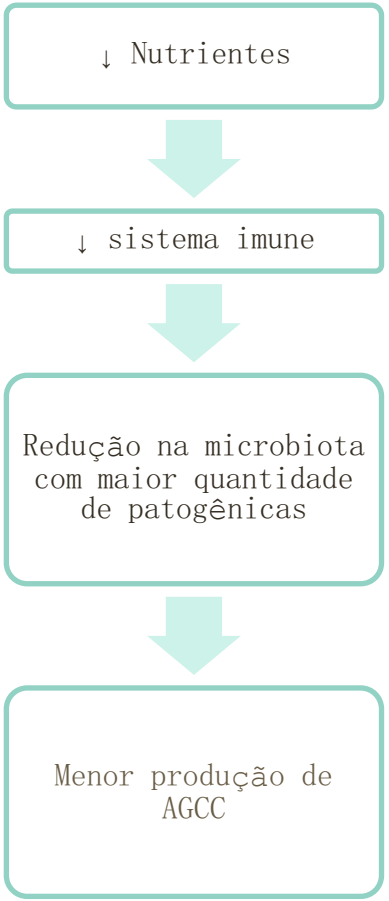
AGCC → ↓inflamação e ↑sensibilidade a insulina

Doenças auto-imunes

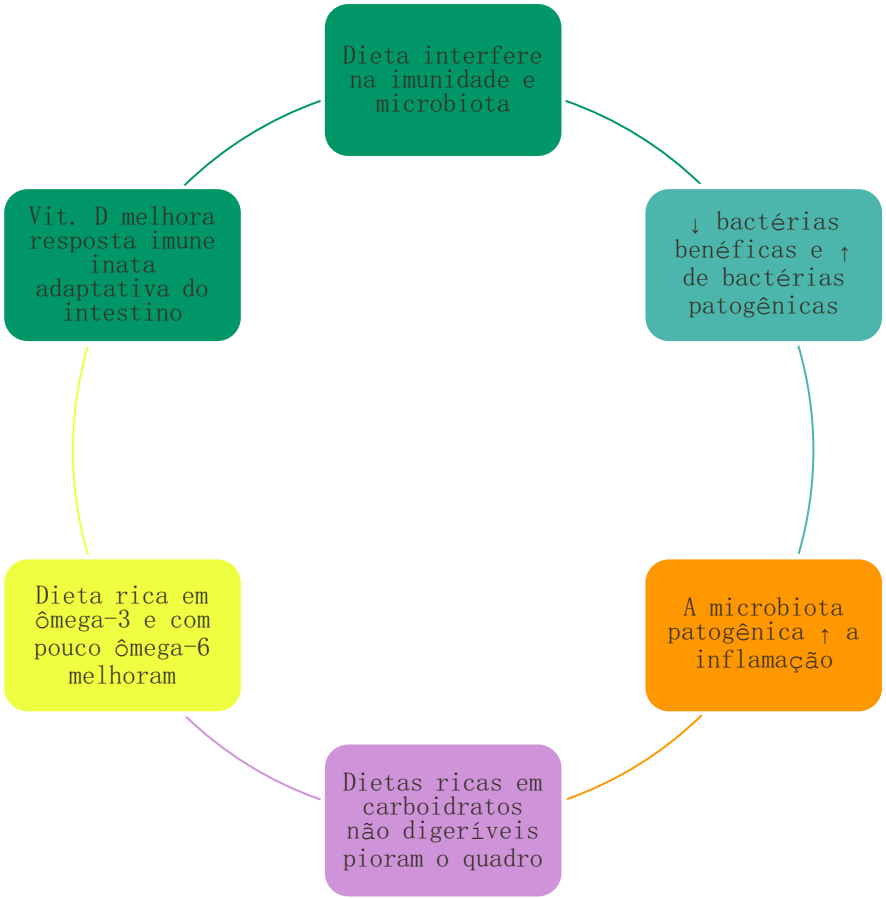
Desnutrição e transtornos alimentares (TA)

Dieta, microbiota e ganho de peso

- O efeito da microbiota influenciando o estado nutricional na desnutrição e TA é similar ao que acontece na obesidade em que a microbiota estimula o reganho de peso mais rápido



