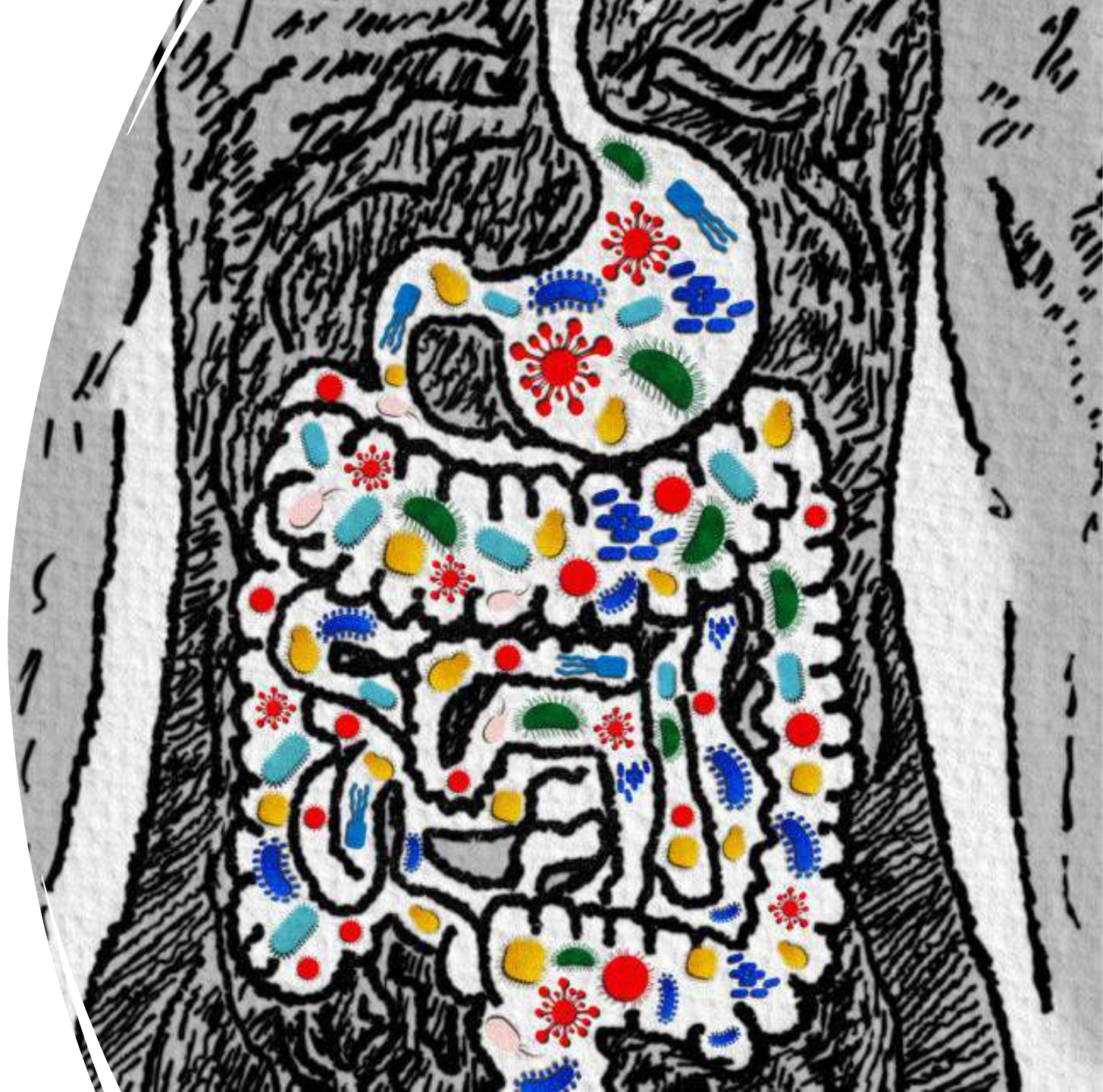


Disbiosis en PVVIH y su relación con la depresión

Dra. Evelyn Rodríguez Estrada

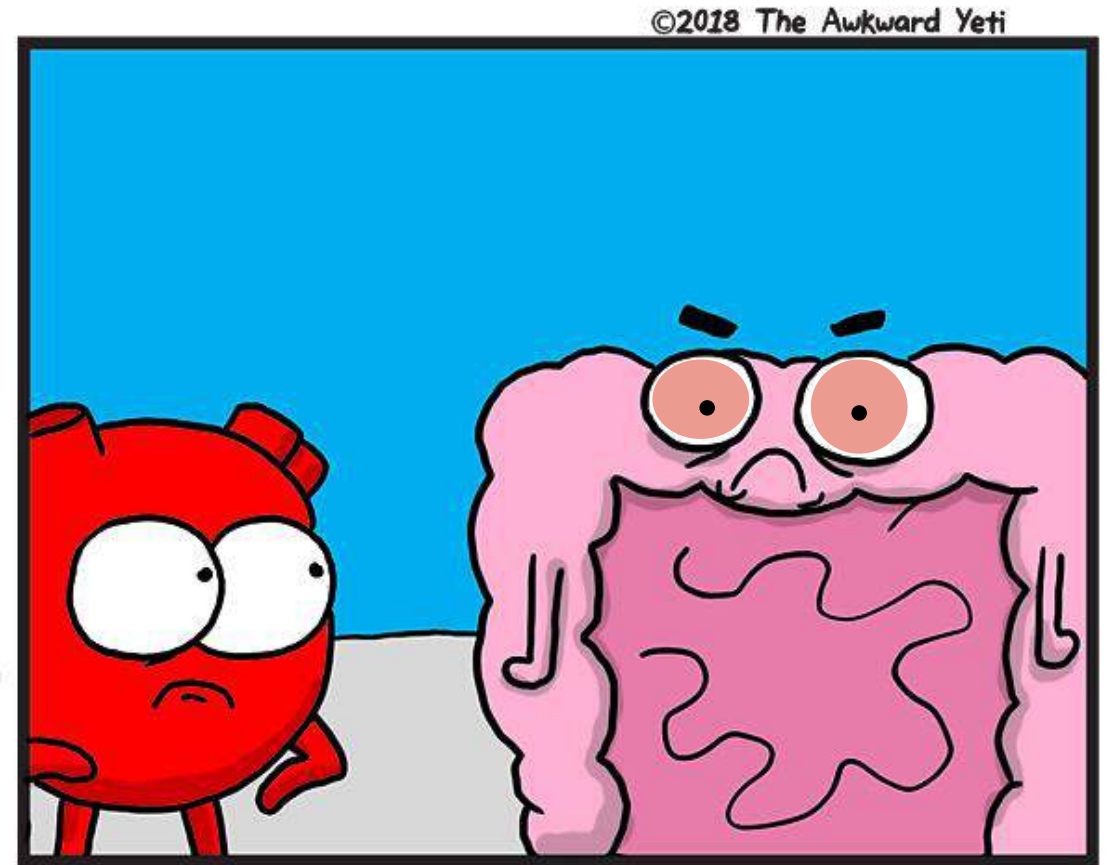
Médica Psiquiatra - Psiquiatría de Enlace

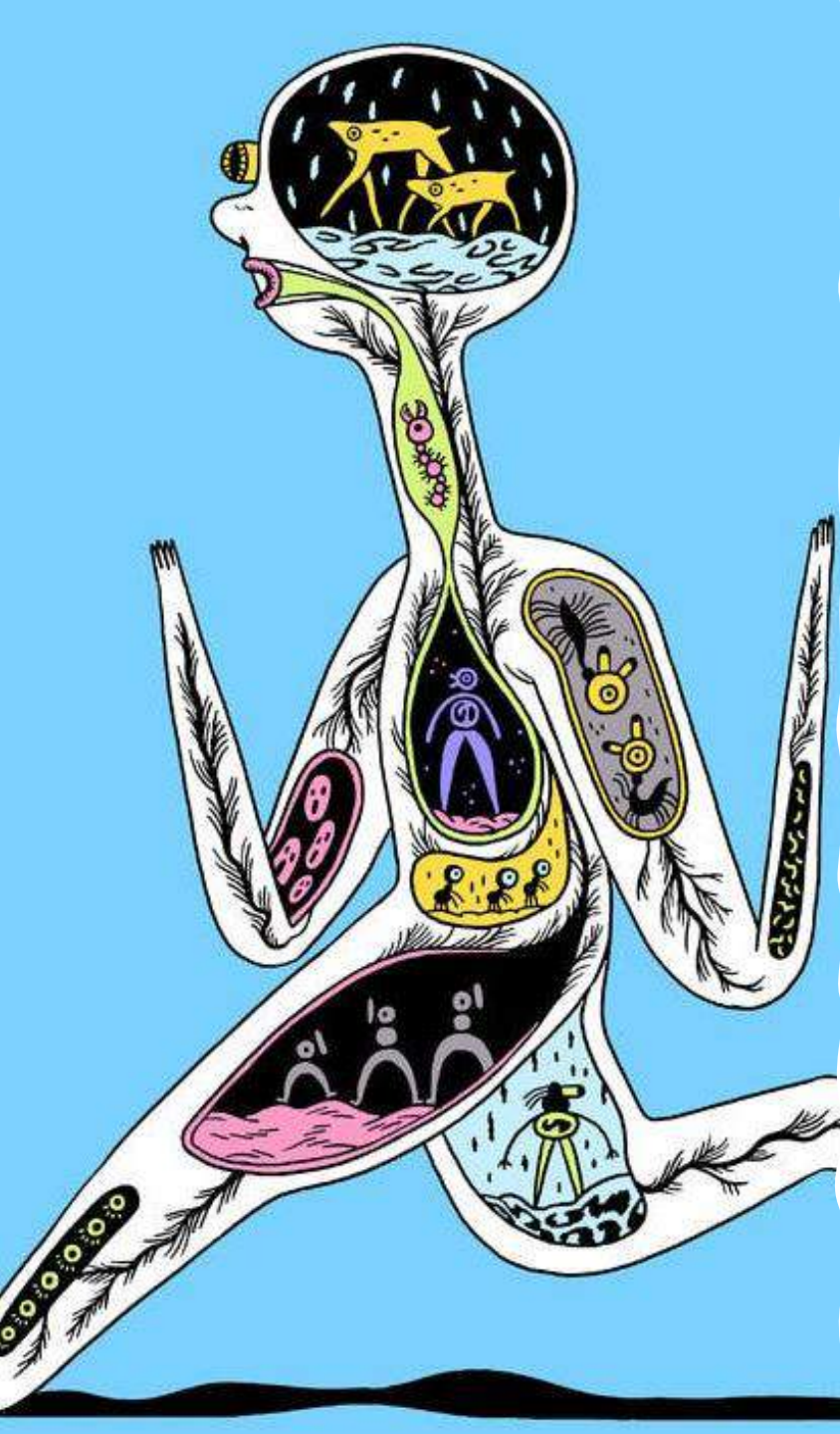
CINI - INER



Agenda

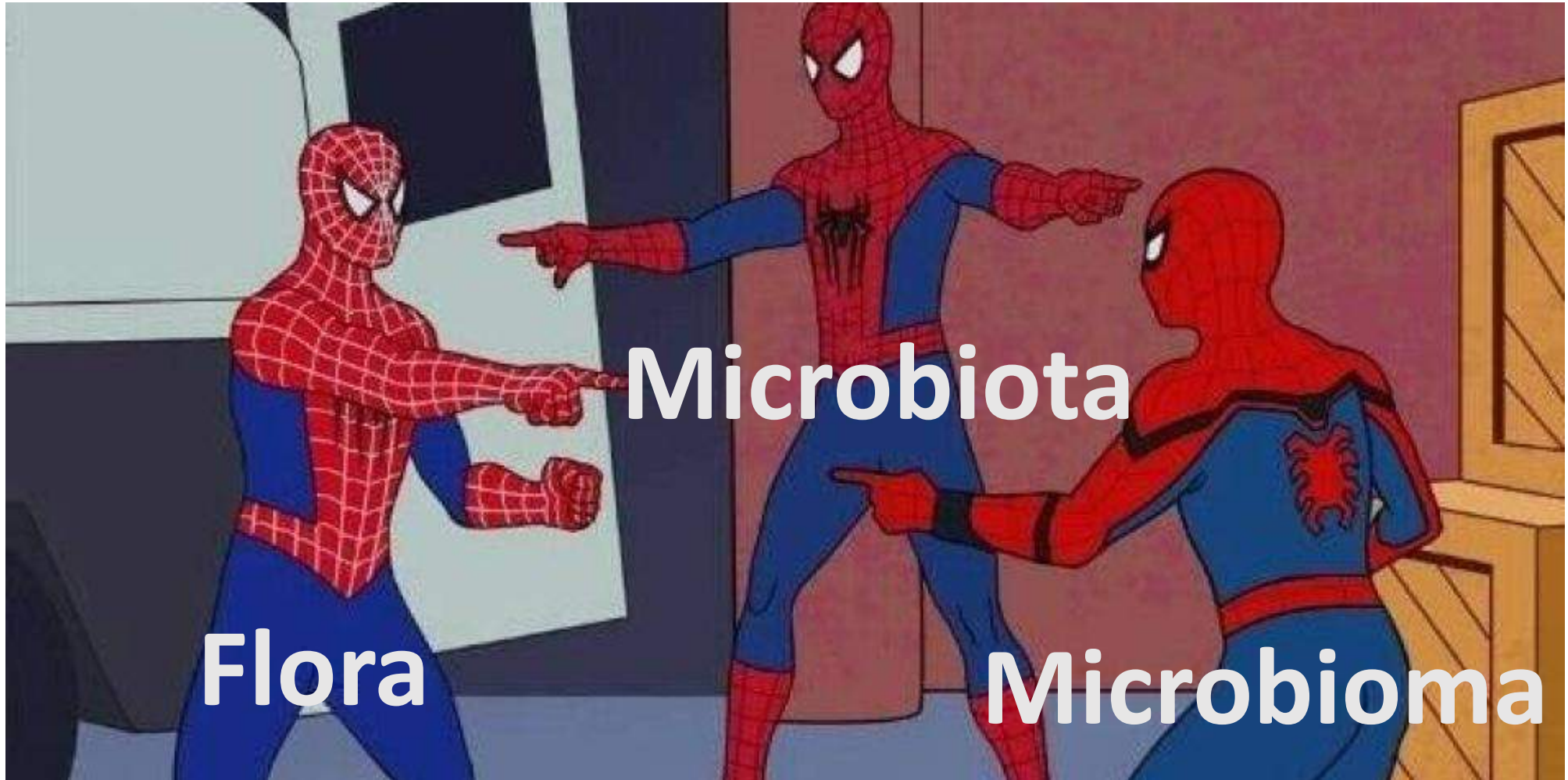
- Microbiota
 - Estudio y caracterización
 - Disbiosis
 - Procesos asociados
- Microbiota en depresión
- Microbiota en VIH





Todo lo que siempre
quisieron saber de la
microbiota

Términos y definiciones

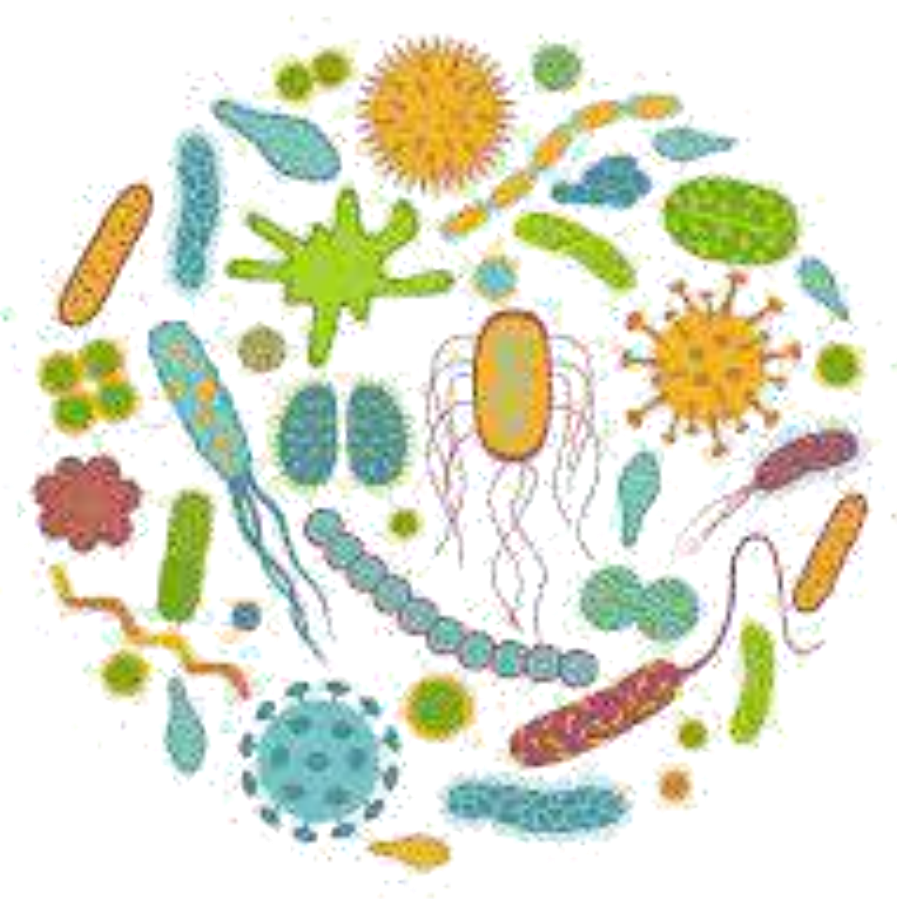




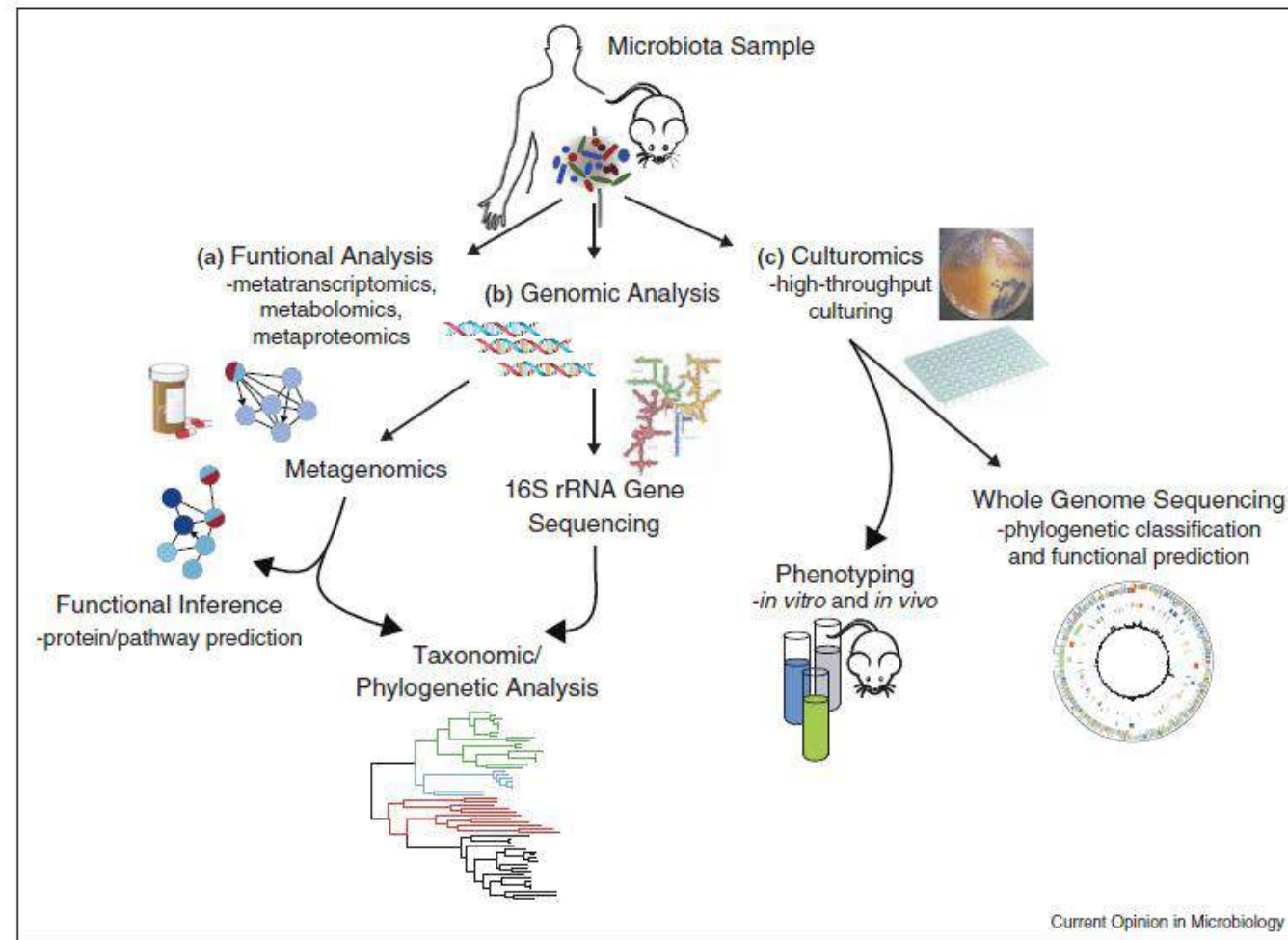
Términos y definiciones

Microbiota es la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado, como el intestino

