

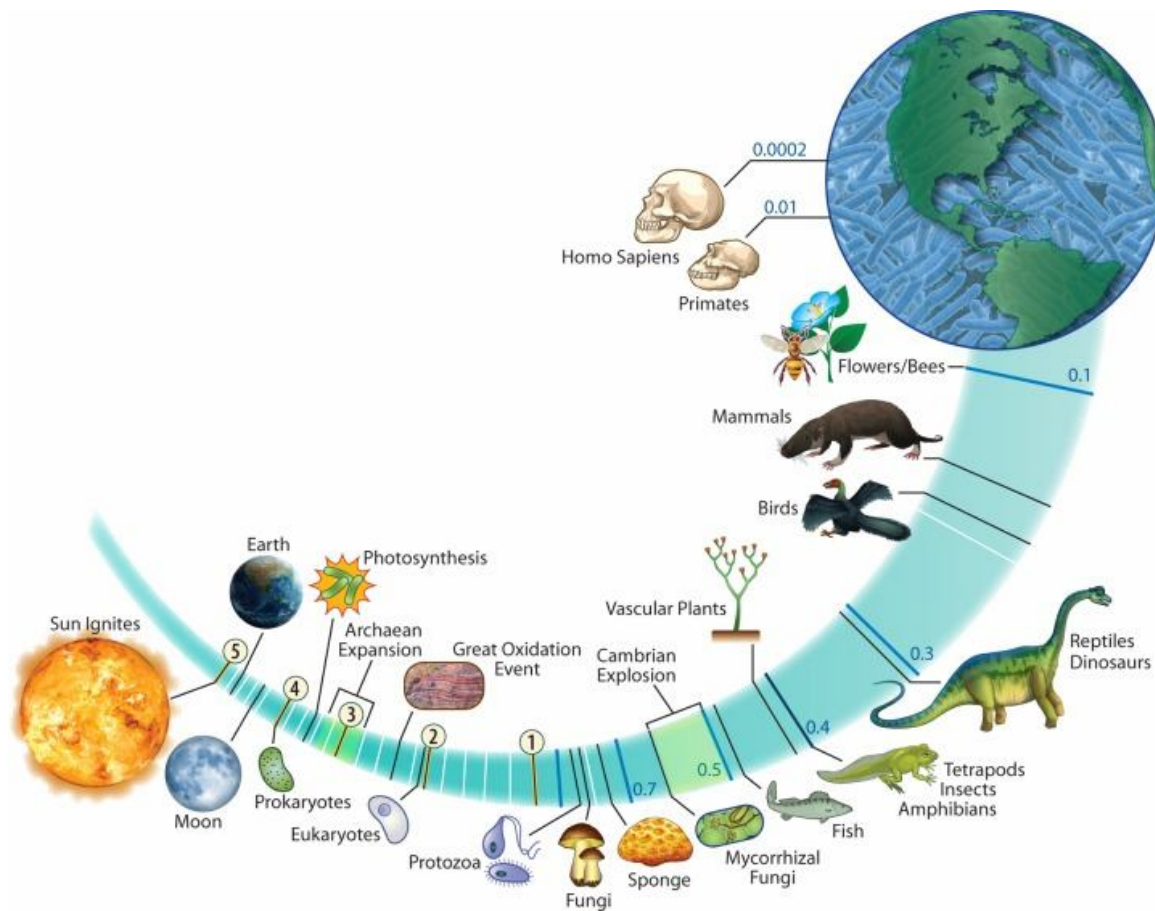
CURSO: Biología Molecular Aplicada al Diagnóstico Médico
Círculo Médico de Rosario

Microbioma humano

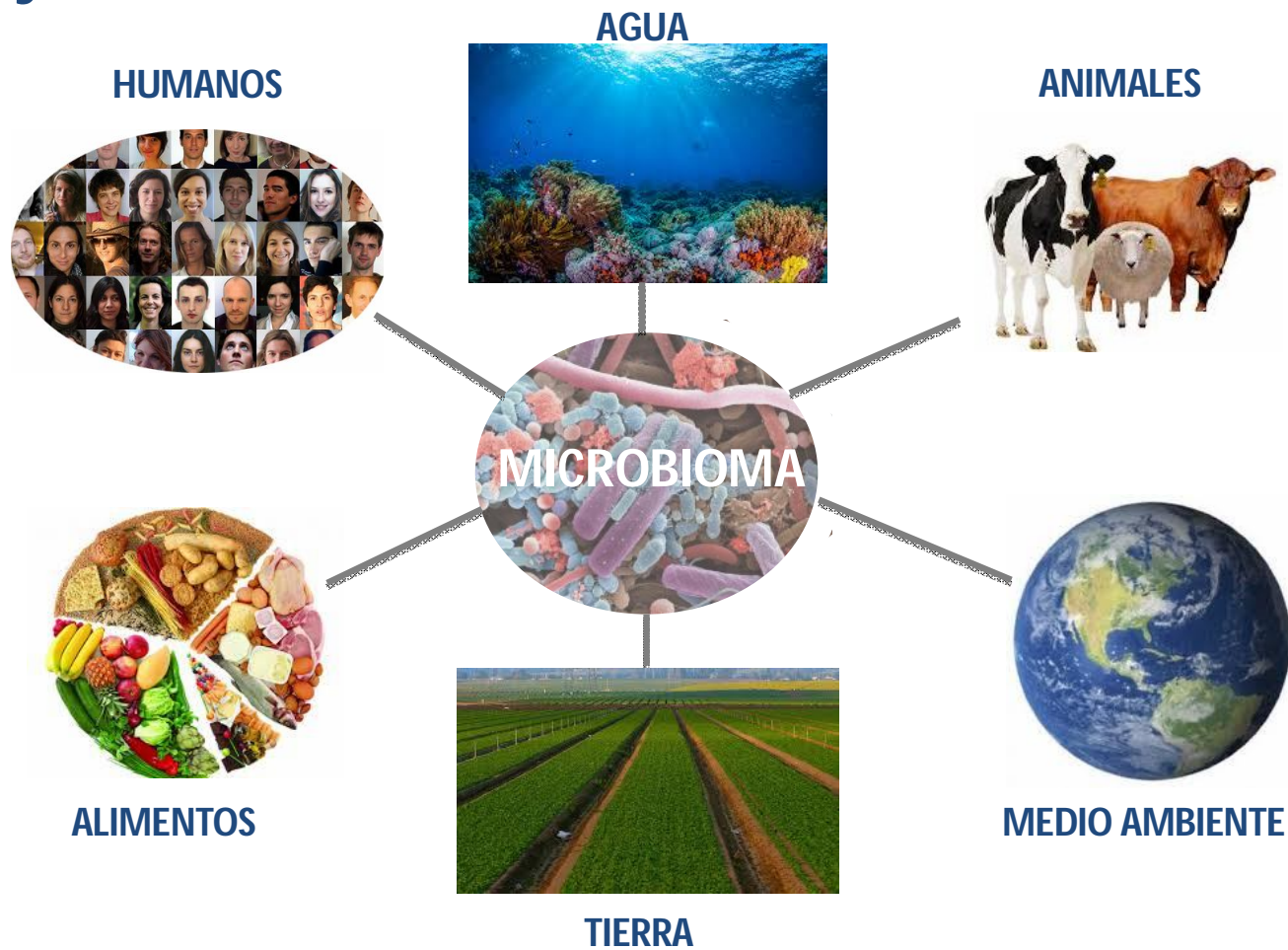
Dra. Mariela Sciara
Biología Molecular
Laboratorio CIBIC



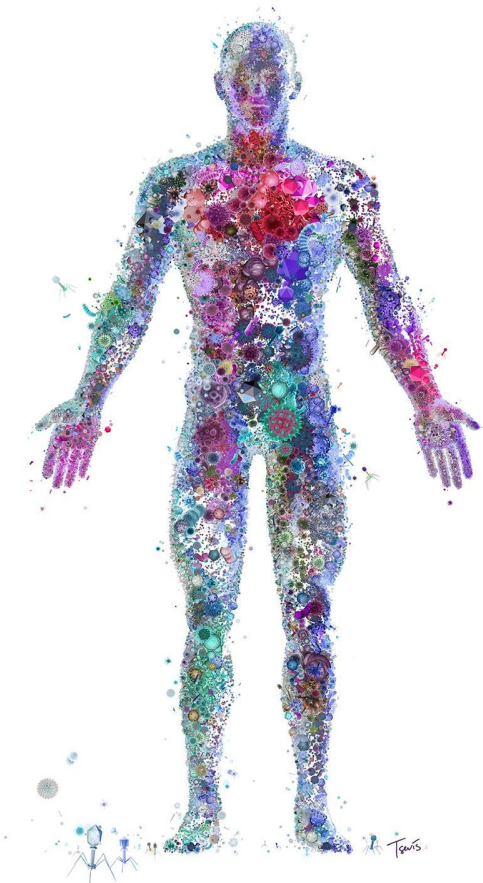
Evolución y Microbioma



Ecosistemas y Microbioma



Microbioma humano



Joshua Lederberg, Premio Nobel de Fisiología en 1958 asignó el término **microbioma** para nombrar la “comunidad ecológica de microorganismos comensales, simbióticos y patógenos que literalmente comparten nuestro espacio corporal y han sido totalmente ignorados como determinantes de la salud y la enfermedad.”

Microbioma humano

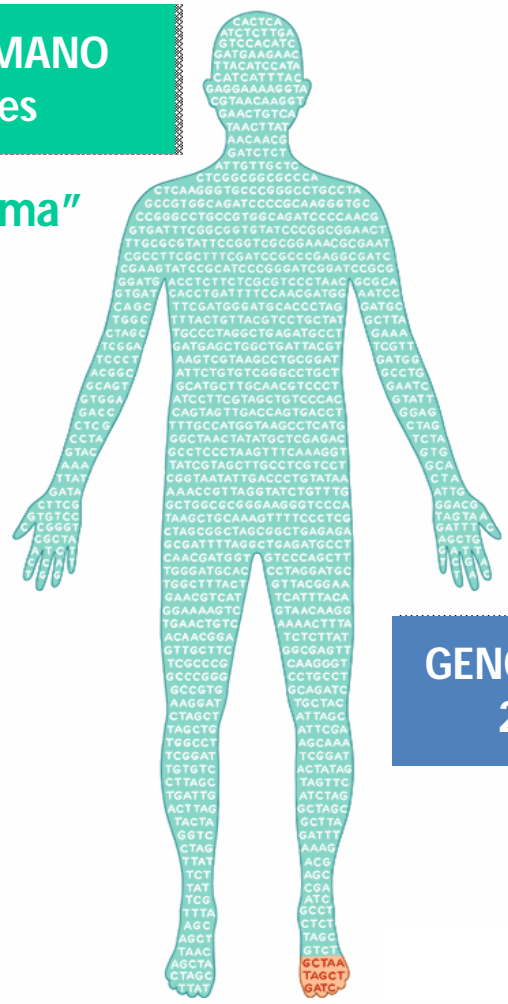
CELULAS MICROBIANAS



CELULAS HUMANAS

MICROBIOMA HUMANO
+100000 genes

“segundo genoma”



GENOMA HUMANO
23000 genes

Las bacterias son esenciales para la salud humana, interviniendo en procesos biológicos como:

