

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Curso Nutrigenomica y Avanzado

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Dra. Ana Granado Serrano

Departamento de Formación Instituto Nutrigenomica

Instituto 
NutriGenómica 

MICROBIOTA Y ENFERMEDADES

CARDIOVASCULARES (ECV)



1. Introducción. ¿Existe un nexo entre microbiota y ECV?

2. Microbiota oral y ECV

- Periodontitis , en qué consiste
- Evidencias epidemiológicas
- Nexo causal: infección periodontal y ECV
- Presencia de patógenos periodontales en placa de ateroma
- Microbiota oral y factores de riesgo de ECV
- Mecanismo molecular : periodontitis y ECV

3. Microbiota Intestinal y ECV

- Evidencias en modelos animales
- TMAO: metabolito proaterogénico dependiente de la microbiota intestinal
- Transmisión de la susceptibilidad aterosclerótica por trasplante fecal
- Mecanismo molecular

4. Prebióticos y/o probióticos como estrategias para tratar la ECV

MICROBIOTA Y ENFERMEDADES

CARDIOVASCULARES (ECV)

1. Introducción. ¿Existe un nexo entre microbiota y ECV?

2. Microbiota oral y ECV

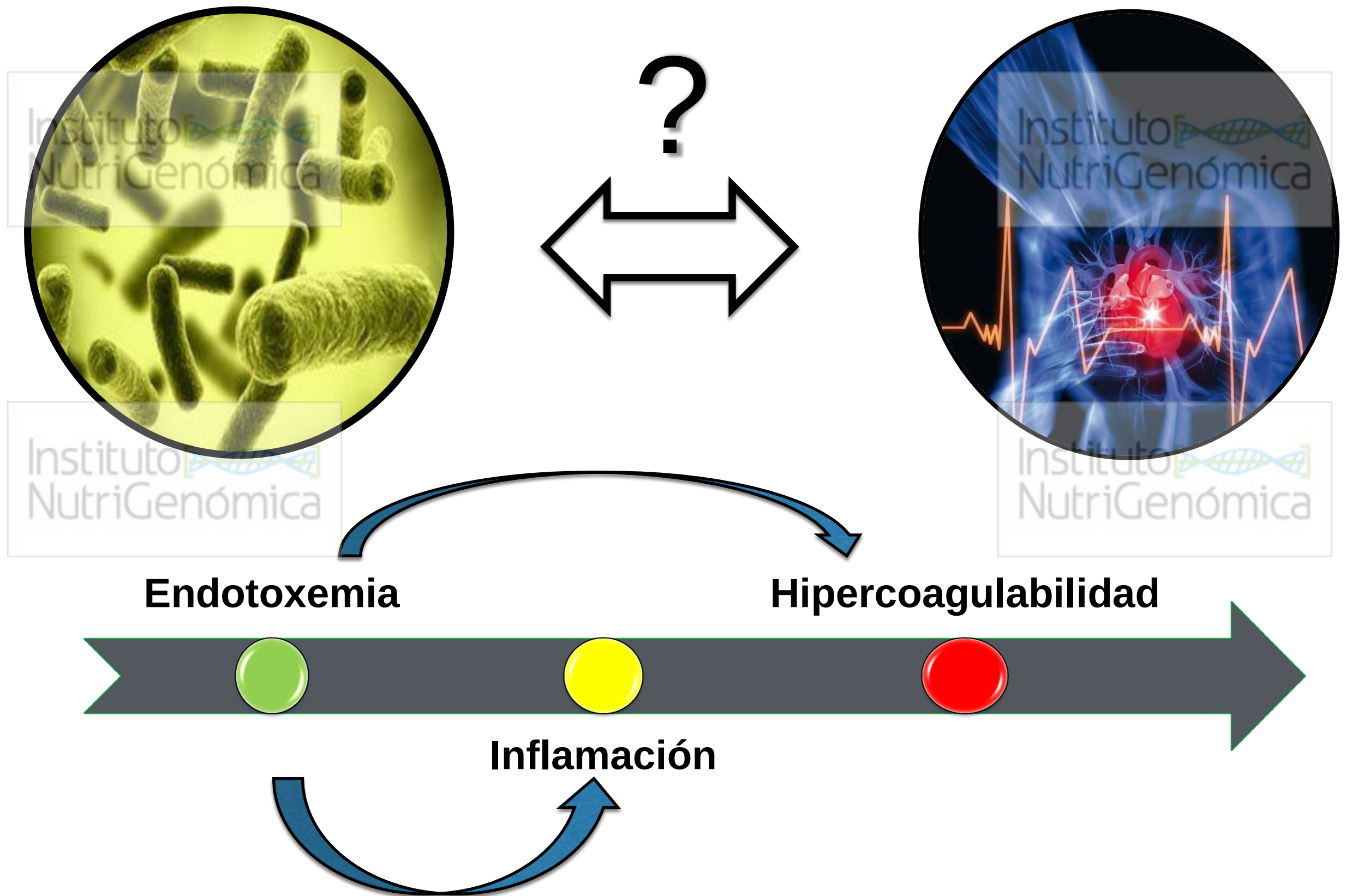
- Periodontitis , en qué consiste
- Evidencias epidemiológicas
- Nexo causal: infección periodontal y ECV
- Presencia de patógenos periodontales en placa de ateroma
- Microbiota oral y factores de riesgo de ECV
- Mecanismo molecular : periodontitis y ECV

3. Microbiota Intestinal y ECV

- Evidencias en modelos animales
- TMAO: metabolito proaterogénico dependiente de la microbiota intestinal
- Transmisión de la susceptibilidad aterosclerótica por trasplante fecal
- Mecanismo molecular

4. Prebióticos y/o probióticos como estrategias para tratar la ECV





MICROBIOTA Y ENFERMEDADES

CARDIOVASCULARES (ECV)

1. Introducción. ¿Existe un nexo entre microbiota y ECV?

2. Microbiota oral y ECV

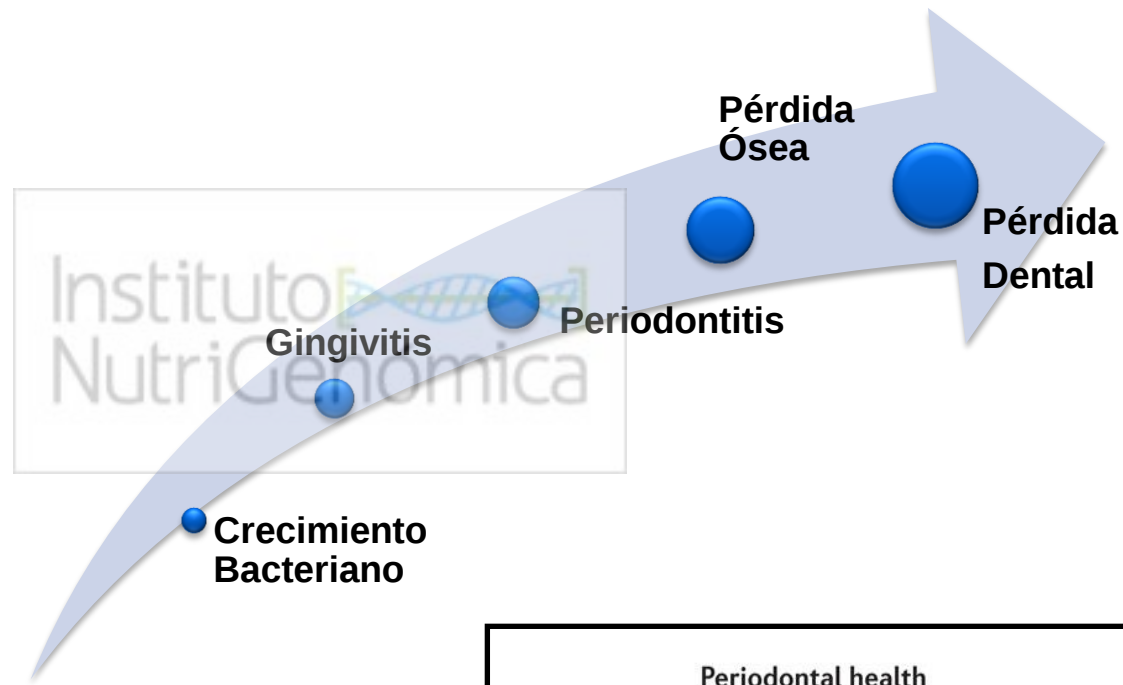
- Periodontitis , en qué consiste
- Evidencias epidemiológicas
- Nexo causal: infección periodontal y ECV
- Presencia de patógenos periodontales en placa de ateroma
- Microbiota oral y factores de riesgo de ECV
- Mecanismo molecular : periodontitis y ECV

3. Microbiota Intestinal y ECV

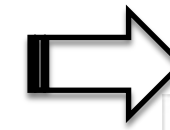
- Evidencias en modelos animales
- TMAO: metabolito proaterogénico dependiente de la microbiota intestinal
- Transmisión de la susceptibilidad aterosclerótica por trasplante fecal
- Mecanismo molecular

4. Prebióticos y/o probióticos como estrategias para tratar la ECV

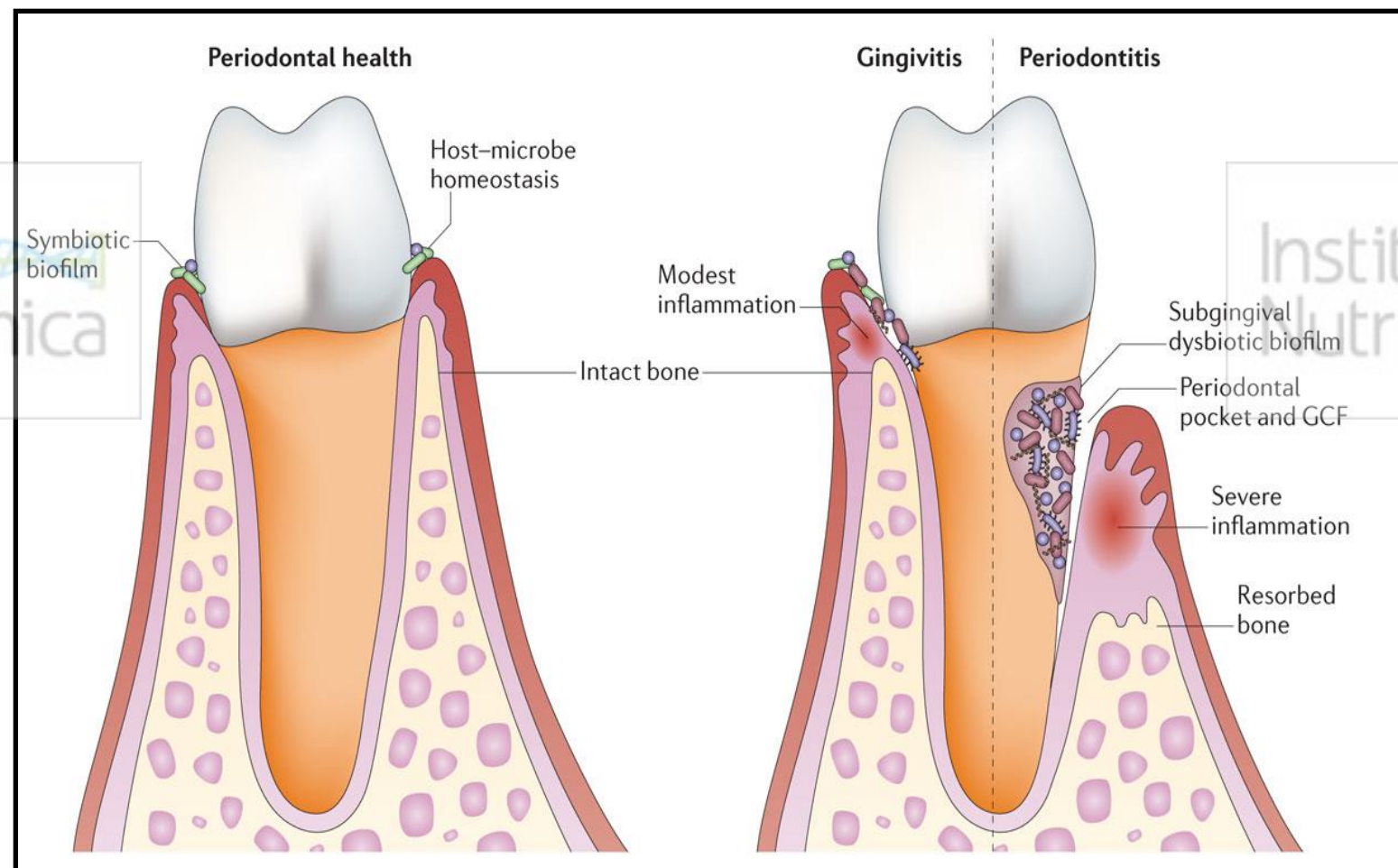




Inflamación Crónica

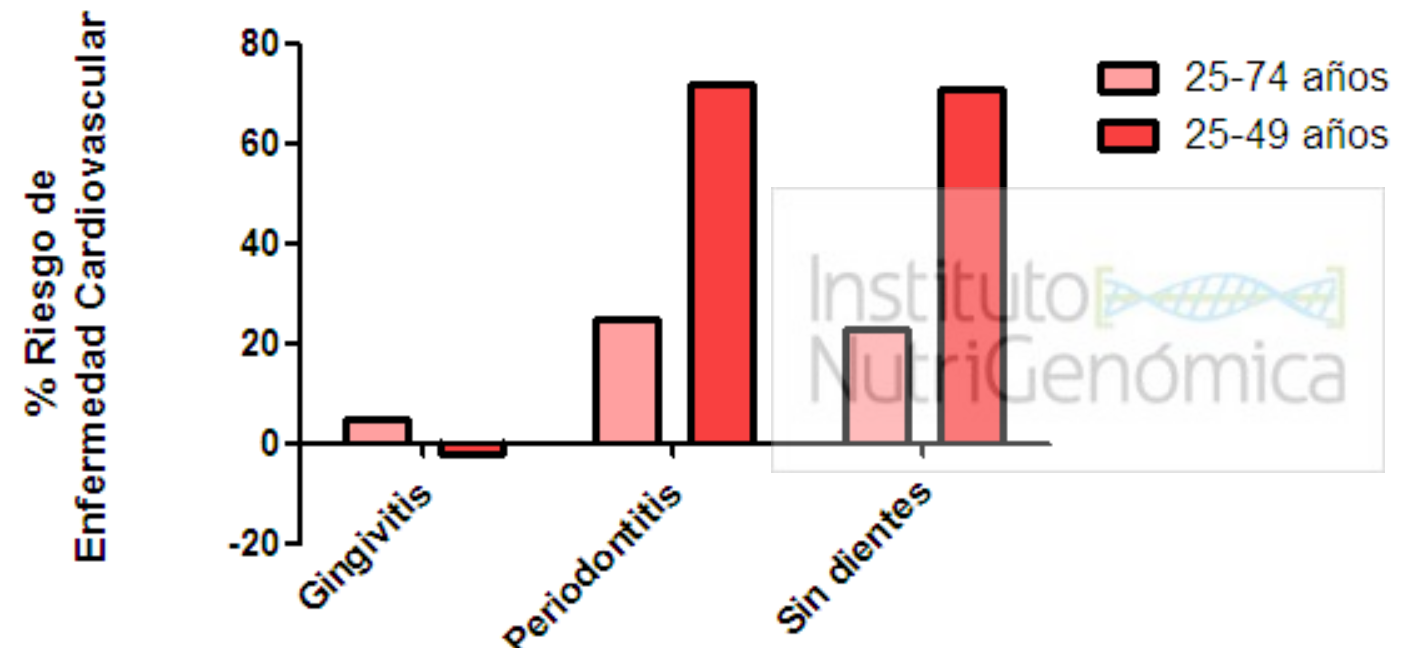
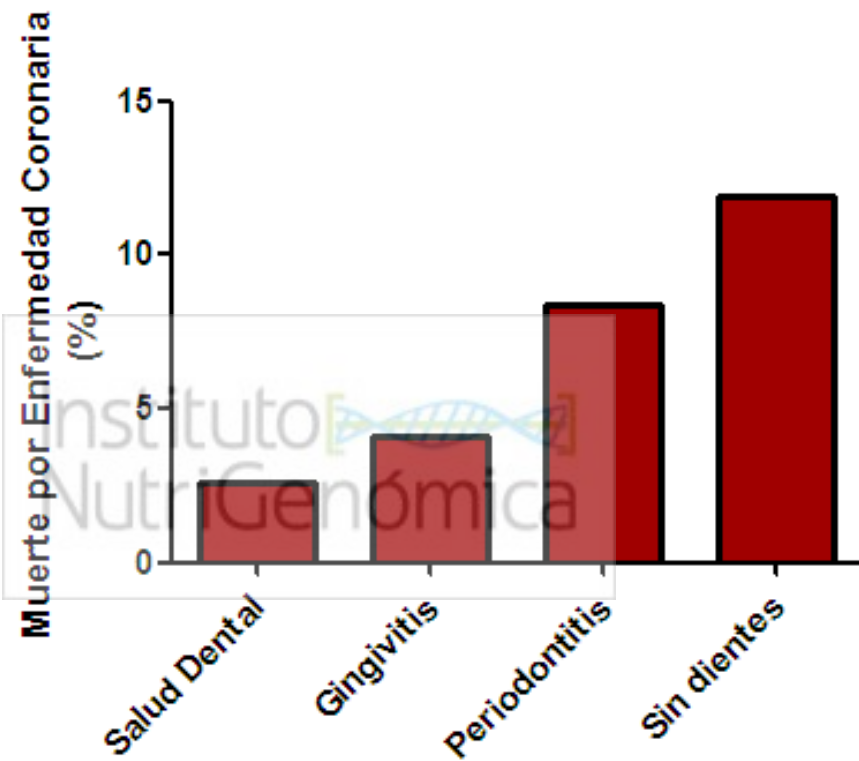


