



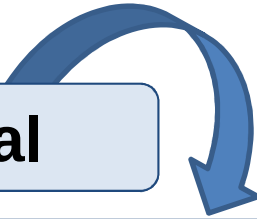
Paper immunomodulador dels probiòtics en les primeres etapes de vida

Francisco J. Pérez-Cano, Margarida Castell, Àngels Franch,
Maria J. Rodríguez-Lagunas, Sandra Saldaña-Ruiz, Malen Massot-Cladera,
Mar Rigo-Adrover, Ignasi Azagra-Boronat

Departament de Bioquímica i Fisiologia
Universitat de Barcelona
(franciscoperez@ub.edu)

Seminari de Recerca de la Facultat de Farmàcia Ciències de la Nutrició
Barcelona, 29 de març de 2016

1. Microbiota intestinal



2. Paper de les bactèries de llet materna

Objectiu: Estudis “in vitro”

3. Probiòtics i desenvolupament del lactant

Objectiu: Estudis “in vivo” en model de salut

4. Probiòtics en les infeccions del lactant

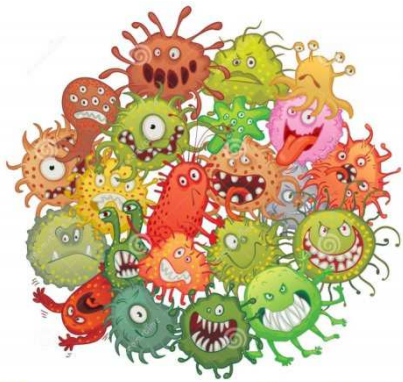
Objectiu: Estudis “in vivo” en model d'infecció vírica

5. On es poden trobar?

Objectiu: Estudi de camp (TFG)