$E=mc^2$

Obtención de energía del alimento

RETINOL
FOLATE
RIBOFLAVIN
BIOTIN
NIACIN

Producción de vitaminas esenciales



Modulación del sistema

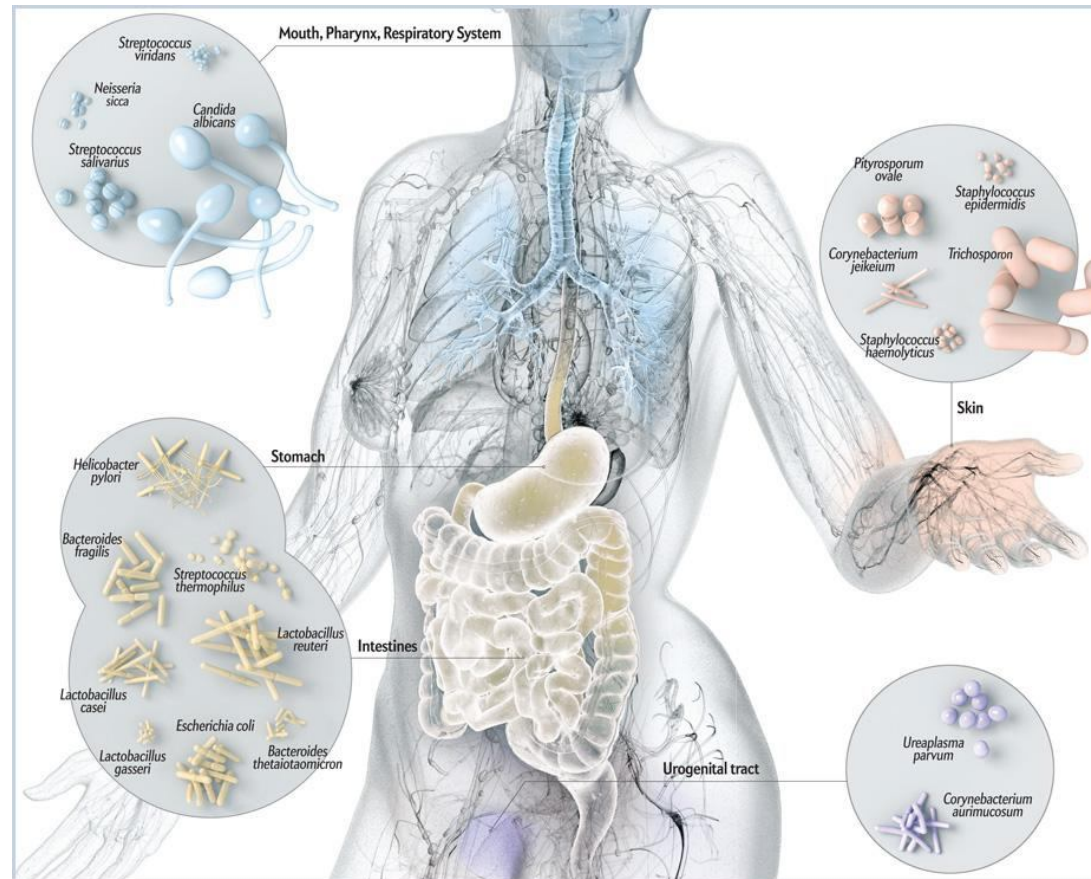


Regulación de los niveles de glucosa



Protección contra microorganismos patógenos

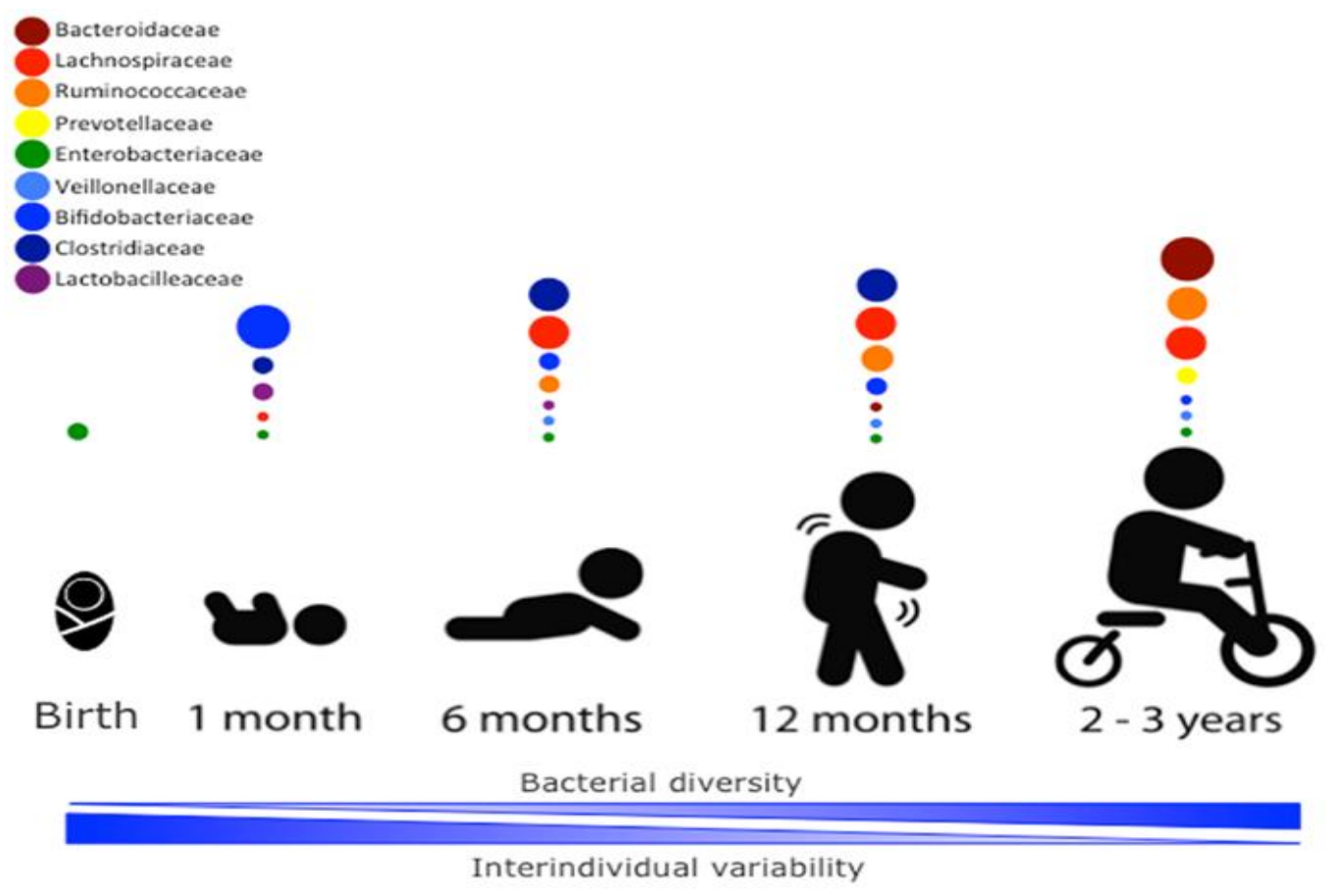
Microbioma humano: distintos sitios, distintas funciones.