Enfermedad Cardiovascular



Hajishengallis et al. Nature Reviews Immunology 2015, 15: 30-44

Enfermedad Dental y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular y Mortalidad



DeStefano et al. BMJ 1993 Mar 13; 306(6879):688-91

El tratamiento intensivo de la periodontitis mejora la función endotelial

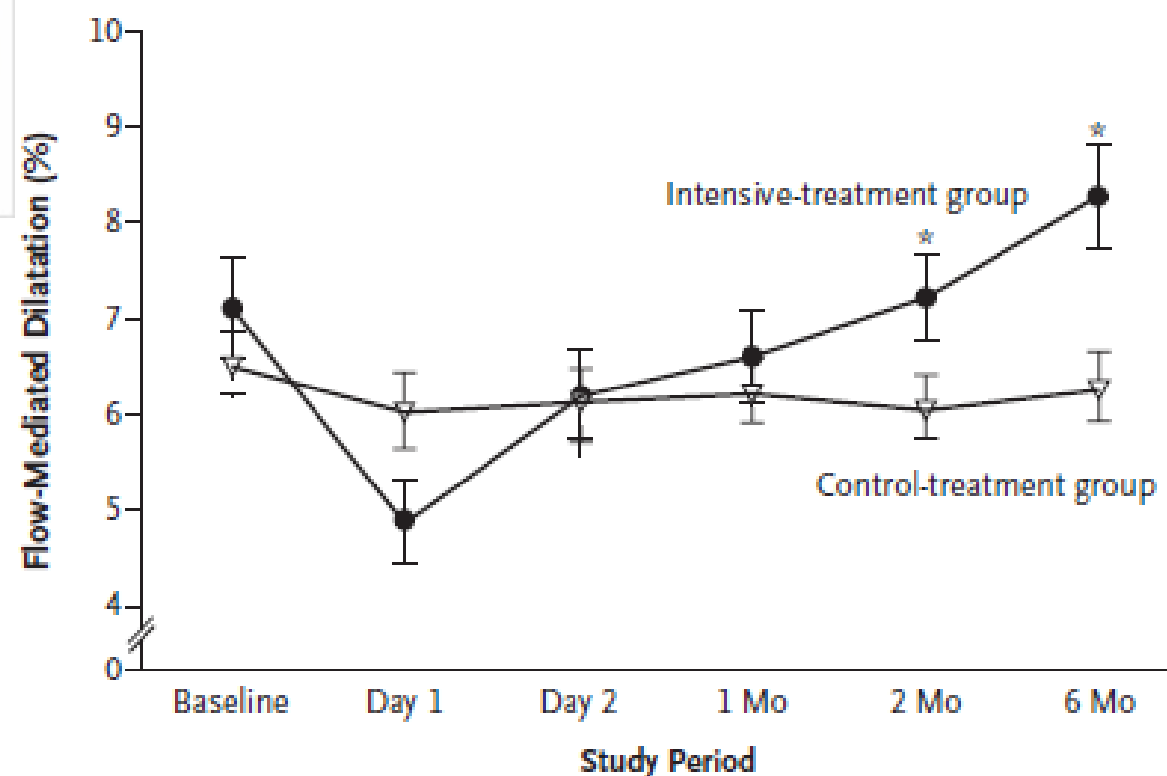
Table 2. Periodontal Disease at Baseline and 2 Months and 6 Months after Periodontal Therapy.*

Variable	Control-Treatment Group			Intensive-Treatment Group		
	Baseline	2 Months	6 Months	Baseline	2 Months	6 Months
Total no. of teeth	27±3	27±3	27±3	27±3	25±4†‡	25±4†‡
No. of lesions (periodontal pockets)	84±26	81±27	80±31	82±27	20±15†‡	14±12†‡
Sites with detectable plaque (%)§	63±21	42±22†	47±22†	66±20	15±10†‡	25±18†‡
Sites with gingival bleeding (%)¶	68±17	63±19	65±20	66±18	24±13†‡	26±16†‡

* Plus-minus values are means ±SD.

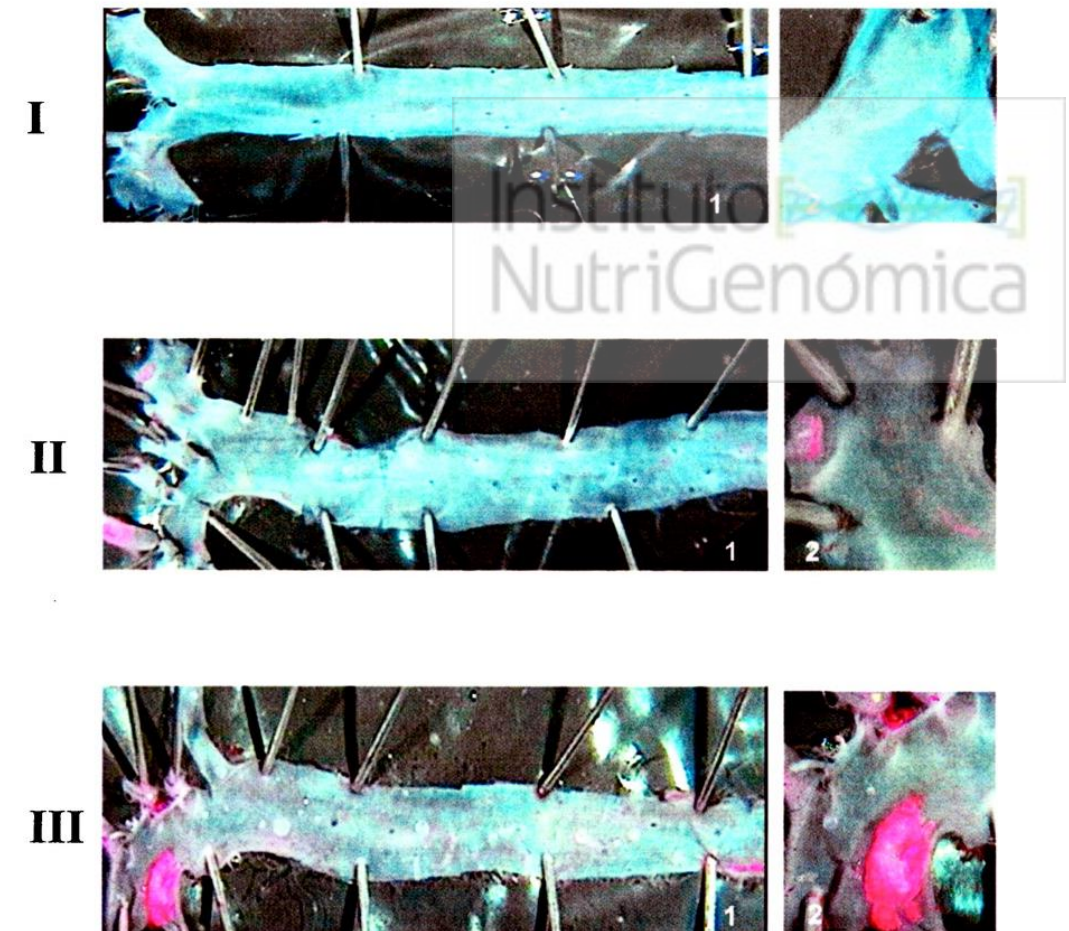
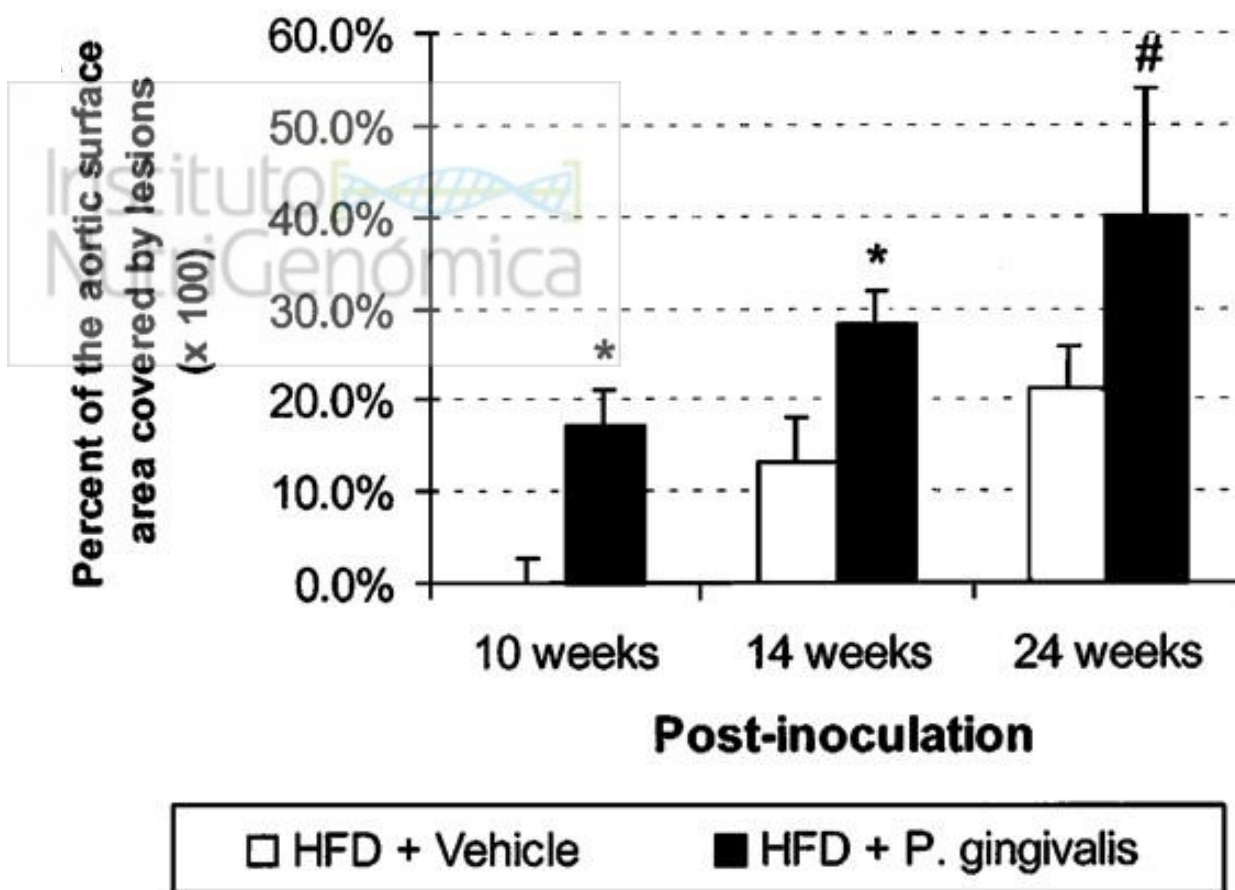
† P<0.001 for the comparison with baseline.

‡ P<0.001 for the comparison with the standard-treatment group.



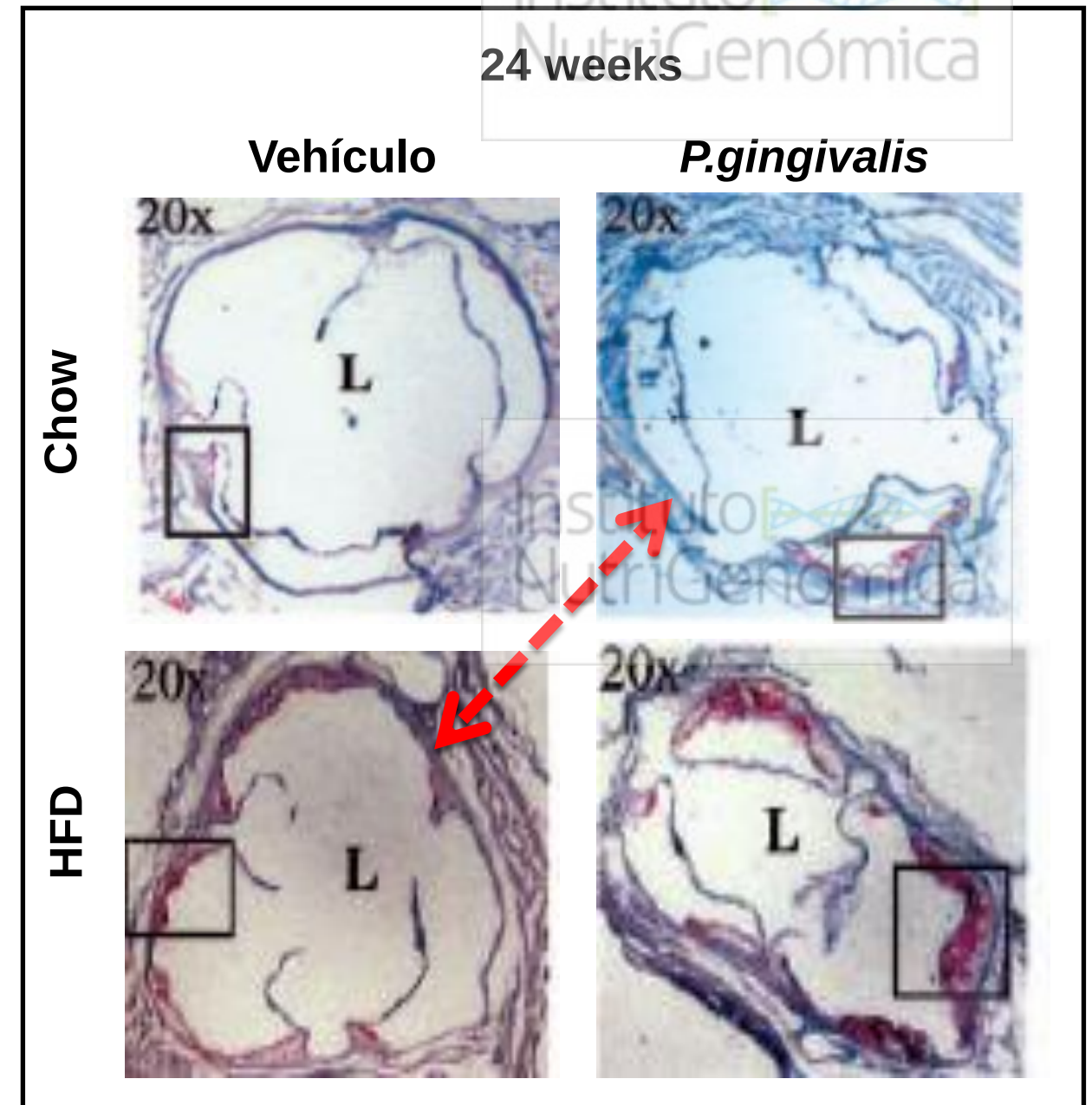
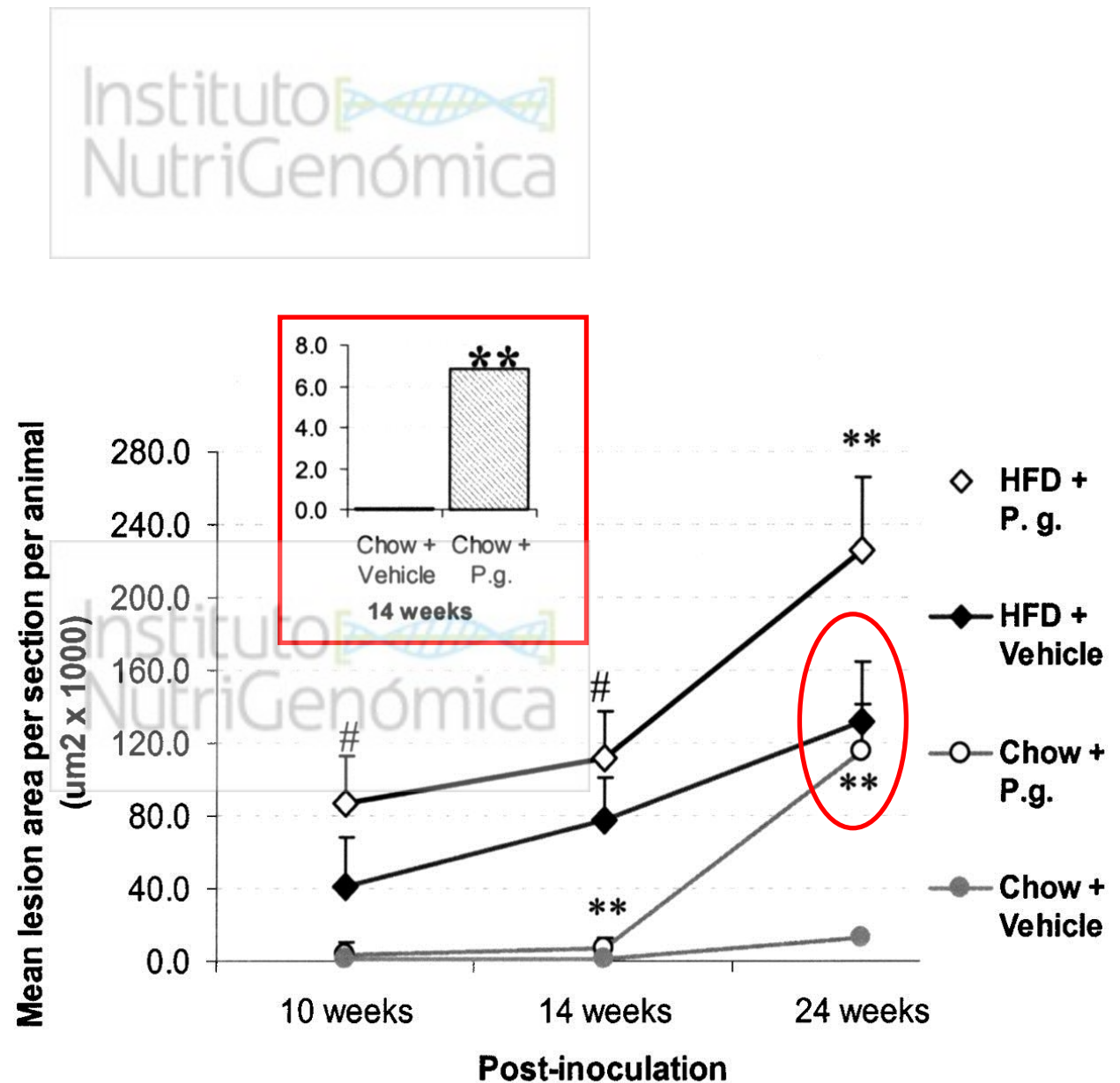
Tonetti et al. N.Engl.J.Med 2007; 356:911-920