Microbioma es el conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos en un nicho ecológico dado



Técnicas aplicadas para el estudio del microbioma

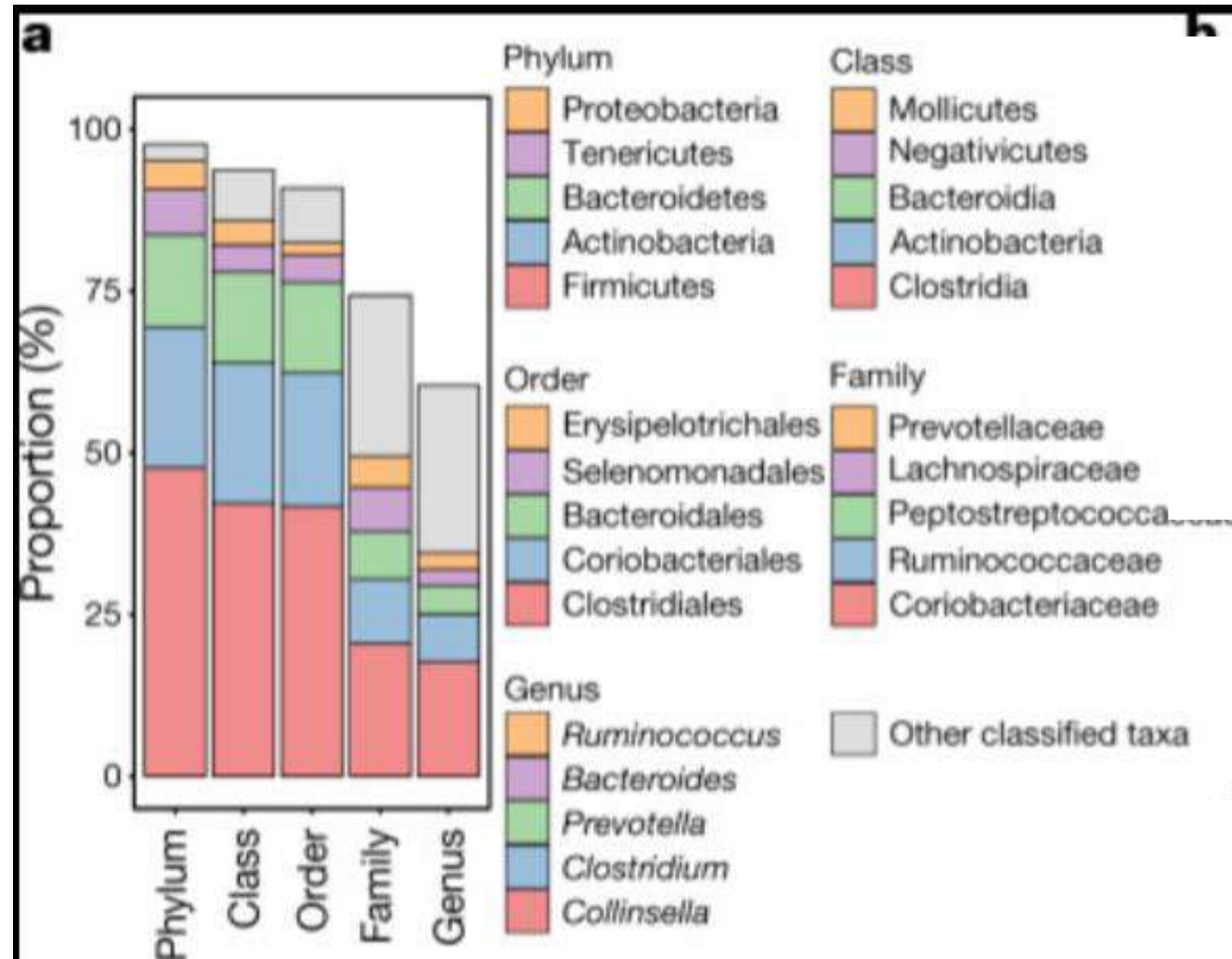


Taxonomía de la microbiota

- Es imposible aislar y caracterizar todas las bacterias mediante cultivo
- Con secuenciación genética masiva se pueden caracterizar grupos específicos de bacterias.
- Taxonomía: Agrupa bacterias desde el más alto espectro que es el reino hasta el espectro más reducido que es la especie
- Los **estudios de investigación trabajan con el phyla (filo) y el género**

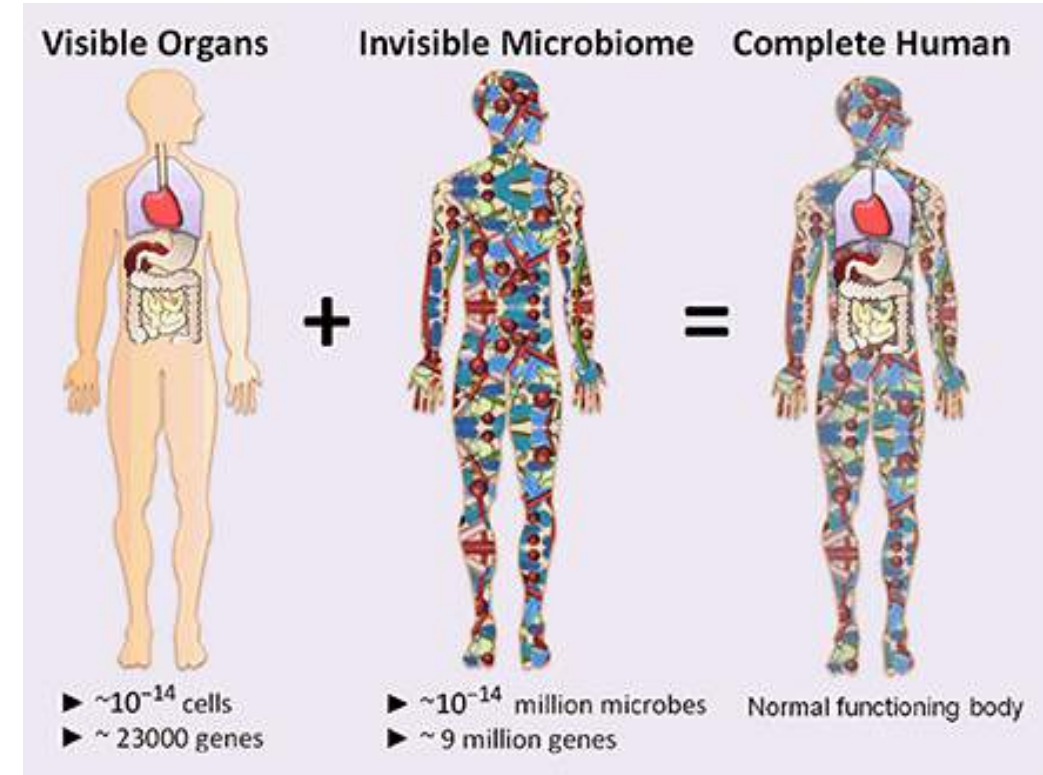


Taxonomía de la microbiota intestinal

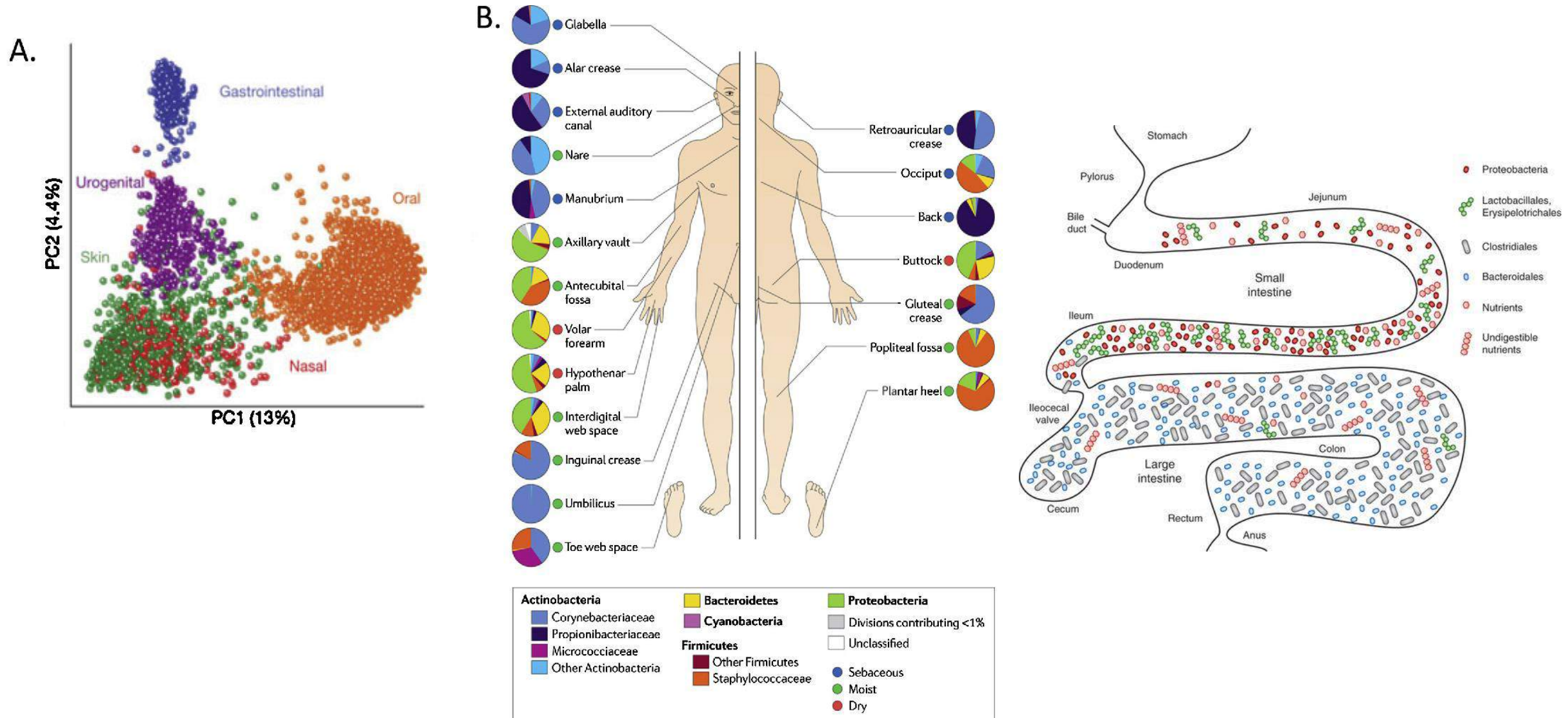


La proporción de microorganismos en la **microbiota** es cercano a **1:1** con las células humanas del cuerpo entero

El **contenido genómico** del microbioma tiene **100 veces más** genes que el genoma humano (200,000 genes aprox y 171 millones de secuencias de proteínas)



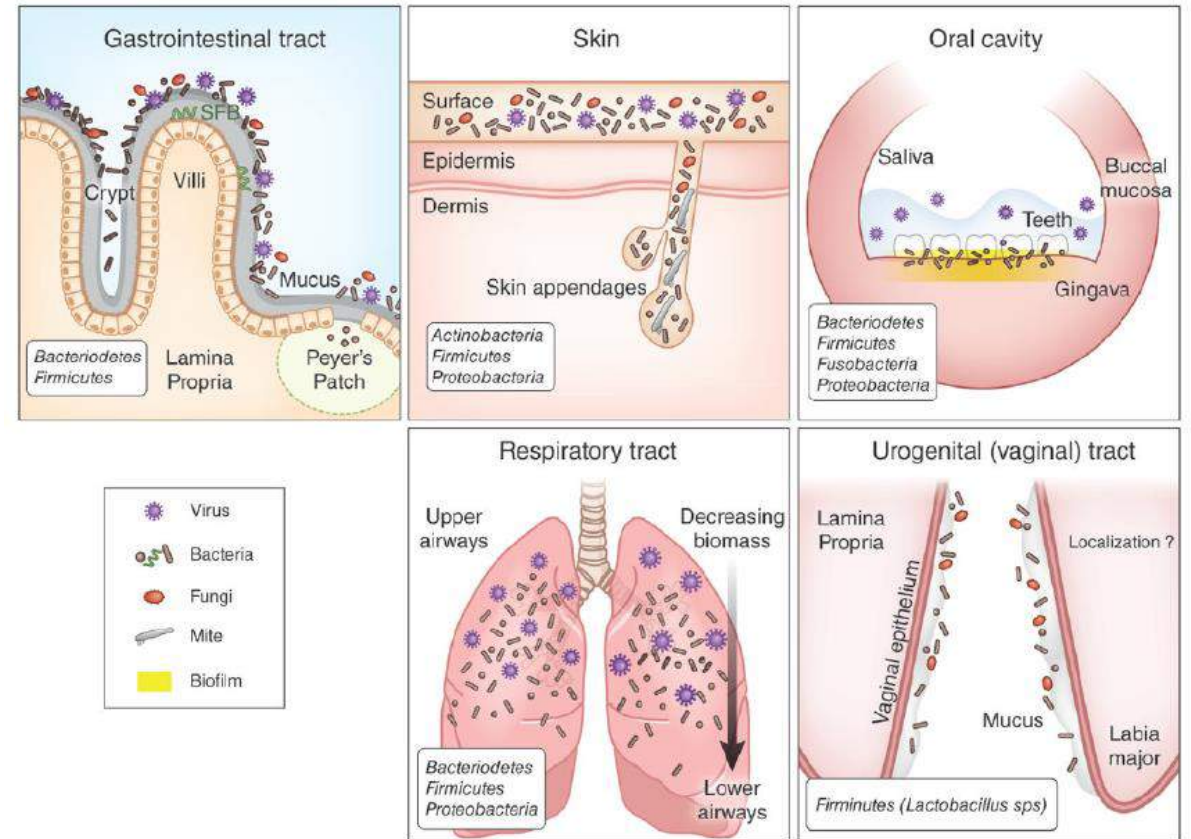
El microbioma bacteriano del cuerpo humano



Sanford JA, Gallo RL. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin Immunol.* 2013 Nov 30;25(5):370-7.
 Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2013 May;13(5):321-35.

¿Dónde hay microbiota?

- **Intestino** → la población más grande y con más procesos asociados
- **Bronquios** → asma, alergias
- **Piel** → acné, psoriasis, dermatitis atópica
- **Oído-nariz-garganta** → tres diferentes → protege de caries, otitis media, etc
- **Genitourinaria** → vejiga principalmente, vagina, etc



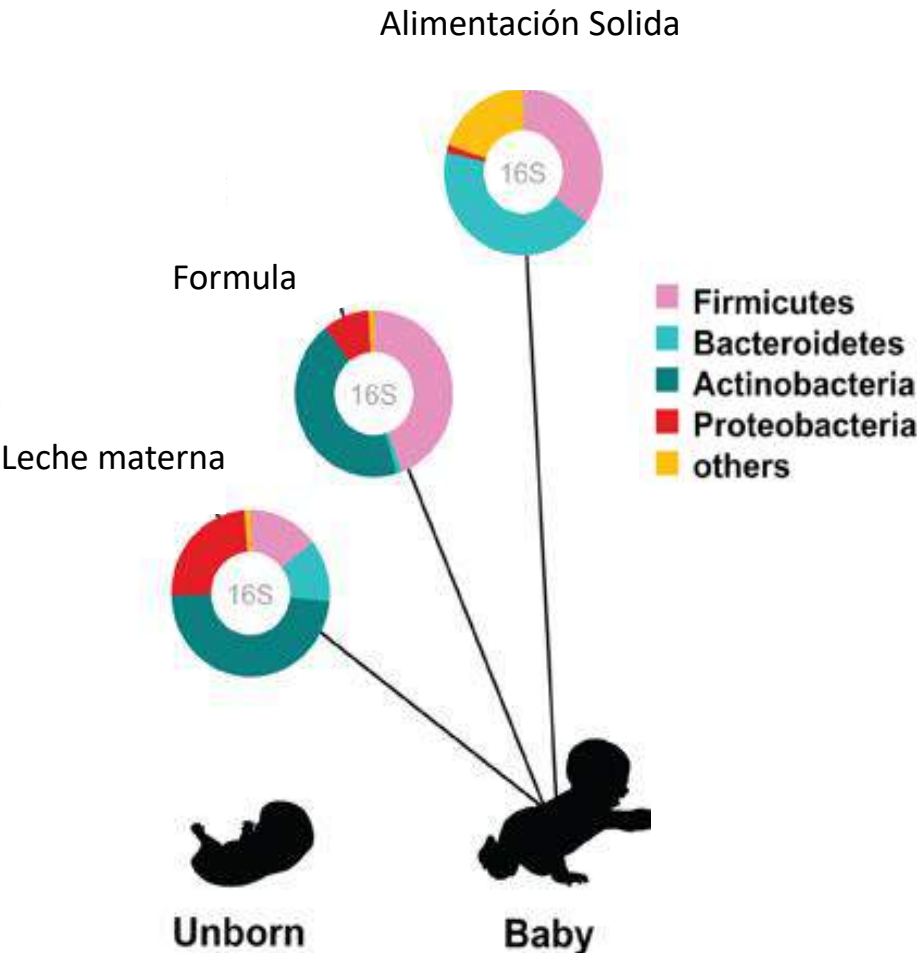
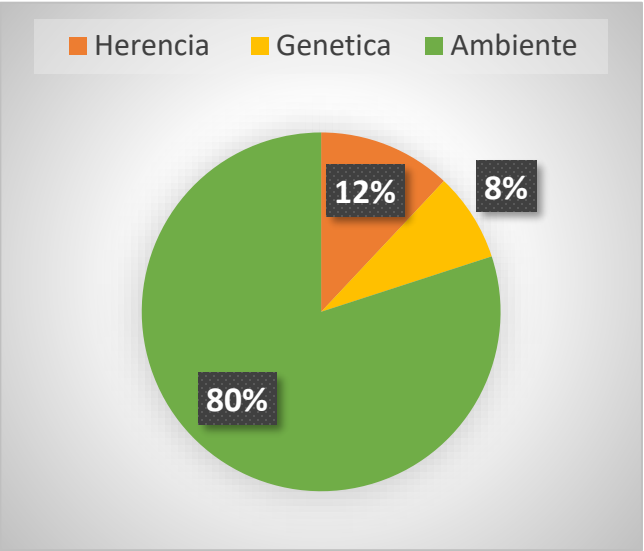
Quick facts