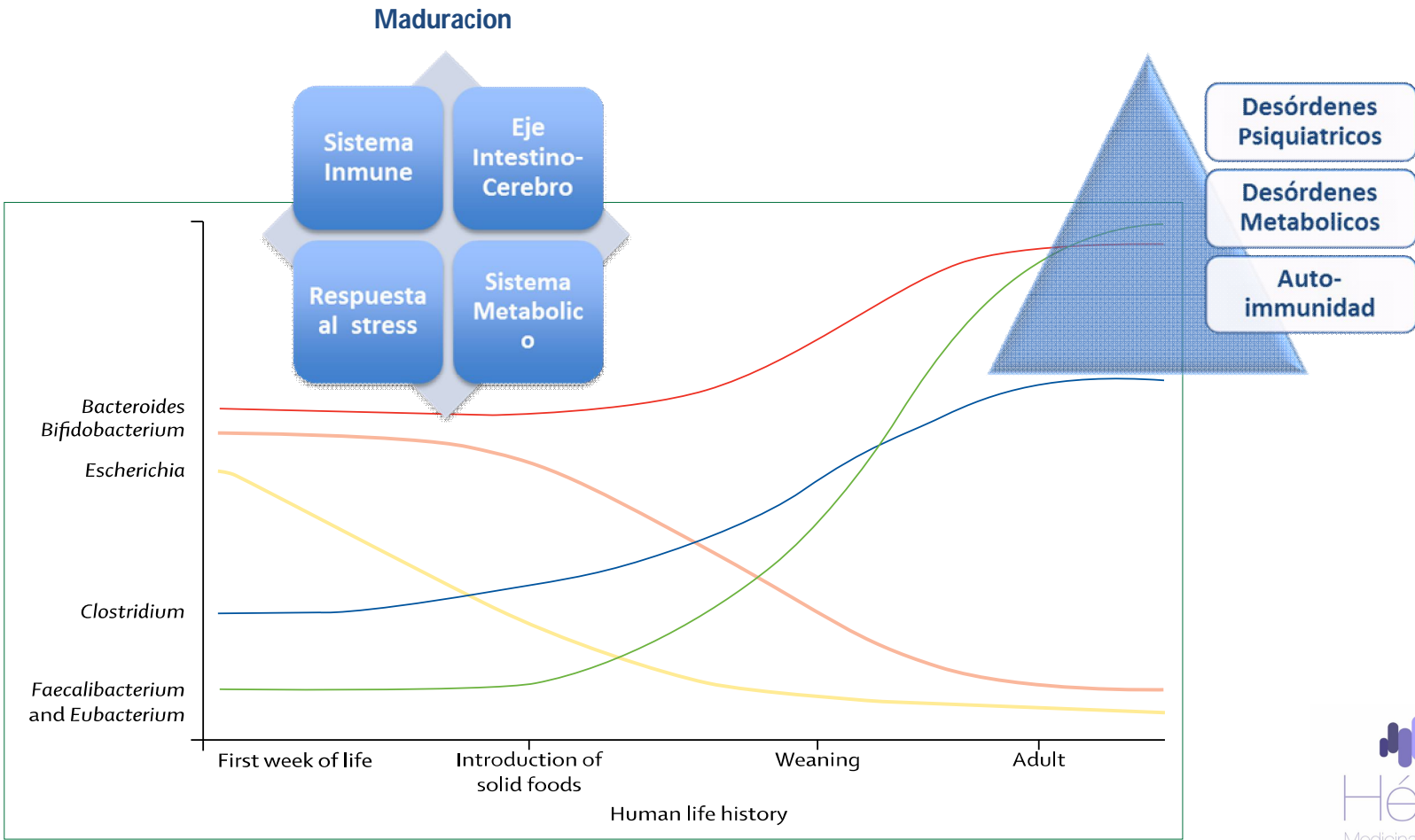
Microbioma humano



Desarrollo del microbioma



Desarrollo del microbioma

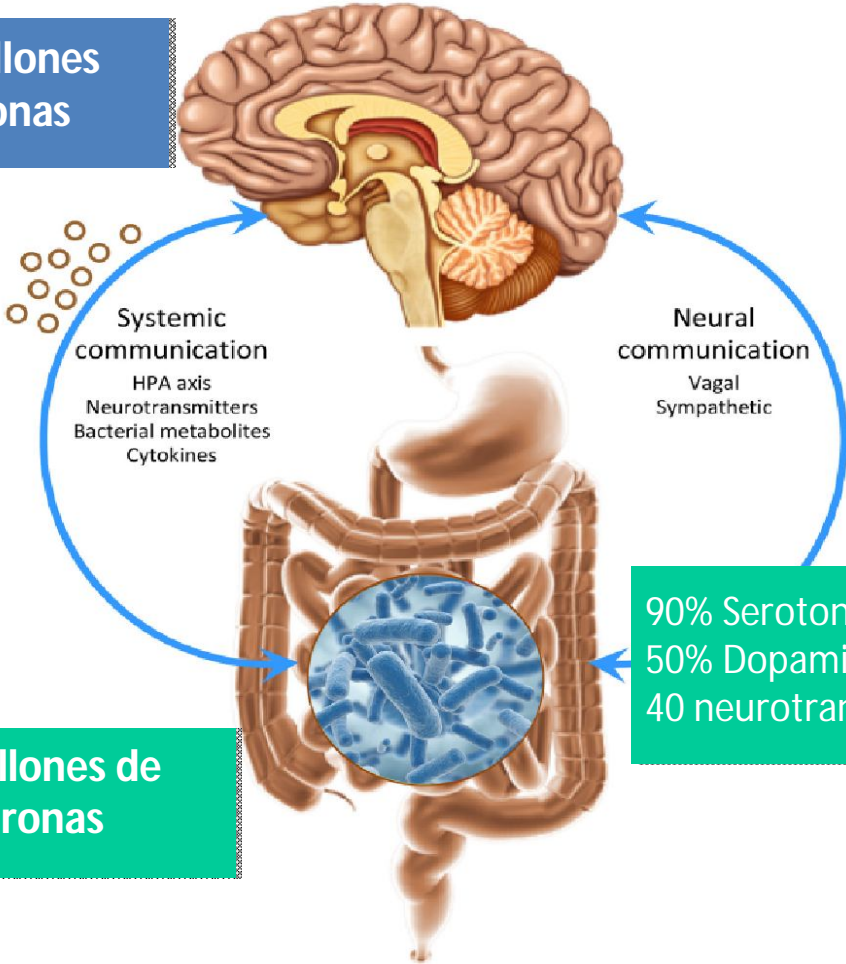


Rook et al (2017) *Lancet* 390: 521

Eje intestino-cerebro

Primer Cerebro

86 000 millones de neuronas



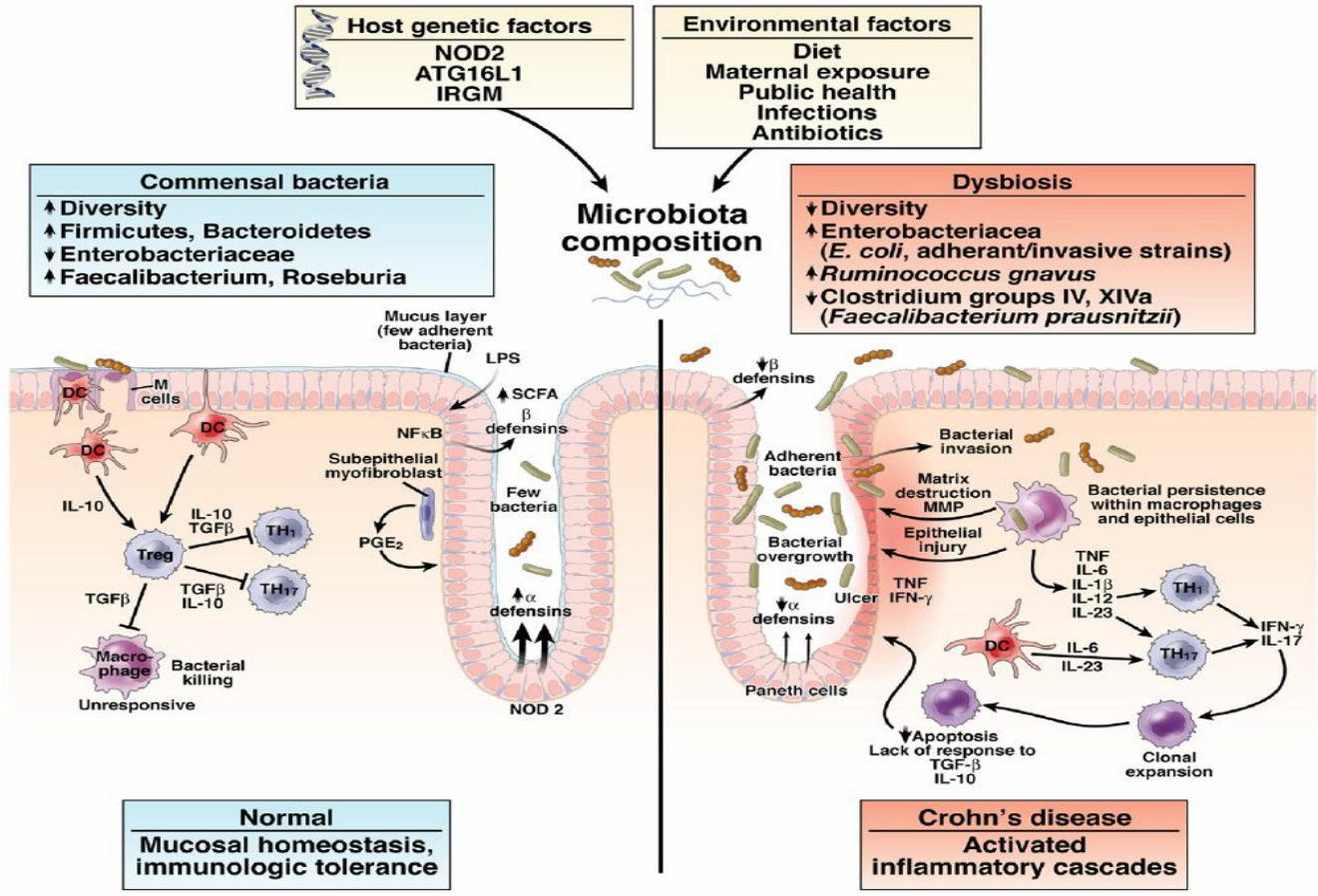
Segundo Cerebro

500 millones de neuronas

90% Serotonina
50% Dopamina
40 neurotransmisores más

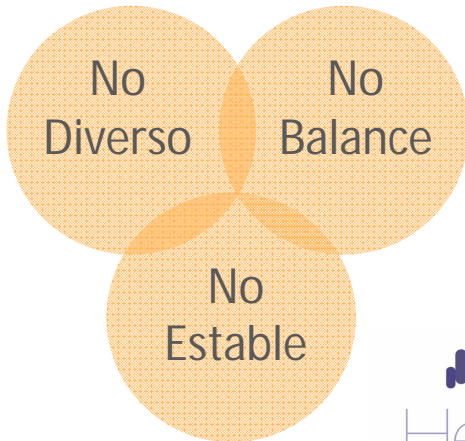
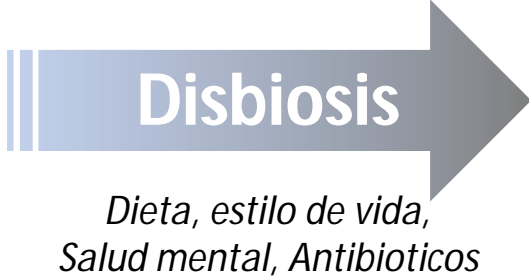
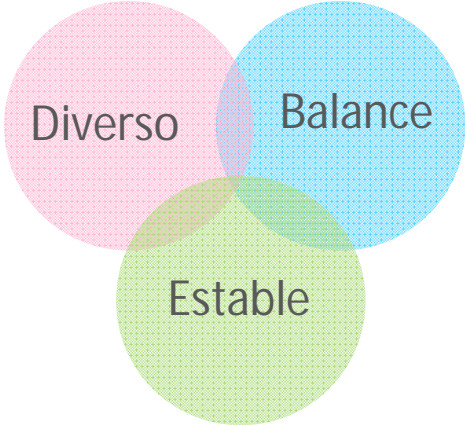
J Neuroscience 34:15490 (2014)

Salud y microbioma

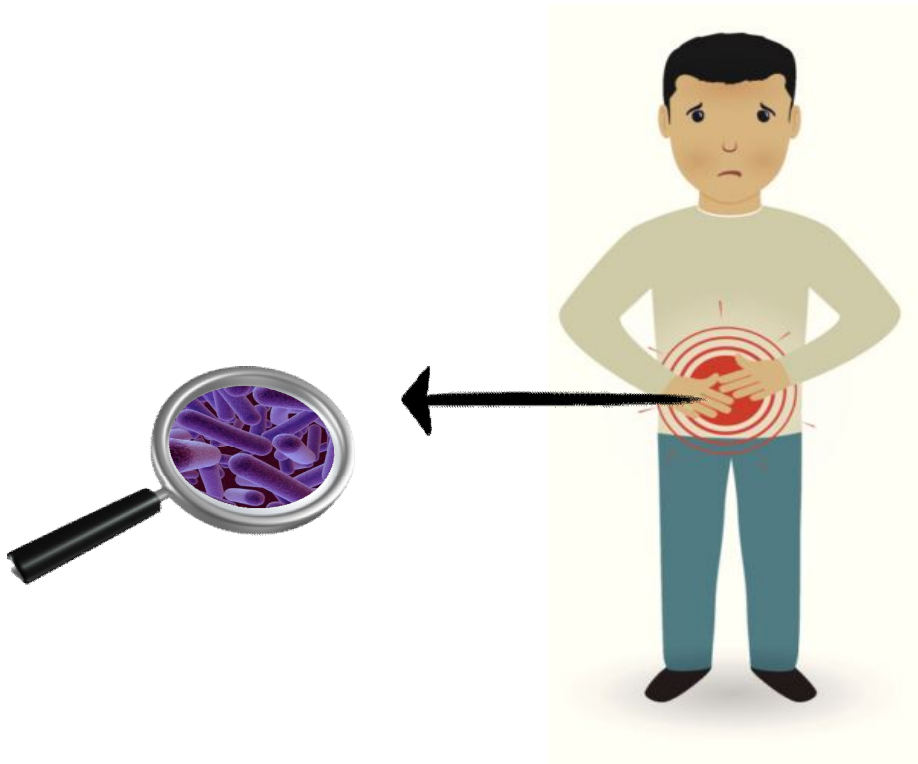


Gastroenterology (2010) 139:1816

Salud y microbioma



Salud y microbioma



- **Obesidad**
- **Intolerancia alimentaria**
- **Celiaquía**
- **Enfermedad periodontal**
- **Diabetes**
- **Esclerosis múltiple**
- **Artritis reumatoidea**
- **Autismo**
- **Depresión**
- **Alergias**
- **Asma**
- **Hipertensión**
- **Psoriasis**
- **Cáncer**
- **Esofagitis, gastritis**
- **Síndrome de Colon Irritable**
- **Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa**
- **Infertilidad**

Microbioma y cáncer



Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy

Soumen Roy and Giorgio Trinchieri

VOLUME 17 | MAY 2017 | 271

Microbioma y cáncer

CANCER IMMUNOTHERAPY

Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors

Routy *et al.*, *Science* **359**, 91–97 (2018)

The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients

Matson *et al.*, *Science* **359**, 104–108 (2018)

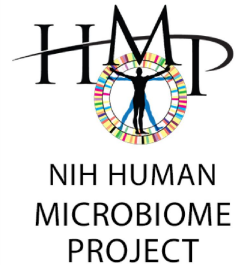
Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients

Gopalakrishnan *et al.* *Science*. 2018 January 05; 359(6371): 97–103



Human Microbiome Project

2008-2013



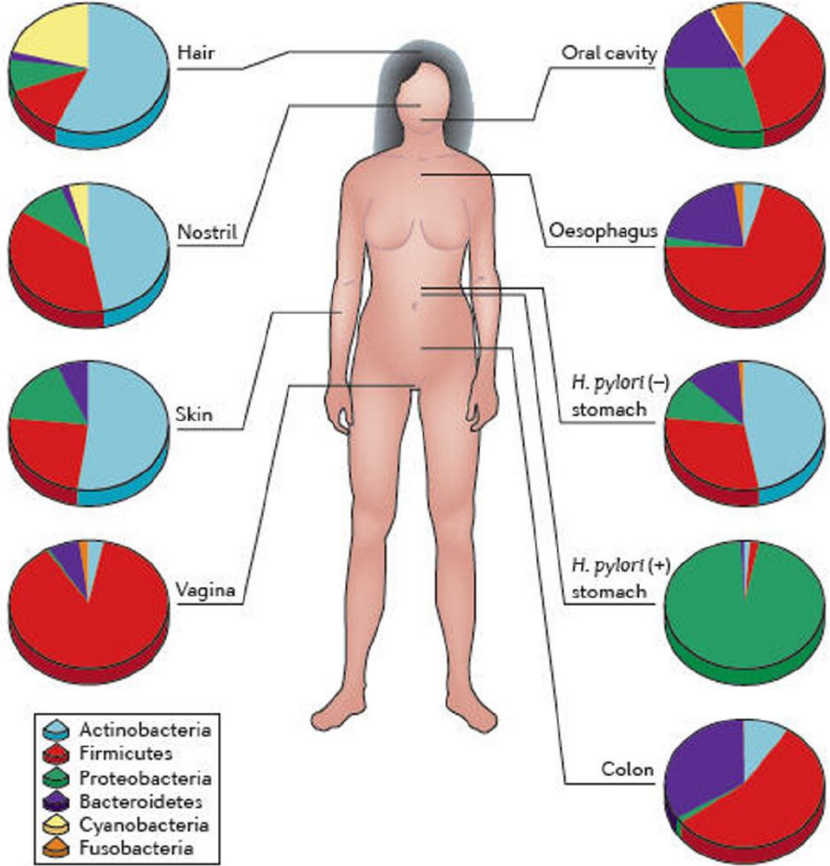
- Secuenciación de mas de 1300 cepas de referencia aisladas del cuerpo humano.
- Descripción de protocolos de laboratorio y bioinformáticos, estandarizados y controlados.
- Publicaciones de referencia en 2012- *Nature* (2012) 486