La infección de *Porphyromonas gingivalis* acelera la progresión de la Aterosclerosis en el modelo murino ApoE+/-



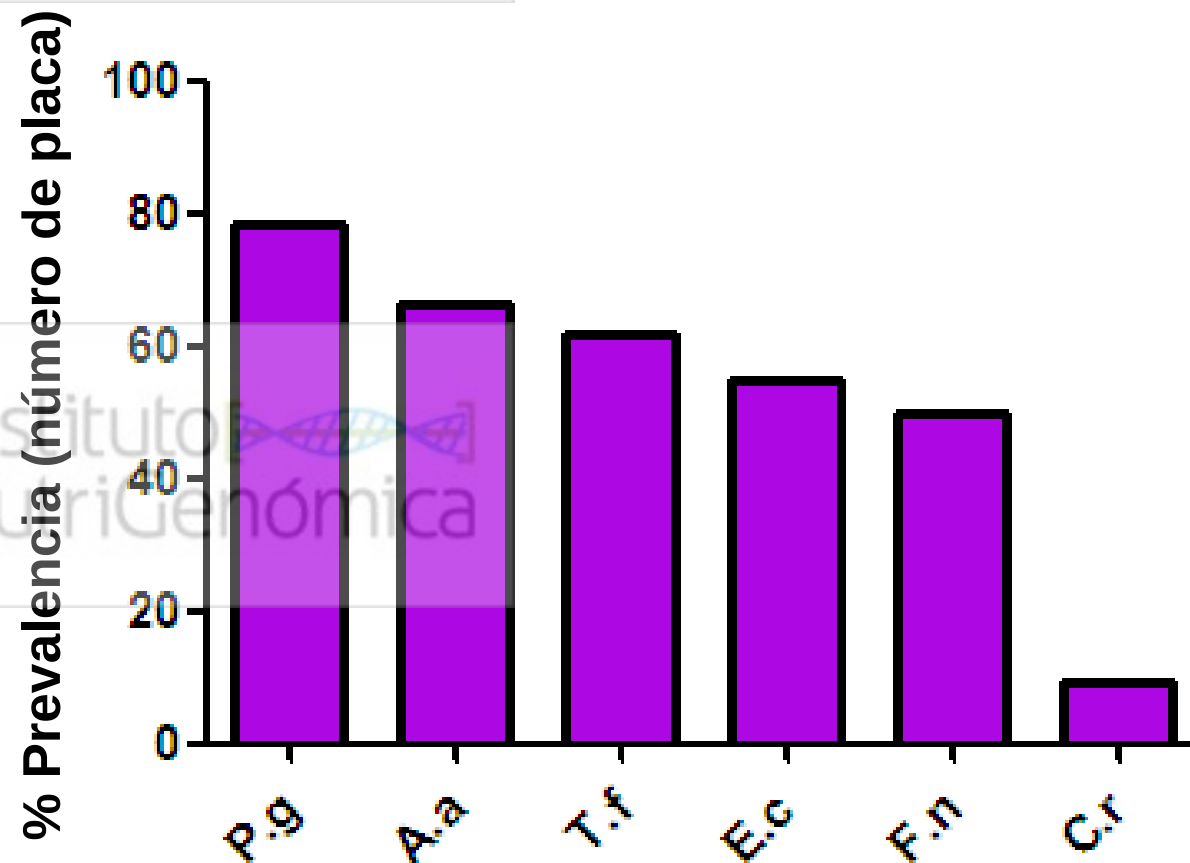
Li et al. Circulation 2002 Feb 19; 105(7):861-7

La infección de *Porphyromonas gingivalis* per se provoca una lesión aterosclerótica similar a la inducida por dieta alta en grasa



Li et al. Circulation 2002 Feb 19; 105(7):861-7

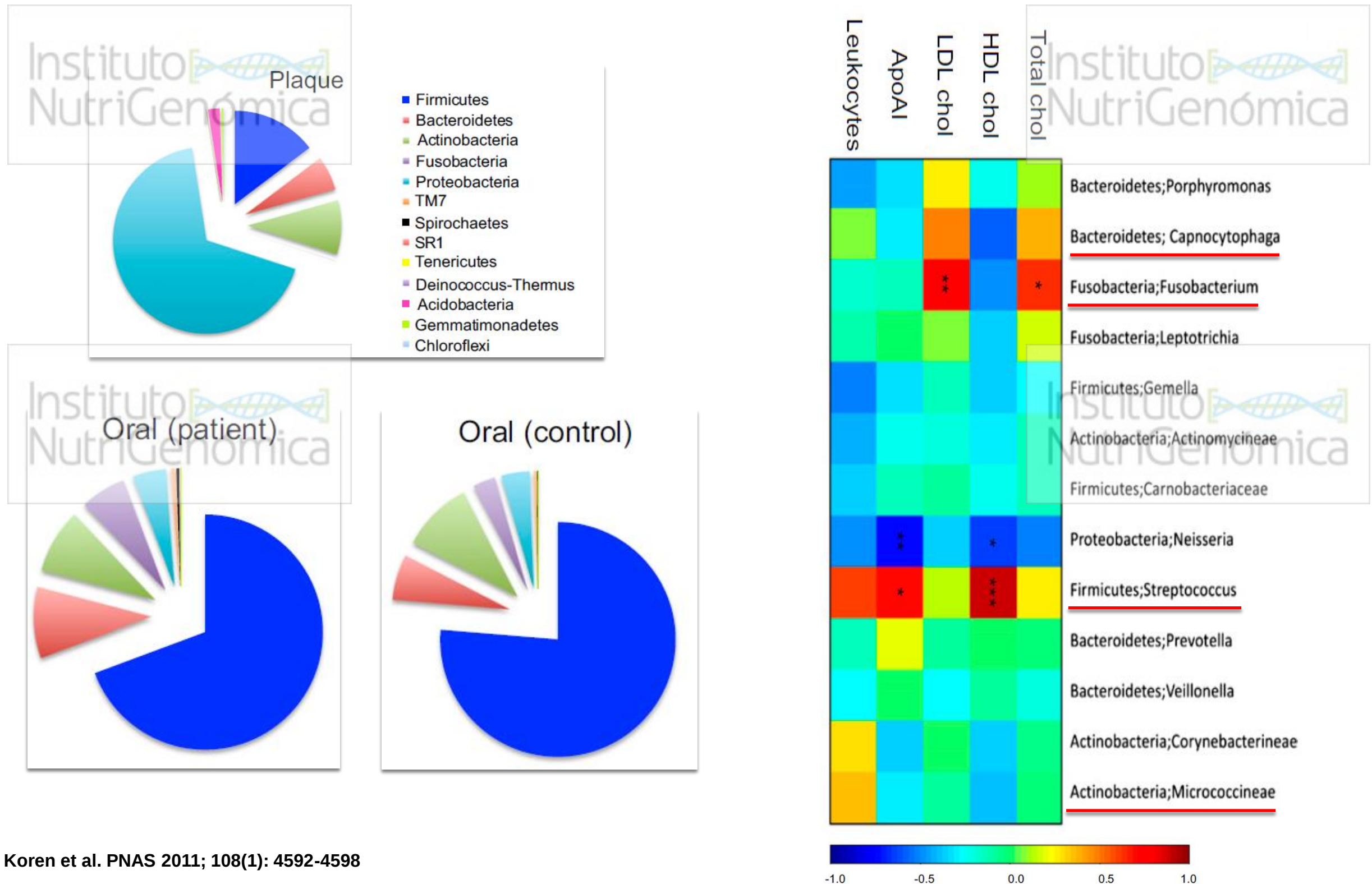
Detección de bacterias periodontales en la placa ateromatosa de la arteria carótida mediante PCR anidada



P.g	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
A.a	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
T.f	<i>Tannerella forythia</i>
E.c	<i>Ekienella corrodens</i>
F.n	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
C.r	<i>Campylobacter rectus</i>

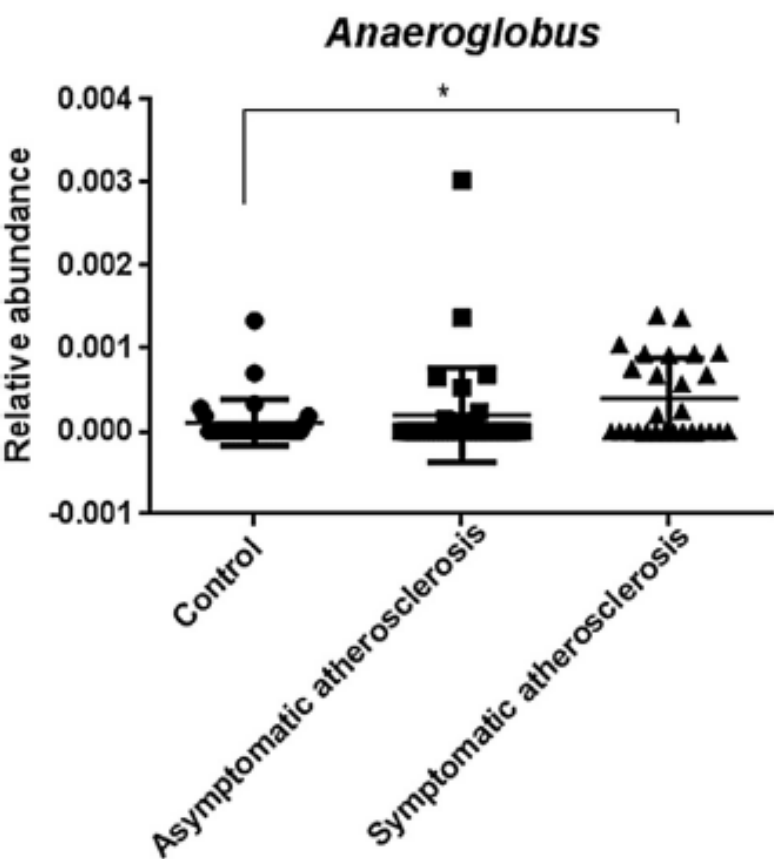
Figuro et al. J Periodontol 2011; 82(10):1469-1477

Correlación entre la abundancia de bacterias de la microbiota oral con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular



Koren et al. PNAS 2011; 108(1): 4592-4598

Microbiota peridontal diferencial en pacientes sintomáticos de aterosclerosis

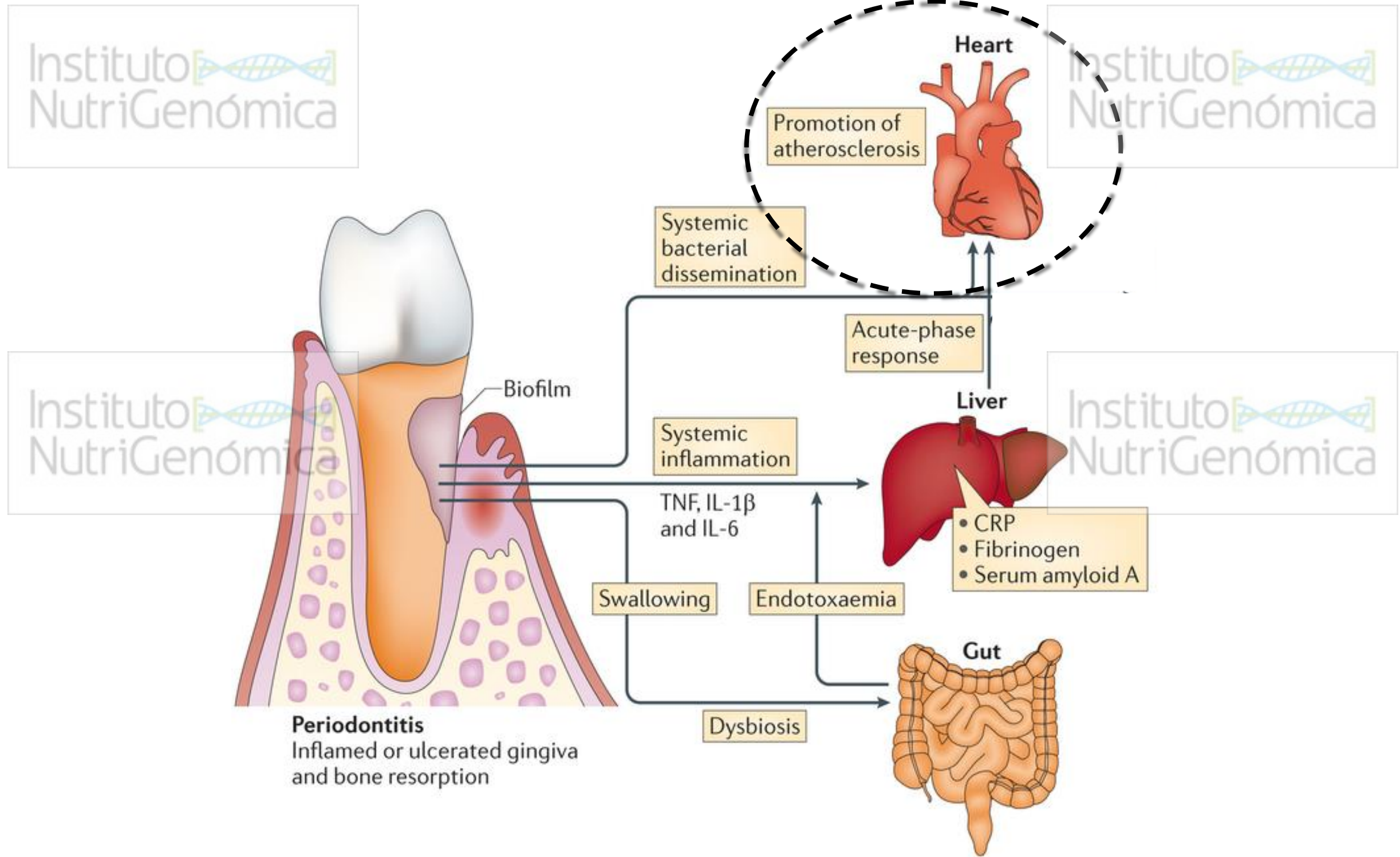


Correlation between oral microbial taxa at genus level and cardiovascular risk factors.