1. Microbiota intestinal



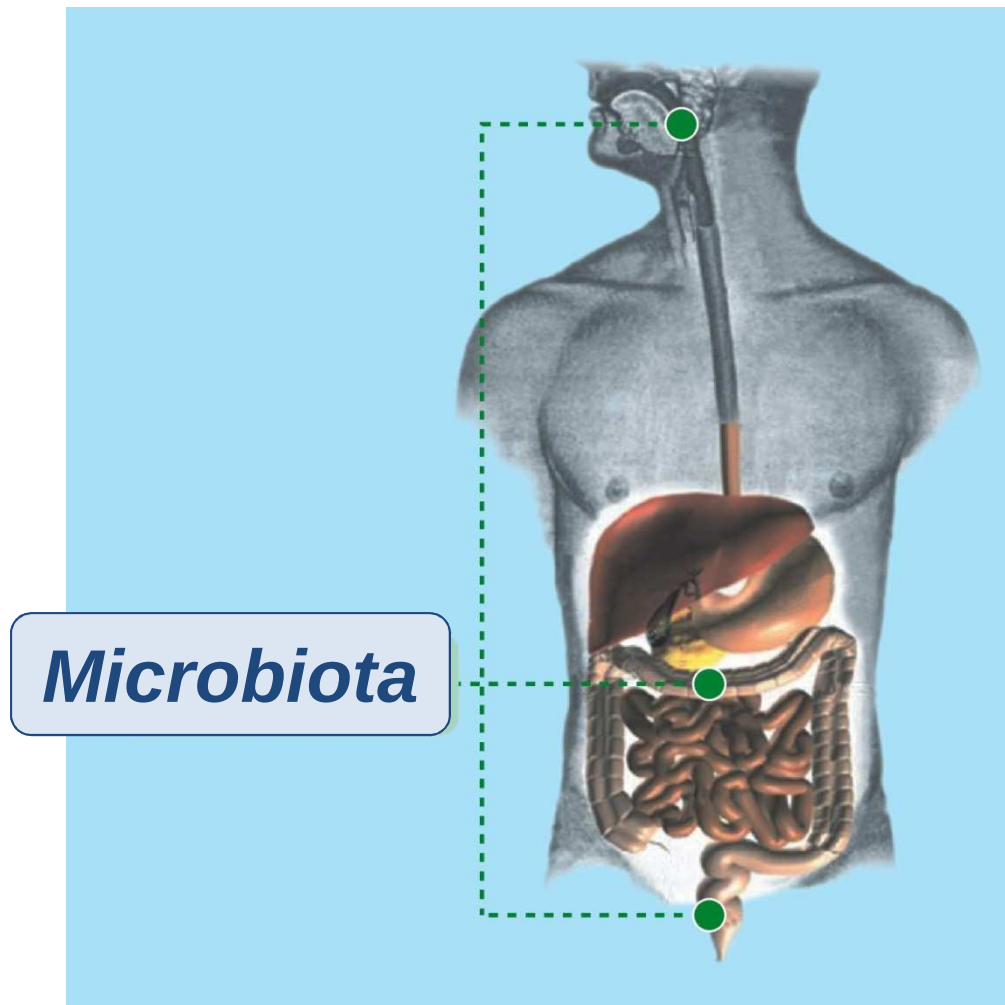
Microbiota



Simbiosi



1. Microbiota intestinal



Superfícies mucoses
(400 m²)



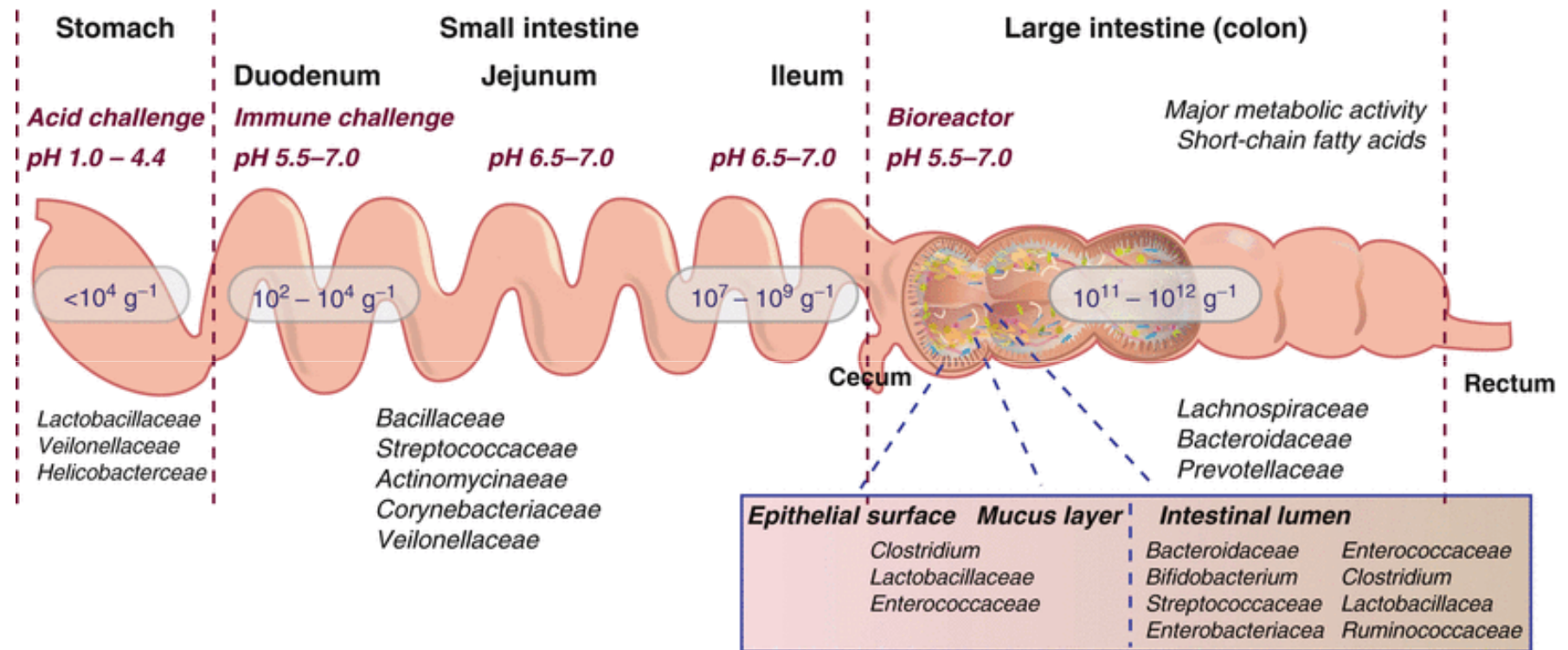
90 bil·lions de microorganismes

500-1000 espècies

Pérez-Cano et al., 2007 (Material formatiu-Danone)