<http://hmpdacc.org>

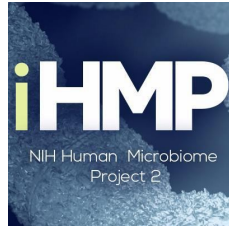


Human Microbiome Project 2008-2013



The integrative Human Microbiome Project (iHMP)

2014

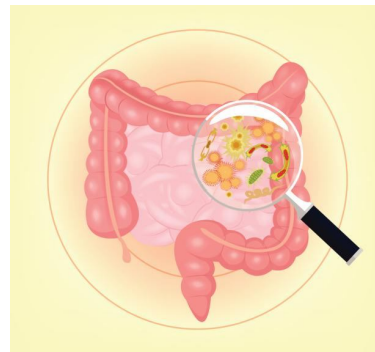


- Creación de base de datos integradas de propiedades biológicas del microbioma y el hospedador a partir de tres cohortes diferentes con condiciones asociadas a modificación del microbioma.

Embarazo



Enfermedad Inflamatoria Intestinal



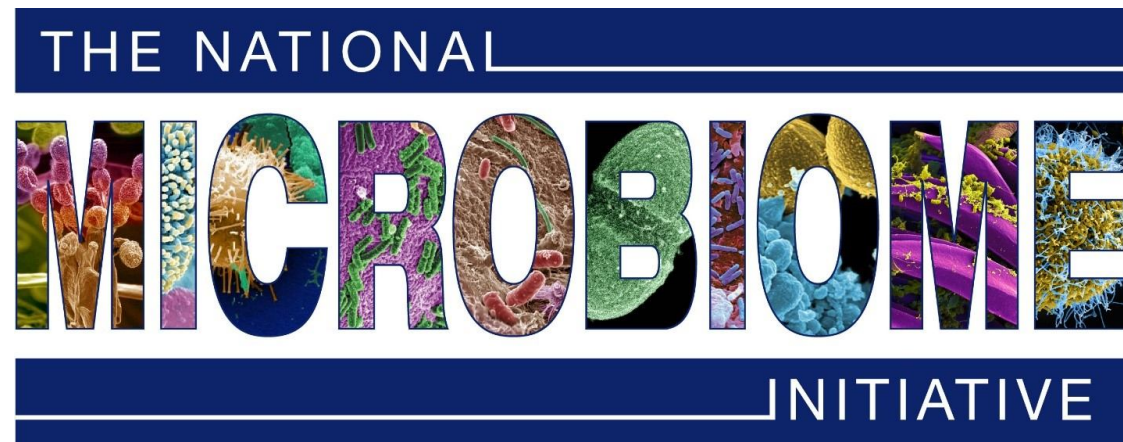
Diabetes Tipo2



<http://hmp2.org/>

The Microbiome Initiative

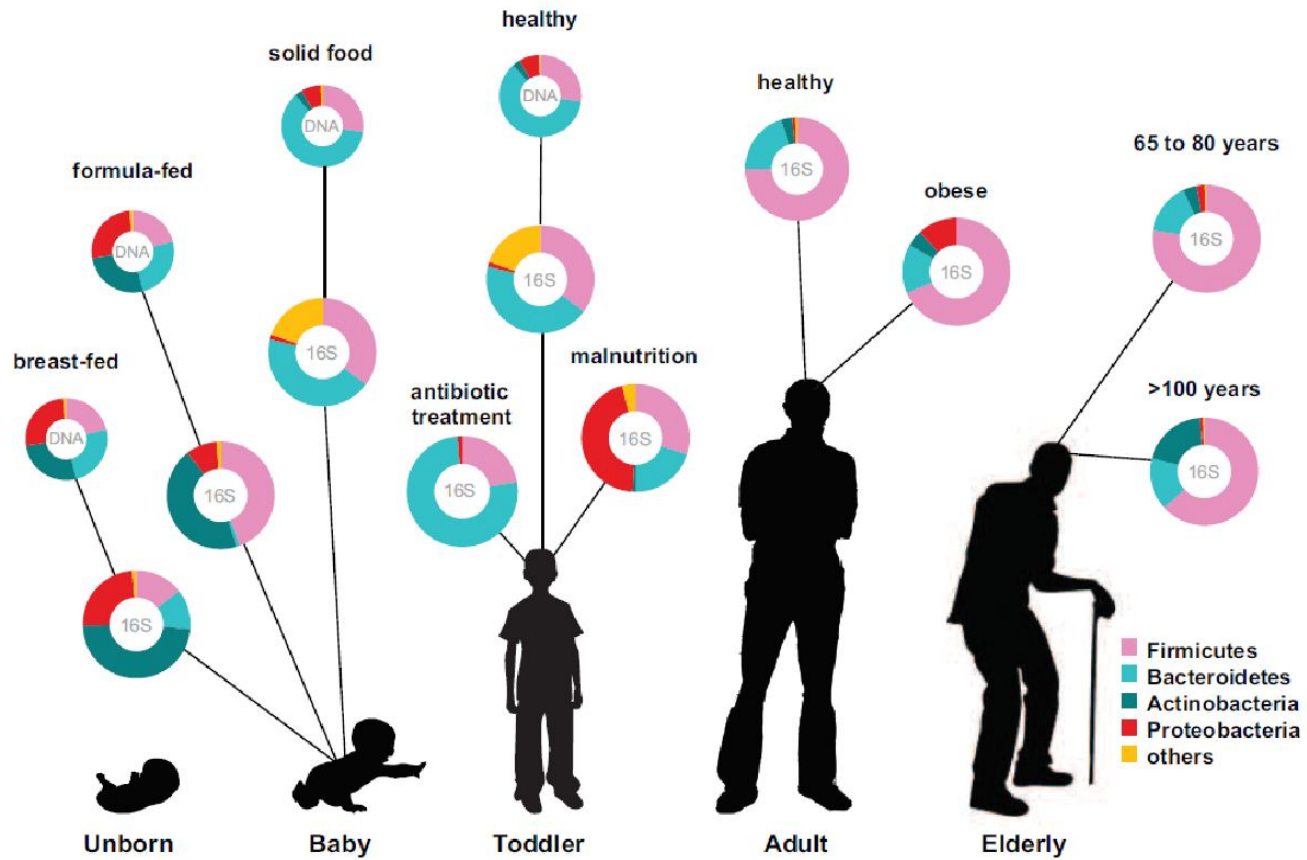
2016



- Apoyar la investigación interdisciplinaria
- Desarrollo de plataformas tecnológicas
- usd\$ 121 millones inversión pública- usd\$ 400 millones de inversión privada

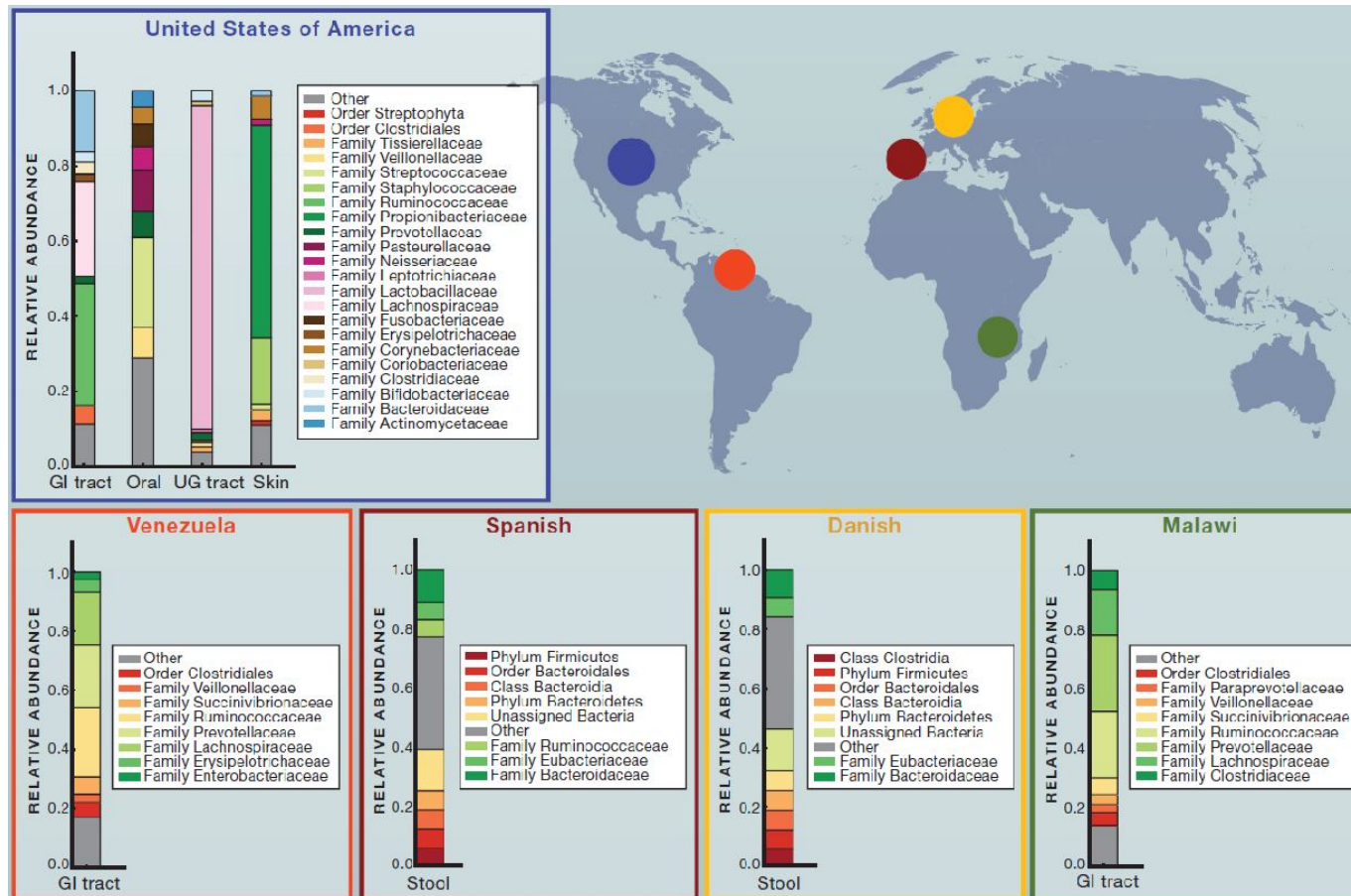
www.whitehouse.gov

Composición del microbioma



Front. Cell. Inf. Microbiol. 2:104 (2012)

