

València, dilluns 2 de març 2015

## Una investigació mostra com la comunitat bacteriana intestinal alterada agreuja la salut de pacients amb VIH

Una investigació liderada per científics de la Unitat Mixta de Recerca en Genòmica i Salut de Fisabio de la Generalitat Valenciana i l'Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva de la Universitat de València mostra com el metabolisme alterat de la microbiota intestinal contribueix a agreujar la salut de pacients amb VIH. Les conclusions d'aquest treball s'han publicat recentment en *Mucosa Immunology*, del grup editorial *Nature*.

L'objectiu d'aquesta recerca era determinar la composició gènica i taxonòmica de la microbiota intestinal en pacients infectats pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) amb resposta positiva al tractament antiviral i com aquests canvis afectaven la seua salut. D'aquesta forma, els científics van detectar que no només hi ha un canvi en les espècies de les comunitats bacterianes intestinals, sinó que també es trobava alterada la seua capacitat metabòlica.

"Aquestes modificacions funcionals de la microbiota inclouen l'increment de rutes metabòliques possiblement patogèniques, de rutes de resistència a estrès oxidatiu i de l'augment de la via de producció de lipopolisacàrids, component fonamental de la membrana de bacteris gramnegatius i altament inflamatori", explica el primer autor de l'article, Jorge Francisco Vázquez Castellanos.

El treball es va dur a terme amb una cohort de pacients infectats pel VIH amb resposta positiva al tractament antiretroviral i individus control

que coincidien amb l'edat i el sexe dels infectats. D'una banda es van mesurar variables clíniques relatives al sistema immune, aterosclerosi, inflamació i risc cardiovascular i, d'una altra, es va efectuar una anàlisi metagenòmica de les comunitats bacterianes intestinals de cadascun d'ells. Finalment, es van establir correlacions entre els canvis en les comunitats bacterianes i els indicadors de salut i de l'estat del sistema immune.

Aquesta recerca sorgeix de la col·laboració interdisciplinària dels investigadors de la Unitat Mixta de Recerca en Genòmica i Salut de Fisabio i l'Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva, Amparo Latorre, María José Gosalbes, Andrés Moya i Jorge F. Vázquez Castellanos, amb el doctor Sergio Serrano-Villar del servei de malalties infeccioses de l'Hospital Universitari Ramón y Cajal.

#### INCREMENT DE L'ESPERANÇA DE VIDA

El tractament antiretroviral en pacients infectats pel VIH ha resultat molt efectiu, ja que ha aconseguit que l'esperança de vida s'incremente significativament. No obstant això, aquesta segueix sent deu anys menor a la de la població en general i es calcula que aquest virus mata al voltant d'un milió i mig de persones cada any. Entre les causes de mort més comunes en pacients infectats pel virus hi ha la de malalties cardiovasculars degudes a aterosclerosi.

“Encara que les causes d'aquesta inflamació sistèmica poden ser variades, es pensa que una de les principals podria ser la translocació de metabòlits bacterians al torrent sanguini a causa del dany que ha causat el virus en les mucoses intestinals. És per això que és important caracteritzar la microbiota en pacients infectats pel VIH i estudiar la relació d'aquests canvis amb el deteriorament de la salut de pacients infectats pel virus”, argumenta Andrés Moya, catedràtic de Genètica de la Universitat de València i investigador de la Unitat Mixta amb Fisabio.

El pas següent en aquesta investigació és realitzar anàlisis similars en diferents grups de pacients amb diverses respostes al tractament antiretroviral i entendre els canvis fonamentals que poden ocasionar aquestes comunitats bacterianes aberrants. A més, Jorge Vázquez, subratlla que l'aplicació de prebiòtics o probiòtics per a controlar aquesta comunitat bacteriana alterada “podria ser de gran ajuda per a evitar el dany crònic dels pacients sota tractament antiretroviral i, sens dubte, un camp d'estudi molt prometedor”.



En la fotografia:

Jorge, Amparo Latorre, María José Gosalbes i Andrés Moya.

Altered metabolism of gut microbiota contributes to chronic immune activation in HIV-infected individuals. Vázquez-Castellanos J.F., Serrano-Villar S., Latorre A., Artacho A., Ferrús ML., Madrid N., Vallejo A., Sainz T., Martínez-Botas J., Ferrando-Martínez S., Vera M., Dronda F., Leal M., Del Romero J., Moreno S., Estrada V., Gosalbes MJ., Moya A. *Mucosal Immunology*. 2014 Nov 19. doi: 10.1038/mi.2014.107.

## Una investigación muestra cómo la comunidad bacteriana intestinal alterada agrava la salud de pacientes con VIH

Una investigación liderada por científicos de la Unidad Mixta de Investigación en Genómica y Salud de Fisabio de la Generalitat Valenciana y el Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva de la Universitat de València muestra cómo el metabolismo alterado de la microbiota intestinal contribuye a agravar la salud de pacientes con VIH. Las conclusiones de este trabajo se han publicado recientemente en *Mucosal Immunology*, del grupo editorial *Nature*.

El objetivo de esta investigación era determinar la composición génica y taxonómica de la microbiota intestinal en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con respuesta positiva al tratamiento antiviral y cómo estos cambios afectaban su salud. De esta forma, los científicos detectaron que no sólo existe un cambio en las especies de las comunidades bacterianas intestinales, sino que su capacidad metabólica también se encontraba alterada.

“Estas modificaciones funcionales de la microbiota incluyen el incremento de rutas metabólicas posiblemente patogénicas, de rutas de resistencia a estrés oxidativo y del aumento de la vía de producción de lipopolisacáridos, componente fundamental de la membrana de bacterias gram-negativas y altamente inflamatorio”, explica el primer autor del artículo, Jorge Francisco Vázquez Castellanos.