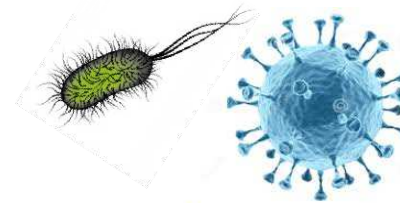
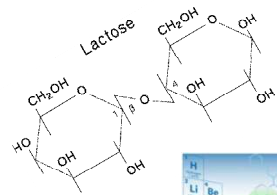
1. Microbiota intestinal



Kovatcheva-Datchari et al., The Prokariotes 2013



1. Microbiota intestinal



Funció protectora

Microbiota

**Funció
metabòlica**

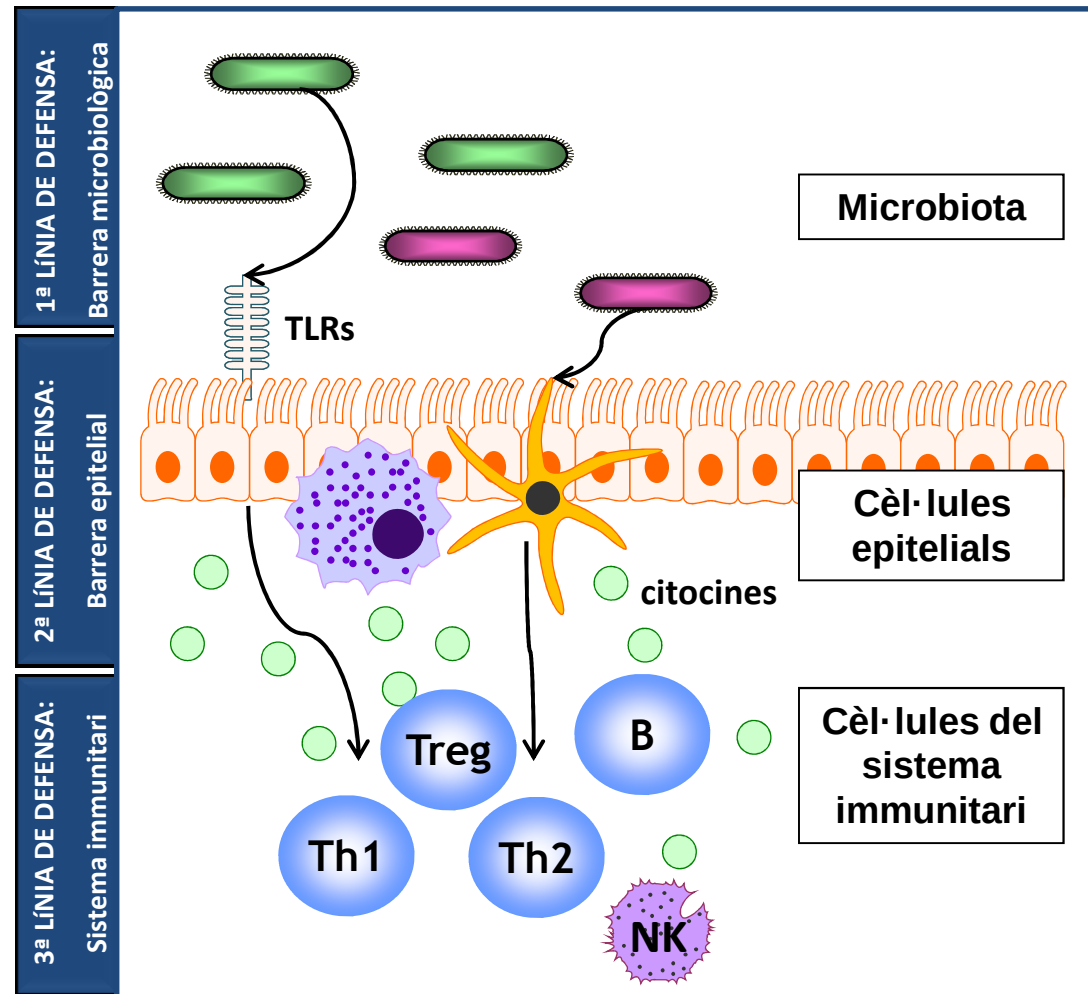
**Barrera epitelial
i immunitària**

Funció immunomoduladora



1. Microbiota intestinal