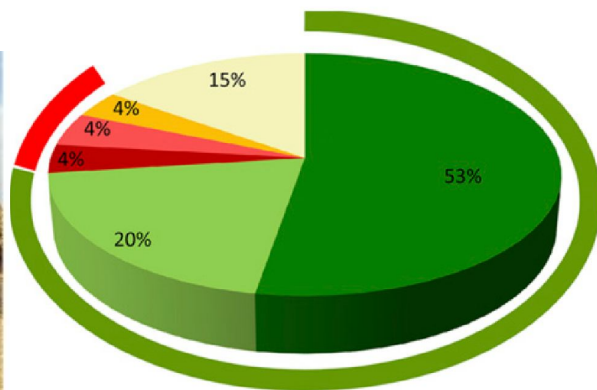
Composición del microbioma: diferencias geográficas



Cell 158: 690.e1 (2014)

Composición del microbioma: diferencias geográficas

Boulpon, Burkina Faso

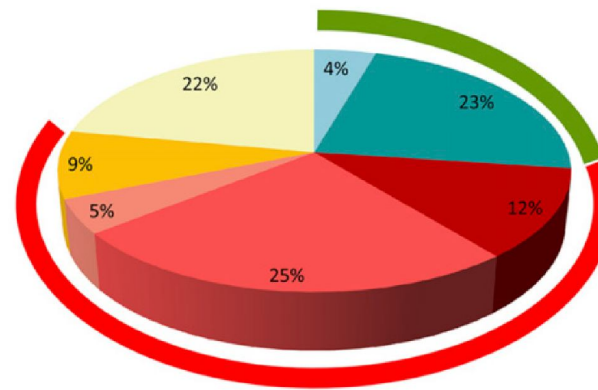


BF

■ Prevotella	} Bacteroidetes
■ Xylanibacter	
■ Acetitomaculum	} Firmicutes
■ Faecalibacterium	
■ Subdoligranulum	
■ Others	

- baja en grasas y proteínas animales
- rica en almidón, fibra y polisacáridos vegetales
- predominantemente vegetariana

Florenzia, Italia



EU

■ Alistipes	} Bacteroidetes
■ Bacteroides	
■ Acetitomaculum	} Firmicutes
■ Faecalibacterium	
■ Roseburia	
■ Subdoligranulum	
■ Others	

- alta en grasas, proteínas animales, azúcar y almidón
- baja en fibra

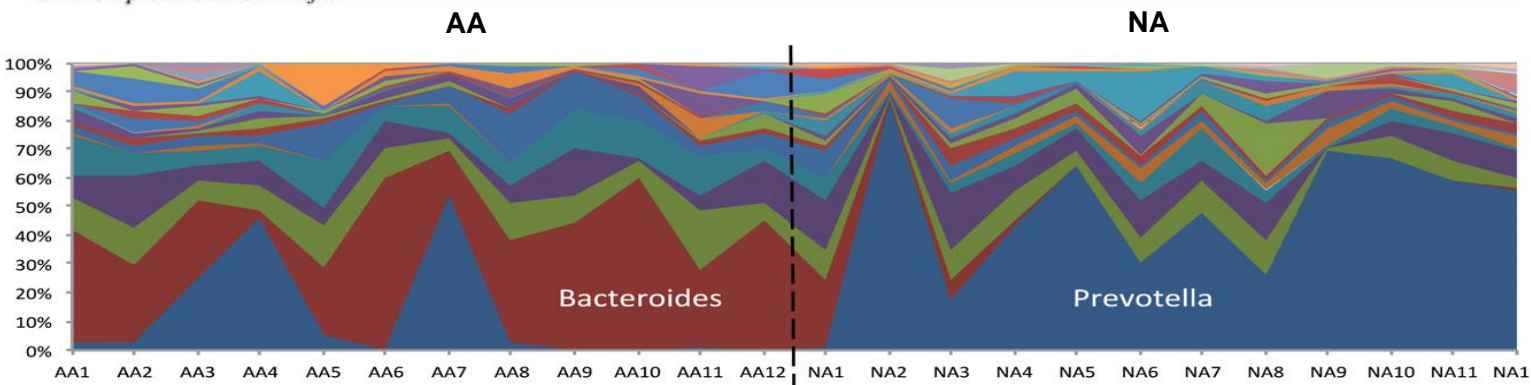


Salud y microbioma

Am J Clin Nutr 2013;98:111–20.

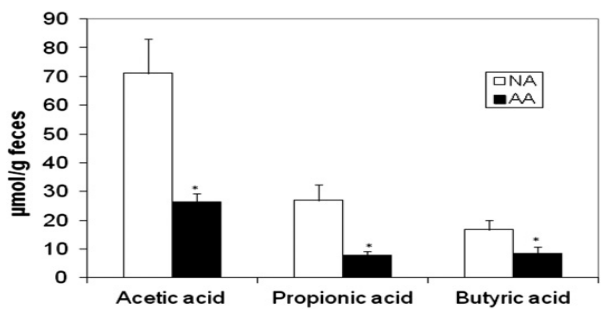
Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans^{1–4}

Junhai Ou, Franck Carbonero, Erwin G Zoetendal, James P DeLany, Mei Wang, Keith Newton, H Rex Gaskins, and Stephen JD O'Keefe

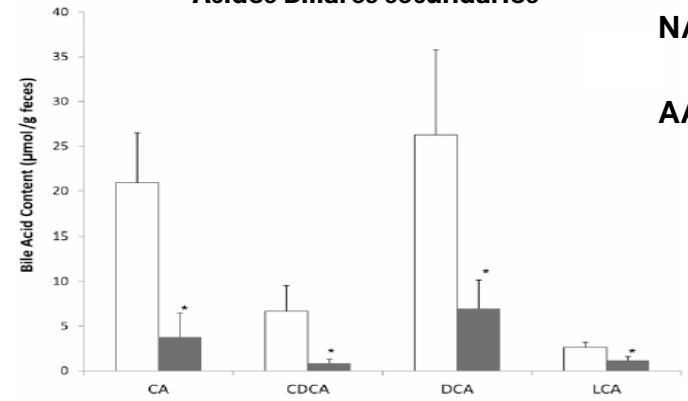


NA ↑
AA ↓

Acidos grasos de cadena corta



Acidos Biliares secundarios



NA ↓
AA ↑

Proyecto Microbioma Humano Argentino (2012-2014)

- Caracterizar el microbioma humano de la población adulta sana argentina
- 20 voluntarios sanos 18-50 años
- Plataforma NGS 454 ROCHE
- 10 sitios muestreados



DATA REPORT
published: 01 February 2016
doi: 10.3389/fmicb.2016.00051

Human Microbiota of the Argentine Population- A Pilot Study

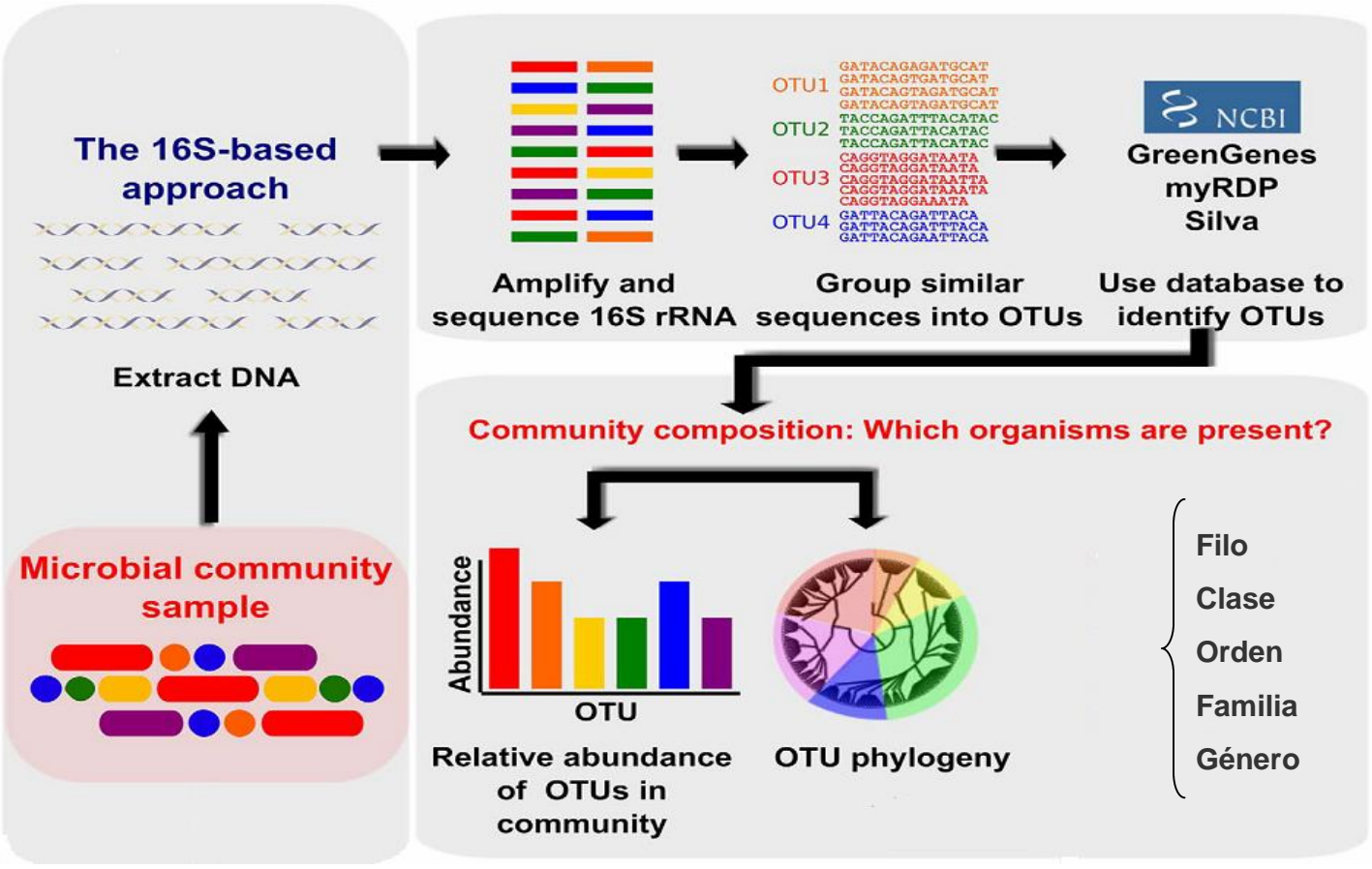
*Belén Carbonetto¹, Mónica C. Fabbro¹, Mariela Sciara², Analía Seravalle²,
Guadalupe Méjico², Santiago Revale¹, María S. Romero¹, Bianca Brun¹, Marcelo Fay²,
Fabián Fay² and Martin P. Vazquez^{1*}*