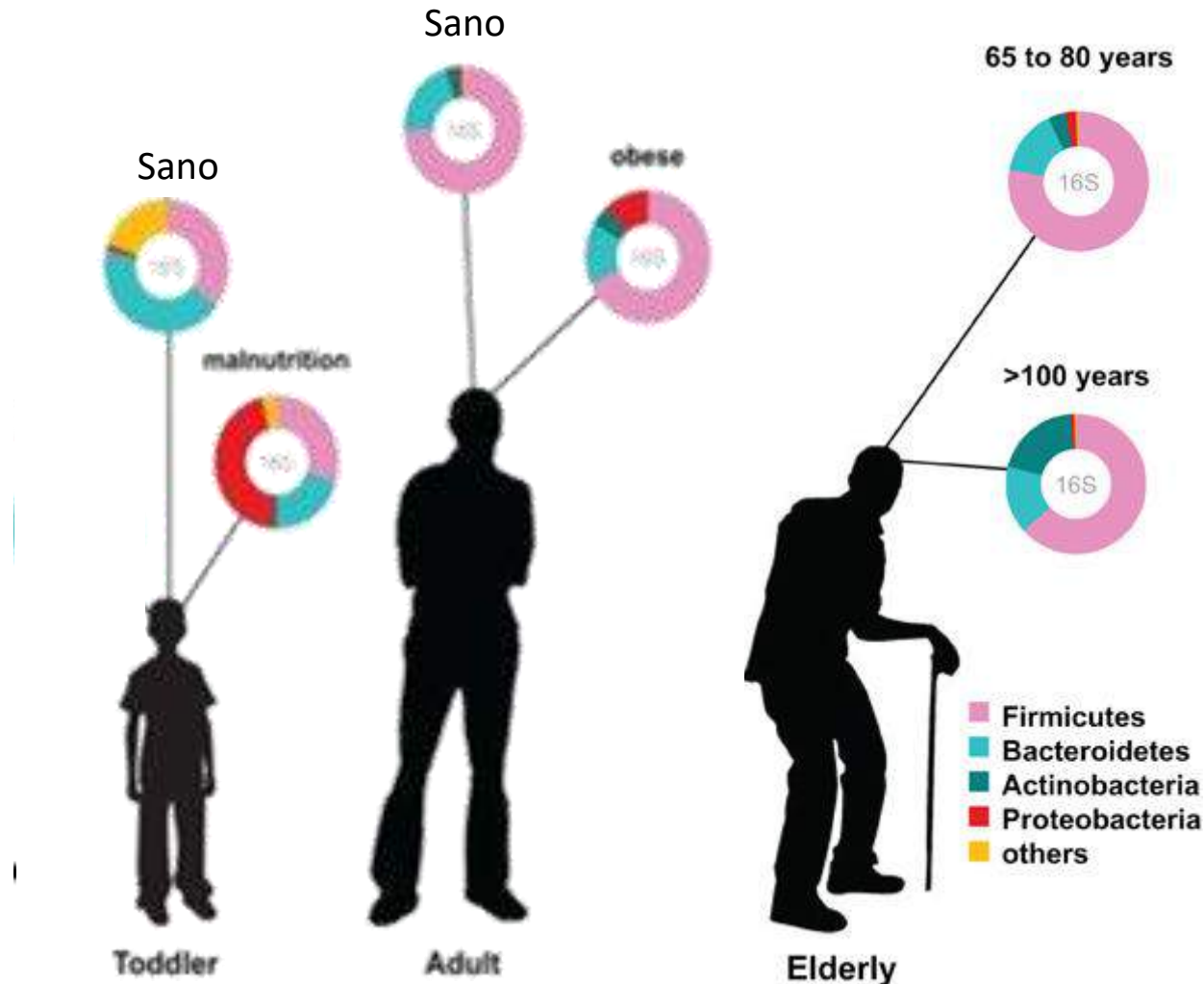
- **Ecosistema heterogéneo: bacterias, hongos, virus (y parásitos?)**
- **Órgano esencial: microbiota intestinal** → simbiótica y mantiene los procesos fisiológicos en un estado de equilibrio
- Las principales categorías son: **Firmicutes, Bacteroides, Actinomycetes y Proteobacterias**
- Disbiosis → cambia la función y estructura → desarrollo de algunas enfermedades

Factores que influyen la composición del microbioma: Infancia

La estructura del microbioma es determinada por factores ambientales mas que por factores genéticos.

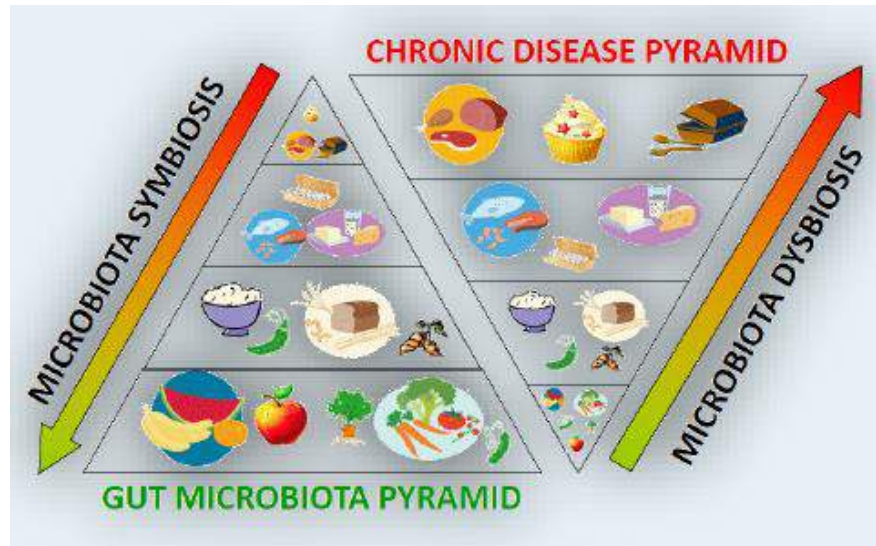


Factores que influyen la composición del microbioma: Edad

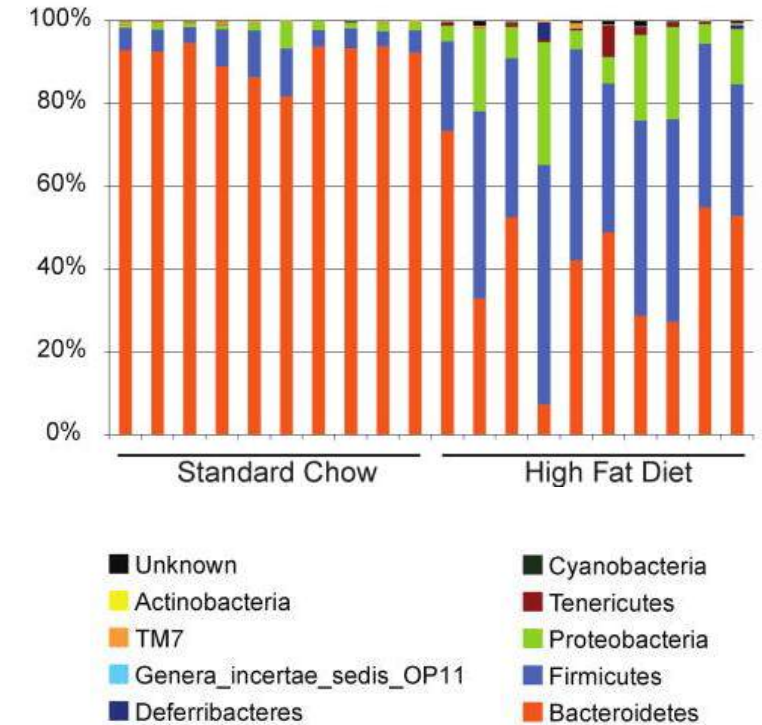


Factores que influyen la composición del microbioma: Alimentación

Cerca del 90% de la dieta es absorbida en el intestino delgado donde los nutrientes son distribuidos a todo el cuerpo. Los residuos de la dieta que entran al colon son principalmente fibra, residuos de las proteínas no degradadas y ácidos biliares secretados por el hígado en respuesta a la grasa consumida.



- ✓ Dietas ricas en grasas saturadas permite la expansión de “patógenos”.
- ✓ Dietas ricas en fibra soportan la microbiota benéfica.
- ✓ Cambios en la dieta representa el cambio mas dramático del microbioma. Cambios observables a los días.



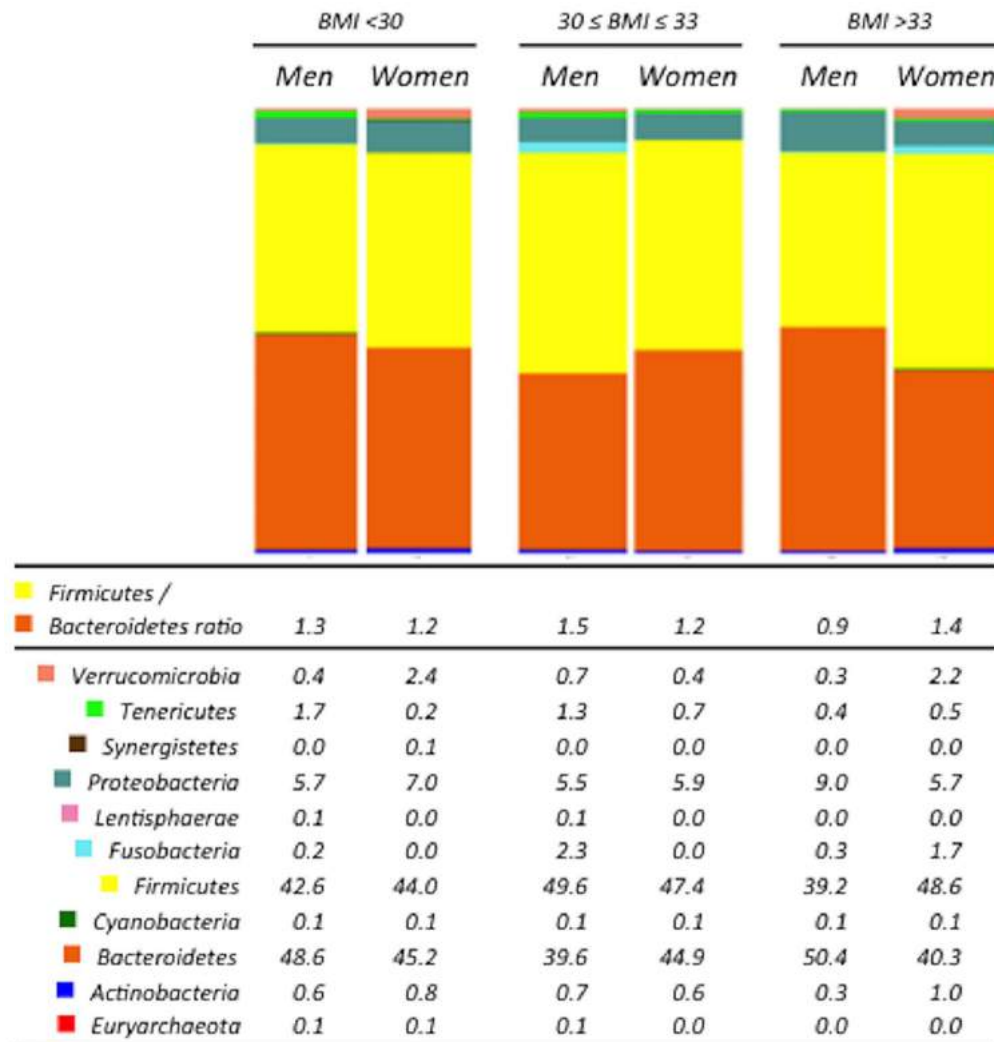
Hildebrandt MA, y cols. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*. 2009 Nov;137(5):1716-24.e1-2.

Brandsma E, y cols. . The immunity-diet-microbiota axis in the development of metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2015 Apr;26(2):73-81.

Wu GD, y cols. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011 Oct 7;334(6052):105-8.

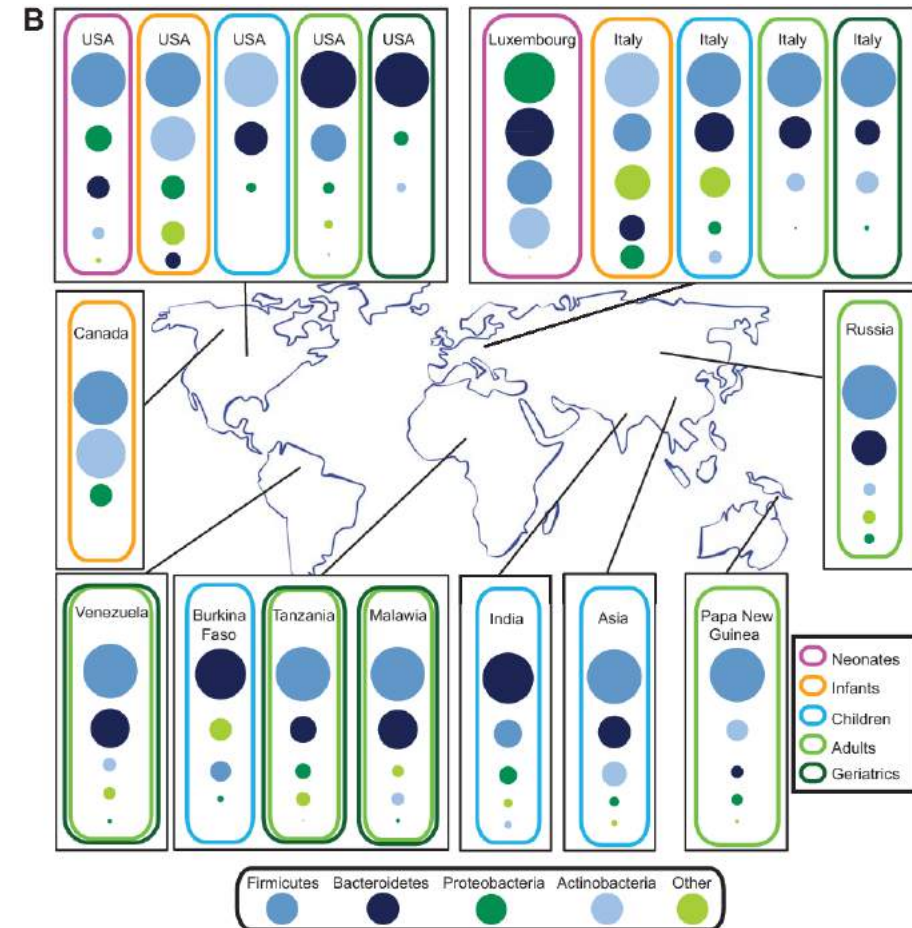
Factores que influyen la composición del microbioma:

Género



Scepanovic P, y cols. . A comprehensive assessment of demographic, environmental, and host genetic associations with gut microbiome diversity in healthy individuals. *Microbiome*. 2019 Sep 13;7(1):130
 Haro C, y cols. Intestinal Microbiota Is Influenced by Gender and Body Mass Index. *PLoS One*. 2016 May 26;11(5):e0154090.

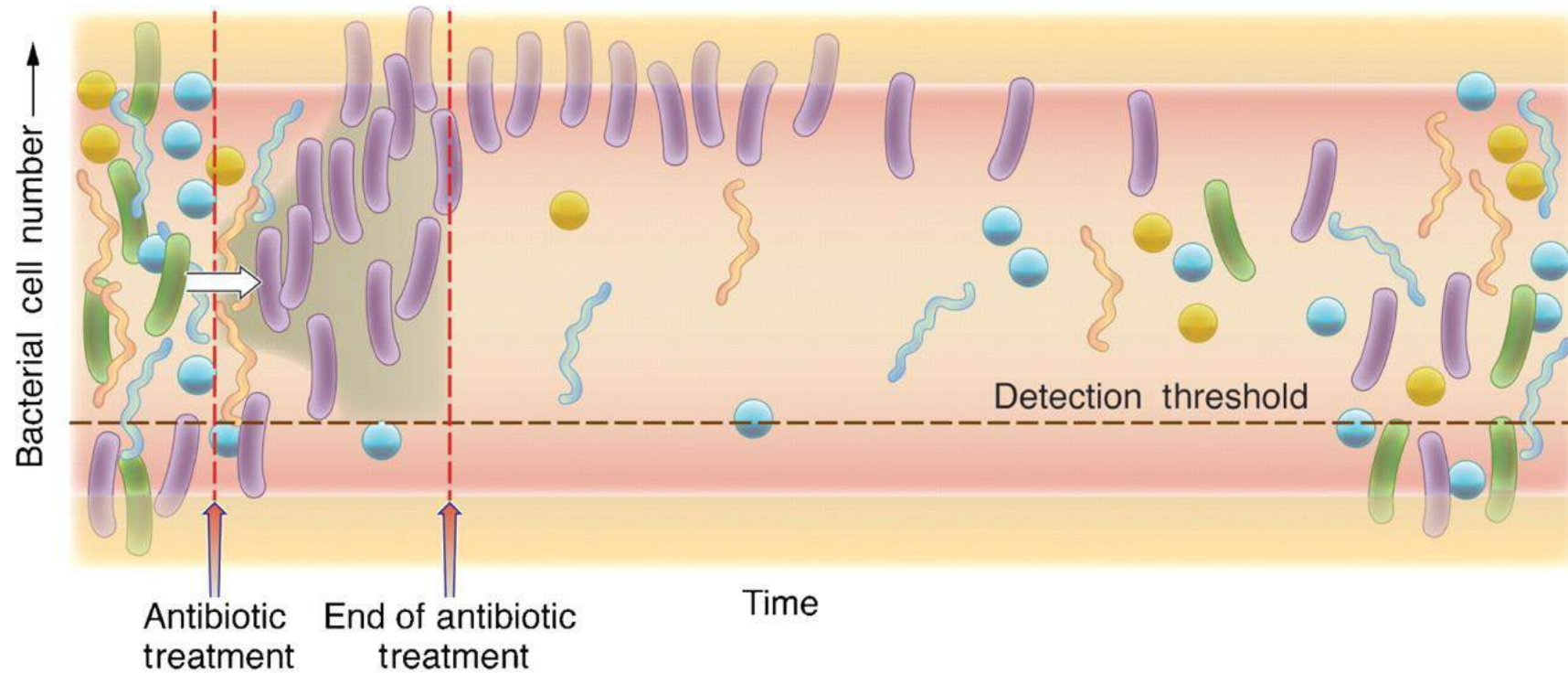
Diversidad genética



Greenhalgh K, y cols. The human gut microbiome in health: establishment and resilience of microbiota over a lifetime. *Environ Microbiol*. 2016 Jul;18(7):2103-16.

Benson AK, y cols. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Nov 2;107(44):18933-8.

Factores que afectan el microbioma: Antibióticos



- Phylum *bacteroidetes* y *proteobacterias* son “pathobiontes” o bacterias comensales con potencial patogénico en condiciones clínicas específicas.
- Algunas especies de bacterias no se recuperan aun después de varios meses del antibiótico.
- Hay una disminución en la diversidad bacteriana mucho después del uso de antibióticos.

Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. Nat Rev Immunol. 2015 Jan;15(1):30-44.

Ubeda C, y cols. Vancomycin-resistant Enterococcus domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. J Clin Invest. 2010 Dec;120(12):4332-41.

Disbiosis es...