Funció
immunomoduladora

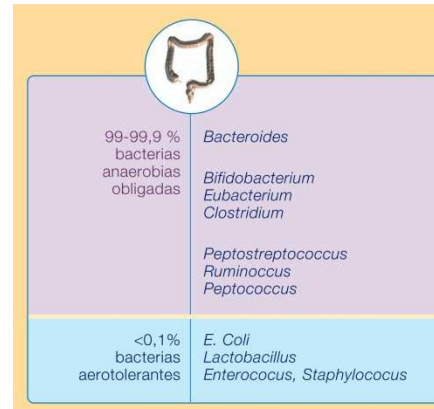


Suárez y Pérez-Cano, 2016 (Curs online SEFAC)

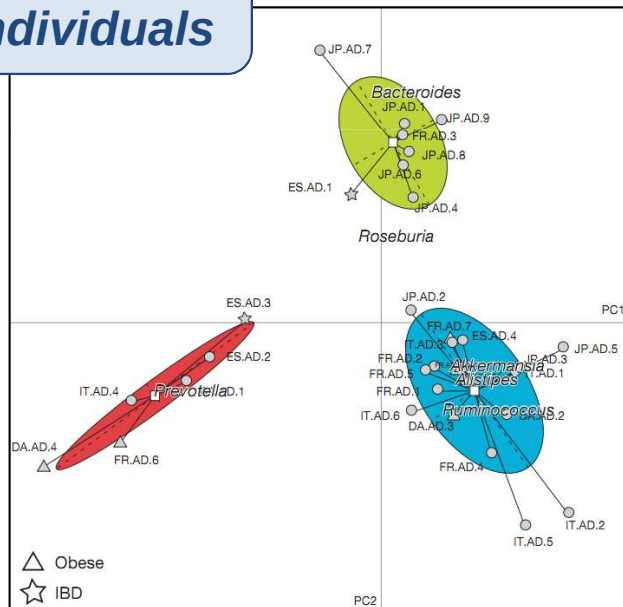


1. Microbiota intestinal

Diversitat microbiana

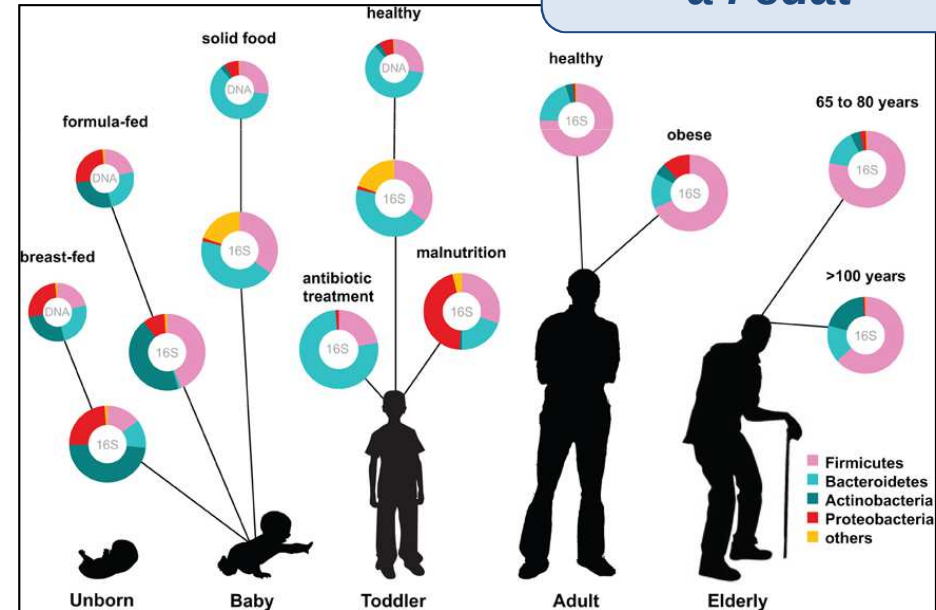


Diferències interindividuals



Arumugam et al., Nature. 2011

Canvis associats a l'edat



Ottman et al., Front. Cell. 2012.