INDEAR
Instituto de Agrobiotecnología Rosario



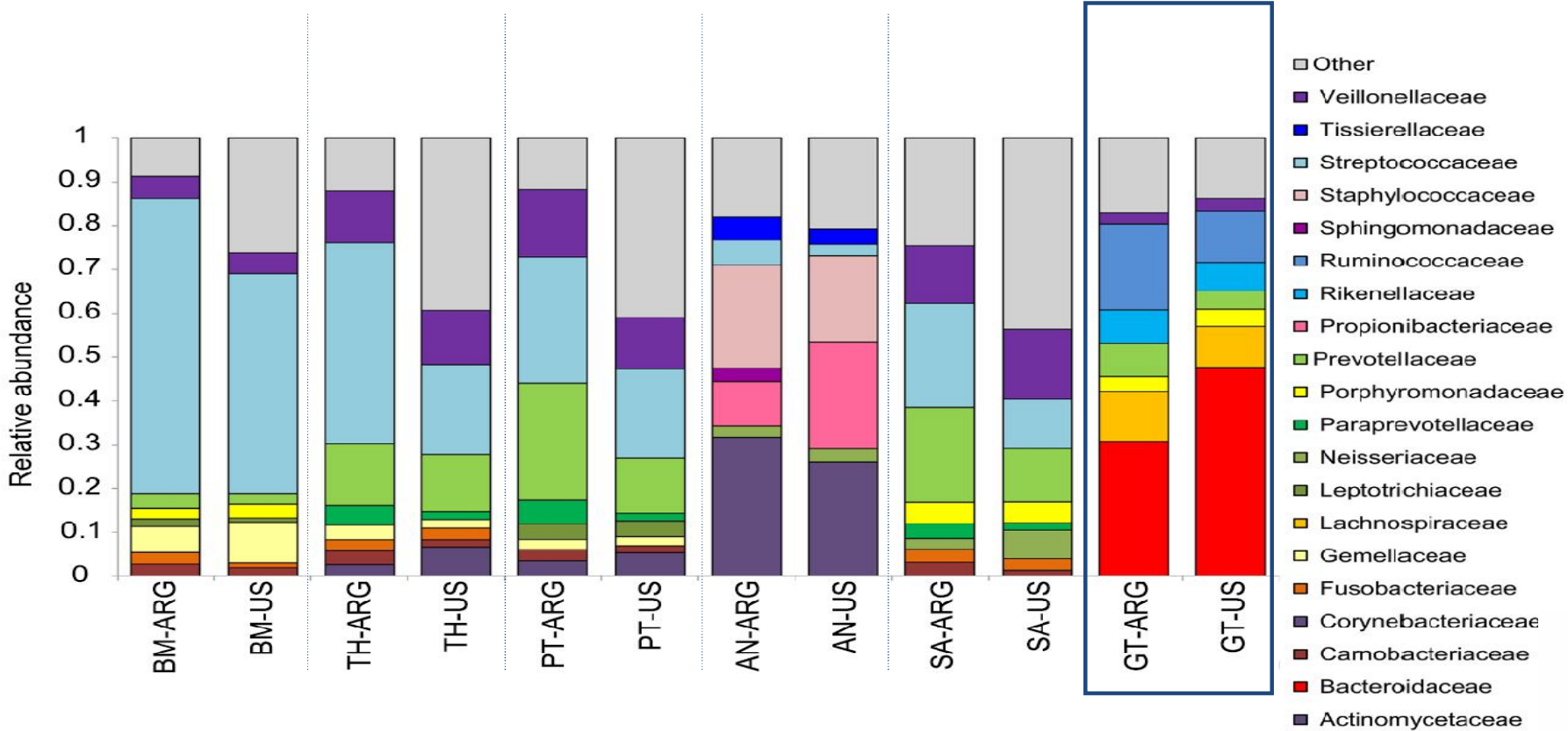
Proyecto Microbioma Humano Argentino (2012-2014)



Adaptación de Morgan X. et al (2012) PLOS Comput. Biol. 8(12):e1002808

Proyecto Microbioma Humano Argentino (2012-2014)

Perfiles taxonómicos Argentina vs HMP



Frontiers in Microbiology 7:51 (2016)



Proyecto Microbioma Gastrointestinal y Metaboloma Argentino (2014-2016)



- ✓ 200 voluntarios sanos 18-50 años
- ✓ Rosario, Rafaela, Paraná y Venado Tuerto
- ✓ Materia fecal, suero y orina

Primer mapa del Microbioma Intestinal Argentino

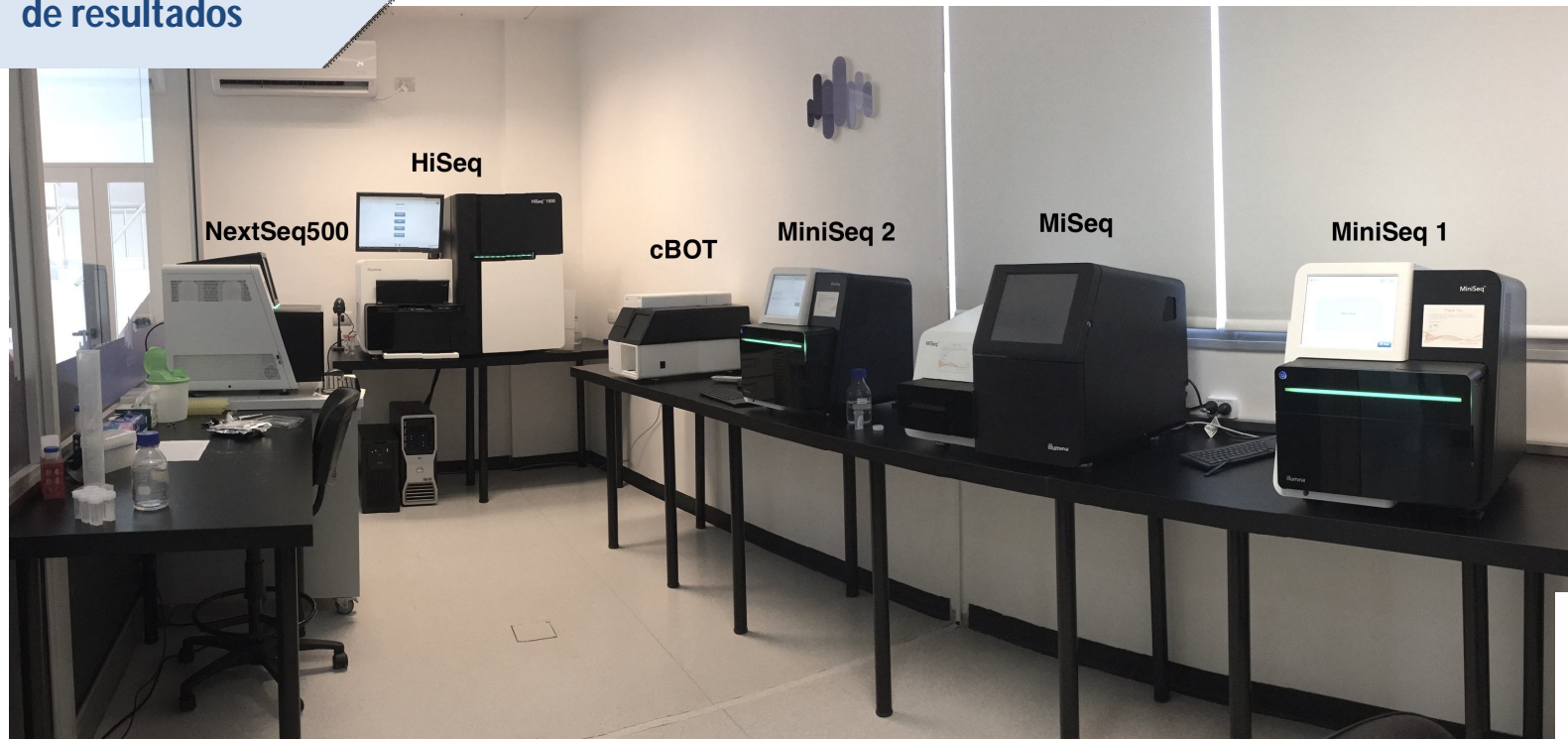
Metadata

Analisis de Rutina	Antecedentes grales	Dieta	Historia Clinica	Medicación
GILICEMIA	HABITAT	TIPO DE DIETA	ENFERMEDAD DIAGNOSTICADA EN ULTIMOS 6 MESES	MEDICACION CRONICA
Bb TOTAL	EDAD	PRINCIPAL VEGETAL INGERIDO	TRASTORNOS ALERGICOS	MEDICACION CIRCUNSTANCIAL
Bb INDTA	SEXO	PRINCIPAL HIDRATO INGERIDO	TRASTORNOS PULMONARES	MEDICACION HOMEOPATICA
Bb DTA	NACIONALIDAD	%CARBOHIDRATOS INGERIDO	TRASTORNOS RESPIRATORIOS	
COLESTEROL	RESIDENCIA	FUENTE DE AGUA	ETIRPACION AMIGDALAS	
HDL	OCUPACION	ALCOHOL	TRASTORNOS HEMATOLOGICOS	
LDL	TABAQUISMO	SUPLEMENTOS VITAMINICOS	TRASTORNOS RENALES	
TG	HORAS DE SUEÑO	RESTRICCIONES DIETARIAS	TRASTORNOS UROGENITALES	
GOT	MANO DOMINANTE		TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	
GPT	USO DE COSMETICOS		CIRUGIA APENDICE	
GGT	FRECUENCIA CEPILLADO DENTAL		EMBARAZOS	
FA	MASCOTAS			
CREATININA	VIAJE EN ULTIMOS 6 MESES			
UREMIA	EJERCICIOS			
CLORURO				
POTASIO				
SODIO				