Alteraciones composicionales y funcionales del microbioma intestinal

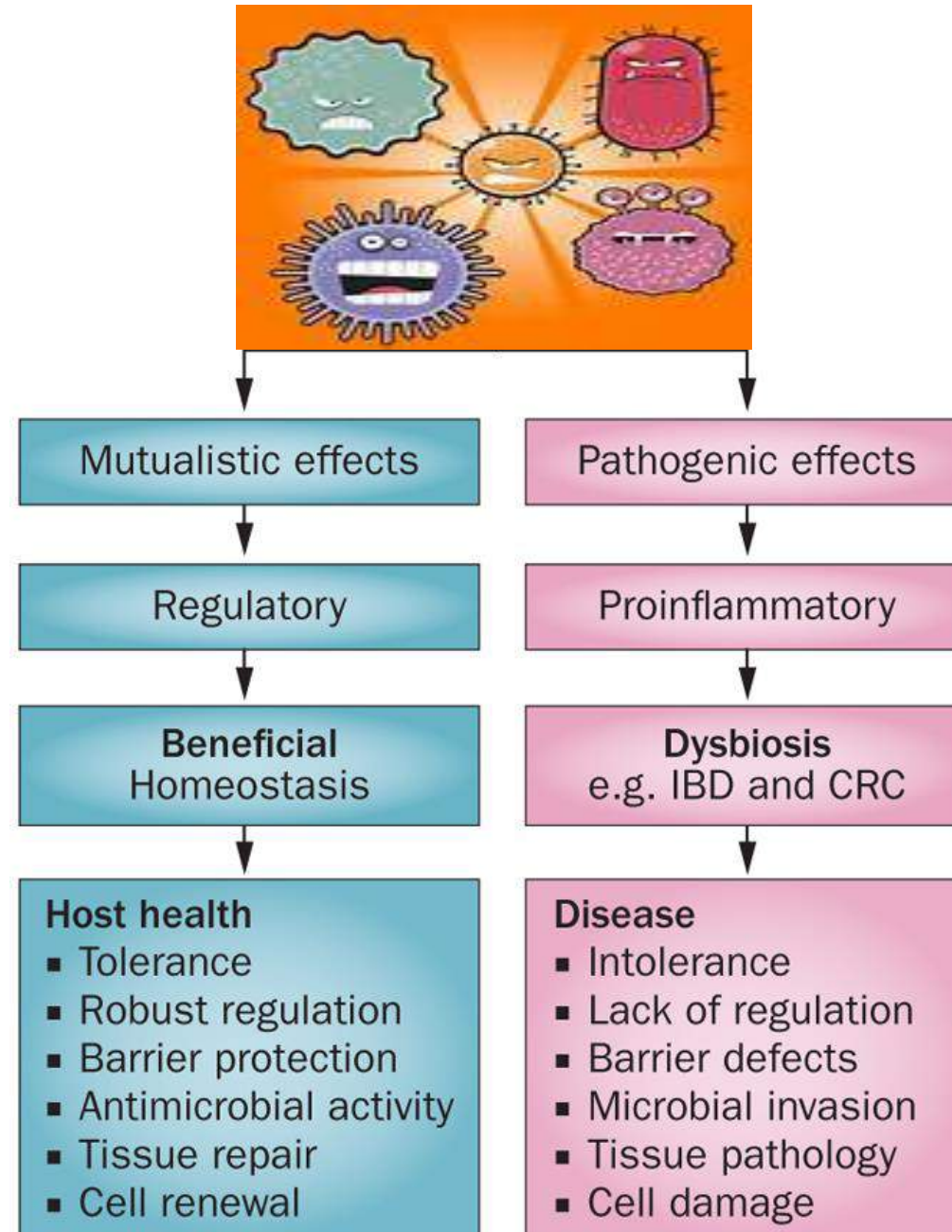
Conducidas por un grupo de factores ambientales y asociados al huésped

Alteran el ecosistema microbiano a una extensión que excede la capacidad de resistencia

Una vez que aparece se convierte en un estado estable

Un gran problema: la variabilidad interindividual de la composición taxonómica de la microbiota

El microbioma en la salud y la enfermedad

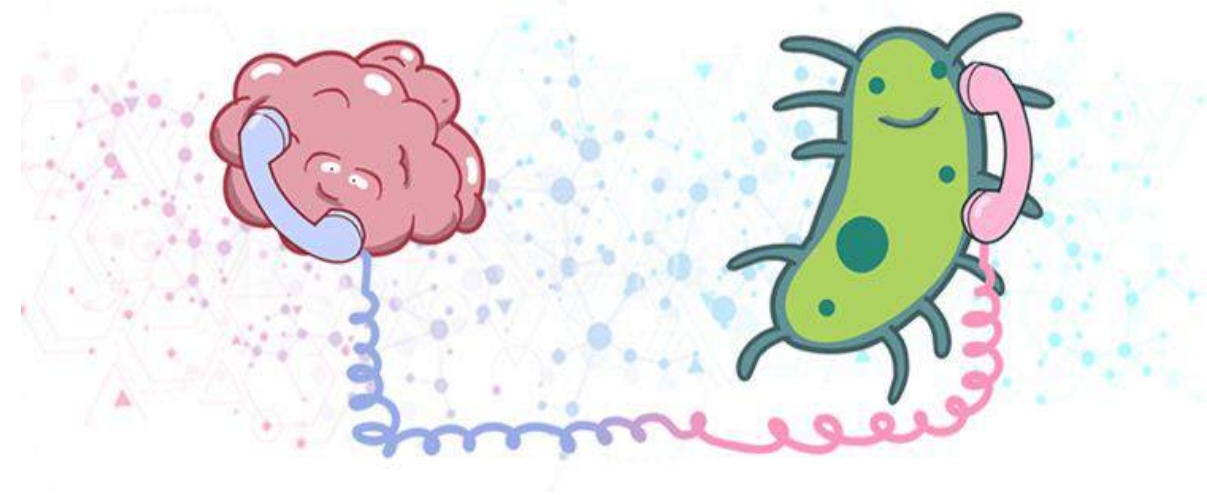


¿Qué patologías se han asociado a disbiosis?

Neurodegenerativos:

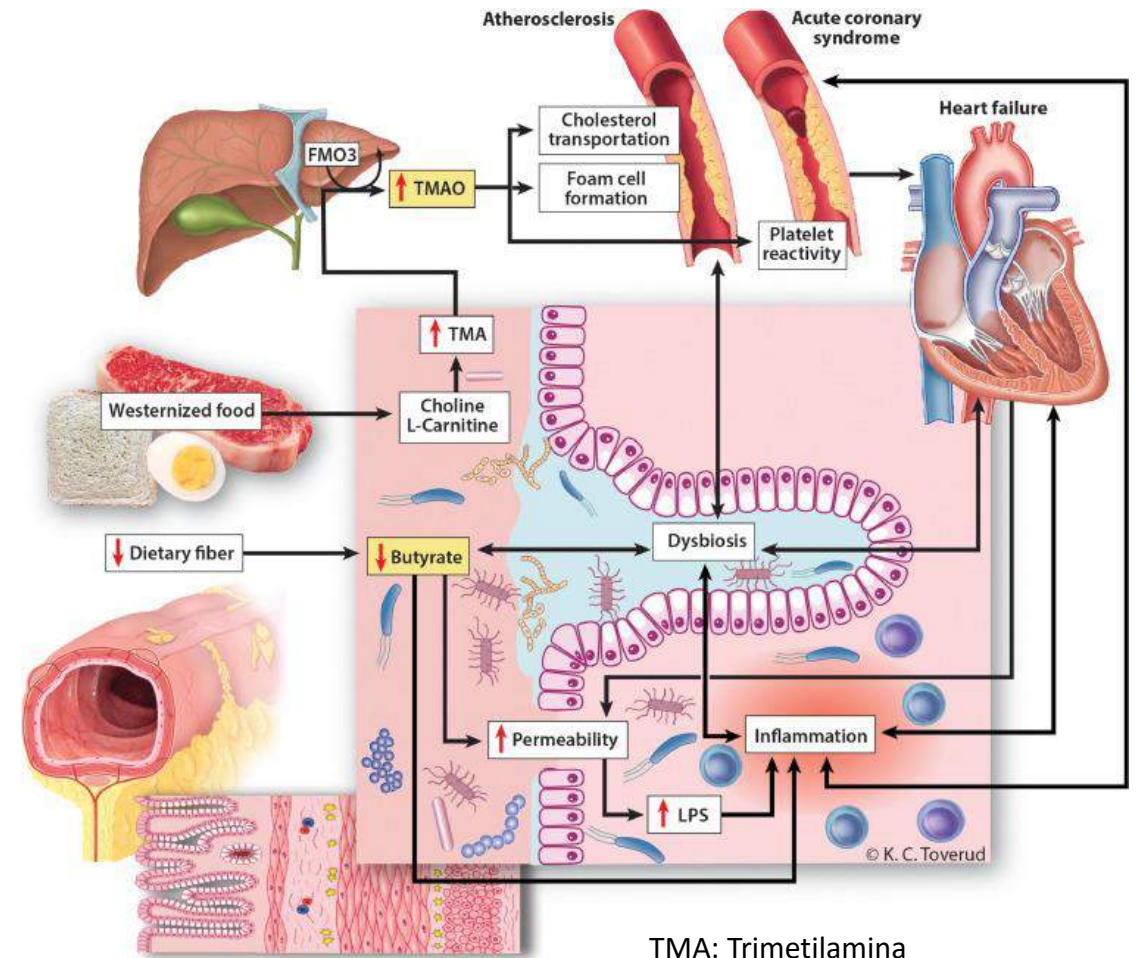
- Enfermedad de Parkinson
 - Alteración en *Bifidobacterium*
- Enfermedad de Alzheimer
 - Abundancia de especies patógenas como *E. coli*
- Trastornos del espectro autista

¿Eje intestino-cerebro?



¿Qué patologías se han asociado?

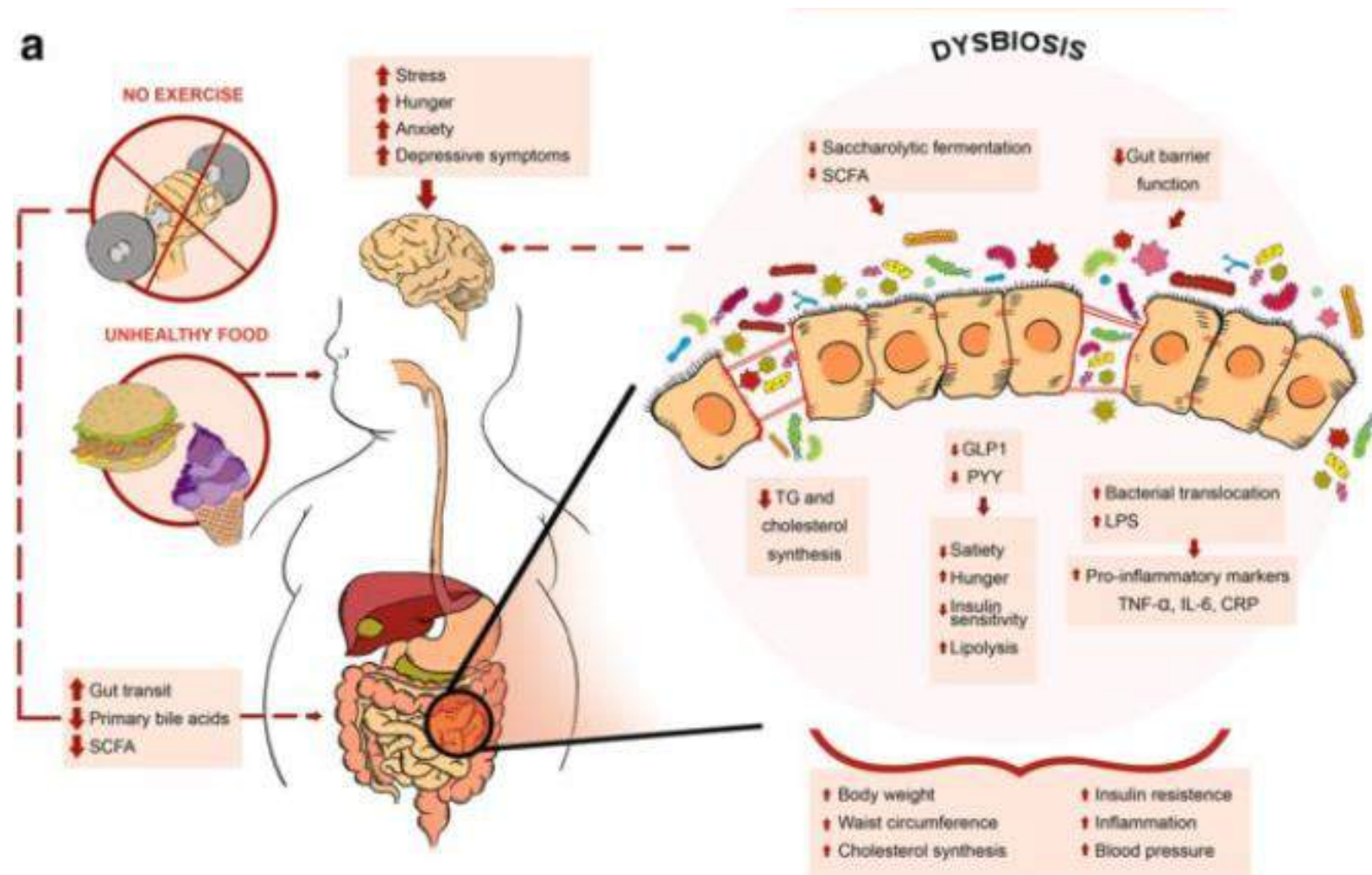
- Enfermedades cardiovasculares:
 - Hipertensión
 - Aterosclerosis
 - Falla cardíaca
- Desbalance en la producción de SCFA alteración en la producción de 5-HT, producción de óxido de trimetilamina, ácidos biliares, etc



¿Qué patologías se han asociado?

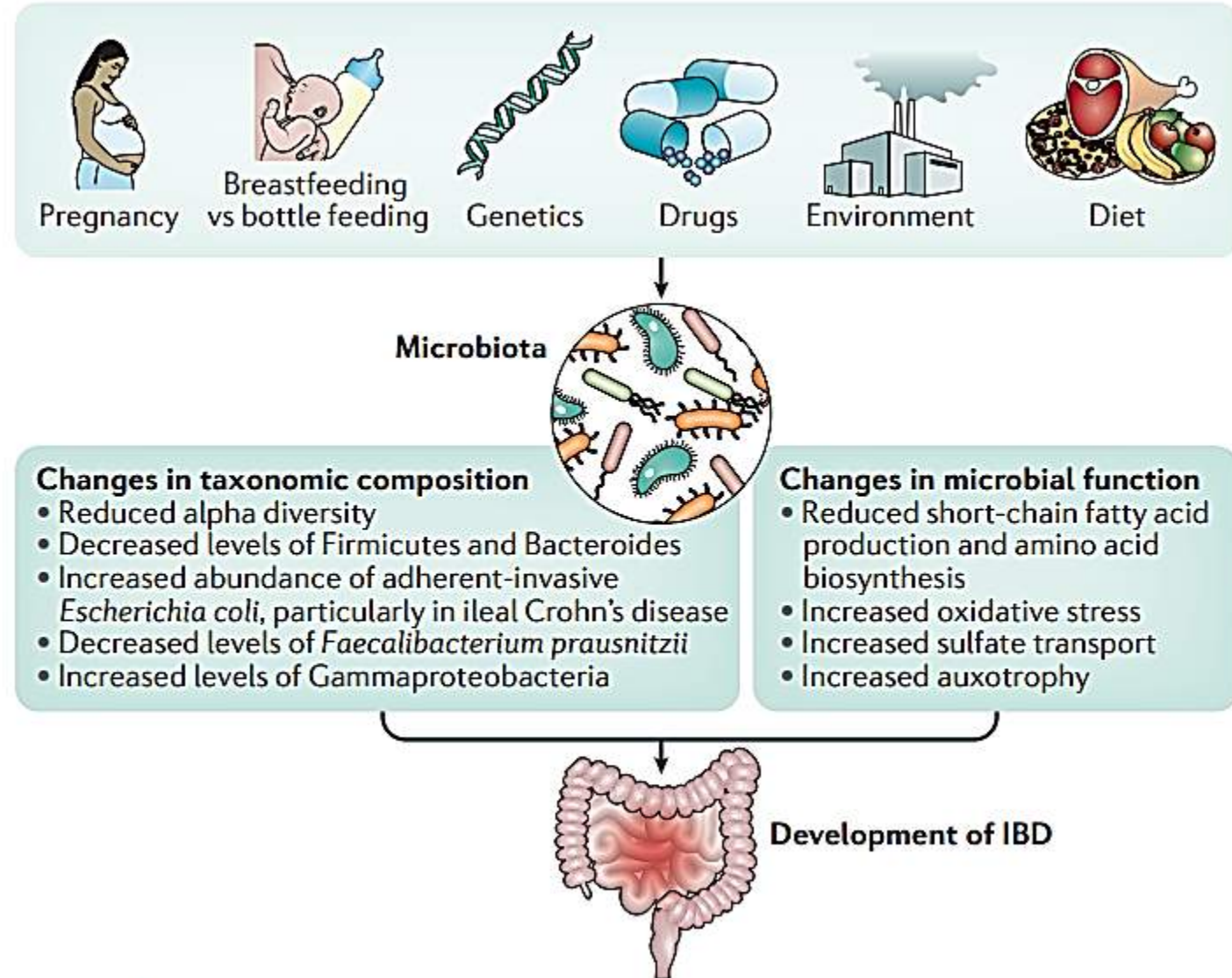
- Enfermedades metabólicas:

- Obesidad
- Diabetes
- EHGNA



¿Qué patologías se han asociado?