1. Microbiota intestinal

Composició de la microbiota intestinal

Adult

Nounat



99-99,9 %
bacterias
anaerobias
obligadas

Bacteroides

Bifidobacterium
Eubacterium
Clostridium

Peptostreptococcus
Ruminococcus
Peptococcus

<0,1%
bacterias
aerotolerantes

E. Coli
Lactobacillus
Enterococcus, *Staphylococcus*

Microorganismos aerobios

2 días
de vida

E. coli y otros *Enterococcus* +++
Staphylococcus ++
Lactobacillus +
Streptococcus +

3 días
de vida

Enterococcus +++
Bifidobacterium (anaerobios) +++
Bacteroides (anaerobios) (50% de niños) +++
Staphylococcus ++
Lactobacillus, *Clostridium* +/-

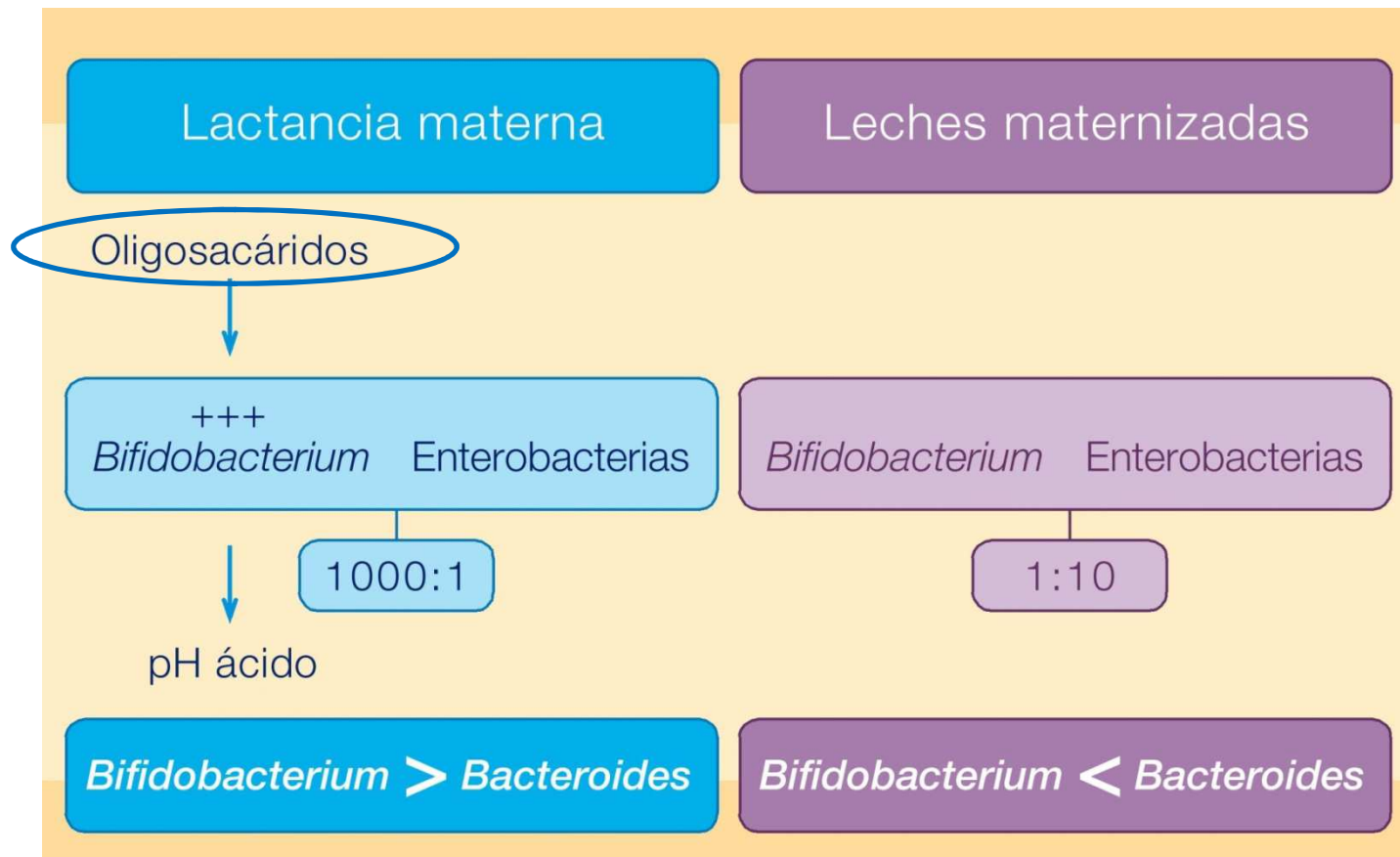
5 días -
3 meses

Bifidobacterium +++

Pérez-Cano et al., 2007 (Material formatiu-Danone

1. Microbiota intestinal

Influència de la lactància en la microbiota intestinal



Pérez-Cano et al., 2007 (Material formatiu-Danone)



- La **microbiota** realitza funcions importants (immunomoduladora) per a la salut de l'hoste.
- Principalment es troba a nivell **intestinal** i varia amb l'edat i condicions fisiopatològiques.