PLATAFORMA TECNOLÓGICA DE NGS

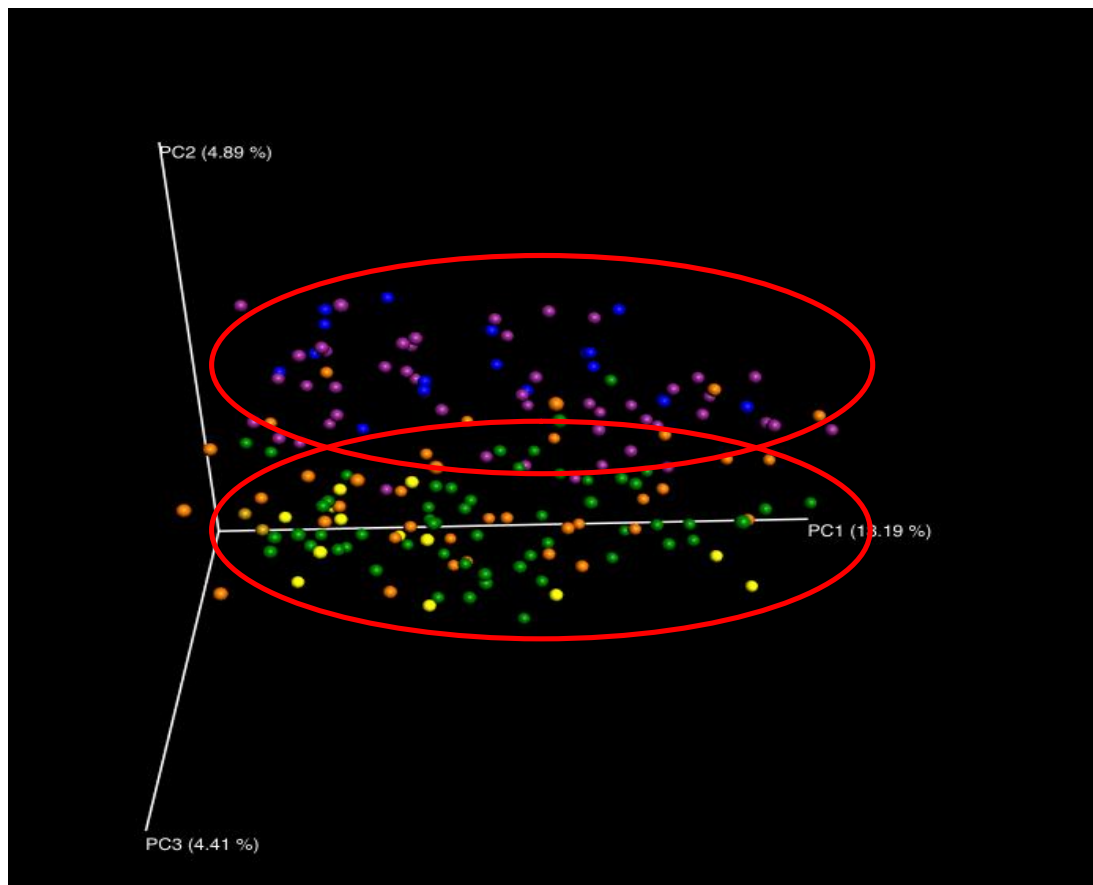
illumina®

Raw data e interpretación
de resultados



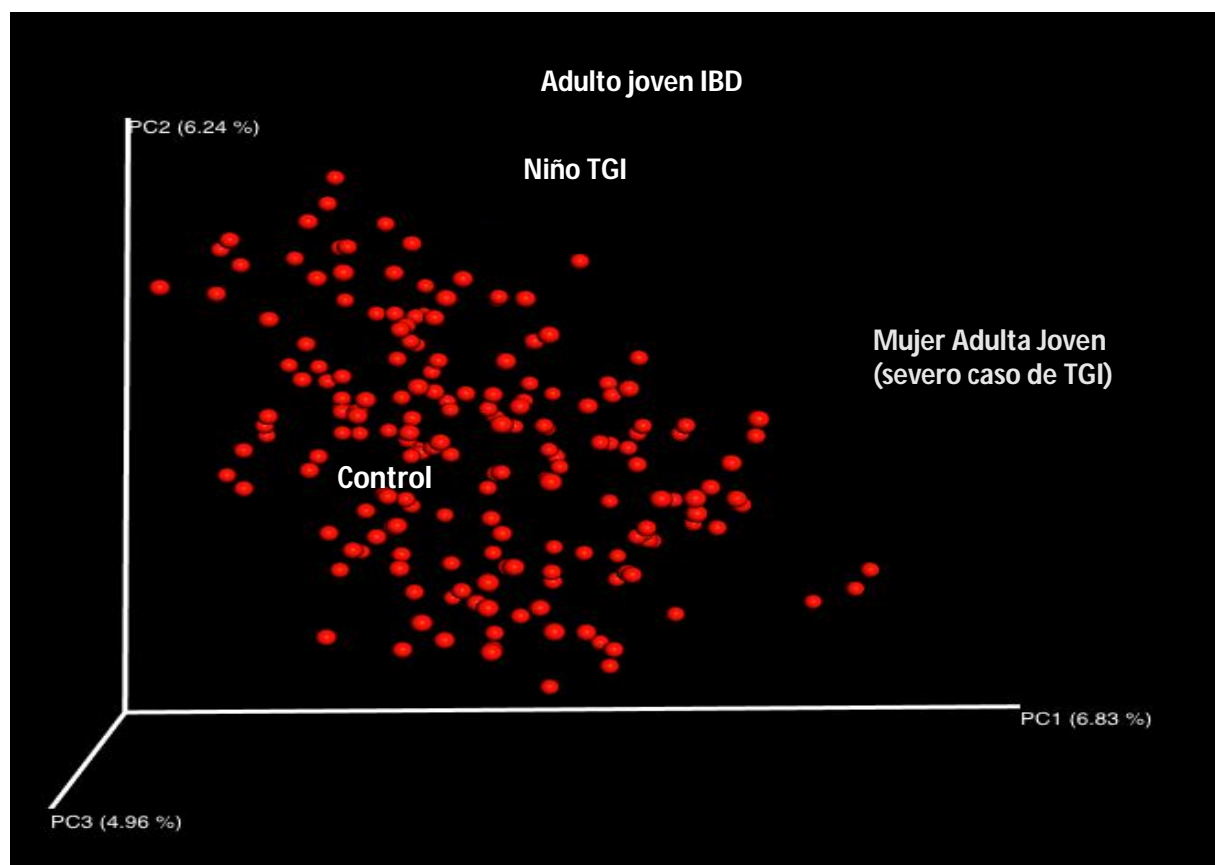
PRIMER MAPA DE MICROBIOMA GASTROINTESTINAL ARGENTINO

Unweighted Unifrac PCoA

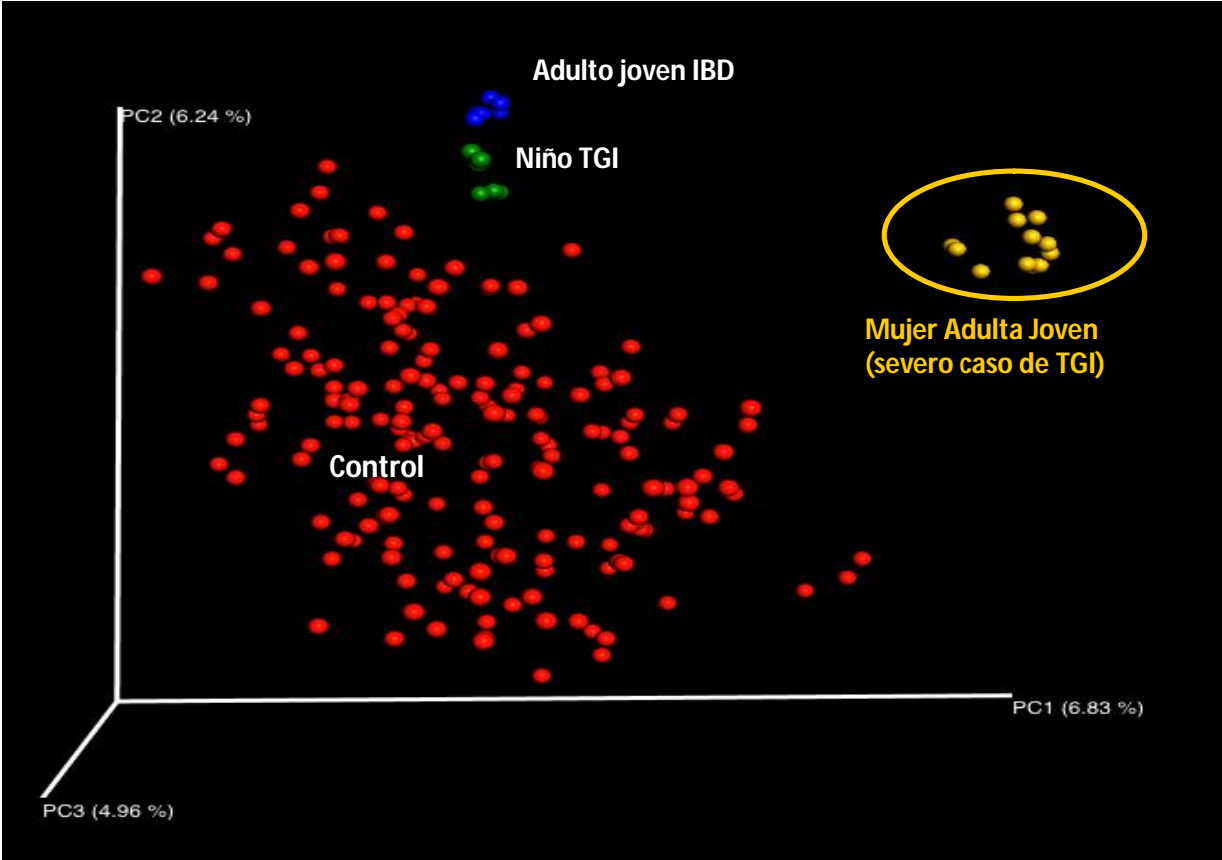


- Ctrl. 2012
- Rosario
- V Tuerto
- Paraná
- Rafaela

PRIMER MAPA DE MICROBIOMA GASTROINTESTINAL ARGENTINO



CASOS TESTIGOS DE DISBIOSIS

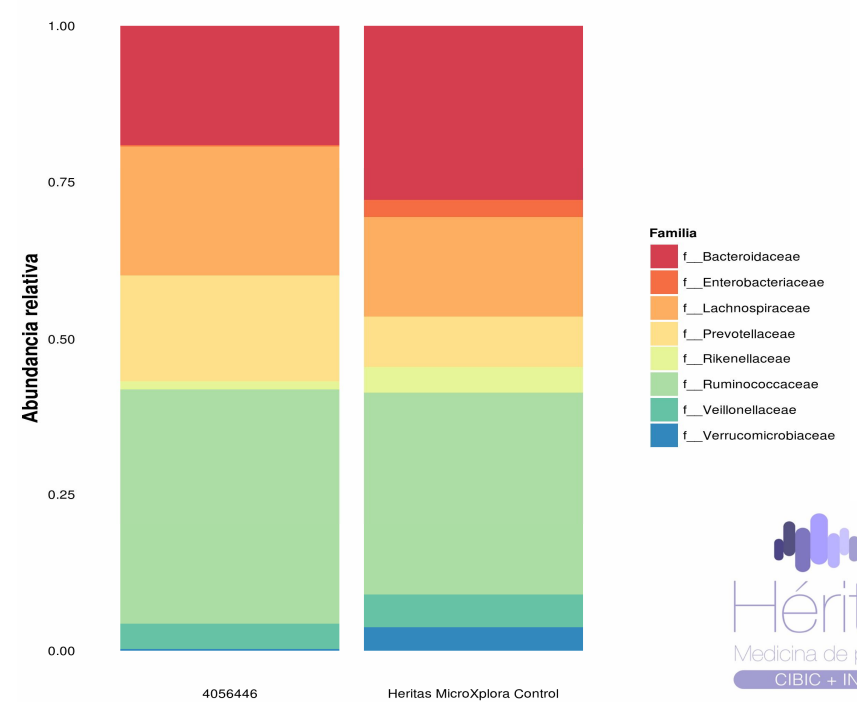
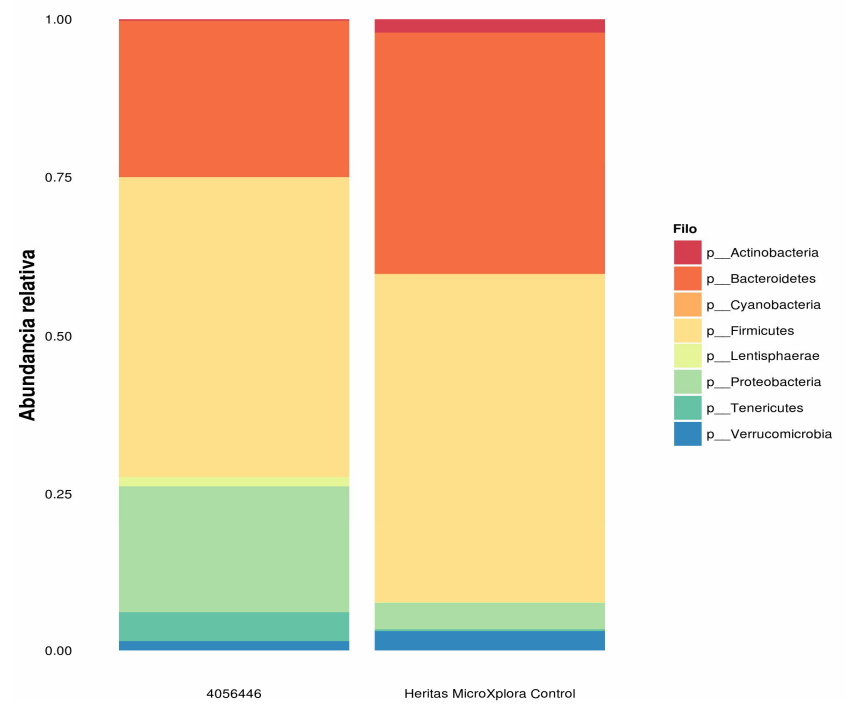