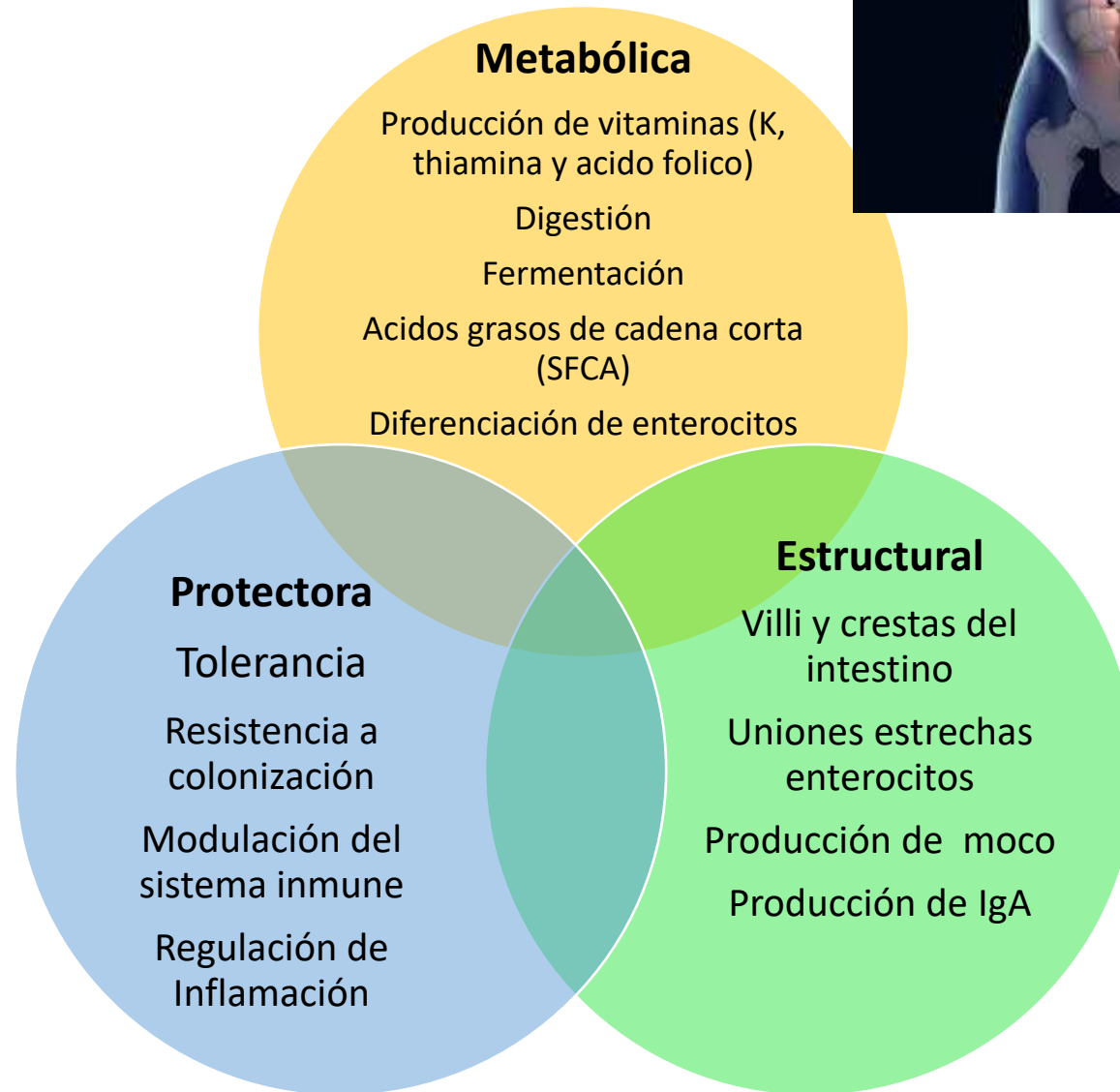
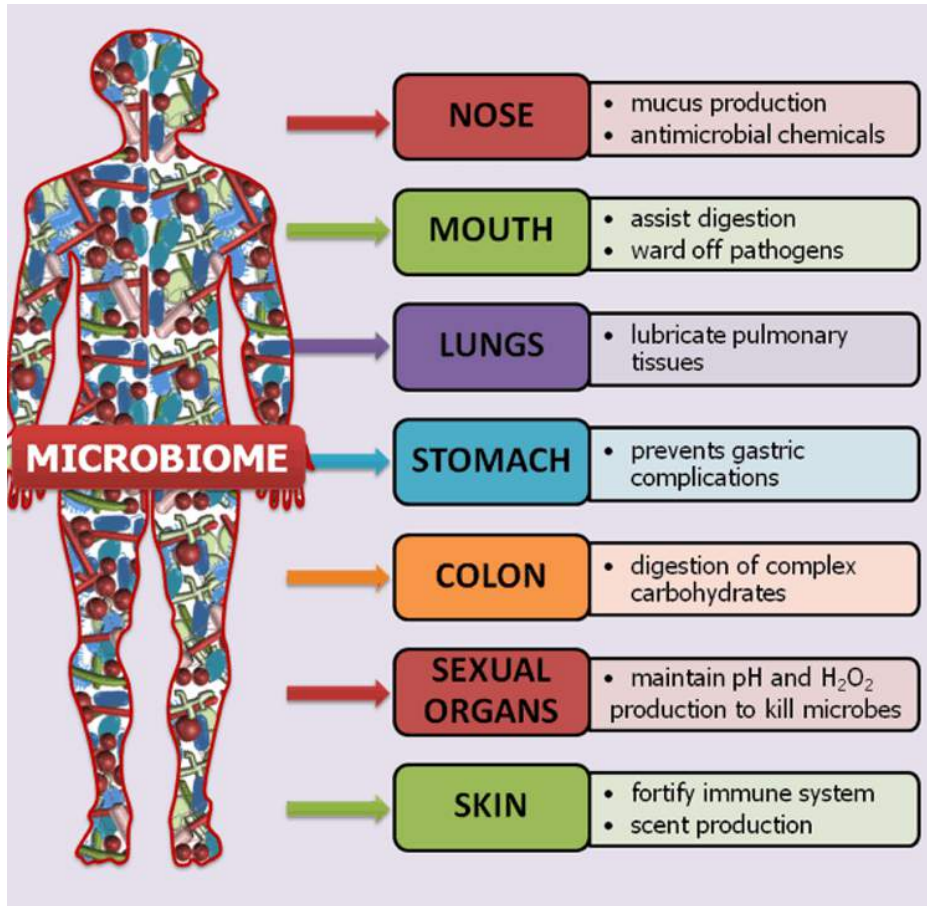
- Enfermedades gastrointestinales:
 - Enfermedad Inflamatoria Intestinal
 - Cáncer colorrectal
 - Síndrome de intestino irritable



Lista de problemas de salud asociados con disbiosis

List of health problems directly associated with gut dysbiosis	
Acne	Dyspraxia
ADD	Eczema
ADHD	Explained fatigue
Adrenal stress	Fibromyalgia
Allergies	Finger and/or toe fungus
Anemia	Gas
Anxiety	Gluten intolerance
Asthma	Immune weakness
Arrhythmia	Inflammation
Athletes foot	Inflammatory bowel disease (IBDs)
Autism	Leaky gut syndrome
Autoimmune diseases, especially in children	Low thyroid function
Bloating	Memory problems/Confusion
Blurred vision	Menopausal symptoms
Brain fog	Neonatal necrotizing enterocolitis
Breast cancer	Mood Swings
Bronchitis	Obesity
Celiac disease	OCD
Circulatory disease	Overweight or underweight
Colon cancer	Periodontal diseases/Halitosis
Constipation	Poor concentration/Learning
Crohn's disease	Schizophrenia
Cystitis/urethritis	Skin rashes
Depression	Sleep disorders
Dermatitis	Steatorrhea
Diabetes 1	Tinnitus
Diaper rash	Type I diabetes
Diarrhea	Ulcerative colitis
Dry eyes	Vaginosis
Dyslexia	Vertigo/Dizziness
Dry mouth	Weak immune system
Dry skin	Yeast infections

II.-Funciones del microbioma

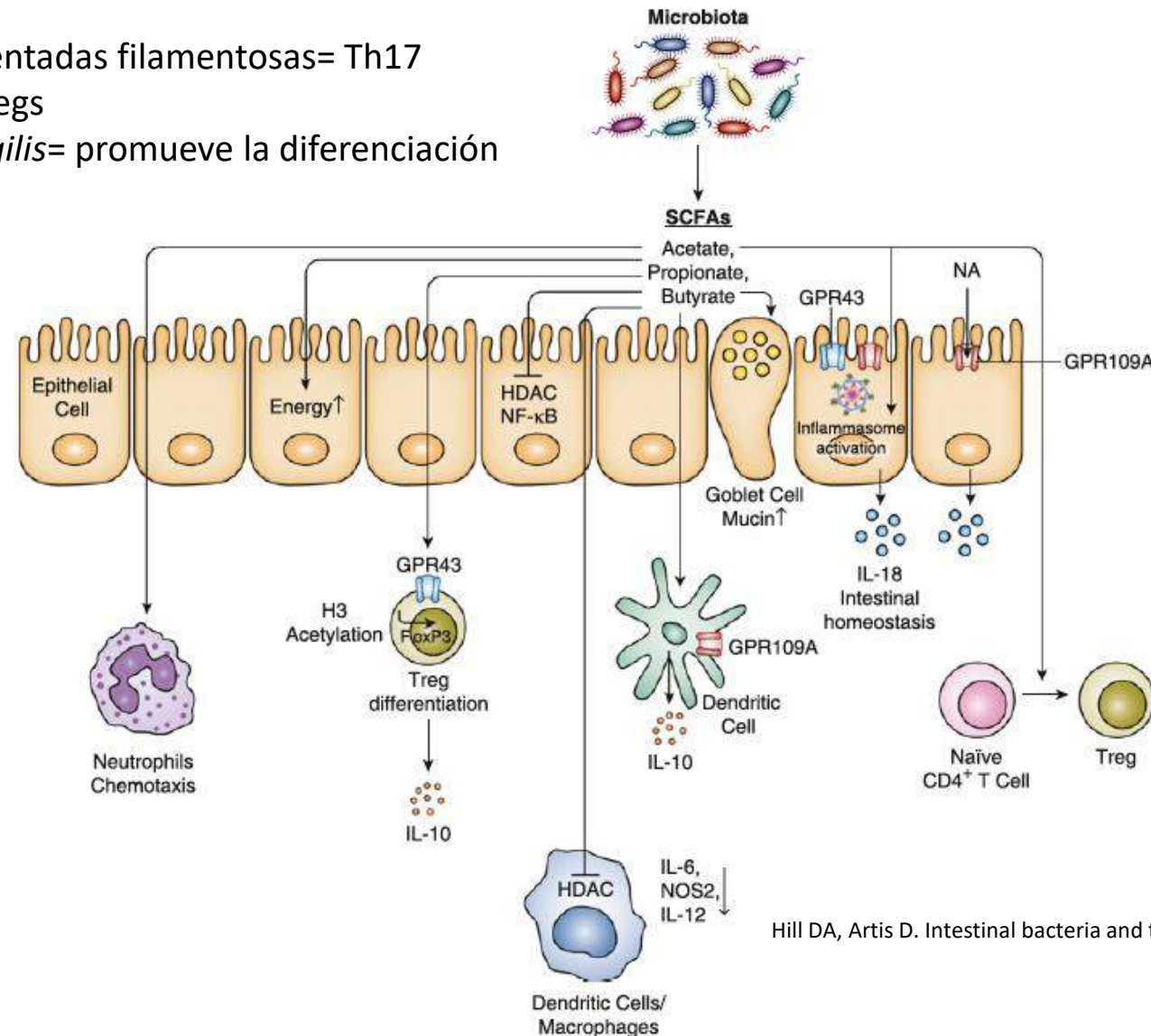


Los metabolitos del microbioma tienen función reguladora de forma local

Bacterias segmentadas filamentosas= Th17

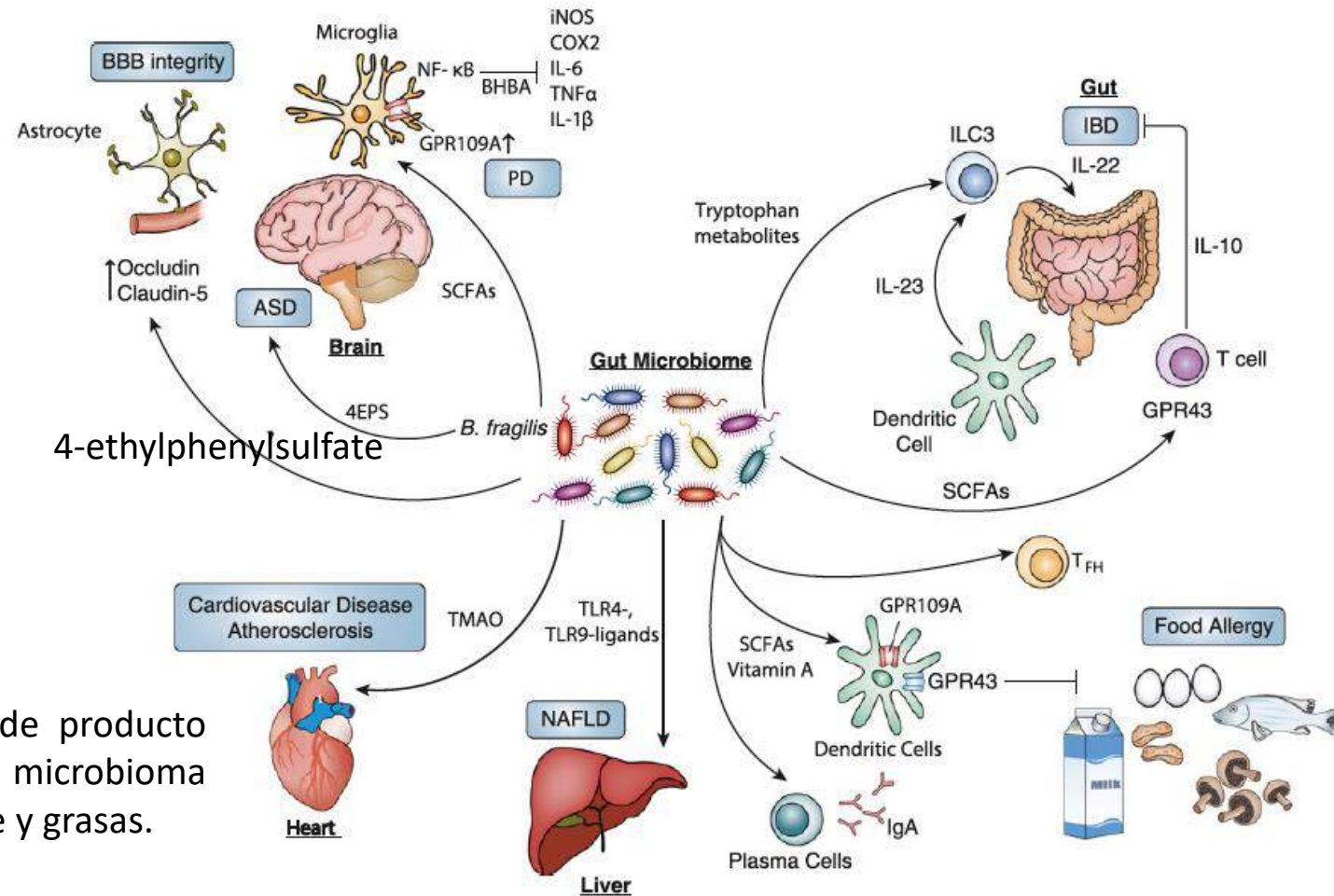
Clostridium = Tregs

Bacteroides fragilis= promueve la diferenciación Tregs



Hill DA, Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. Annu Rev Immunol. 2010;28:623-67.

Los metabolitos del microbioma tienen función reguladora de forma sistémica

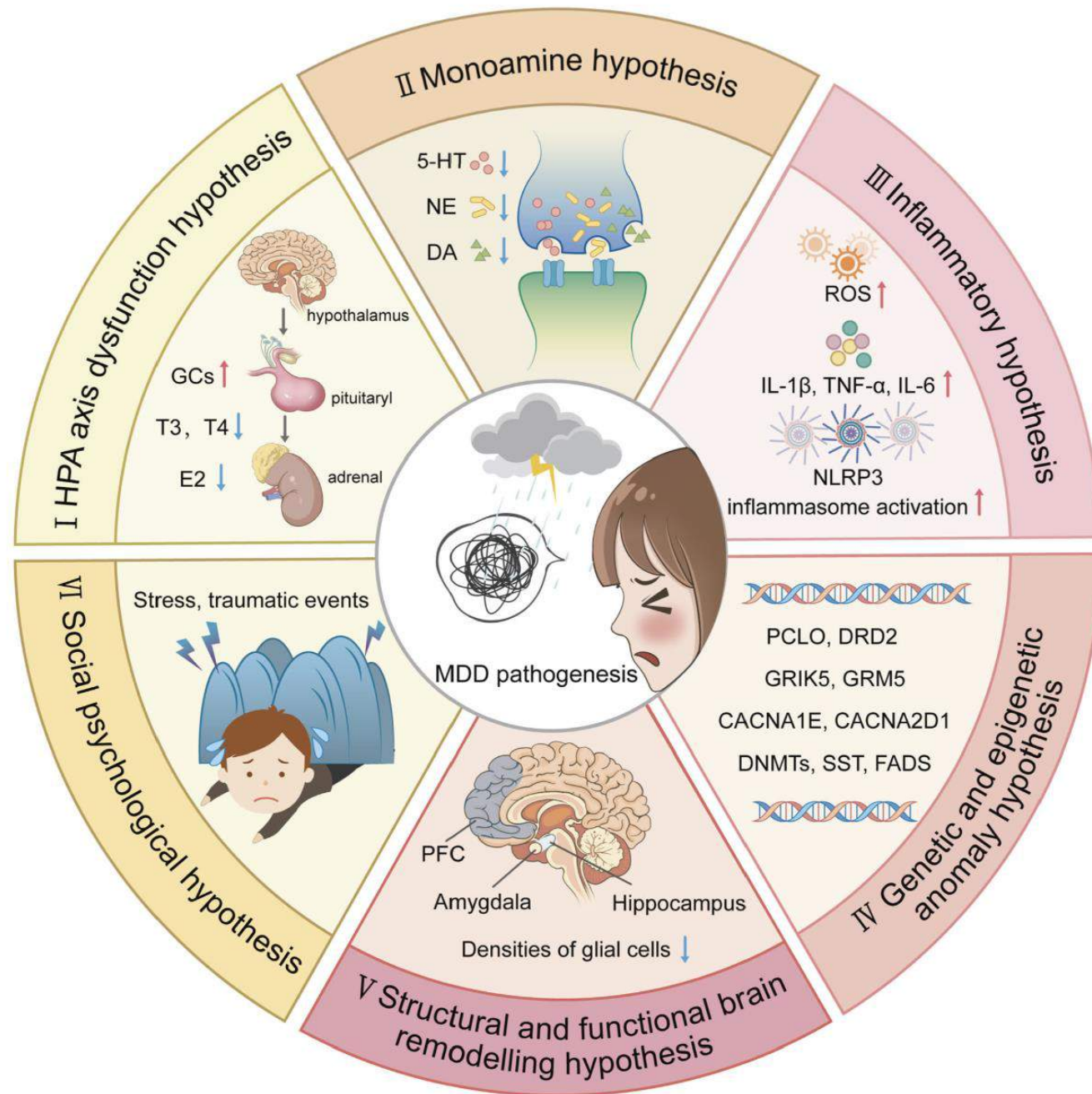


Dietas altas en fibra y Vitamina A llevan a células dendríticas tolerogénicas.

Trimethylamine-N-oxide producto del metabolismo del microbioma a dietas ricas en carne y grasas.