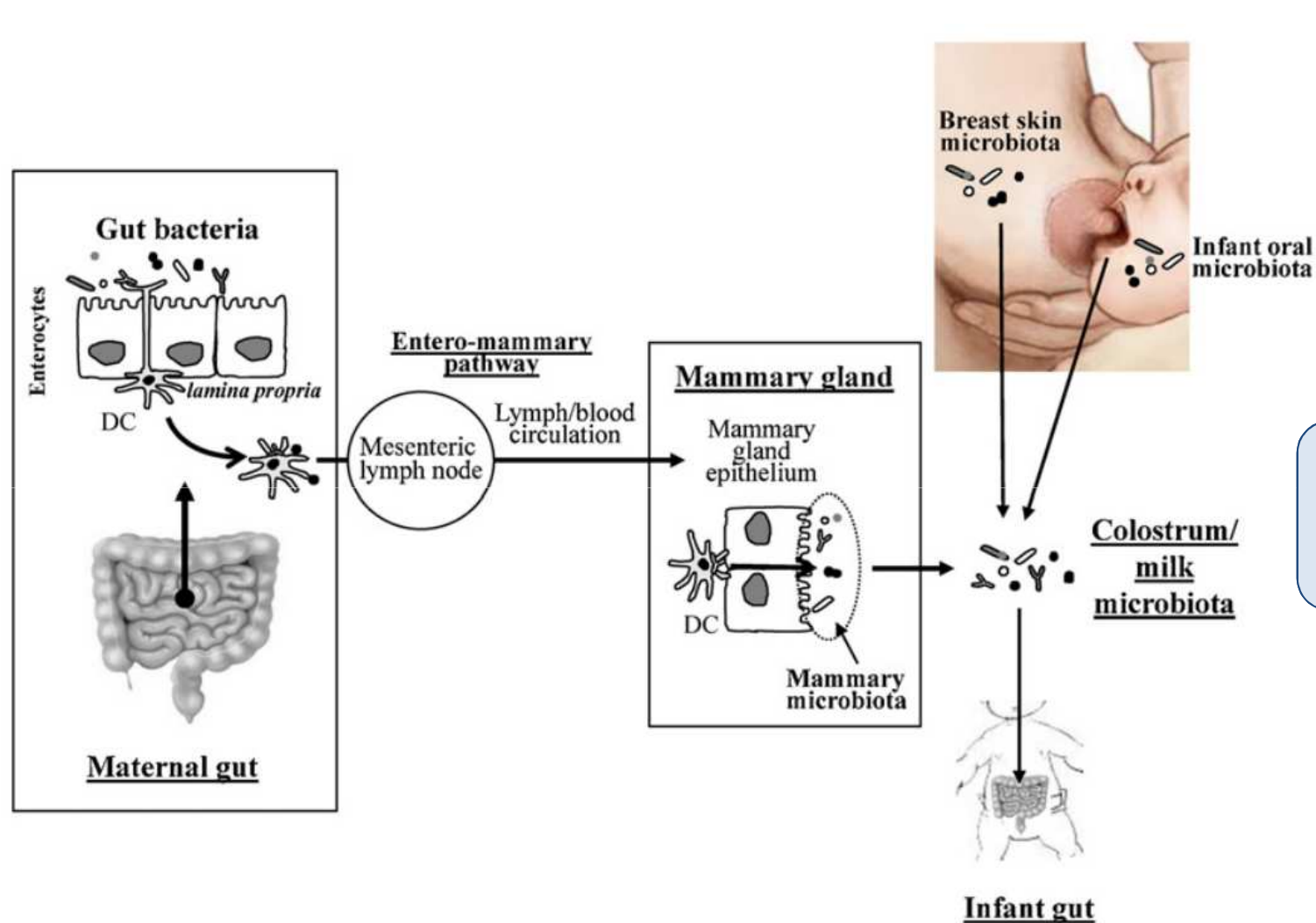
I a la llet materna?