Doenças inflamatórias intestinais



Modulação da microbiota pela alimentação

Alimentação

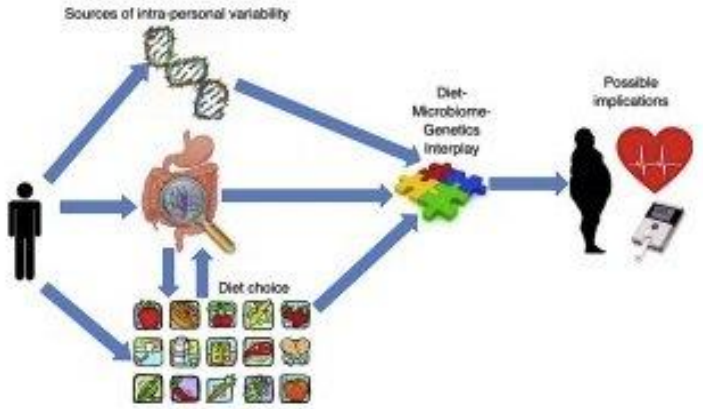
- Dieta FODMAP – baseada em carboidratos de baixa fermentação
- 2 fases: 1 com exclusão total; 2 reintrodução destes carboidratos
- Este excesso de restrição pode comprometer a microbiota e gerar uma deficiência de AGCC

Conclusão

- Os microorgnismos componentes da microbiota são capazes de se adaptar de diversas maneiras ao ambiente oferecido pelo hospedeiro
- Algumas doenças já se relacionam com a presença de disbiose
- O consumo de fibras reduz a produção de metabólitos tóxicos
- Probióticos e prebioticos protegem as bactérias benéficas e influenciam na saúde

Genoma humano e microbioma para Nutrição personalizada

- Uma única abordagem dietética não é suficiente, pois há uma variedade de respostas inter-individuais
- A resposta para estas variações pode estar no genoma e microbioma