	uCRP	Cholesterol	HDL	LDL	Triglycerides	ApoA1	ApoB
<i>Lactobacillus</i>	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	$P = 0.038, r^2 = 0.06$
<i>Capnocytophaga</i>	N.S	$P = 0.016, r^2 = 0.08$	N.S	$P = 0.036, r^2 = 0.068$	N.S	N.S	+
<i>Catonella</i>	N.S	N.S	$P = 0.020, r^2 = 0.083$	N.S	N.S	$P = 0.021, r^2 = 0.082$	N.S
<i>Parvimonas</i>	$P = 0.015, r^2 = 0.065$	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
	+						

Fak et al. Atherosclerosis 243 (2015): 573-578

MECANISMO: PERIODONTITIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR



Hajishengallis et al. Nature Reviews Immunology 2015, 15: 30-44

MICROBIOTA Y ENFERMEDADES

CARDIOVASCULARES (ECV)



1. Introducción. ¿Existe un nexo entre microbiota y ECV?

2. Microbiota oral y ECV

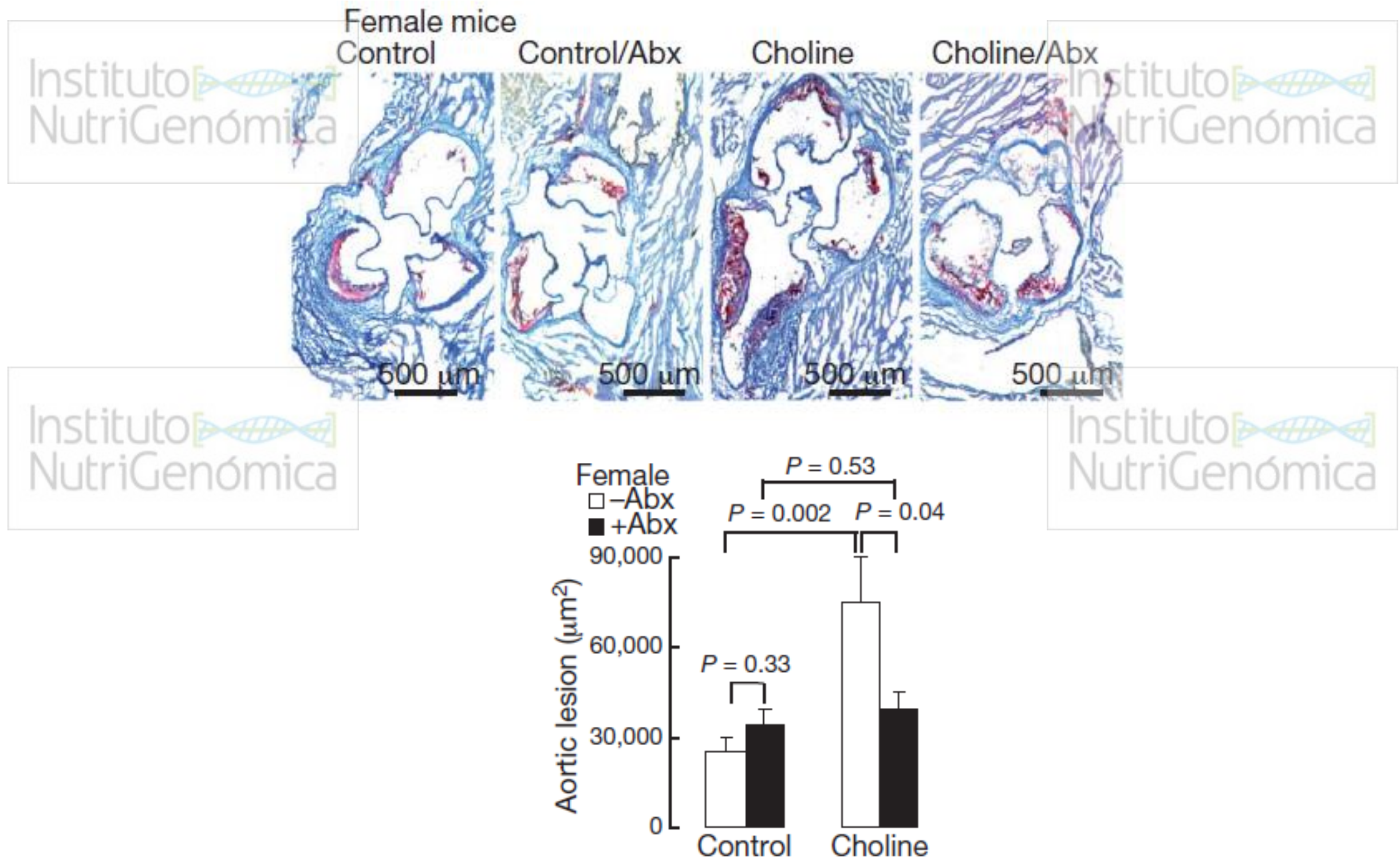
- Periodontitis , en qué consiste
- Evidencias epidemiológicas
- Nexo causal: infección periodontal y ECV
- Presencia de patógenos periodontales en placa de ateroma
- Microbiota oral y factores de riesgo de ECV
- Mecanismo molecular : periodontitis y ECV

3. Microbiota Intestinal y ECV

- Evidencias en modelos animales
- TMAO: metabolito proaterogénico dependiente de la microbiota intestinal
- Transmisión de la susceptibilidad aterosclerótica por trasplante fecal
- Mecanismo molecular

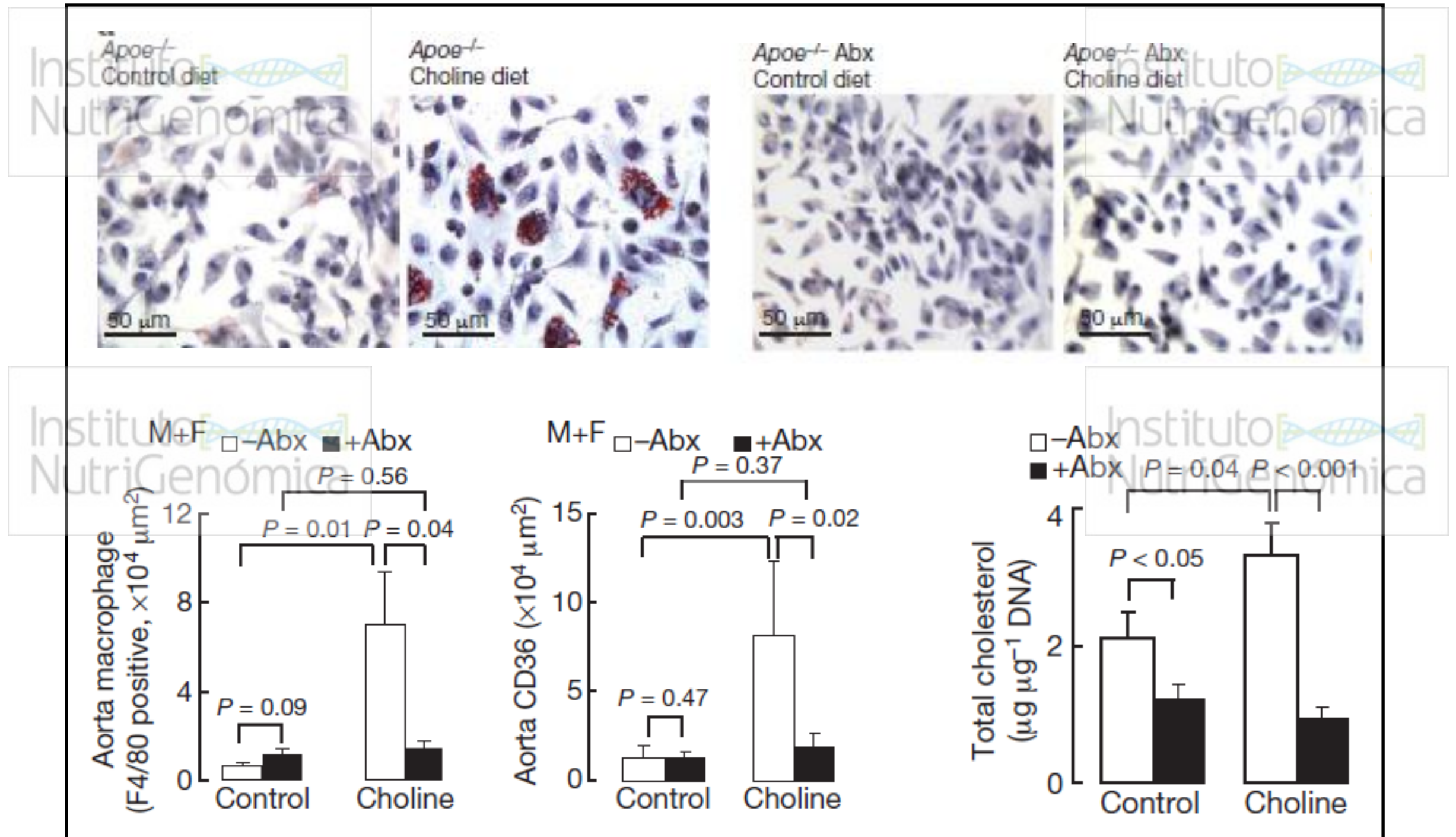
4. Prebióticos y/o probióticos como estrategias para tratar la ECV

La microbiota intestinal incrementa la lesión aórtica inducida por colina



Wang et al. Nature (2011), 472(73411): 57-63

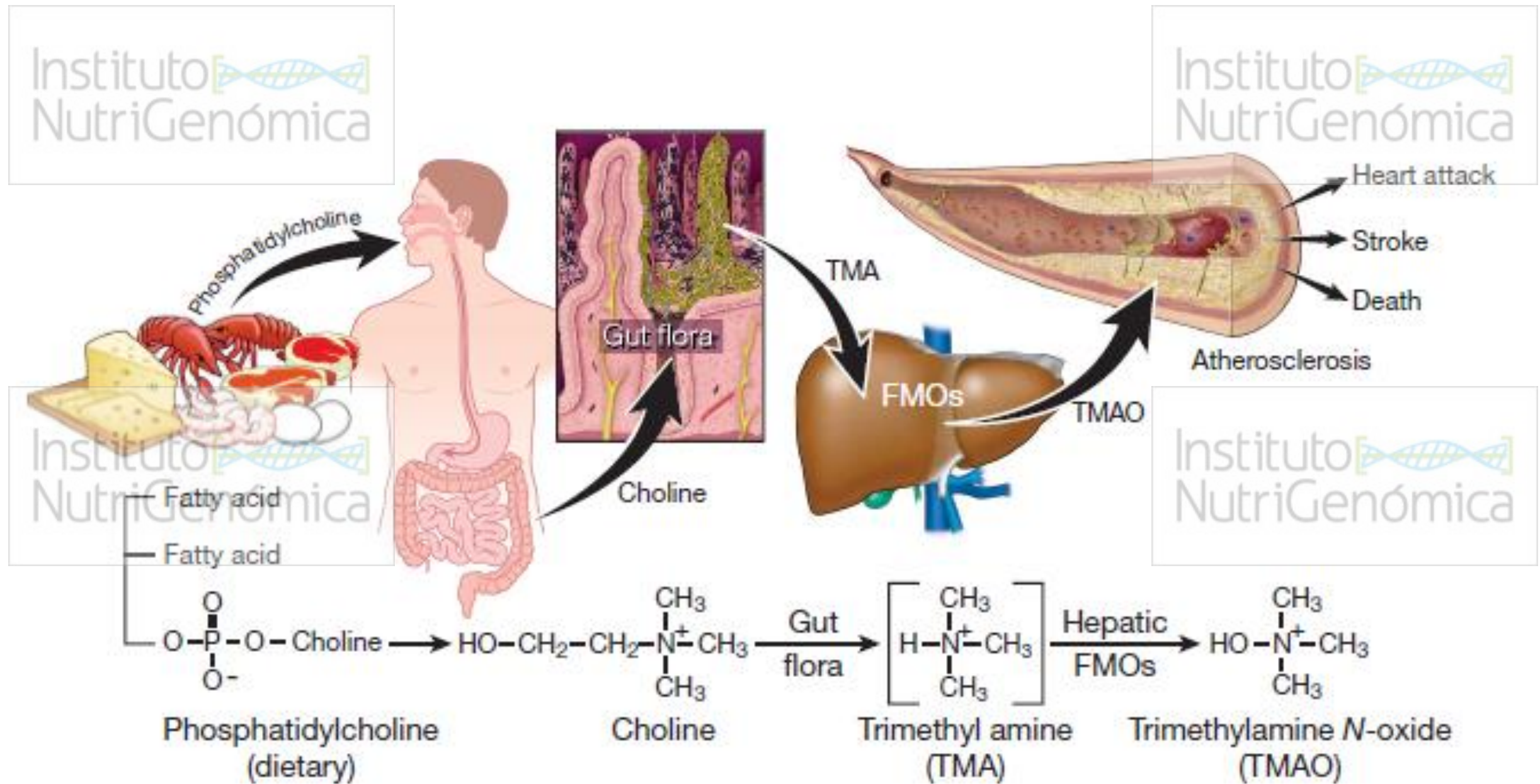
La microbiota intestinal actúa sobre la homeostasis de los niveles plasmáticos del colesterol