El trabajo se llevó a cabo con una cohorte de pacientes infectados por el VIH con respuesta positiva al tratamiento antirretroviral e individuos control que coincidían con la edad y el sexo de los infectados. Por un lado se midieron variables clínicas relativas al sistema inmune, aterosclerosis, inflamación y riesgo cardiovascular y, por otro, se efectuó un análisis

metagenómico de las comunidades bacterianas intestinales de cada uno de ellos. Finalmente, se establecieron correlaciones entre los cambios en las comunidades bacterianas y los indicadores de salud y del estado del sistema inmune.

Esta investigación surge de la colaboración interdisciplinaria de los investigadores de la Unidad Mixta de Investigación en Genómica y Salud del Fisabio y el Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva, Amparo Latorre, María José Gosalbes, Andrés Moya y Jorge F. Vázquez Castellanos, con el doctor Sergio Serrano-Villar del servicio de enfermedades infecciosas del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

#### INCREMENTO DE LA ESPERANZA DE VIDA

El tratamiento antirretroviral en pacientes infectados por el VIH ha resultado muy efectivo, ya que ha logrado que la esperanza de vida se incremente significativamente. Sin embargo, ésta sigue siendo diez años menor a la de la población en general y se calcula que este virus mata a alrededor de un millón y medio de personas cada año. Dentro de las causas de muerte más comunes en pacientes infectados por el virus está la de enfermedades cardiovasculares debidas a aterosclerosis.

“Aunque las causas de esta inflamación sistémica pueden ser variadas, se piensa que una de las principales podría ser la translocación de metabolitos bacterianos al torrente sanguíneo debido al daño que ha provocado el virus en las mucosas intestinales. Es por esto que es importante caracterizar la microbiota en pacientes infectados por el VIH y estudiar la relación de estos cambios con el deterioro de la salud de pacientes infectados por el virus”, argumenta Andrés Moya, catedrático de Genética de la Universitat de València e investigador de la Unidad Mixta con Fisabio.

El siguiente paso en esta investigación es realizar análisis similares en distintos grupos de pacientes con diversas respuestas al tratamiento antirretroviral y entender los cambios fundamentales que pueden ocasionar estas comunidades bacterianas aberrantes. Además, Jorge Vázquez, subraya que, la aplicación de prebióticos o probióticos para controlar esta comunidad bacteriana alterada “podría ser de gran ayuda para evitar el daño crónico de los pacientes bajo tratamiento antirretroviral y, sin duda, un campo de estudio muy prometedor”.

## **A study shows how the altered intestinal bacterial community worsens health in HIV-infected patients**

An investigation led by scientists at the Joint Research Unit on Genomics and Health of FISABIO, a biomedical research foundation of the Valencian government, and the Cavanilles Institute of Biodiversity and Evolutionary Biology of the University of Valencia shows how the altered metabolism of gut microbiota contributes to worsen health in HIV-infected patients. The findings of this study have been recently published in *Mucosal Immunology*, of Nature Publishing Group.

The objective of research was to determine the gene and taxonomic composition of intestinal microbiota in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV) with a positive response to antiviral therapy and how changes affected their health. This way, scientists found out that there was not only a change in the species of intestinal bacterial communities, but also their metabolic capacity was altered.



"These functional changes in the microbiota include increased potentially pathogenic metabolic pathways, pathways of resistance to oxidative stress and an increased production pathway of lipopolysaccharides, a key component of the membrane of gram-negative bacteria which is highly inflammatory", explains the first author, Jorge Francisco Vázquez Castellanos.

The study was conducted with a cohort of HIV-infected patients with a positive response to antiretroviral therapy and with control individuals of the same age and gender as those infected. First, researchers measured their clinical variables relating to immune system, atherosclerosis, inflammation and cardiovascular risk, and then they performed a metagenomic analysis of their intestinal bacterial communities. Finally, they established correlations between the changes in bacterial communities and the health and immune system indicators.

This study is the result of interdisciplinary collaboration between researchers from the Joint Research Unit on Genomics and Health of FISABIO and the Cavanilles Institute of Biodiversity and Evolutionary Biology —Amparo Latorre, José María Gosalbes, Andrés Moya and Jorge F. Vázquez Castellanos— and Dr Sergio Serrano-Villar, from the Service of Infectious Diseases of the Ramón y Cajal University Hospital.

## INCREASED LIFE EXPECTANCY

Antiretroviral therapy in HIV-infected patients has proven very effective, as life expectancy has increased significantly. However, it continues to be ten years shorter than that of the general population and it is estimated that this virus kills about 1.5 million people each year. The most common causes of death in infected patients include cardiovascular diseases related to atherosclerosis.

"Although the causes of this systemic inflammation may be varied, it is thought that one of the main could be the translocation of bacterial metabolites into the bloodstream due to damage caused by the virus to the intestinal mucosa. That is why it is important to characterise the microbiota in HIV-infected patients and to study the relationship between these changes and the deterioration of their health", argues Andrés Moya, Professor of Genetics at the University of Valencia and researcher of the Joint Unit with FISABIO.

The next step in research is to conduct similar analyses on different groups of patients with different responses to antiretroviral treatment and understand the fundamental changes that can cause these aberrant bacterial communities. In addition, Jorge Vázquez has emphasised that the application of prebiotics or probiotics to control this altered bacterial community "could be of great help to prevent chronic damage of patients on antiretroviral therapy and, certainly, a very promising field of study".