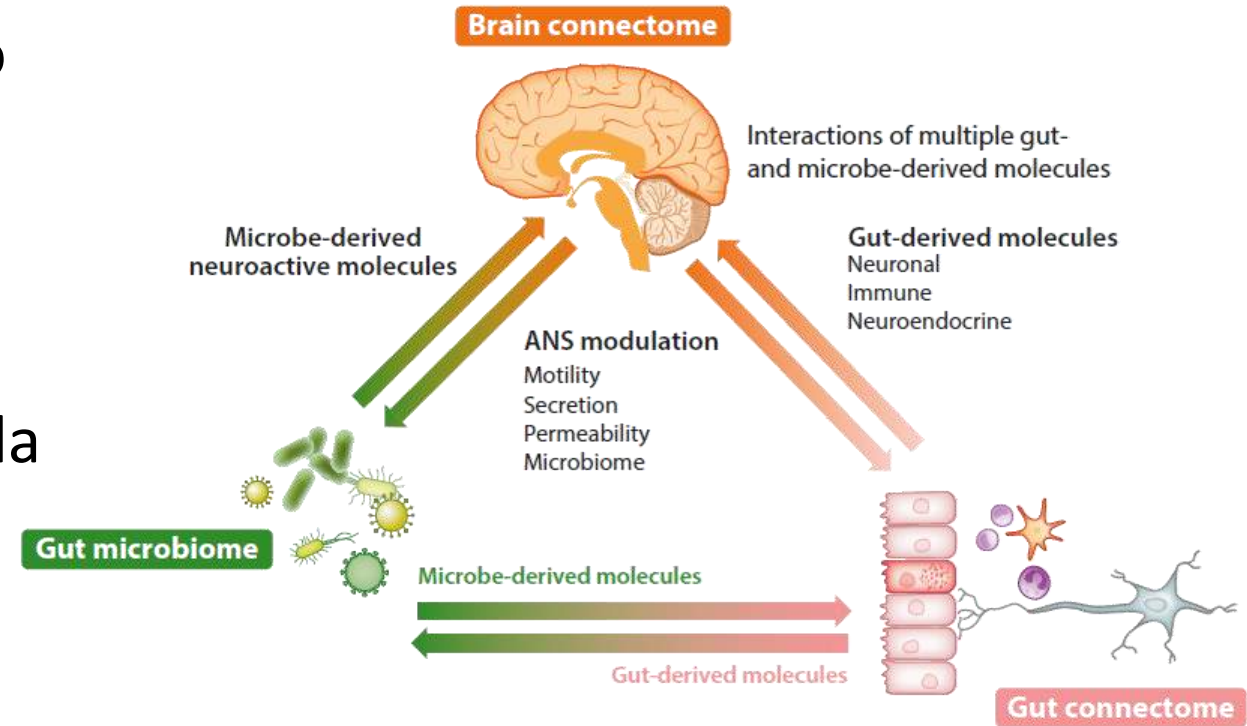
Funciones moleculares de la microbiota

SI	Compound	Class	Microorganism (Example)	Host Site	Known/Predicted Activity
1	indolepropionic acid	Amino acid metabolite	<i>Clostridium sporogenes</i>	Gut	Immunomodulatory
2	indole	Amino acid metabolite	Unknown	Gut	Converted to indoxylsulfate
3	skatole	Amino acid metabolite	<i>Clostridium</i> spp.	Gut	Unknown
4	tryptamine	Amino acid metabolite	<i>Ruminococcus gnavus</i>	Gut	Neurotransmitter
5	phenylacetic acid	Amino acid metabolite	<i>Bifidobacterium</i> spp.	Gut	Unknown
6	phenethylamine	Amino acid metabolite	<i>Lactobacillus</i> spp.	Gut	Neurotransmitter
7	δ -aminovaleic acid	Amino acid metabolite	<i>Clostridium</i> spp.	Gut	Unknown
8	GABA	Amino acid metabolite	Unknown	Gut	Unknown
9	α -aminobutyric acid	Amino acid metabolite	Unknown	Gut	Unknown
10	3-aminoisobutyric acid	Amino acid metabolite	<i>Clostridium</i> spp.	Gut	Unknown
11	<i>p</i> -cresol	Amino acid metabolite	<i>Clostridium</i> spp.	Gut	Unknown
12	lactocillin	RiPP (thiopeptide)	<i>Lactobacillus gasseri</i>	Vagina	Antibiotic
13	epidermin	RiPP (antibiotic)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Skin	Antibiotic
14	salivaricin A2 and B	RiPP (antibiotic)	<i>Streptococcus salivarius</i>	Mouth	Antibiotic
15	cytolysin	RiPP (antibiotic)	<i>Enterococcus faecalis</i> *	Gut	Antibiotic, Cytotoxic
16	ruminococcin A	RiPP (antibiotic)	<i>Ruminococcus gnavus</i>	Gut	Antibiotic
17	staphylococcin Au-26 (Bsa)	RiPP (antibiotic)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Skin	Antibiotic
18	SA-FF22	RiPP (antibiotic)	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Oral/Skin	Antibiotic
19	ruminococcin C	RiPP(bacteriocin)	<i>Ruminococcus gnavus</i>	Gut	Antibiotic
20	microcin C7/C51	RiPP (microcin)	<i>Escherichia coli</i>	Gut	Antibiotic
21	microcin B17	RiPP (microcin)	<i>Escherichia coli</i>	Gut	Antibiotic
22	microcin J25	RiPP (microcin)	<i>Escherichia coli</i>	Gut	Antibiotic
23	microcin H47	RiPP (microcin)	<i>Escherichia coli</i>	Gut	Antibiotic
24	streptolysin S	RiPP (TOMM)	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Oral/Skin	Cytotoxic
25	clostridiolysin S	RiPP (TOMM)	<i>Clostridium sporogenes</i>	Gut	Unknown
26	listeriolysin S	RiPP (TOMM)	<i>Listeria monocytogenes</i>	Gut	Unknown
27	heat-stable enterotoxin	RiPP	<i>Escherichia coli</i>	Gut	GI motility (guanylate cyclase 2C)
28	<i>p</i> -cresol	Amino acid metabolite	<i>Clostridium</i> spp.	Gut	Unknown
29	propionic acid	Acid (short-chain)	<i>Bacteroides</i> spp.	Gut	Immunomodulatory (GPR43)
30	polysaccharide A	Oligosaccharide	<i>Bacteroides fragilis</i>	Gut	Immunomodulatory (TLR2)
31	capsular polysaccharide	Oligosaccharide	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Airways	Immunomodulatory
32	α -galactosylceramide	Glycolipid	<i>Bacteroides fragilis</i>	Gut	Immunomodulatory (CD1d)
33	corynomycolic acid	Glycolipid	<i>Corynebacterium</i> spp.	Skin	Unknown
34	mycolic acid	Glycolipid	<i>Mycobacterium</i> spp.	Airways	Immunomodulatory (CD1b)
35	muramyl di- and tripeptides	Glycopeptide	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Oral	Immunomodulatory (NOD1, NOD2)
36	staphyloxanthin	Terpenoid	<i>Staphylococcus aureus</i>	Skin	Unknown (antioxidant)?
37	bile acids (e.g., deoxycholic acid)	Terpenoid	<i>Clostridium</i> spp.	Gut	Metabomodulatory (TGR5, FXR, VDR)
38	phevalin	NRP	<i>Staphylococcus aureus</i>	Skin	Unknown (virulence inducer)?
39	cereulide	NRP	<i>Bacillus cereus</i> *	Gut	Cytotoxic, Immunomodulatory
40	yersiniabactin	NRP	<i>Yersinia pestis</i> *	Bloodstream	Siderophore
41	cyanobactin	NRP	<i>Corynebacterium</i> spp.	Skin	Siderophore
42	tilivalline	NRP	<i>Klebsiella oxytoca</i> *	Gut	Cytotoxic
43	zwitermicin	NRP-PK	<i>Bacillus cereus</i> *	Gut*	Antimicrobial
44	mutanobactin	NRP-PK	<i>Streptococcus mutans</i>	Mouth	Unknown
45	colibactin	NRP-PK	<i>Escherichia coli</i>	Gut	Cytotoxic
46	mycolactone	PK	<i>Mycobacterium ulcerans</i> *	Skin	Immunomodulatory
47	coproporphyrin III	Porphyrin	<i>Propionibacterium acnes</i>	Skin	Unknown
48	staphyloferrin B	Citrate amide	<i>Staphylococcus aureus</i>	Skin	Siderophore

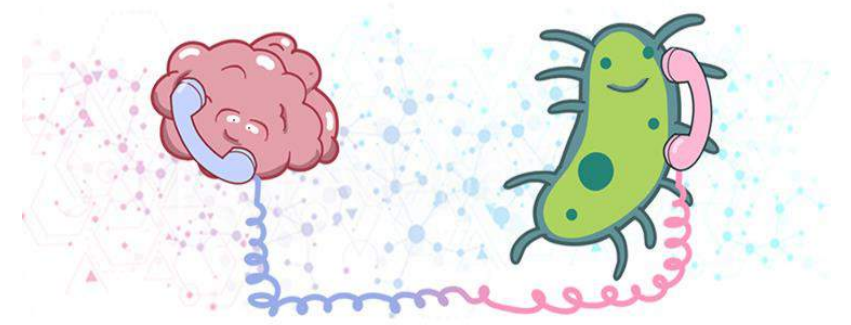


Eje intestino-cerebro

- En 1980 el concepto de eje intestino cerebro nació
- Sistema nervioso entérico (SNE) llamado también “el segundo cerebro” o “*brain in the gut*” controla el ambiente intestinal interno y externo
- Comunicación bidireccional entre SNC y SNE

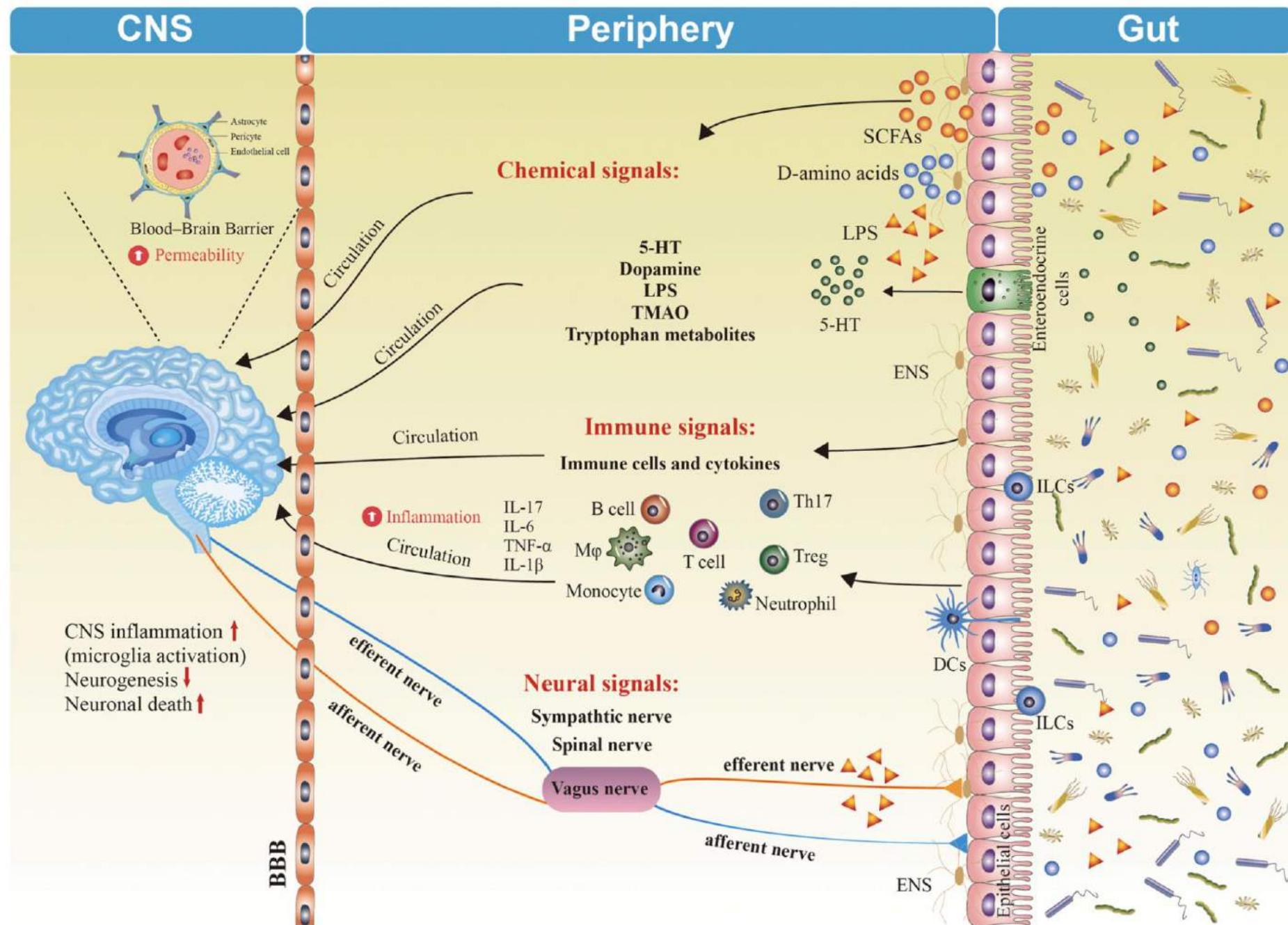


Eje intestino cerebro



- El nervio vago es la principal vía de señalización de la microflora al cerebro
 - Ramas aferentes y eferentes
- Sistema inmune innato: Monocitos y macrófagos, sistema linfoide innato; Microglia, astrocitos y células detriticas
- Sistema inmune adaptativo: Células Th17 y Treg

Los **SCFAs** son el principal metabolito del intestino que modula las células inmunes, neuronas, células endocrinas y células epiteliales intestinales



Estudios preclínicos: Microbiota y depresión

- Estudios preclínicos sugieren que el eje intestino microbiota intestinal juega un rol crucial en los fenotipos de depresión
- Trasplante de microbioma “relacionado a depresión” en roedores produce comportamientos relacionados a depresión
- Tratamiento con mezcla de SCFAs mejora los comportamientos en roedores

Estudios clínicos: microbiota y depresión

- **Sujetos deprimidos → alteraciones en microbiota** que difieren de los sujetos controles