Wang et al. Nature (2011), 472(73411): 57-63

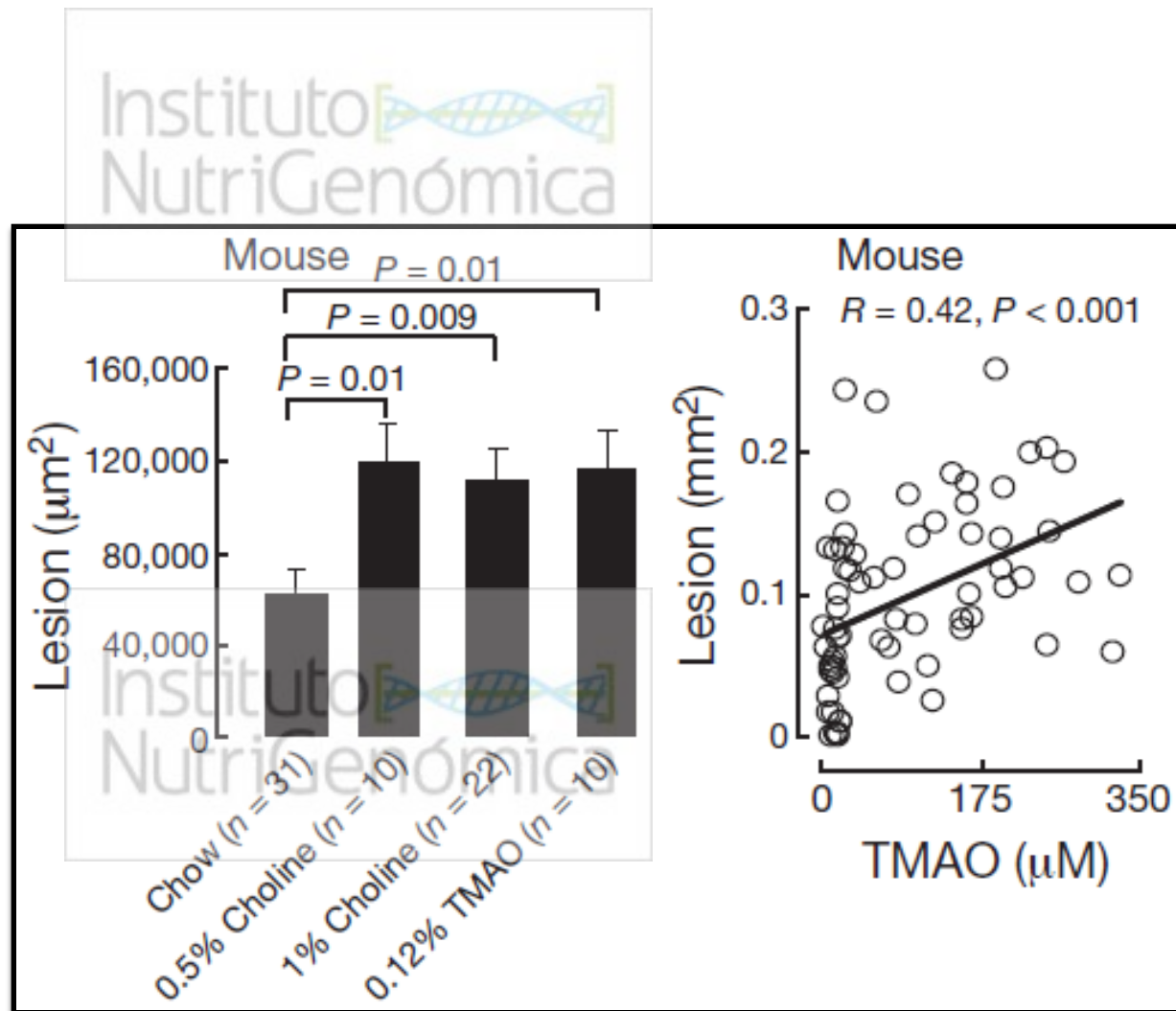
TMAO

Metabolito proaterogénico dependiente de la microbiota intestinal

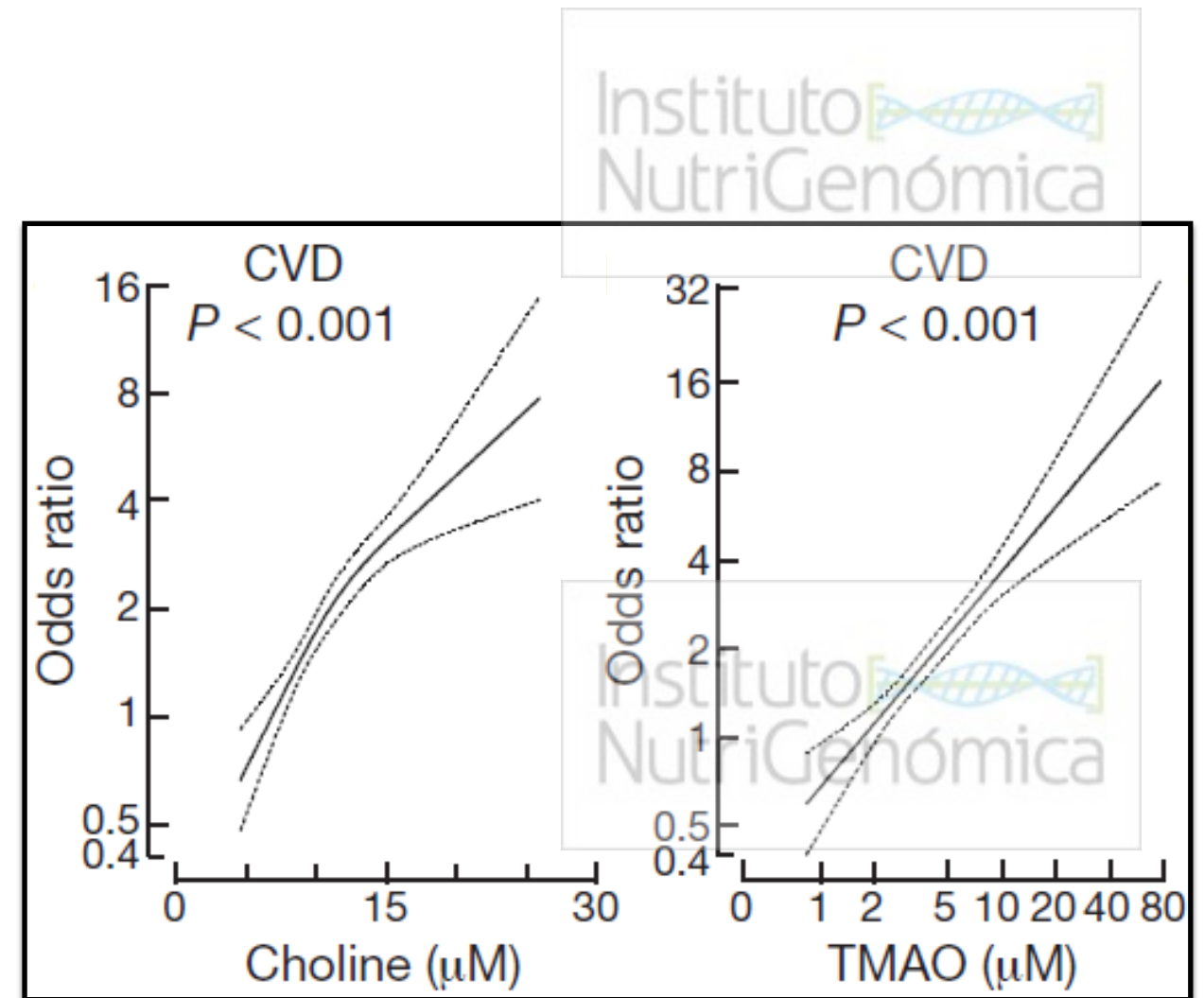


Wang et al. Nature (2011), 472(73411): 57-63

Correlación de los niveles plasmáticos de TMAO en con el grado de lesión aterosclerótica y enfermedad cardiovascular



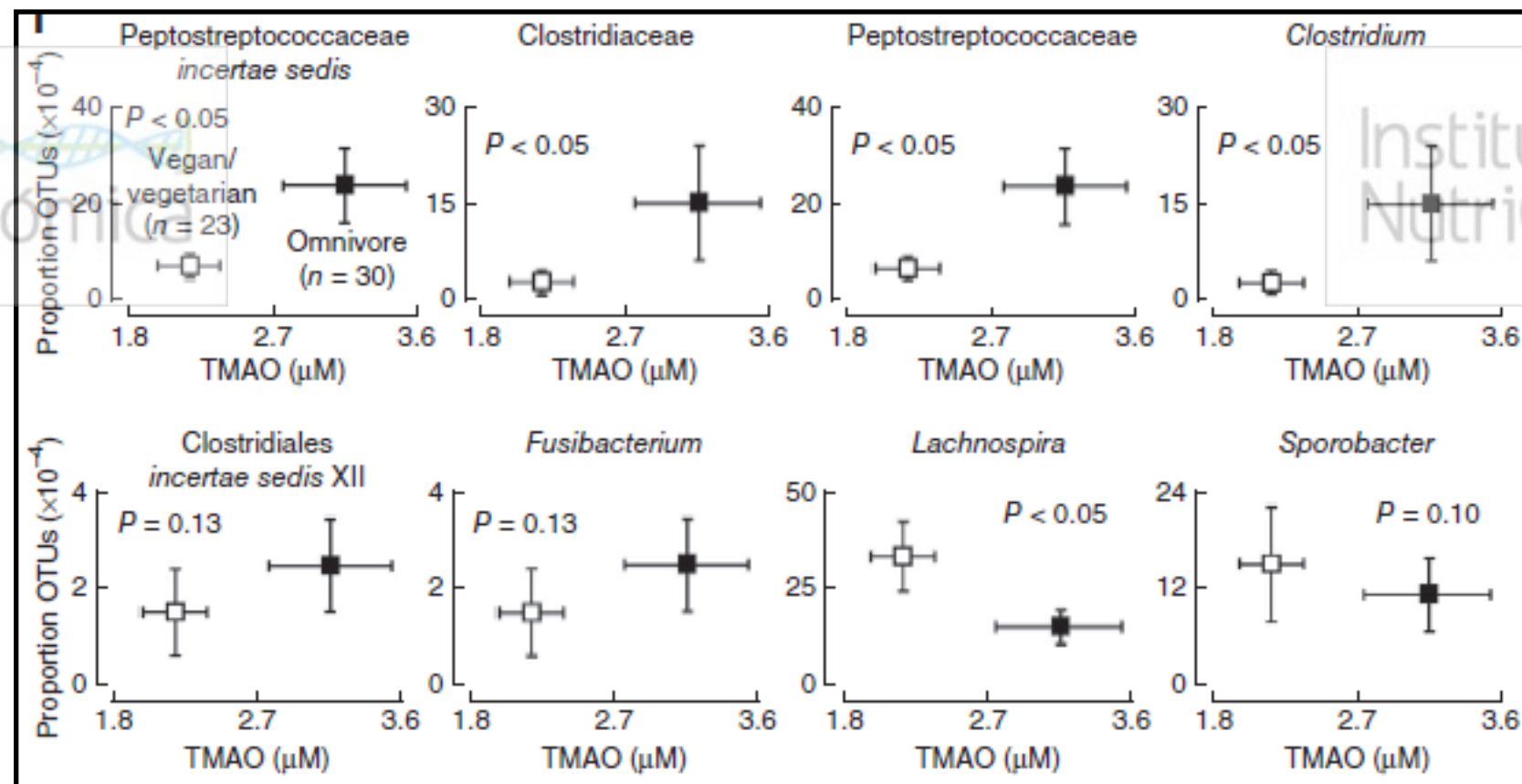
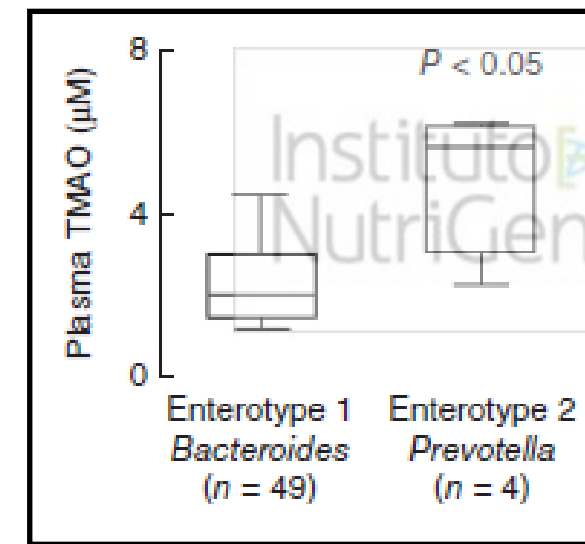
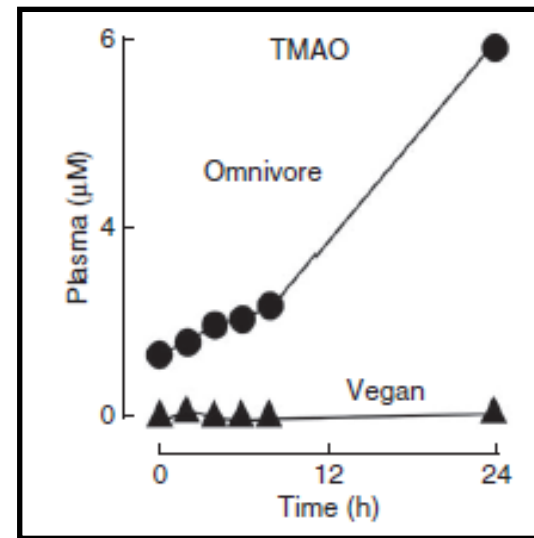
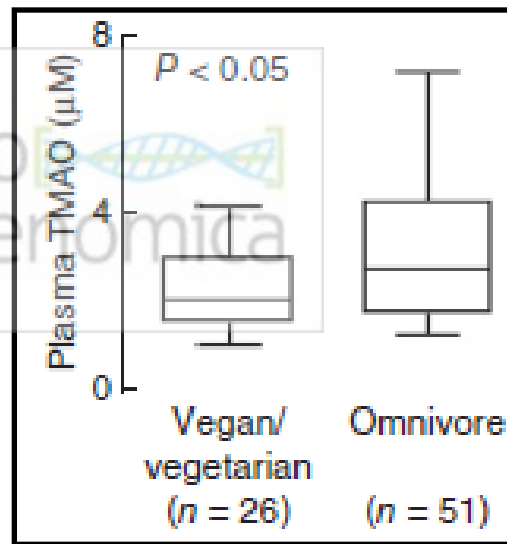
Ratón C57BL/6J Apoe-/-



Cohorte (1876 sujetos)

Wang et al. Nature (2011), 472(73411): 57-63

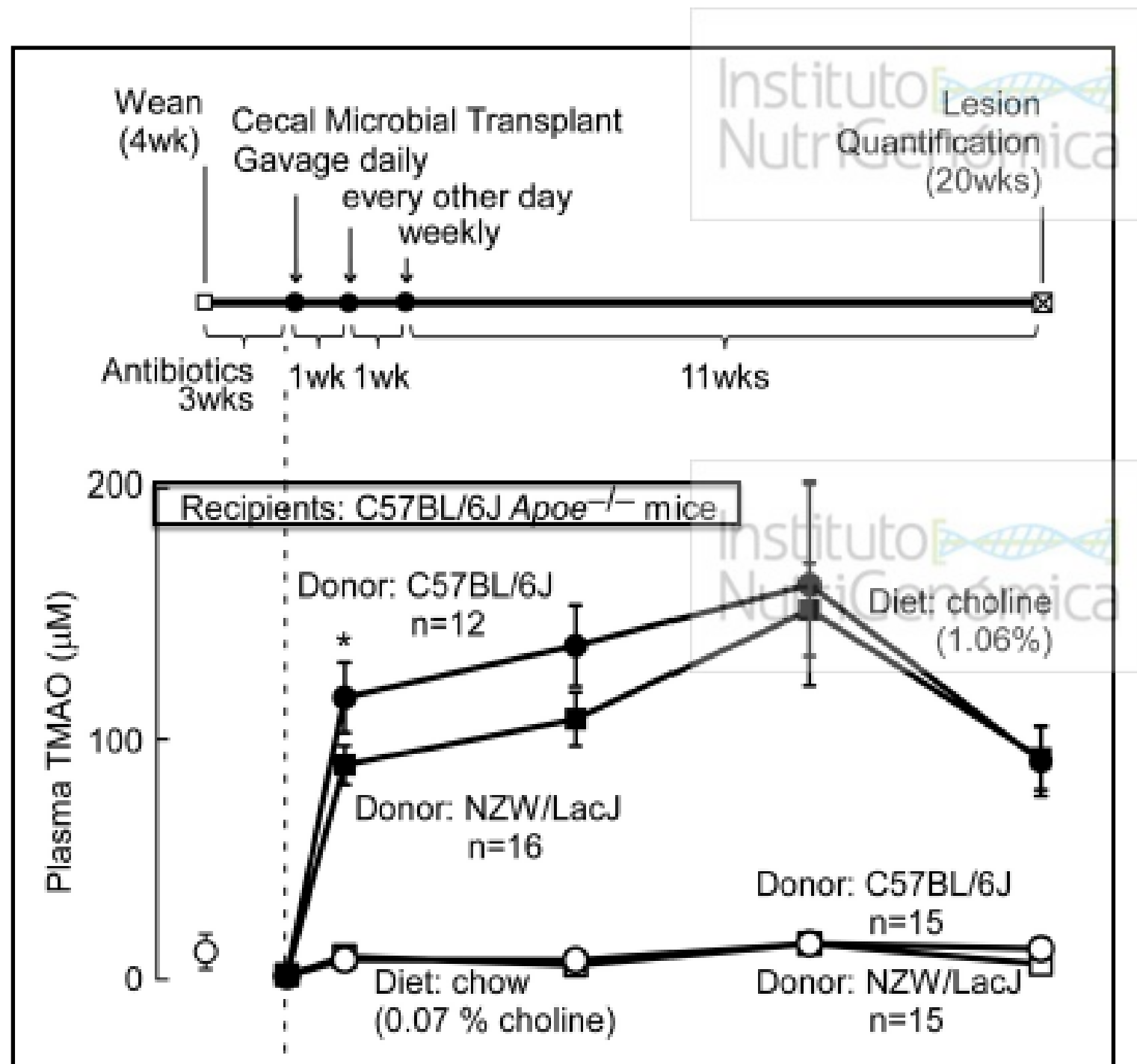
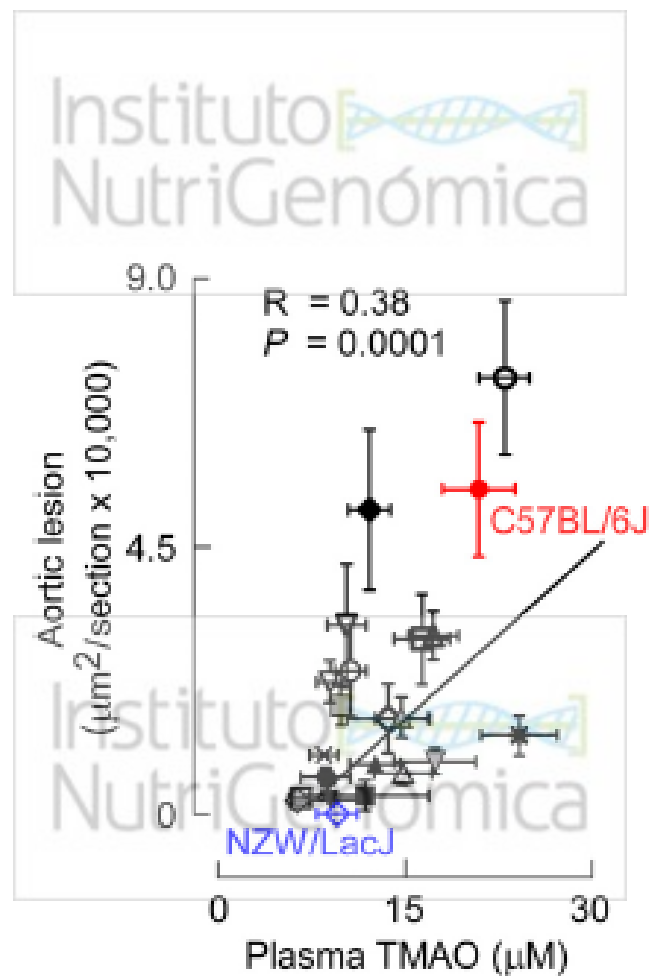
Importancia de la composición de la microbiota en el metabolismo de TMAO