CASOS TESTIGOS DE DISBIOSIS

Diversidad microbiana



Abundancia relativa



CASOS TESTIGOS DE DISBIOSIS

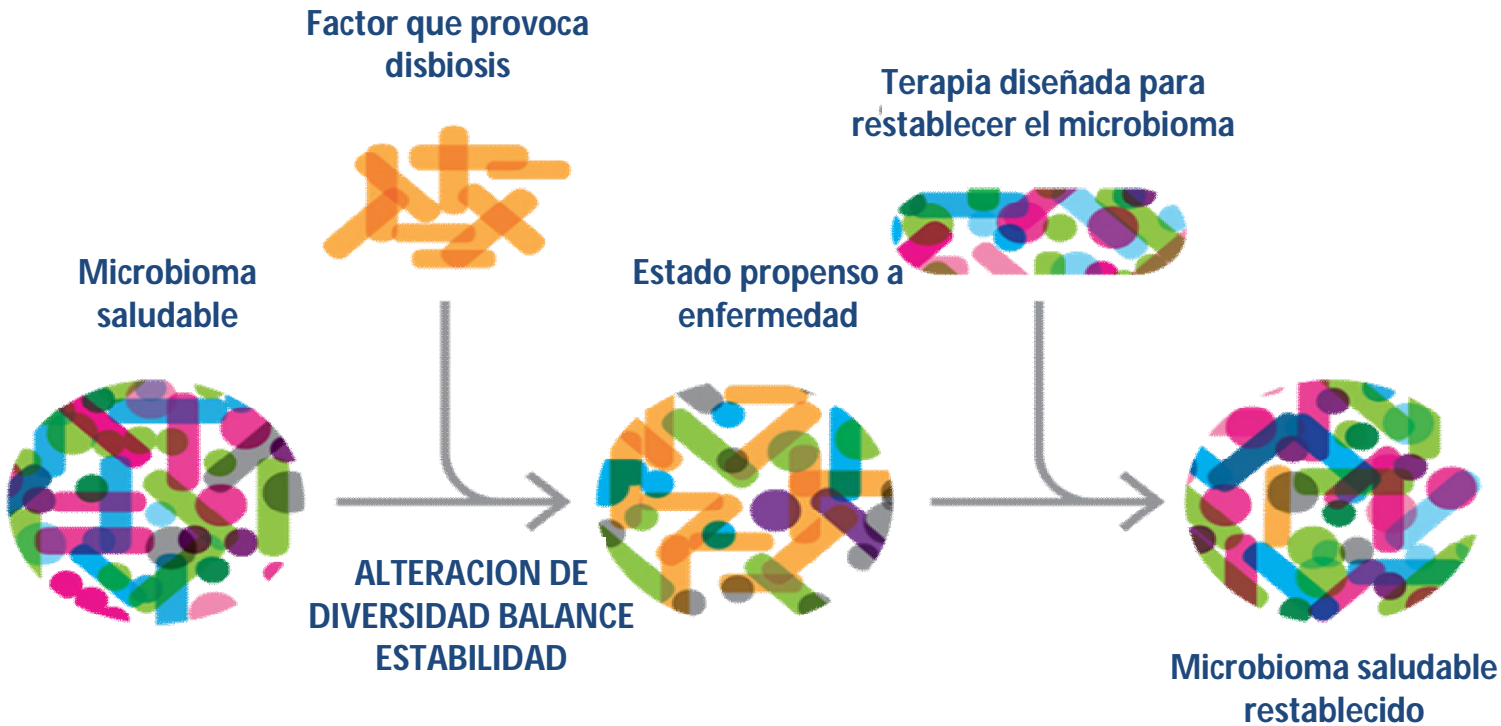
Bacterias benéficas

Bacteria	Valores de Referencia*	Valor Muestra	Resultado
Akkermansia muciniphila	0.01 - 2.75	0.15	Normal
Faecalibacterium prausnitzii	3.79 - 13.02	3.15	Bajo
Bifidobacterium	0.07 - 1.31	0.20	Normal
Christensenellaceae	0.07 - 0.68	0.26	Normal

Bacterias en cantidades anómalas

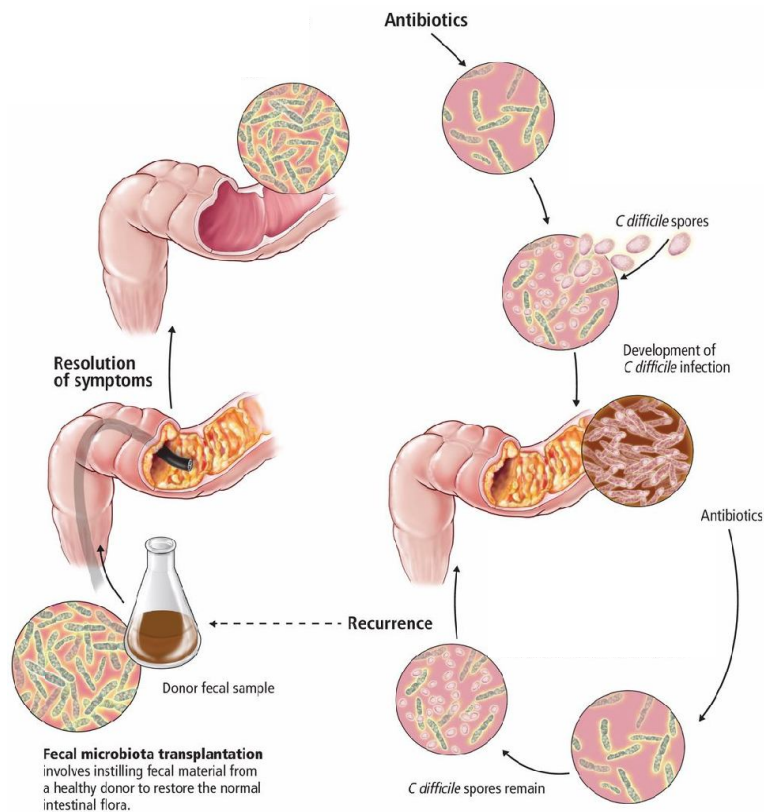
Género	Resultado	Valor de Referencia*
g__Haemophilus	7.1070	0.6312
g__Campylobacter	0.0689	0.0272
g__5-7N15	0.0086	0.0000
g__Veillonella	1.6934	0.6203
g__Coprococcus	4.2675	3.8439

Salud y microbioma



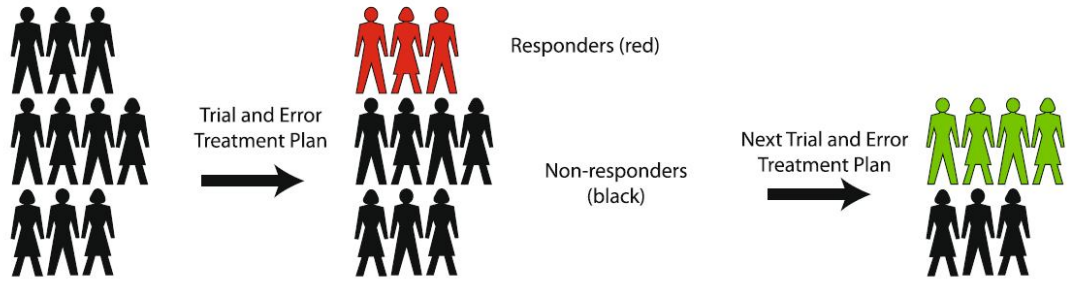
Modulación del microbioma como terapia

- Trasplante de materia fecal para tratar infección por *Clostridium difficile*.

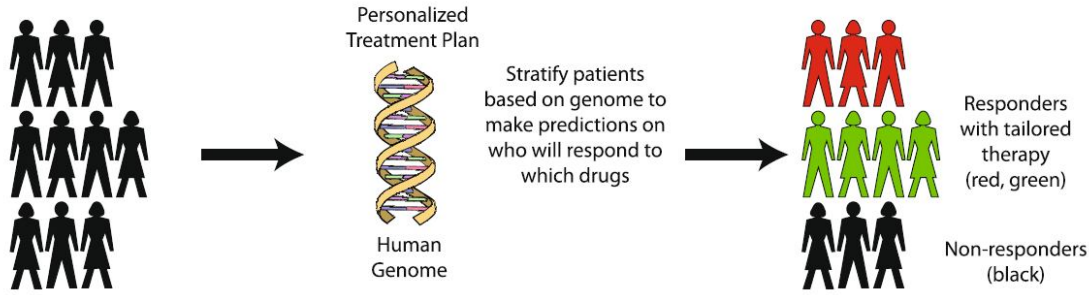


Un visión para el futuro...

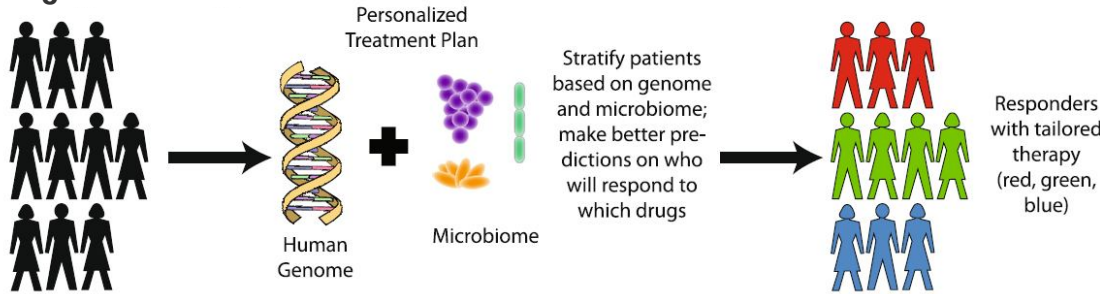
Prueba y error



Farmacogenómica

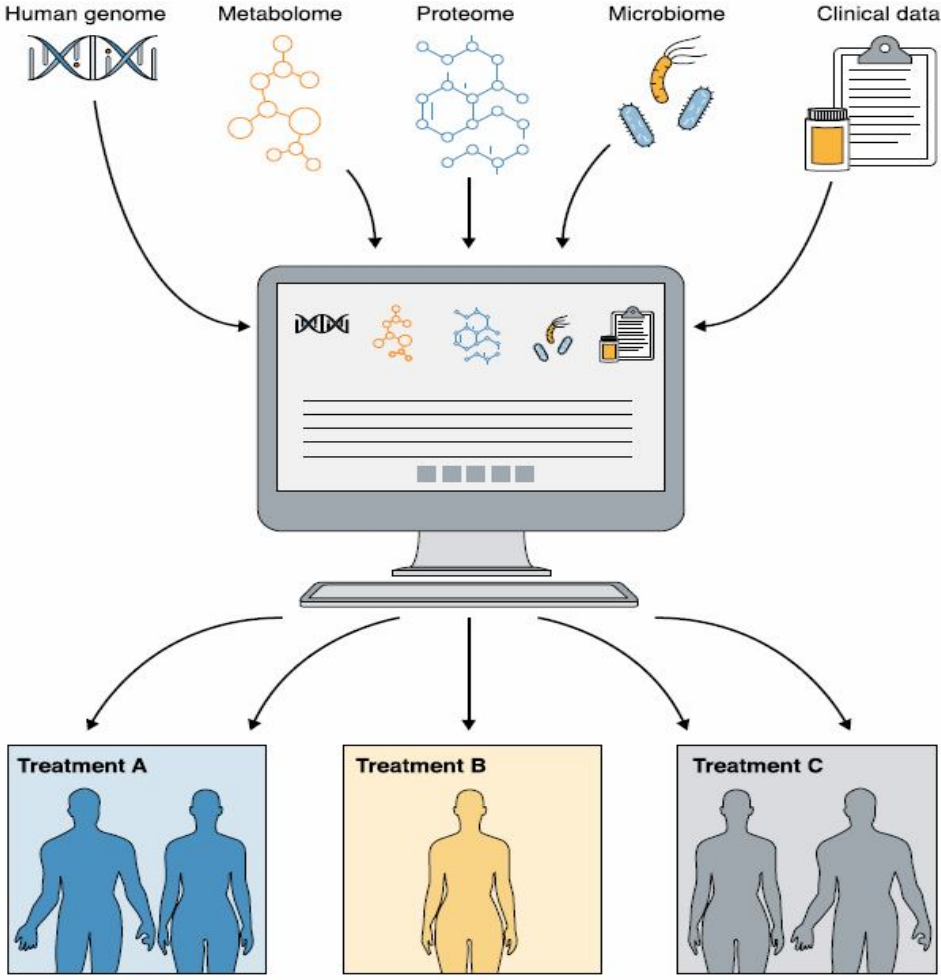


Farmacometagenómica



BMC Medicine 14(1):72 (2016)

Medicina de precisión



Petrosino J. *Genome Medicine* (2018) 10-12.