Disbiosis intestinal

Disminución de BDNF

Alteración de metabolitos

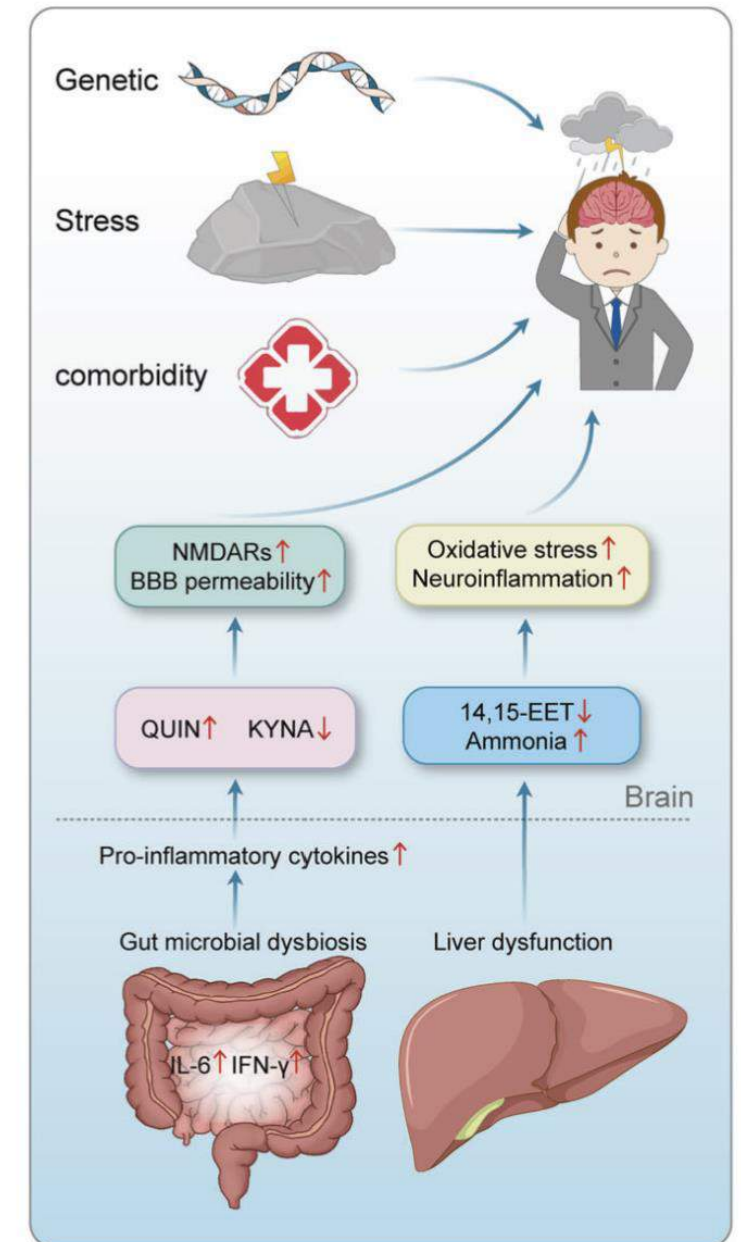
Corprococcus

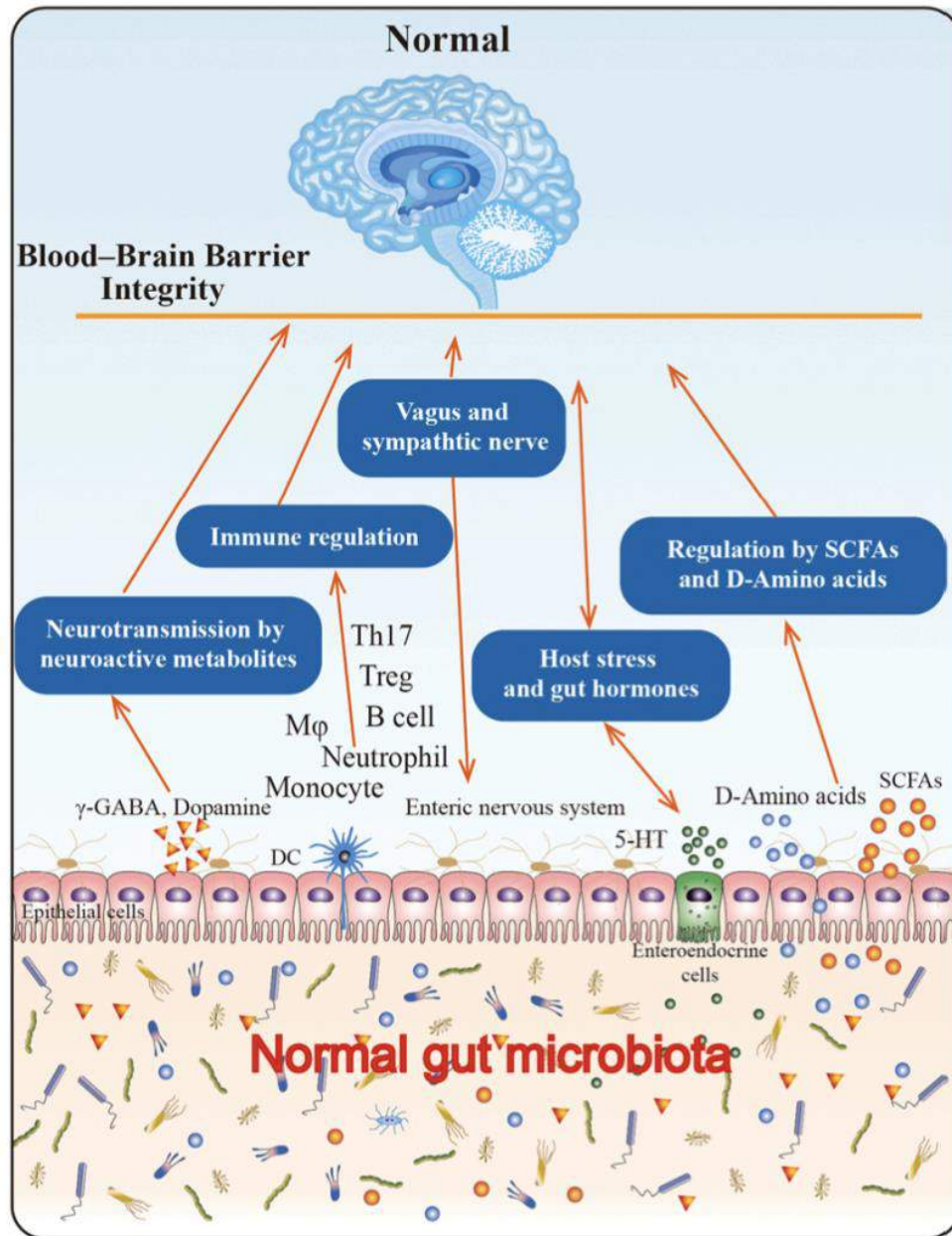
Faecalibacterium

Bacteroidaceae

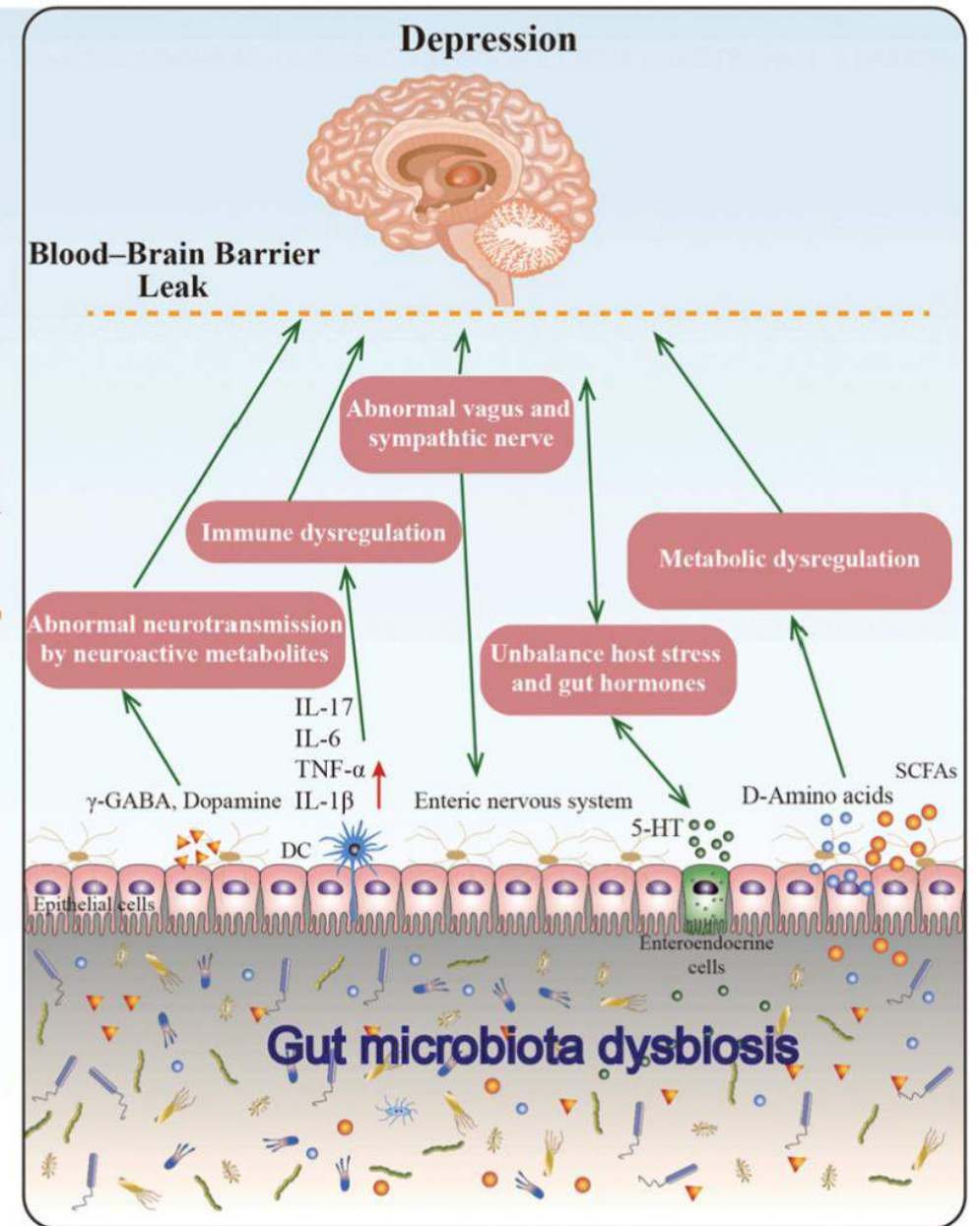
Enterobacteriaceae

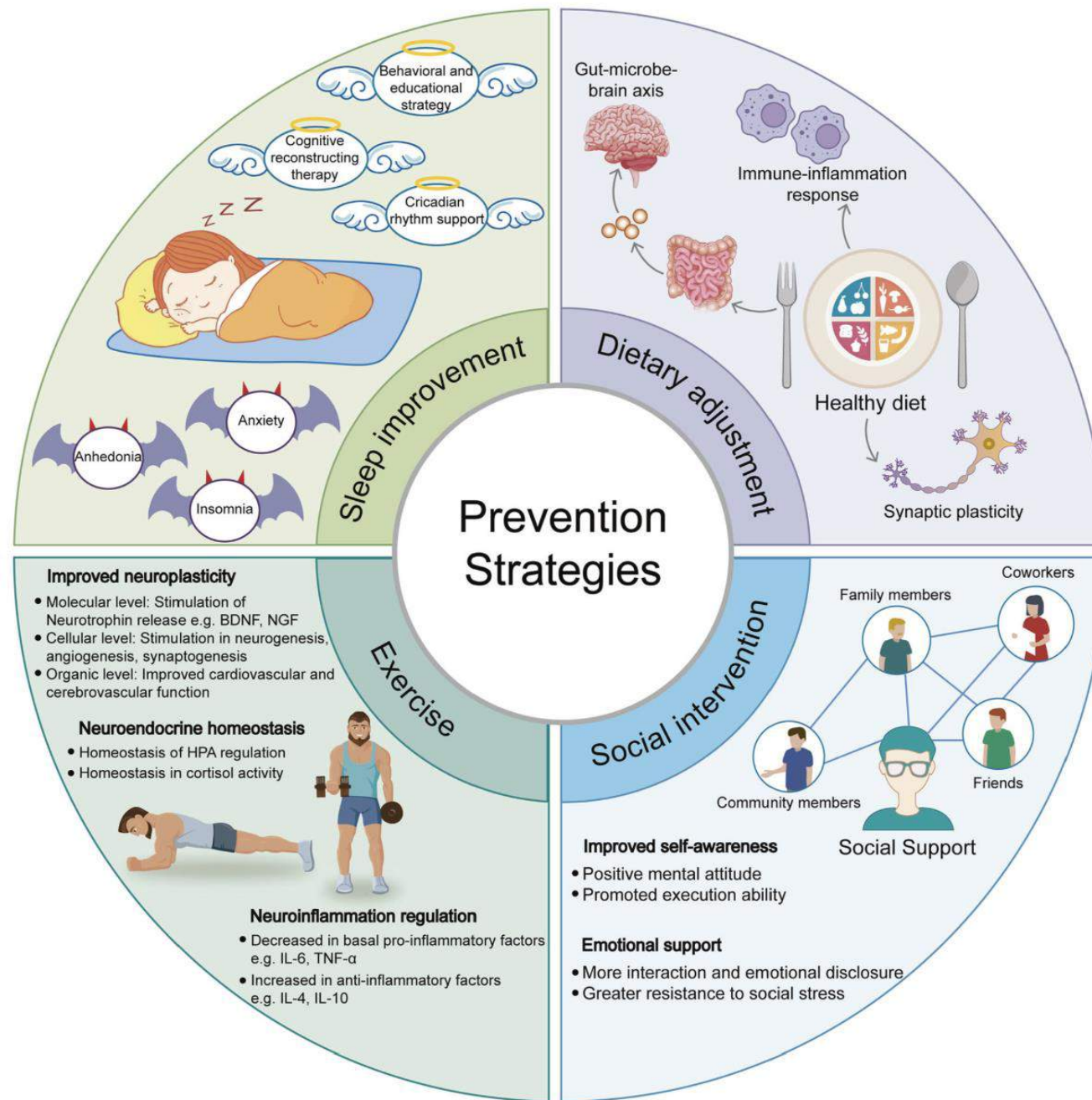
Desulfovibrio



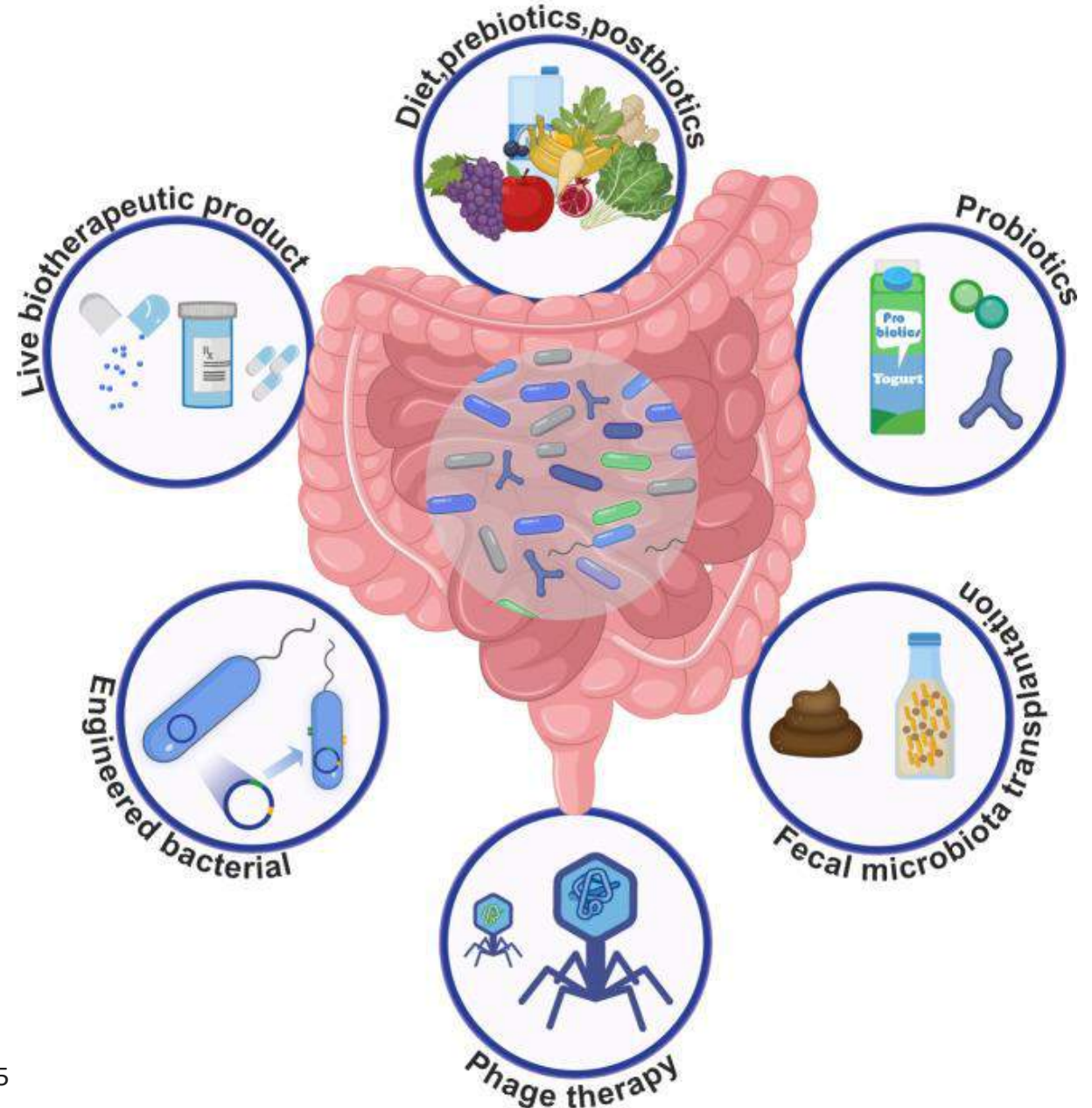


- Unhealthy style
 - Stress
 - Infection
 - Antibiotics
-
- FMT
 - Healthy diet
 - Psychobiotics
 - SSRIs/SNRIs
 - Arketamine
- ←





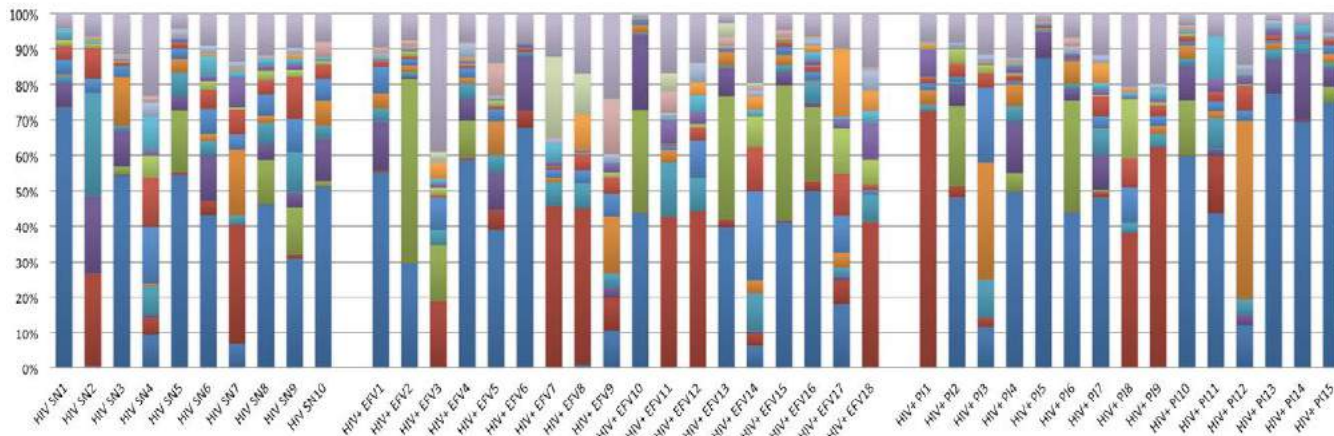
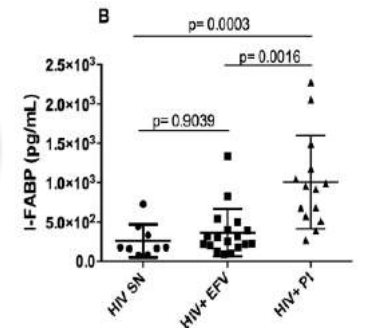
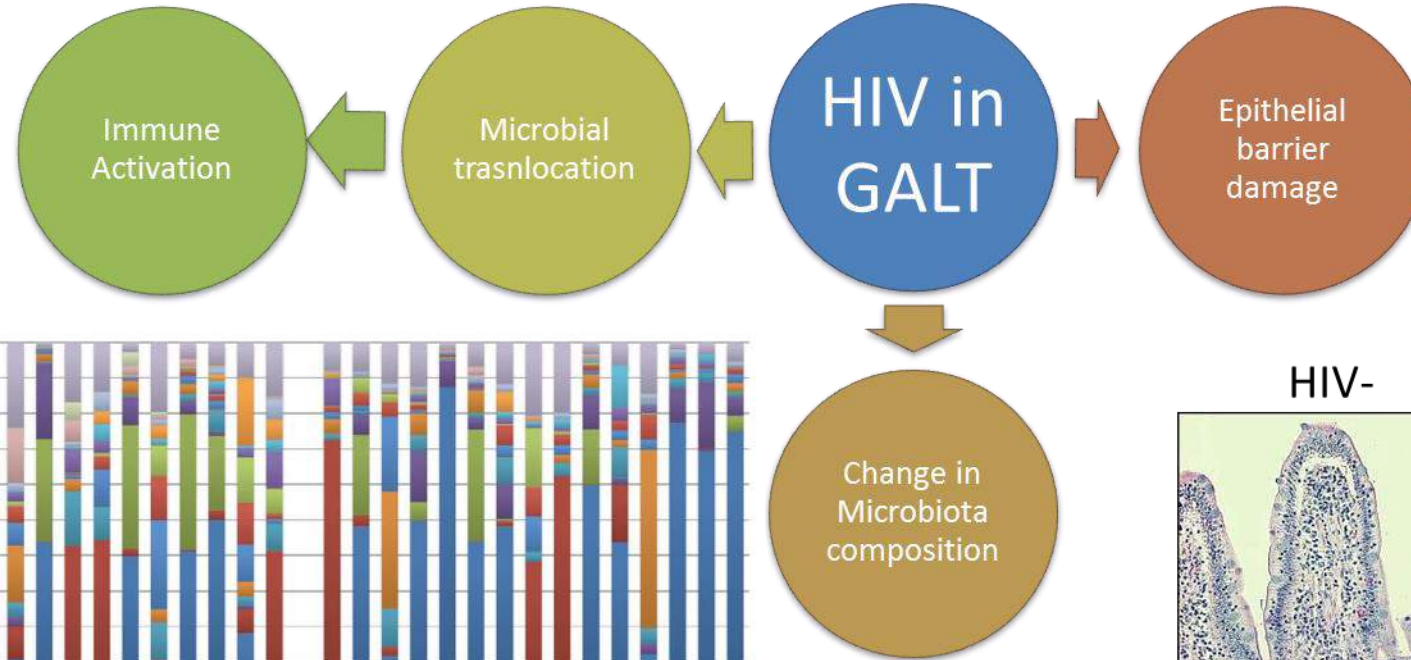
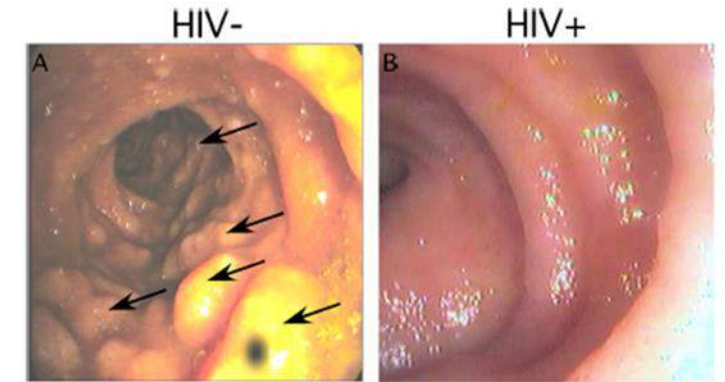
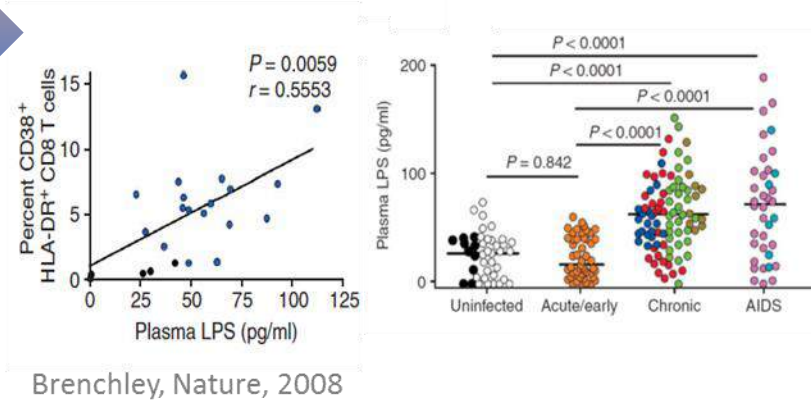
Estrategias para cuidar la microbiota