Koeth et al. Nature Medicine 2013, 19(5):576-587

Transmisión de la Susceptibilidad a la Aterosclerosis por Transplante

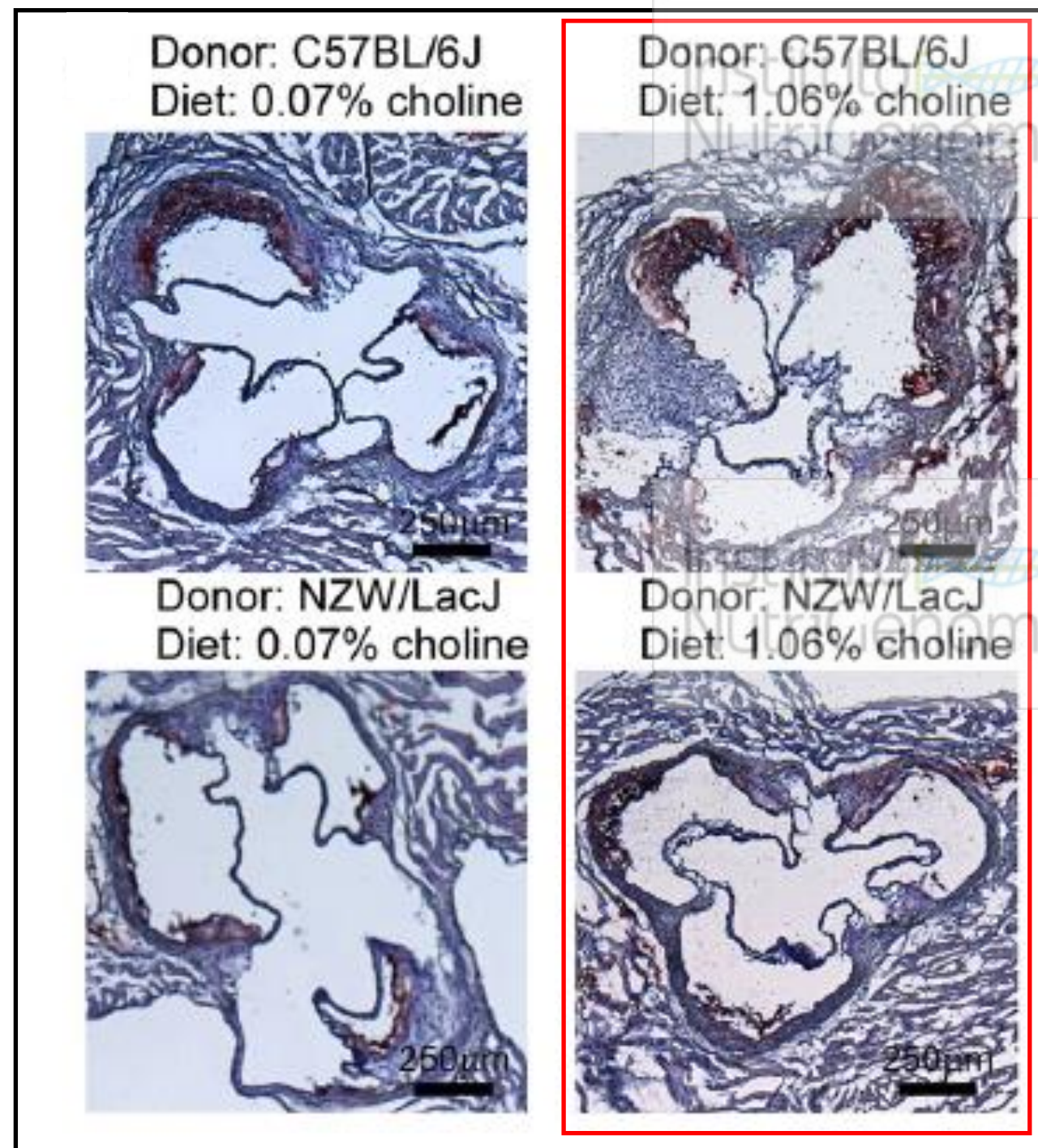
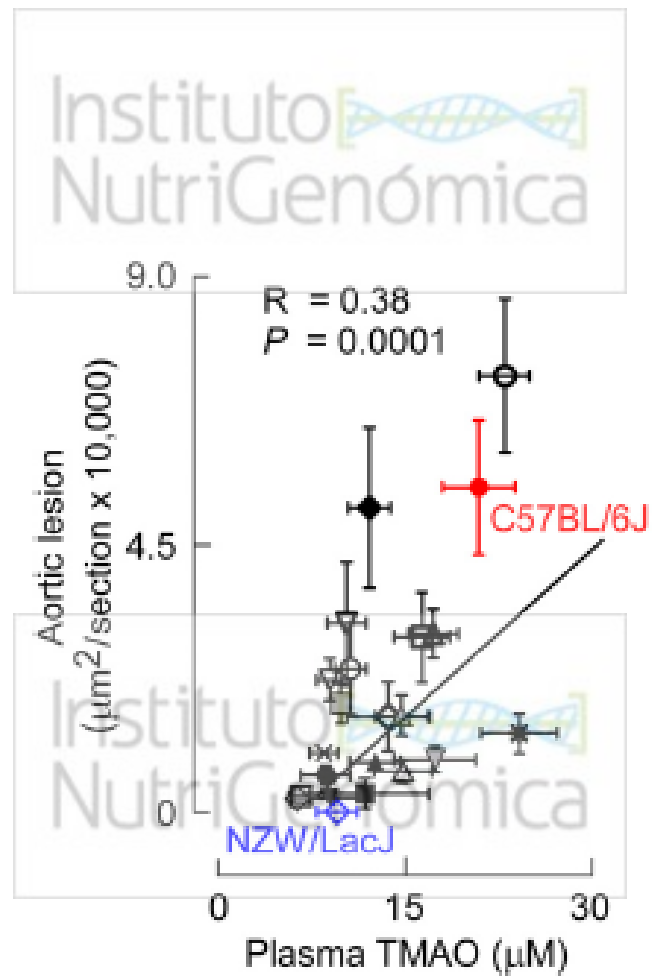
Microbiano



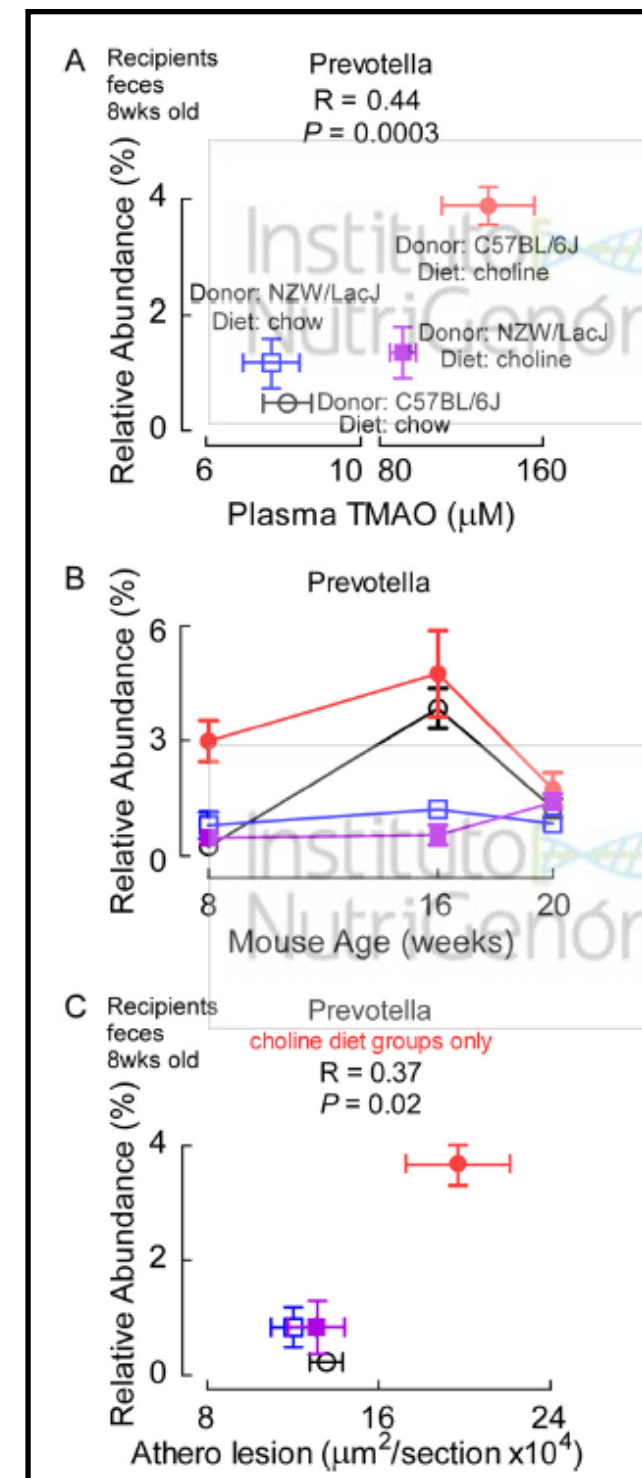
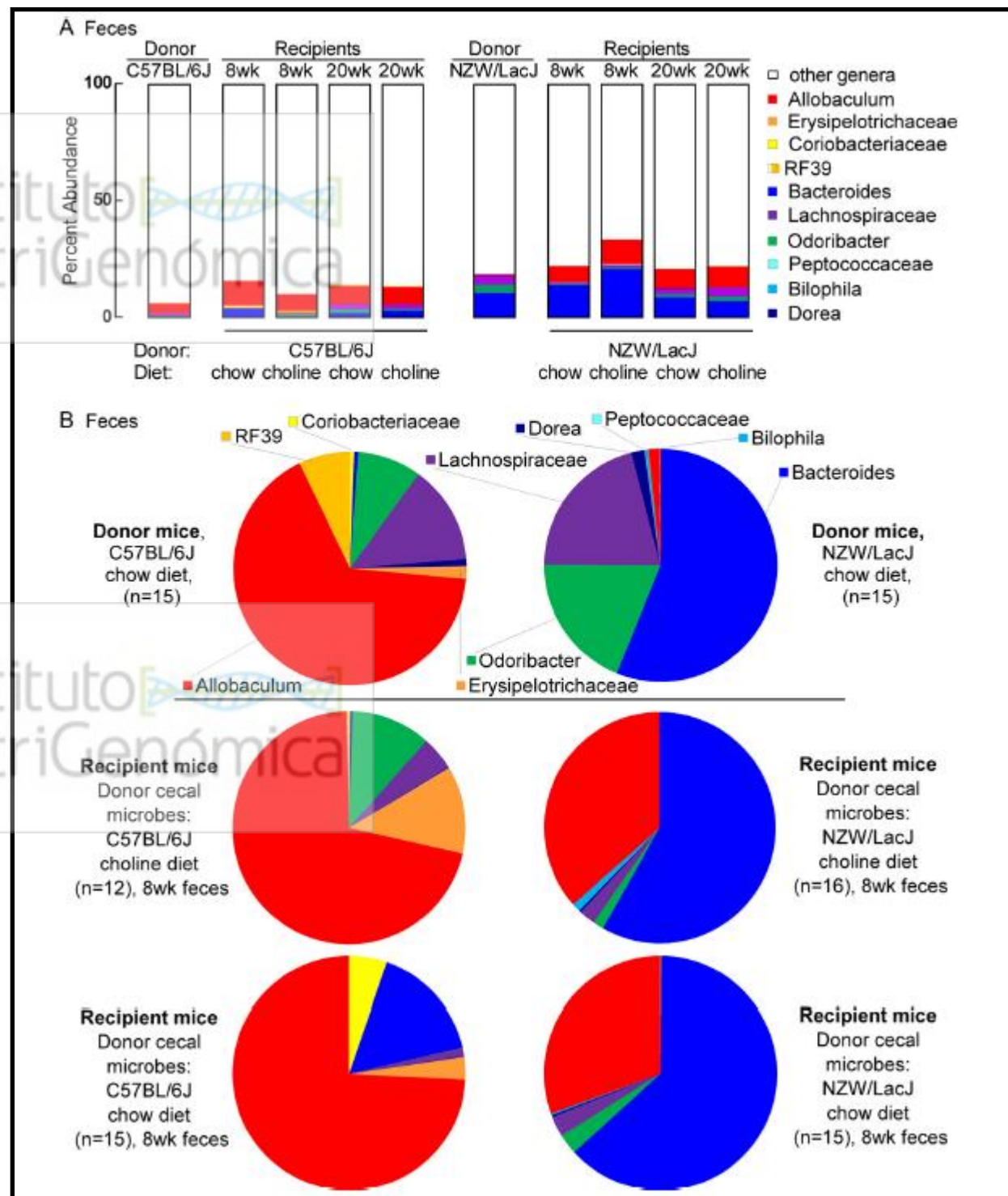
Gregory et al. The Journal of Biological Chemistry 2015, 290(9):5647-5660