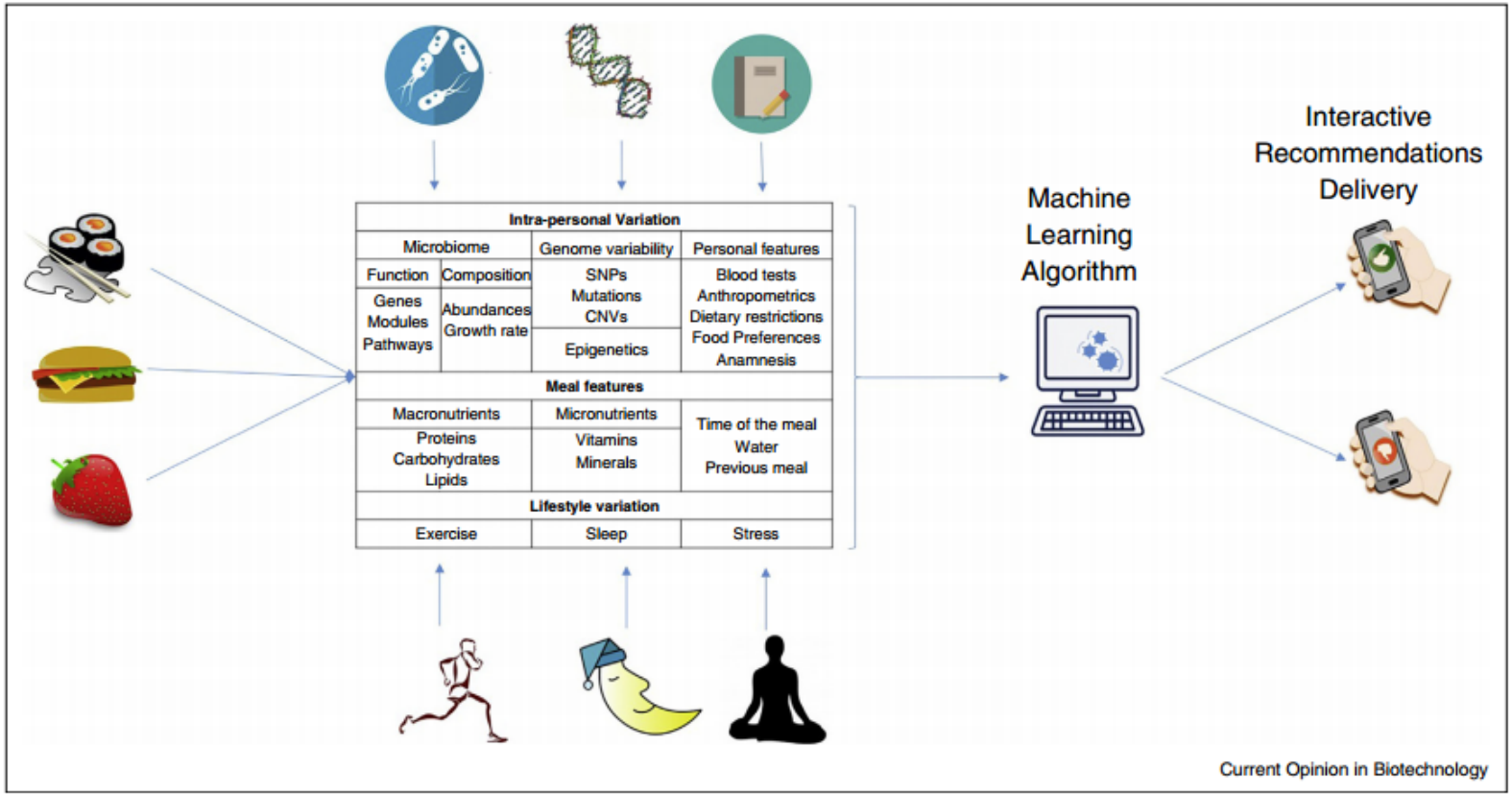


Nutrição personalizada

Epidemiologia

- Vem aumentando os casos de obesidade, síndrome metabólica e esteatose hepática não alcoólica mesmo com todo esforço de desenvolvimento e divulgação de estratégias nutricionais para o tratamento e prevenção destas comorbidades
- Tendo o genoma e o microbioma como 2 fatores que também influenciam nestes fatores consideram-se intervenções com o intuito de modular estes eventos

Figure 1



Rationally designed personalized dietary approaches determine the effects of numerous parameters on diet response (e.g. microbiome composition, genome variability, personal lifestyle, medical metadata). Machine learning algorithms utilize these comprehensive data sets to deliver dietary recommendations.

Nutrição personalizada

Genoma Humano

- Vários estudos foram realizados para o mapeamento do genoma humano
- Mais recentemente surgiu o estugo da nutrigenômica que pode relacionar o genoma com diferentes respostas individuais a ingestão de nutrientes
- O tratamento para algumas doenças genéticas relacionadas a alimentação já está estabelecido

Nutrição personalizada

Genoma Humano

- Para doenças em que há influência poligênica como as DCNI, câncer, DCV, obesidade e diabetes tipo 2 tem valor limitado o estudo da nutrigenômica
- Relaciona-se o uso da dieta do mediterrâneo a prevenção do câncer de mama em pacientes com polimorfismo de alguns genes específicos

Microbioma intestinal

- O microbioma é composto por bactérias em números similares as nossas células e com informação genética superior a de nossas células
- Além de bactérias é composta também por fungos e vírus
- Os microorganismos comensais tem uma relação simbiótica com o humano fornecendo-lhes muitas funções essenciais

Nutrição personalizada

Microbioma intestinal

- Mudanças na dieta podem modular a fisiologia do hospedeiro através da microbiota comensal
- O consumo de flavonóides pode ter diferentes efeitos dependendo dos microorganismos que irão metabolizá-los
- O microbioma pode sofrer alterações em menos de uma semana em resposta a dieta, como a conversão em flavonóides favorecendo seu efeito biológico

Nutrição personalizada

Abordagem dietética personalizada

- Diferentes repostas individuais foram observadas por avaliações em algorítimos para diferentes microbiotas
- A disbiose resultante do consumo de adoçantes individuais pode levar a intolerância a glicose
- O microbioma também influencia no reganho de peso
- Tranferência de microbioma de ratos obesos para eutróficos levou estes a ter ganho de peso excessivo e síndrome metabólica