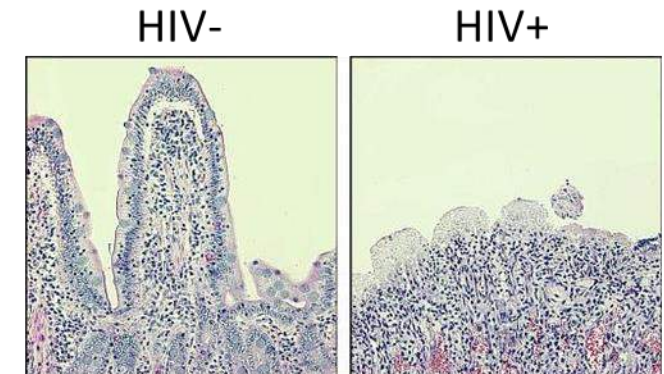


Tracto GI durante la infección por VIH

III.- Microbioma durante infección por VIH



Louzopone, Cell Host & Microbes, 2013
Pinto-Cardoso S, Sci Rep, 2017

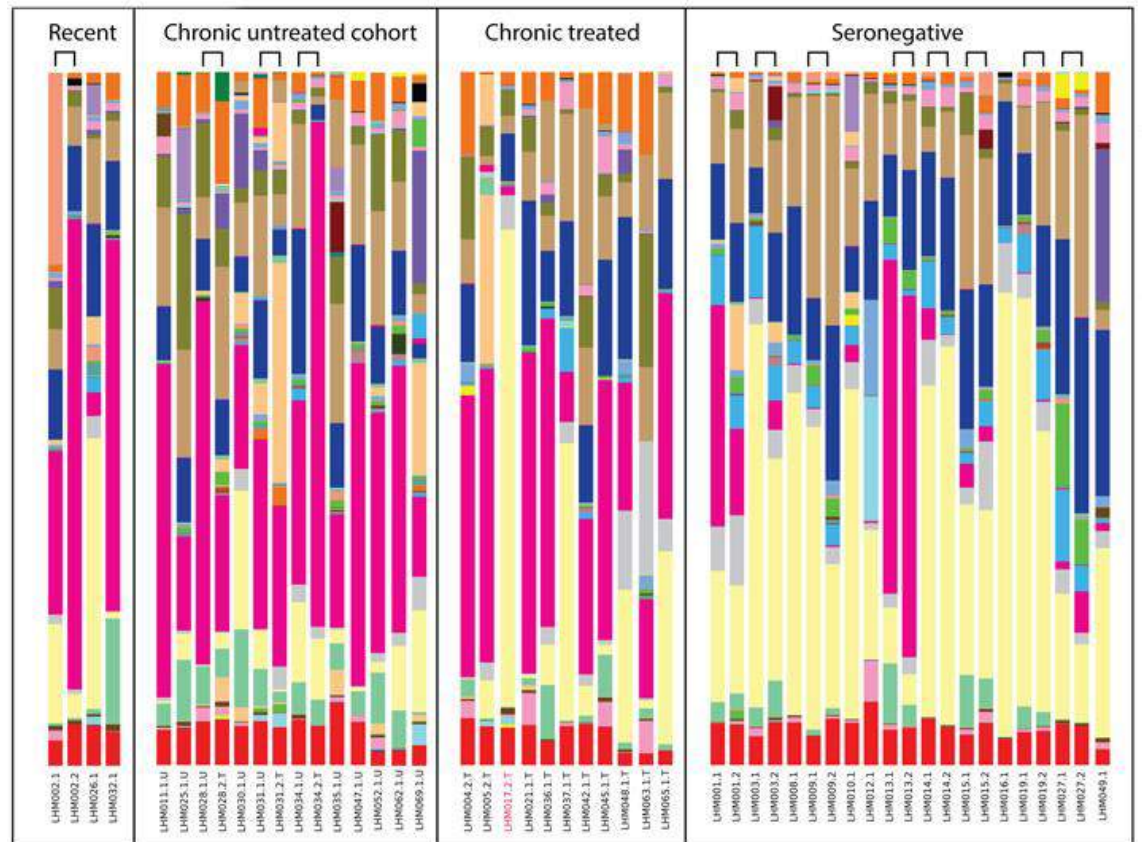
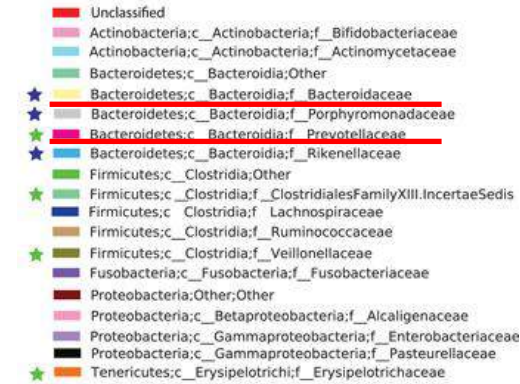


Estes, J Infect Dis, 2008
Pinto-Cardoso S, Sci Rep, 2017

- Asociada con progresión de la enfermedad a SIDA Y mortalidad.
- Asociada con comorbilidades no relacionadas a SIDA.

Estudio del microbioma en humanos VIH+

- Individuos infectados por VIH tiene significativamente más *prevotella* y/o menos *bacteroides* comparado con controles sin infección
- Durante la infección por VIH el microbioma esta enriquecido en bacterias potencialmente patógenas que se encontraron asociadas con activación inmunológica.



Vujkovic-Cvijin I, y cols. Dysbiosis of the gut microbiota is associated with HIV disease progression and tryptophan catabolism. Sci Transl Med. 2013 Jul 10;5(193):193ra91. doi: 10.1126/scitranslmed.3006438. Erratum in: Sci Transl Med. 2017 Nov 8;9(415):eaar3209.

Dinh DM, Intestinal microbiota, microbial translocation, and systemic inflammation in chronic HIV infection. J Infect Dis. 2015 Jan 1;211(1):19-27.

Efecto del VIH en el microbioma intestinal es controversial

Es muy difícil discernir la aportación del VIH y/o la inmuno-compromiso y/o el daño de la barrera epitelial en la alteración del microbioma intestinal durante la infección por VIH.

Factores confusores

Tamaño de muestra pequeña en estudios

No hay estudios con controles adecuados para estudiar el microbioma intestinal en el mismo individuo antes y después de la infección por VIH.



Usando modelos de primates no humanos se ha logrado controlar algunos factores confusores y estudiar el microbioma intestinal antes y después de la infección experimental por SIV.

Las características clínicas de la cohorte determinan los resultados

Alta prevalencia de *prevotella* y baja de *bacteroides* en heces esta asociada con hombres que tienen sexo con hombres irrespectivamente de su estatus de VIH

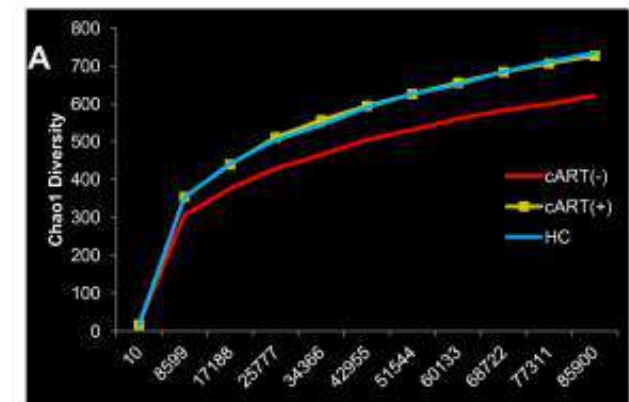
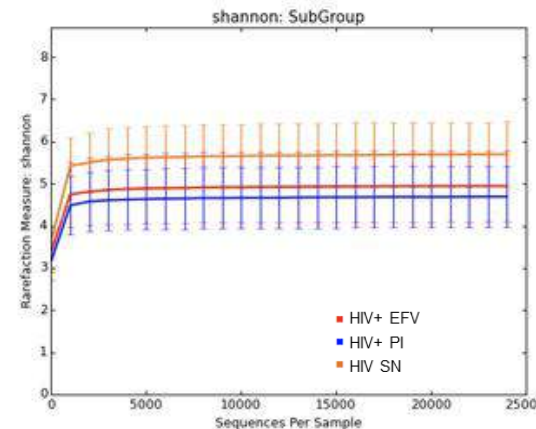
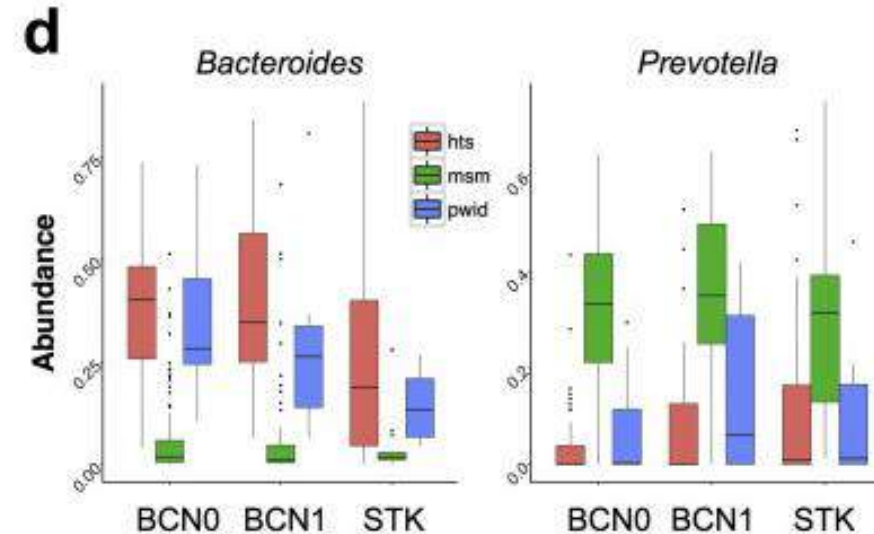
Noguera-Julian M, ENioMedicine, 2016

Algunos autores reportaron una diversidad disminuida en individuos VIH+

Yu G, AIDS, 2014

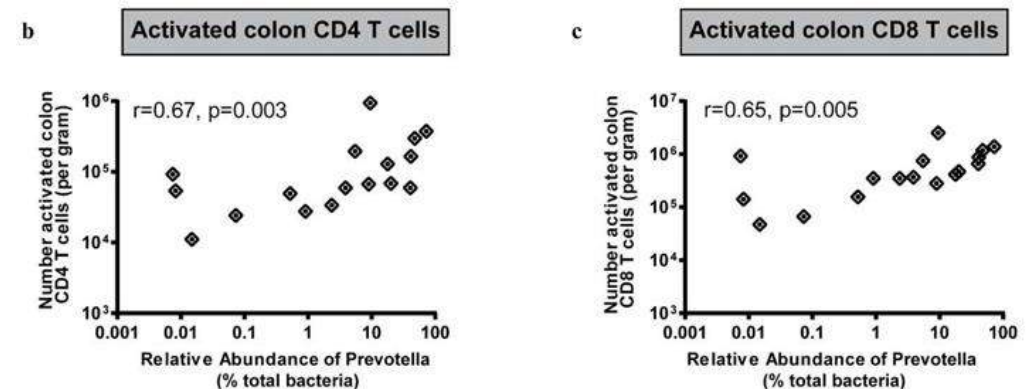
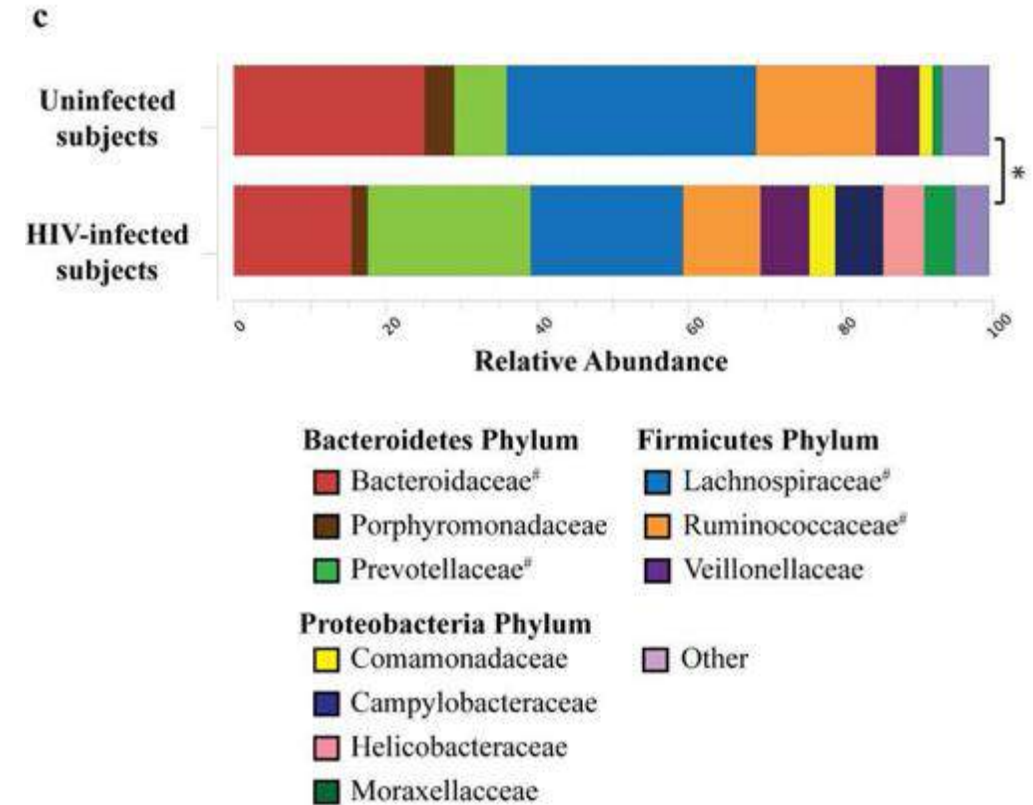
Otros no encontraron cambios en la diversidad

Dinh D, J Infect Dis, 2015.



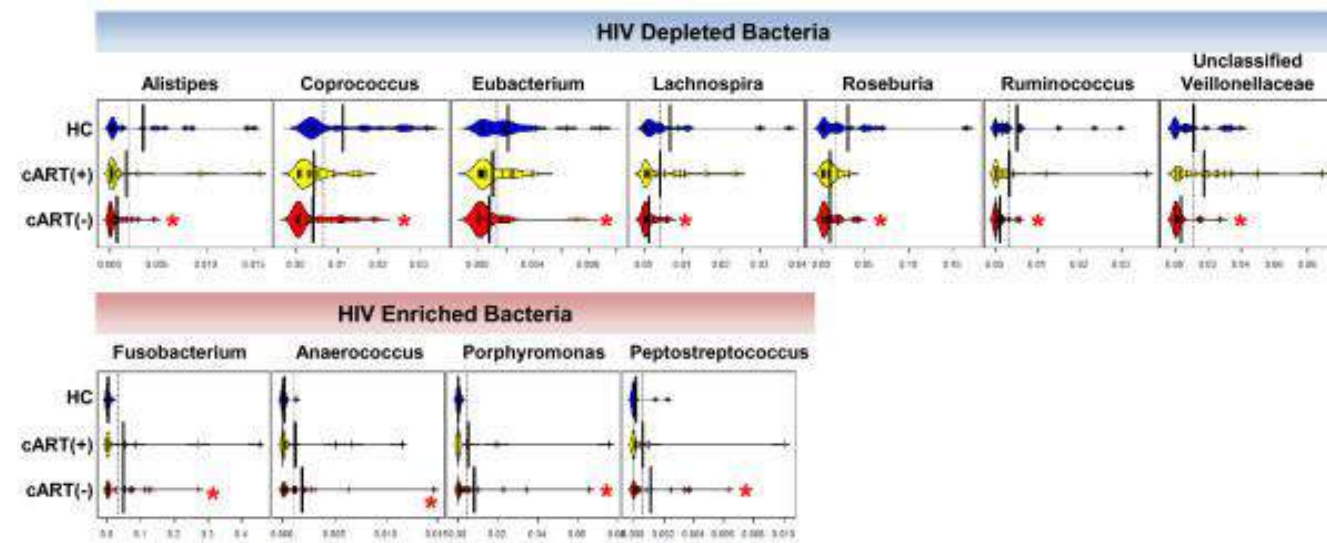
El microbioma según el tipo de muestra estudiada

- Las bacterias encontradas en biopsias son muy diferentes a las encontradas en muestras de heces.
- Incremento en el phylum *proteobacteria* solo se observó en biopsias.
- Se encontraron asociaciones de *prevotella* con marcadores de inflamación en biopsias que no se observaron en muestras de heces.
- Cambios en la abundancia del phylum *bacteroidetes* durante VIH es similar en todos los tipos de muestra estudiados.

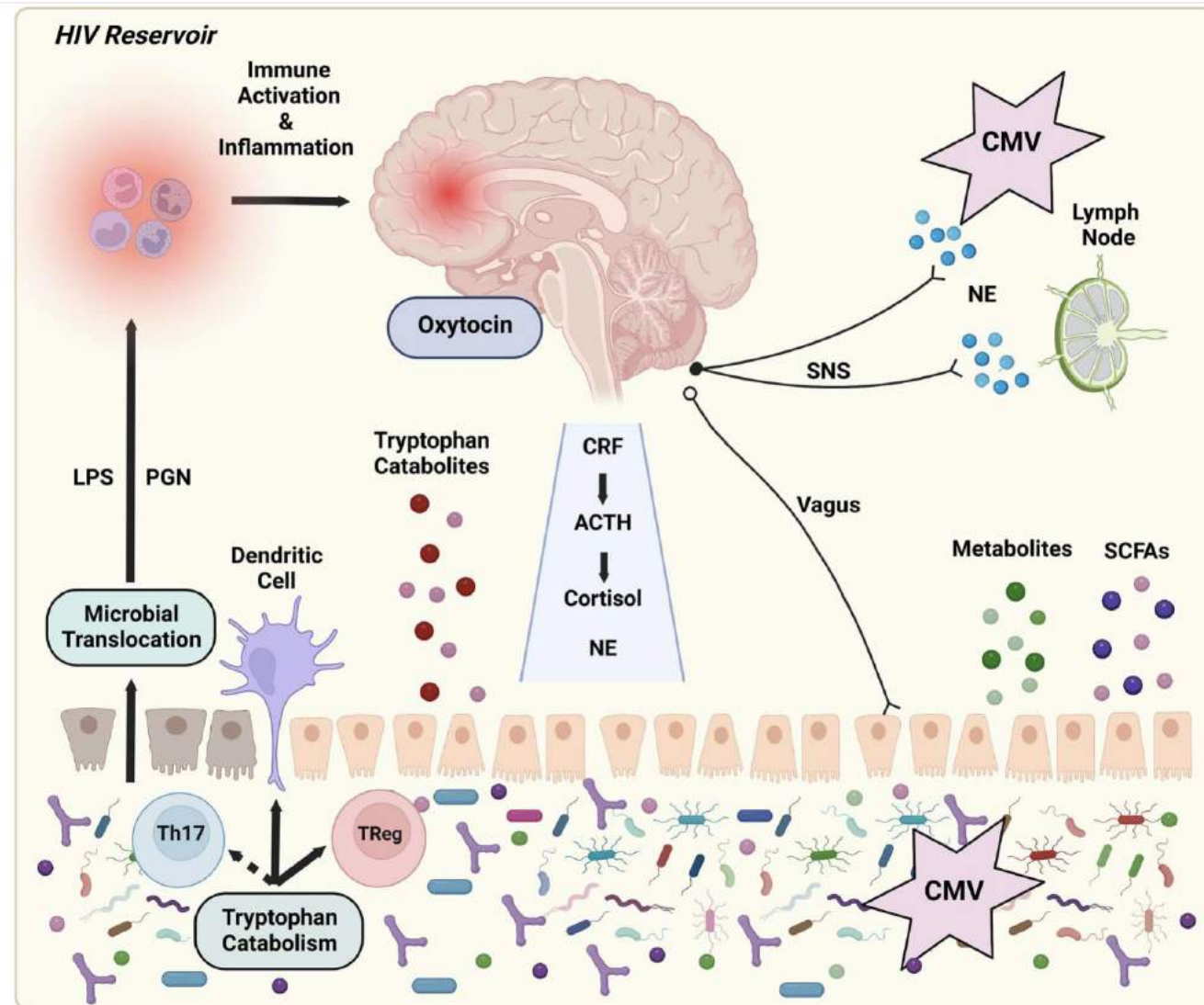


El microbioma durante el tratamiento antiretroviral (TAR)

- El género *prevotella* disminuye al comenzar el TAR.
- Los individuos con cargas virales suprimidas tiene microbioma parecidos a controles sin infección sin llegar a normalizarse



Modelo del eje microbioma intestino-cerebro explicativo de comorbilidad neuropsiquiátrica en la era ARV moderna



Conclusiones

- Actualmente los mecanismos precisos que subyacen el rol del eje microbiota intestinal-cerebro no son claros
- Es difícil definir cuantas o cuales son las rutas clave responsables de la patofisiología de depresión en el eje microbiota intestinal-depresión
- En PVVIH existen alteraciones en microbiota propias de la infección que podrían facilitar el desarrollo de depresión en comparación de personas sin VIH



Comentarios o preguntas