Transmisión de la Susceptibilidad a la Aterosclerosis por Transplante

Microbiano

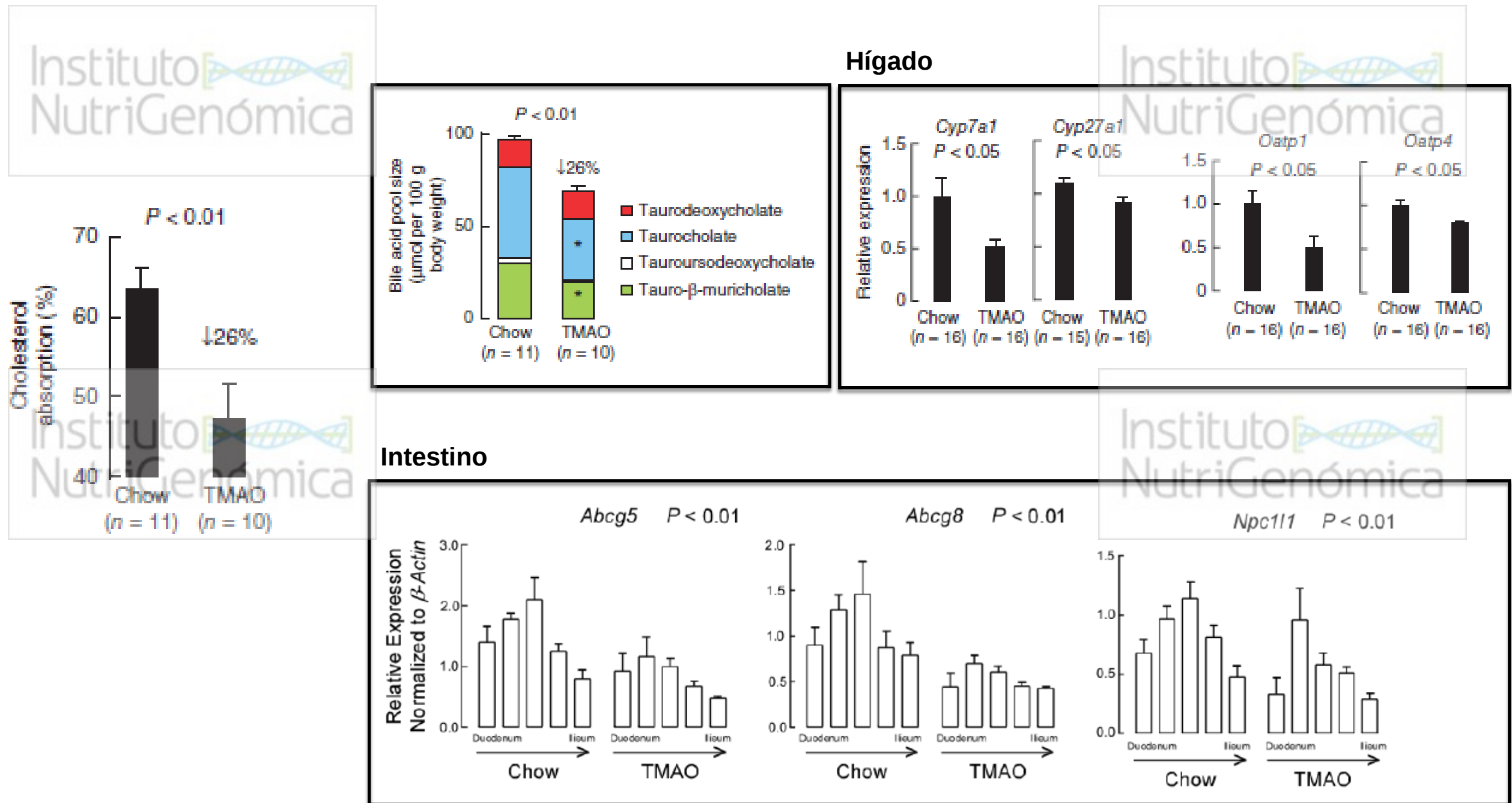


Gregory et al. The Journal of Biological Chemistry 2015, 290(9):5647-5660



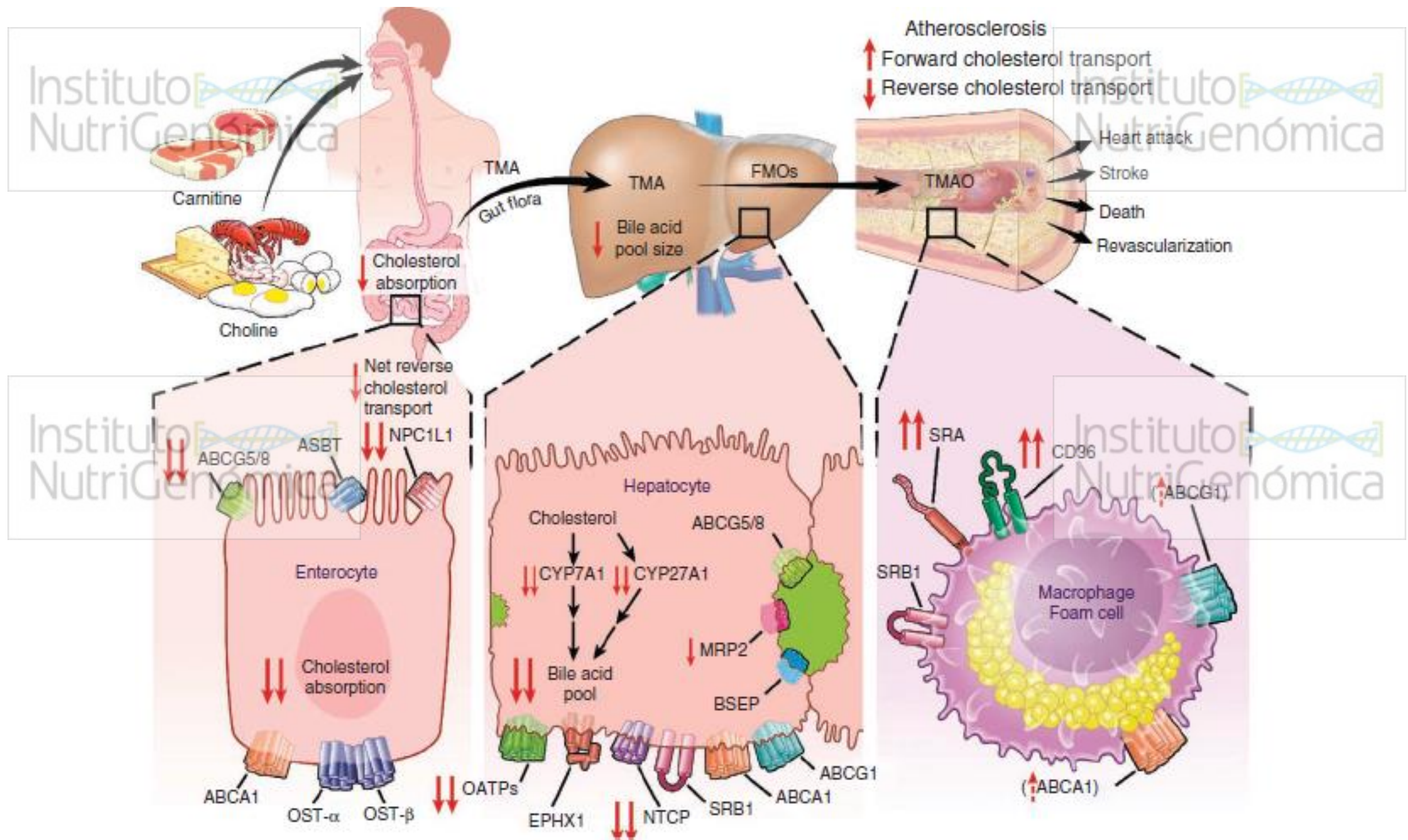
Gregory et al. The Journal of Biological Chemistry 2015, 290(9):5647-5660

TMAO disminuye la absorción de colesterol total asociado a una disminución del pool de ácidos biliares y la inhibición del transporte reverso de colesterol



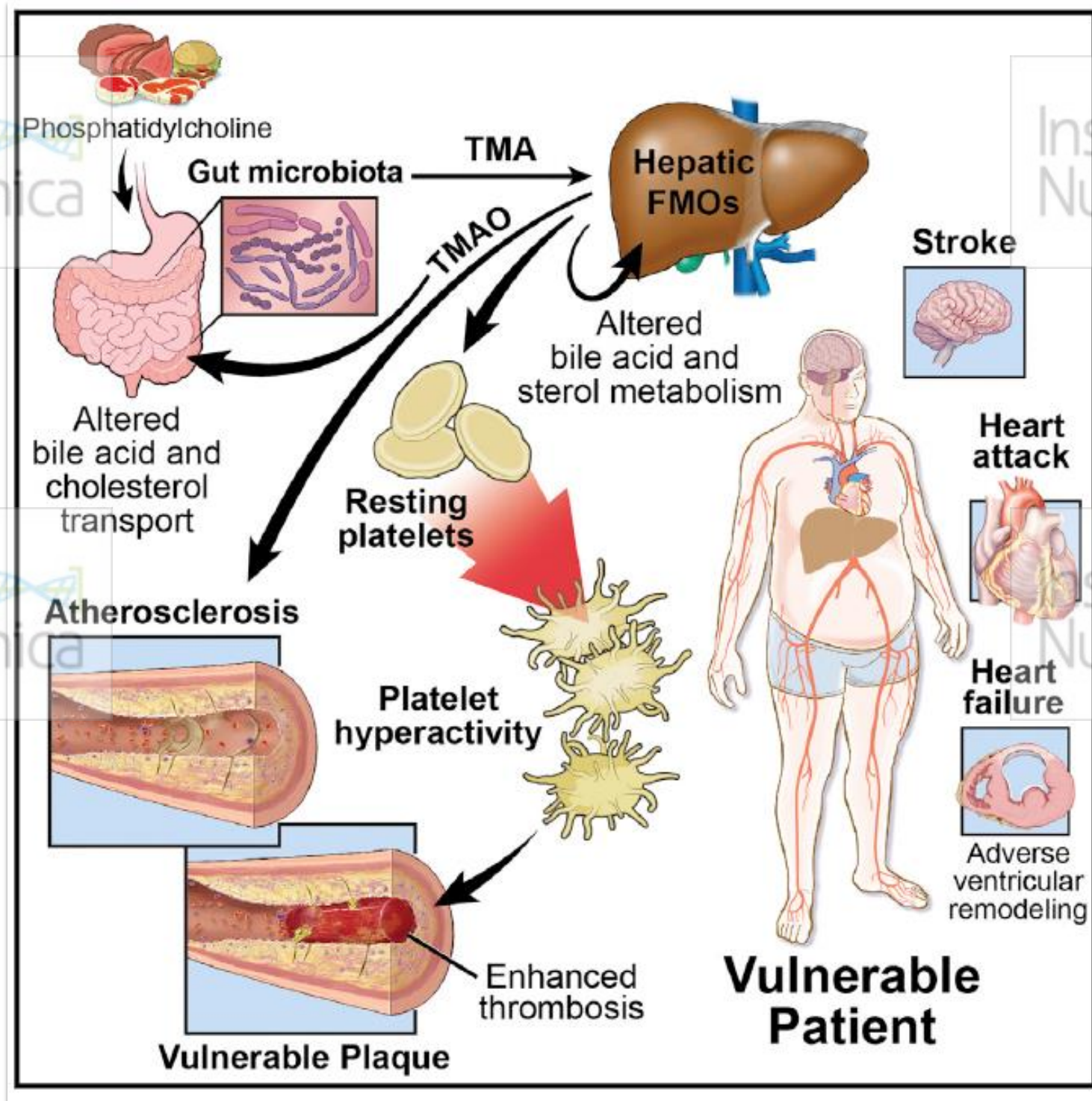
Koeth et al. Nature Medicine 2013, 19(5):576-587

MECANISMO PRO-ATEROSCLERÓTICO DE TMAO



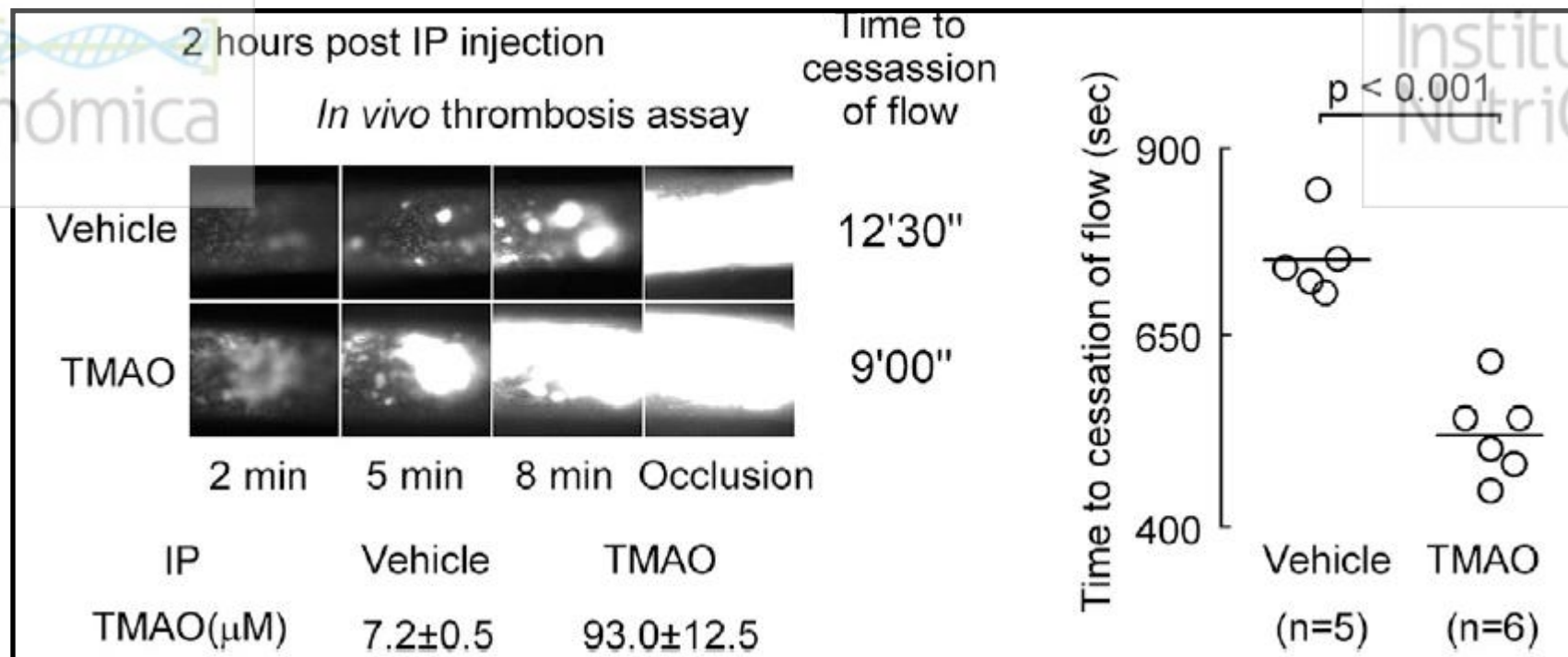
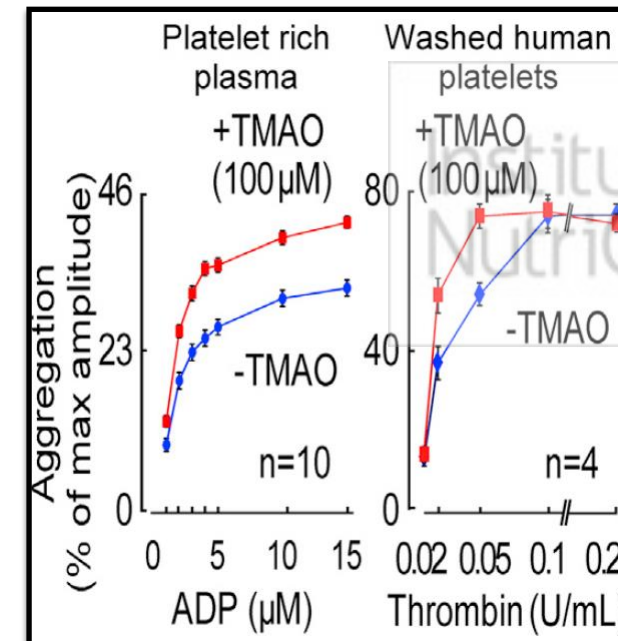
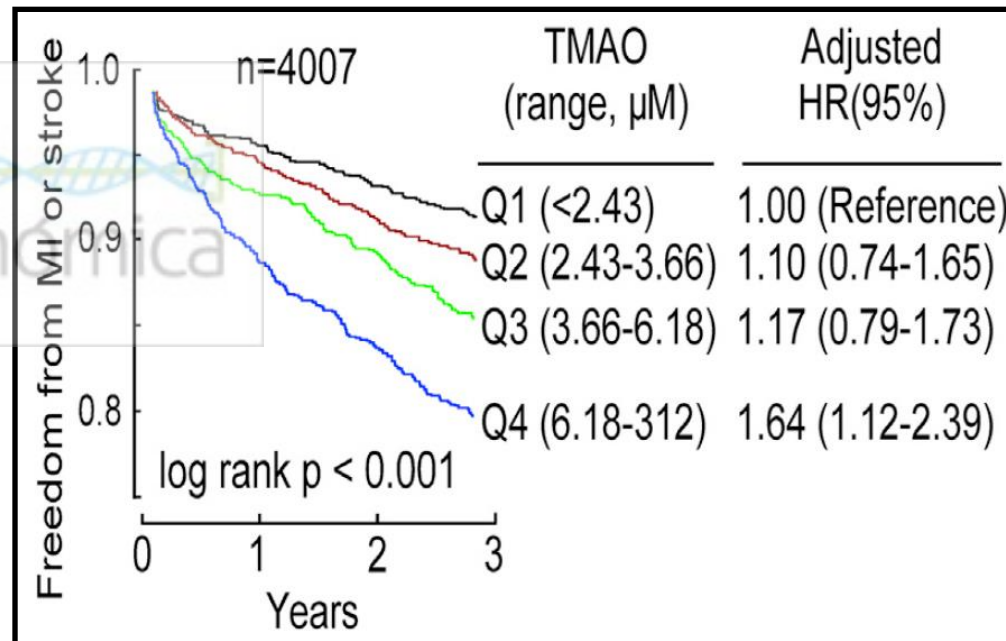
Koeth et al. Nature Medicine 2013, 19(5):576-587

MECANISMO PRO-TROMBÓTICO DE TMAO



Weifei et al. Cell 2016, 165:111-124

TMAO incrementa la hiperreactividad plaquetaria y el riesgo de trombosis



Weifei et al. Cell 2016, 165:111-124

MICROBIOTA Y ENFERMEDADES

CARDIOVASCULARES (ECV)



1. Introducción. ¿Existe un nexo entre microbiota y ECV?

2. Microbiota oral y ECV

- Periodontitis , en qué consiste
- Evidencias epidemiológicas
- Nexo causal: infección periodontal y ECV
- Presencia de patógenos periodontales en placa de ateroma
- Microbiota oral y factores de riesgo de ECV
- Mecanismo molecular : periodontitis y ECV

3. Microbiota Intestinal y ECV

- Evidencias en modelos animales
- TMAO: metabolito proaterogénico dependiente de la microbiota intestinal
- Transmisión de la susceptibilidad aterosclerótica por trasplante fecal
- Mecanismo molecular

4. Prebióticos y/o probióticos como estrategias para tratar la ECV

Probiotics Antimicrob Proteins. 2016 Jun;8(2):61-72. doi: 10.1007/s12602-016-9214-1.

Lactobacillus acidophilus Increases the Anti-apoptotic Micro RNA-21 and Decreases the Pro-inflammatory Micro RNA-155 in the LPS-Treated Human Endothelial Cells.

Kalani M^{1,2}, Hodjati H³, Sajedi Khanian M⁴, Doroudchi M⁵.

Benef Microbes. 2016 Jun;7(3):443-51. doi: 10.3920/BM2015.0146. Epub 2016 Feb 3.

Lactobacillus plantarum CUL66 can impact cholesterol homeostasis in Caco-2 enterocytes.

Michael DR¹, Moss JW², Calvente DL¹, Garaiova I¹, Plummer SF¹, Ramji DP².