Nutrição personalizada

Conclusão

- Nosso genoma herdado e nosso "segundo genoma" modulam nossa resposta a dieta
- Programas de análise de informações podem ser a grande inovação para os próximos anos
- A avaliação genética e de microbiota tendo em vista a modulação da dieta de forma personalizada depende também da adesão pelo paciente
- O uso universal de smartphones pode ser a chave para uso de ferramentas que propiciem o seguimento da dieta

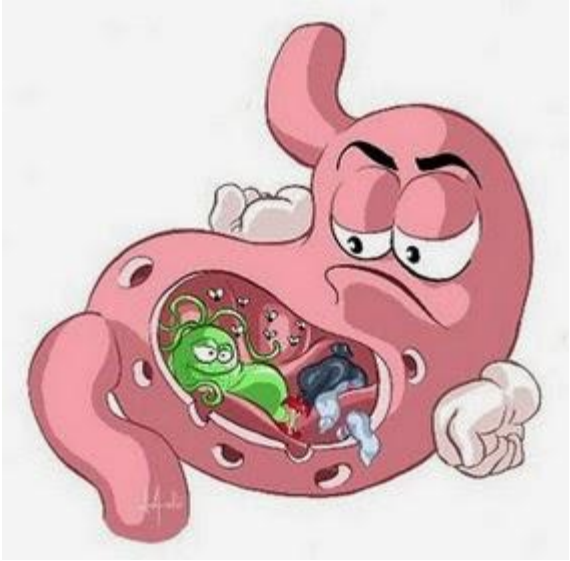
Microbioma: Impactos do intestino humano

- Qual o papel de todos esses genes microbianos no metabolismo de drogas? E quais efeitos das drogas, por sua vez, têm sobre o microbioma?
- Uma barreira chave para determinar as respostas a estas perguntas foi a incapacidade de identificar tipos específicos de organismos associados a cada indivíduo

Microbioma: Impactos do intestino humano

- Um fator complicador, é a questão da causalidade: muitas drogas, variando do óbvio, antibióticos, e metformina afetam o microbioma drasticamente, então separar causa e efeito pode ser difícil
- Talvez seja mais útil pensar no microbioma como um sistema dinâmico que afeta como as drogas são metabolizadas; e esses produtos do metabolismo, por sua vez podem mudar o microbioma

Microbioma: Impactos do intestino humano

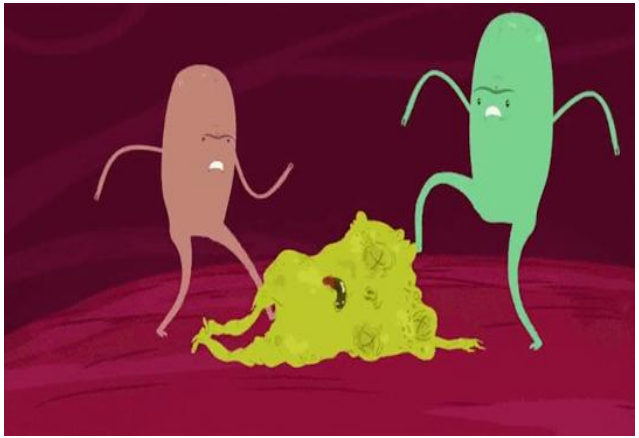


Partes diferentes do corpo humano (boca, pele, vias aéreas e trato urogenital...) têm microbiomas distintos do microbioma intestinal, mas o intestino tem sido mais estudado em termos de resposta a drogas, em parte porque contém de longe a maior biomassa microbiana do corpo humano e, portanto, a maior capacidade de metabolismo de drogas

DIVERSIDADE DO MICROBIOMA HUMANO E FASES DA VIDA

Existem muito poucos humanos livres de germes. Os indivíduos são colonizados por microorganismos diferentes e muitos são os fatores que afetam o microbioma

Diferentes locais no corpo humano hospedam comunidades microbianas altamente distintas



DIVERSIDADE DO MICROBIOMA HUMANO E FASES DA VIDA

- O microbioma muda drasticamente ao longo do TGI, com populações distintas na via oral, esôfago, estômago e intestinos delgado e grosso
- Os gêneros mais abundantes na cavidade oral incluem Actinomyces, Streptococcus, Neisseria e Veillonella, enquanto a garganta e estômago são dominados por espécies de Streptococcus e Prevotella
- No estômago, aproximadamente metade dos indivíduos são colonizados por Helicobacter pylori, que domina o microbioma gástrico nessas pessoas
- O intestino delgado abriga organismos especializados em digerir carboidratos simples e é frequentemente dominado por gêneros como o Peptostreptococcus, que são raros no intestino grosso. A maior parte do microbioma e metabolismo microbiano está no intestino grosso

DIVERSIDADE DO MICROBIOMA HUMANO E FASES DA VIDA

- Drogas que funcionam em uma população humana podem falhar por razões desconhecidas em outras populações, embora as razões para isso sejam muitas vezes obscuras
- De fato, diferentes populações humanas têm marcadamente microbiomas diferentes, que em grande parte se acredita estarem ligados à dietas ricas em açúcar e grãos para Bacteroides
- Estas tendências têm sido observadas na população dos EUA e entre EUA, América do Sul e África. No entanto, a dieta não pode ser o único impulsionador

DIVERSIDADE DO MICROBIOMA HUMANO E FASES DA VIDA

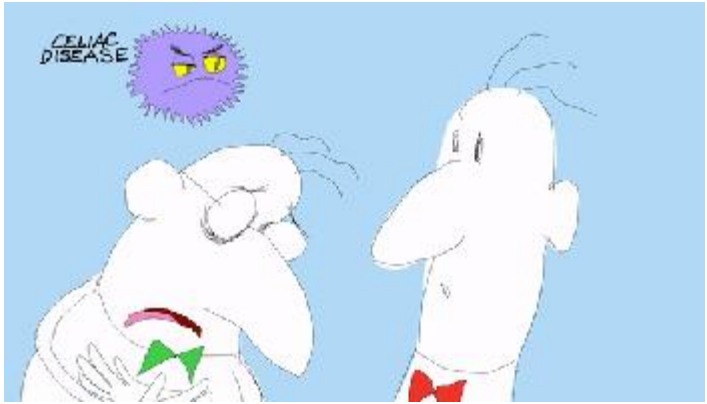
- Mesmo com centenas de indivíduos, ainda não é possível determinar os fatores na população que são mais importantes na estruturação do microbioma intestinal de adultos, porque a dieta, drogas, a genética do hospedeiro e outros fatores variam entre as populações em maneiras complexas

DIVERSIDADE DO MICROBIOMA HUMANO E FASES DA VIDA

- Vários estudos de base populacional examinam muitas variáveis que moldam os microbiomas dentro das populações. Drogas, especialmente antibióticos, mas também metformina e inibidores da bomba de prótons, têm um efeito surpreendentemente grande no microbioma
- Dieta a longo prazo tem um grande efeito, especialmente no equilíbrio de carboidratos e proteínas
- Idade e estação têm grandes efeitos, embora não se saiba se estes são mediados em parte pela dieta
- Muitos outros fatores: sexo, índice de massa corporal (IMC), qualidade do sono, exercício, dentre outros.

DIVERSIDADE DO MICROBIOMA HUMANO E FASES DA VIDA

- Microorganismos do intestino afetam a eficácia ou a toxicidade de drogas específicas
- Os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) são usados para o alívio da dor em muitas condições. Vários estudos demonstraram que o uso de AINEs está associado a danos no intestino delgado no momento da administração



EFEITOS MICROBIÔMICOS NAS RESPOSTAS HOSPEDEIRAS A DROGAS

- Estudar o metabolismo da drogas pela microbiota intestinal e pelo hospedeiro humano é complicado, pois a variabilidade interindividual na genética humana, dieta e outros fatores clínicos interferem diretamente
- A dieta pode modificar o microbioma intestinal e a expressão gênica do hospedeiro e, assim, influenciar a epigenética associadas a doenças; tais alterações afetam a expressão do gene hospedeiro
- A nutrição contribui significativamente para o microbioma intestinal e o microbioma intestinal desempenha um papel importante no metabolismo humano