Probiotics Antimicrob Proteins. 2011 Dec;3(3-4):194-203. doi: 10.1007/s12602-011-9086-3.

Lactobacillus rhamnosus BFE 5264 and Lactobacillus plantarum NR74 Promote Cholesterol Excretion Through the Up-Regulation of ABCG5/8 in Caco-2 Cells.

Yoon HS¹, Ju JH², Kim H¹, Lee J¹, Park HJ¹, Ji Y¹, Shin HK¹, Do MS¹, Lee JM³, Holzapfel W⁴.

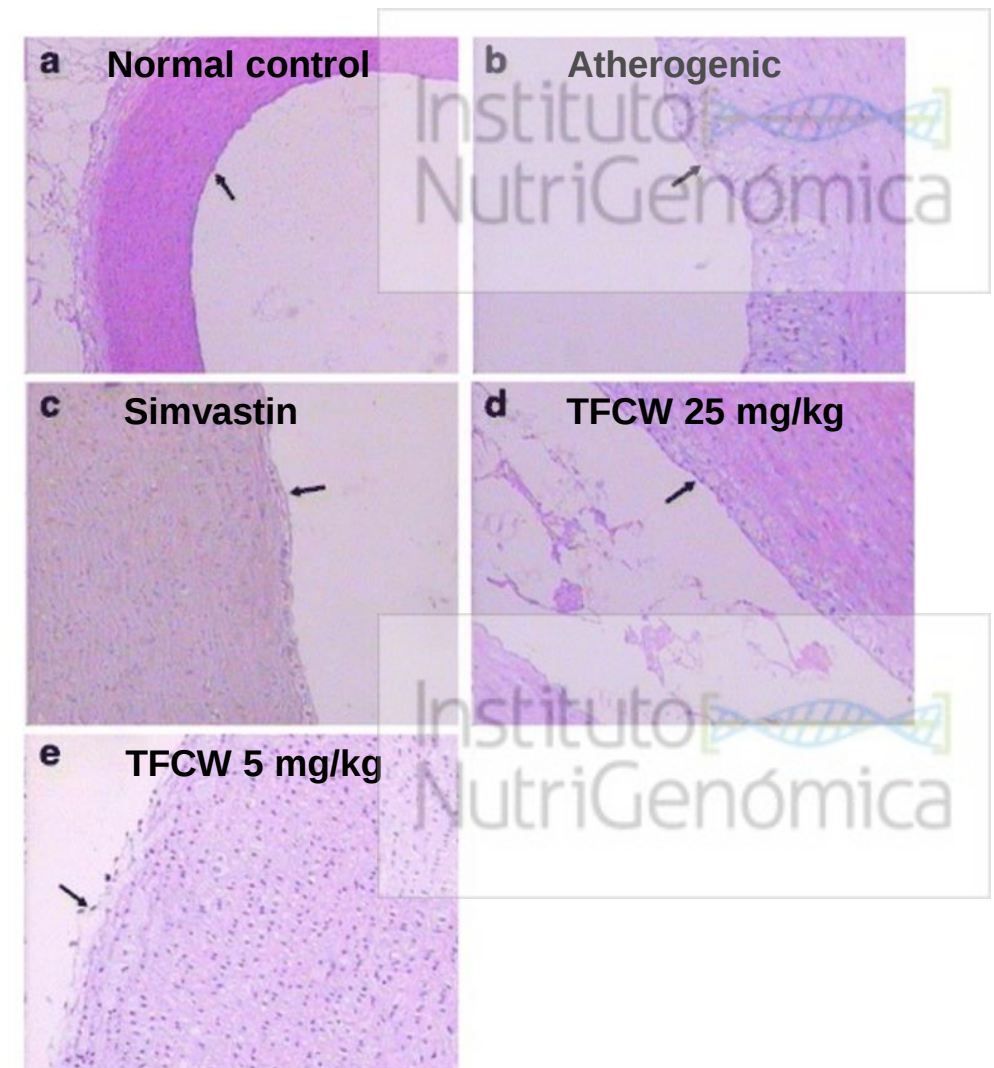
Efecto anti-aterosclerótico de suero de queso tradicional fermentado en conejos ateroscleróticos e identificación de probióticos

Group	TC	TG	HDL-C	LDL-C
Normal control	4.75 ± 2.00	0.53 ± 0.16	1.03 ± 0.22	0.18 ± 0.03
Atherogenic group	22.79 ± 2.13*	3.20 ± 1.32*	2.20 ± 0.95*	15.85 ± 3.2*
Simvastatin (20 mg/kg)	17.55 ± 1.6**	0.86 ± 0.22**	2.55 ± 0.23*	7.23 ± 2.87**
TFCW (25 mg/kg)	16.74 ± 3.4**	1.49 ± 0.73**	2.16 ± 0.69*	5.52 ± 1.76**
TFCW (50 mg/kg)	15.20 ± 5.25**	0.50 ± 0.20**	2.33 ± 0.18*	6.7 ± 2.28**

* $P < 0.05$ vs. Normal control

Group	CRP (mg/L)	Body weight (kg)	ICAM-1 (μg/L)	VCAM-1 (μg/L)
Normal control	0.98 ± 0.03	3.21 ± 0.37	32.89 ± 16.00	16.90 ± 6.03
Atherogenic group	15.03 ± 9.12*	3.03 ± 0.63	118.50 ± 30.12*	51.23 ± 9.00*
Simvastatin (20 mg/kg)	3.43 ± 0.80**	2.90 ± 0.15	63.65 ± 28.98**	41.14 ± 7.81**
TFCW (25 mg/kg)	3.33 ± 0.50**	2.35 ± 0.30	75.60 ± 28.40**	41.12 ± 8.90**
TFCW (50 mg/kg)	1.34 ± 0.90**	3.03 ± 0.30	42.25 ± 17.80**	41.75 ± 12.32**

* $P < 0.05$ vs. Normal control



Bacterias productoras de ácido láctico

- *Lactobacillus brevis*
- *L. kefirianofaciens*
- *L. helveticus*
- *L. Casei*
- *L. plantarum*
- *L. kefir*
- *L. lactic*

Levaduras

- *Saccharomyces unisporus*
- *Issatchenkia orientalis*

Nabi et al. BMC Complement Altern Med 2016, 16(1):309

Probiotic Soy Product Supplemented with Isoflavones Improves the Lipid Profile of Moderately Hypercholesterolemic Men: A Randomized Controlled Trial

Enterococcus faecium CRL183

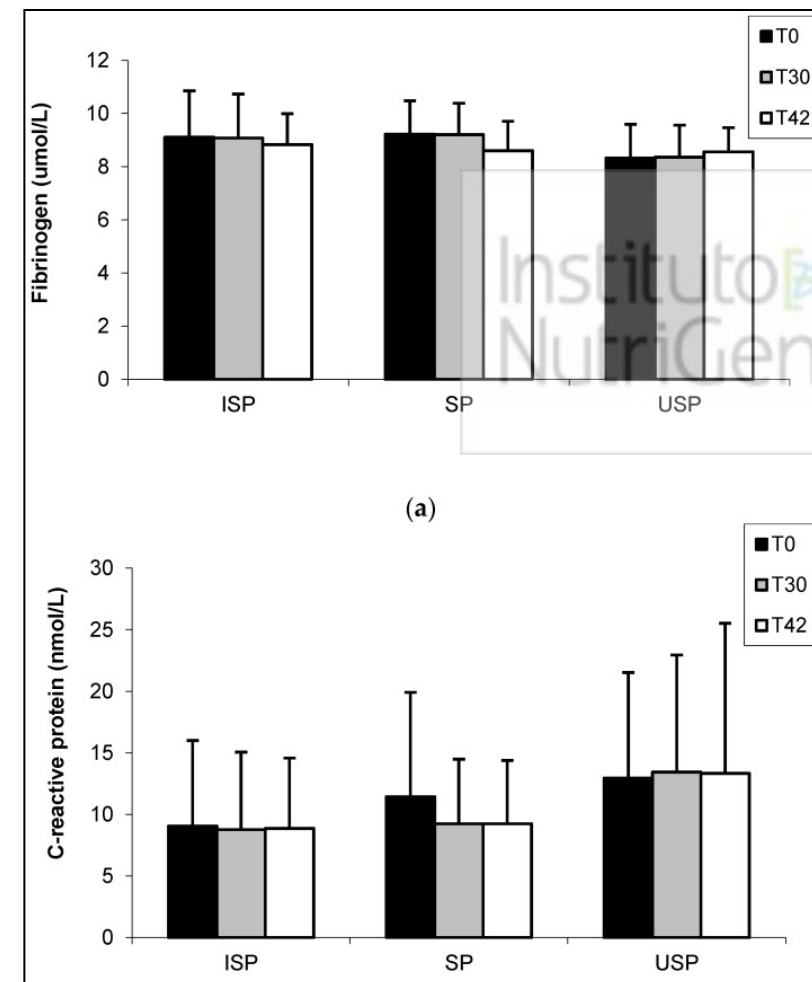
Lactobacillus helveticus 416

Serum lipids levels during the experiment.			
Time	ISP (n = 17)	SP (n = 17)	USP (n = 15)
TC (mmol/L)			
T0	5.47 ± 0.59 ^{a,A}	5.76 ± 1.02 ^{a,A}	5.60 ± 0.76 ^{a,A}
T30	4.65 ± 0.48 ^{b,B}	5.44 ± 0.93 ^{a,A}	5.52 ± 0.76 ^{a,A}
T42	4.72 ± 0.45 ^{b,B}	5.41 ± 0.86 ^{a,A}	5.50 ± 0.78 ^{a,A}
HDL-C (mmol/L)			
T0	1.36 ± 0.22 ^{a,A}	1.38 ± 0.25 ^{a,A}	1.50 ± 0.28 ^{a,A}
T30	1.18 ± 0.23 ^{a,A}	1.33 ± 0.19 ^{a,A}	1.24 ± 0.38 ^{a,A,B}
T42	1.21 ± 0.22 ^{a,A}	1.28 ± 0.18 ^{a,A}	1.13 ± 0.38 ^{a,B}
LDL-C (mmol/L)			
T0	3.23 ± 0.61 ^{a,A}	3.54 ± 0.92 ^{a,A}	3.14 ± 0.95 ^{a,A}
T30	2.75 ± 0.51 ^{a,A}	3.33 ± 0.84 ^{a,A}	3.41 ± 0.60 ^{a,A}
T42	2.79 ± 0.50 ^{b,A}	3.35 ± 0.80 ^{a,b,A}	3.51 ± 0.63 ^{a,A}
TG (mmol/L)			
T0	1.91 ± 0.98 ^{a,A}	1.88 ± 0.88 ^{a,A}	1.97 ± 1.32 ^{a,A}
T30	1.57 ± 0.74 ^{a,A}	1.83 ± 0.89 ^{a,A}	2.18 ± 1.61 ^{a,A}
T42	1.55 ± 0.70 ^{a,A}	1.86 ± 0.93 ^{a,A}	2.15 ± 1.64 ^{a,A}
nHDL-C (mmol/L)			
T0	4.11 ± 0.65 ^{a,A}	4.38 ± 1.12 ^{a,A}	4.08 ± 0.82 ^{a,A}
T30	3.47 ± 0.48 ^{a,B}	4.11 ± 0.98 ^{a,A}	4.28 ± 0.99 ^{a,A}
T42	3.50 ± 0.46 ^{b,B}	4.14 ± 0.92 ^{a,b,A}	4.37 ± 0.96 ^{a,A}
TC/HDL-C			
T0	4.11 ± 0.78 ^{a,A}	4.28 ± 0.90 ^{a,A}	3.80 ± 0.83 ^{a,A}
T30	4.07 ± 0.75 ^{a,A}	4.18 ± 0.90 ^{a,A}	4.92 ± 1.69 ^{a,A}
T42	4.00 ± 0.71 ^{b,A}	4.32 ± 0.83 ^{a,b,A}	5.47 ± 1.98 ^{a,A}

ISP prebiótico de soja suplementado con isoflavonas

SP: prebiótico de soja

USP: prebiótico de soja no fermentado



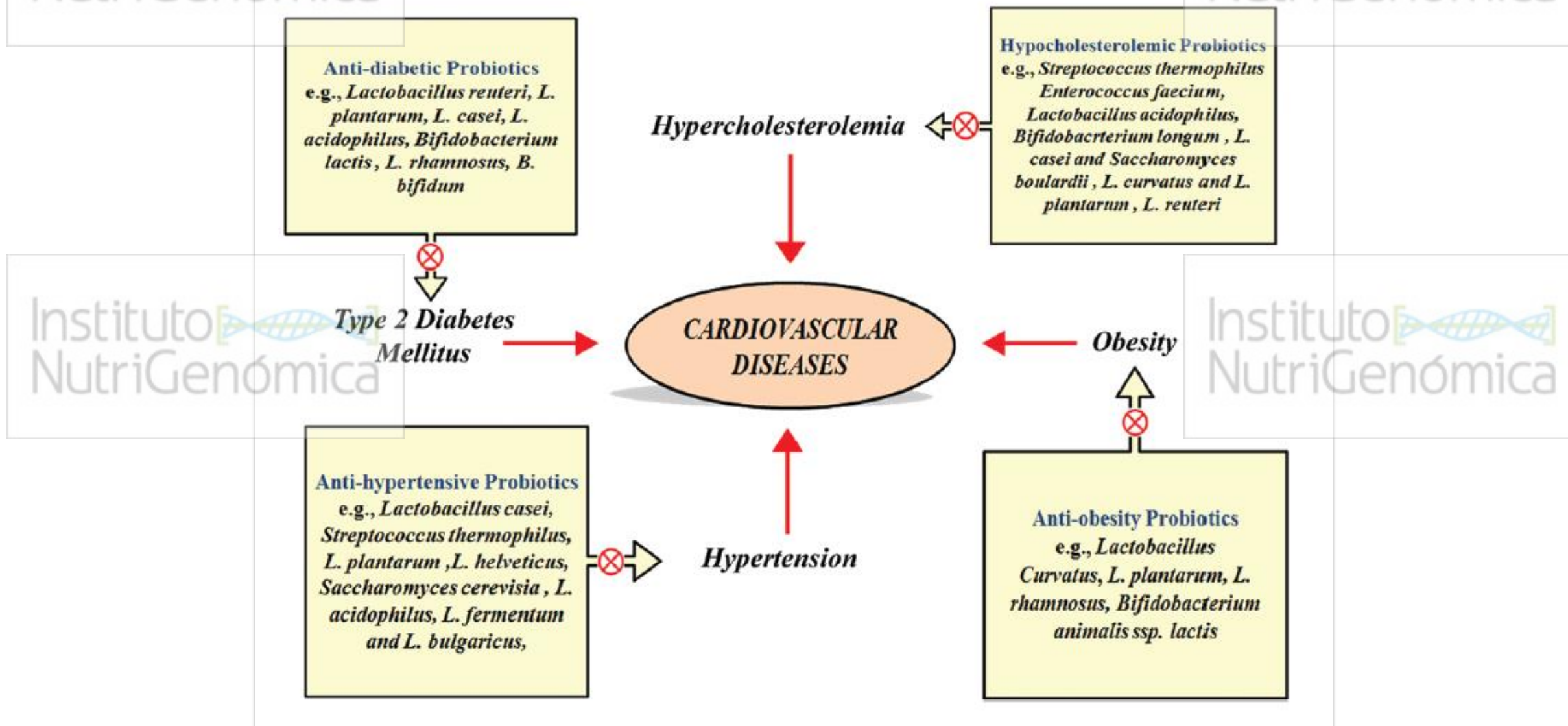
Cavallini et al. Nutrients. 2016, 8:52

Cardiovascular benefits of probiotics: a review of experimental and clinical studies

Ram Mohan Thushara, Surendiran Gangadaran, Zahra Solati and Mohammed H. Moghadasian*

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica



Tushara et al. Food and Function. 2016, 7:632

CONCLUSIONES Y OBSERVACIONES

1. La microbiota desempeña un papel importante en la susceptibilidad y desarrollo de ECV.

- Las infecciones bucales, como la periodontitis se relacionan con una mayor progresión del daño aterogénico en individuos susceptibles.
- La composición de la microbiota gastrointestinal es un factor relevante en el desarrollo de ECV inducidas por la dieta.
- Algunos estudios asociativos demuestran que la presencia de determinados microorganismos en la microbiota oral o gastrointestinal puede predecir el riesgo del desarrollo de ECV.
- Un adecuado tratamiento periodontal en individuos susceptibles, así como la modulación de la microbiota intestinal utilizando prebióticos y/o probióticos puede ser una buena estrategia para disminuir el riesgo de ECV.

2. Los estudios realizados hasta el momento son escasos, muchos de ellos en modelos animales, por lo que se necesita un mayor número de datos para llegar a generalizar estas observaciones antes de ofrecer estrategias terapéuticas basadas en la modulación de la microbiota.