DIVERSIDADE DO MICROBIOMA HUMANO E FASES DA VIDA

- Por exemplo, uma dieta à base de carne é associados a níveis mais altos de conjugação de taurina com ácidos biliares e produção de hidrogênio no intestino, que pode levar ao câncer de cólon
- Uma alta ingestão de gorduras saturadas leva a uma maior abundância de clusters de Clostridium XI / XIVa e de bactérias redutoras de sulfato ou sulfito, que estão associadas ao aumento dos ácidos biliares secundários produzidos pela microbiota
- Similarmente, o microbioma intestinal pode contribuir para a obesidade e diabetes tipo 2 porque o metabolismo de lipídios e glicose é regulado por ácidos biliares secundários no intestino

PERSPECTIVA

- Avanços recentes demonstraram que a transição de uma dieta do indivíduo entre pão branco industrial e pão integral de fermento integral resultou em pequenas mudanças no microbioma e as respostas glicêmicas que diferiam individualmente.
- Esses experimentos, que poderiam ser aplicados igualmente bem às respostas de drogas, são exemplos importantes das possibilidades da capacidade ainda incipiente de personalizar os tratamentos com base não só na abordagem unidimensional tradicional (dados antropométricos), mas na modelagem do corpo com abordagem integrativa holística

Interações microbiota-saúde em pessoas idosas

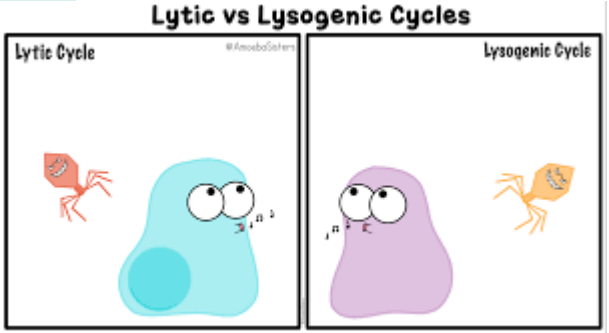
- O envelhecimento biológico é um processo multifatorial envolvendo múltiplos mecanismos e resultados, e abrangendo quase todas as estruturas e processos fisiológicos
- Independentemente dessas considerações globais, quanto ao porquê nós envelhecemos, o envelhecimento em uma base individual é marcado por declínio fisiológico e acúmulo de morbidade

Interações microbiota-saúde em pessoas idosas

- Foi feito a análise da microbiota de idosos (mais comumente definidos como pessoas com mais de 65 anos de idade). A motivação da pesquisa foi um desejo de determinar se as numerosas mudanças fisiológicas que acompanham o envelhecimento, incluindo dentição alterada, redução da produção de saliva, perda de paladar e alteração intestinal, podem impactar na microbiota intestinal de idosos
- Além disso, os idosos experimentam persistentes ativação do sistema imune inato, que interagem com o microbioma

Interações microbiota-saúde em pessoas idosas

A análise da ingestão alimentar habitual indicou que o enterótipo de Bacteroides foi associado com alta ingestão de proteína e gordura animal, enquanto o enterotipo Prevotella foi associado com maior ingestão de carboidratos



Interações microbiota-saúde em pessoas idosas

- A descoberta mais notável foi que a microbiota difere em relação os sujeitos de habitação comunitária versus aqueles em cuidados residenciais a longo prazo
- Interação microbiota-dieta como determinante de envelhecimento saudável é bastante relevante. A expectativa de vida global está aumentando e como indivíduos idosos tornar-se uma proporção maior da população, a necessidade do entendimento do processo de envelhecimento se torna ainda mais importante
- Isto também é verdade para o microbioma intestinal humano que é o filtro pelo qual a nutrição deve passar antes de ser apresentado ao hospedeiro eucariótico
- O microbioma intestinal humano muda os componentes da dieta de várias formas. Pode aumentar a energia na dieta, facilita a absorção de minerais através de a regulação do pH do lúmen intestinal, pode regular o apetite e metabolismo, e também pode aumentar o valor nutricional da dieta através da geração de uma gama de vitamina B e aumenta a biodisponibilidade da vitamina K
- A perda de diversidade está associada a uma diminuição da quantidade e diversidade de alimentos vegetais consumidos. Metodologias potenciais para evitar esta perda de diversidade podem incluem intervenções dietéticas, como o aumento da variedade de alimentos à base de vegetais ou adesão a padrões alimentares estabelecidos incluindo a dieta mediterrânea, paleolítica ou dietas de baixo valor calórico