2. Paper de les bactèries de llet materna

Objectiu: Estudis "in vitro"



2. Paper de les bactéries de llet materna?



2. Paper de les bactèries de llet materna?

Especies bacterianas aisladas de leche materna

de mujeres sanas (modificada de Martin et al., 2003, 2005)

Staphylococcus spp.

S. epidermis
S. hominis
S. capitis
S. aureus

Lactobacillus spp.

L. gasseri
L. rhamnosus
L. acidophilus
L. plantarum
L. fermentum
L. salivarius
L. reuteri

Streptococcus spp.

S. salivarius
S. mitis
S. parasanguis
S. peores

Enterococcus spp.

E. faecium
E. faecalis

Bifidobacterium

B. breve
B. bifidum
B. longum
B. adolescentis
B. pseudocatenulatum

Altres gèneres i espècies

$10^3 - 10^4$ UFC/mL

Paper immunomodulador?

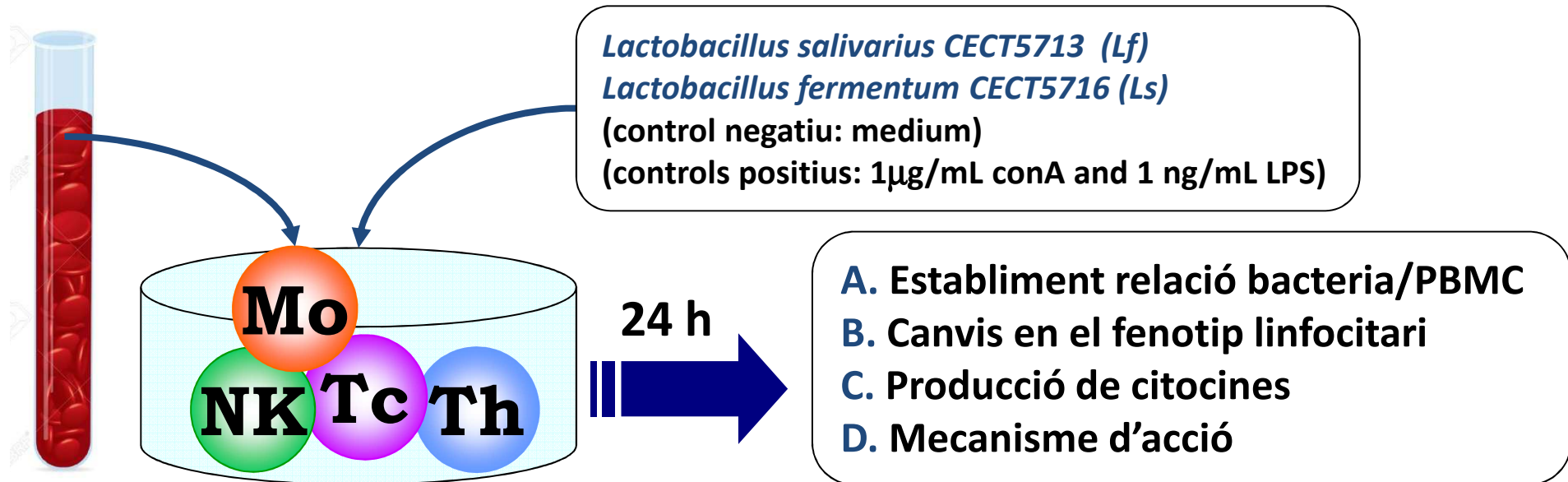


2. Paper de les bactèries de llet materna?

2. Efecte de les soques probiòtiques de llet materna *Objectiu: Estudis “in vitro”*



University of
Reading

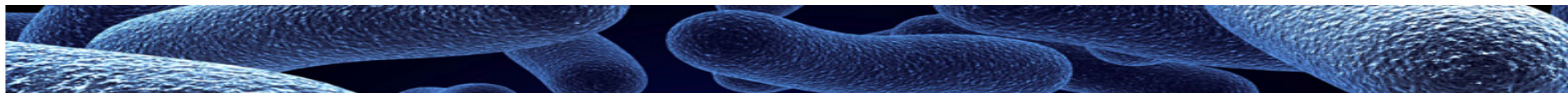
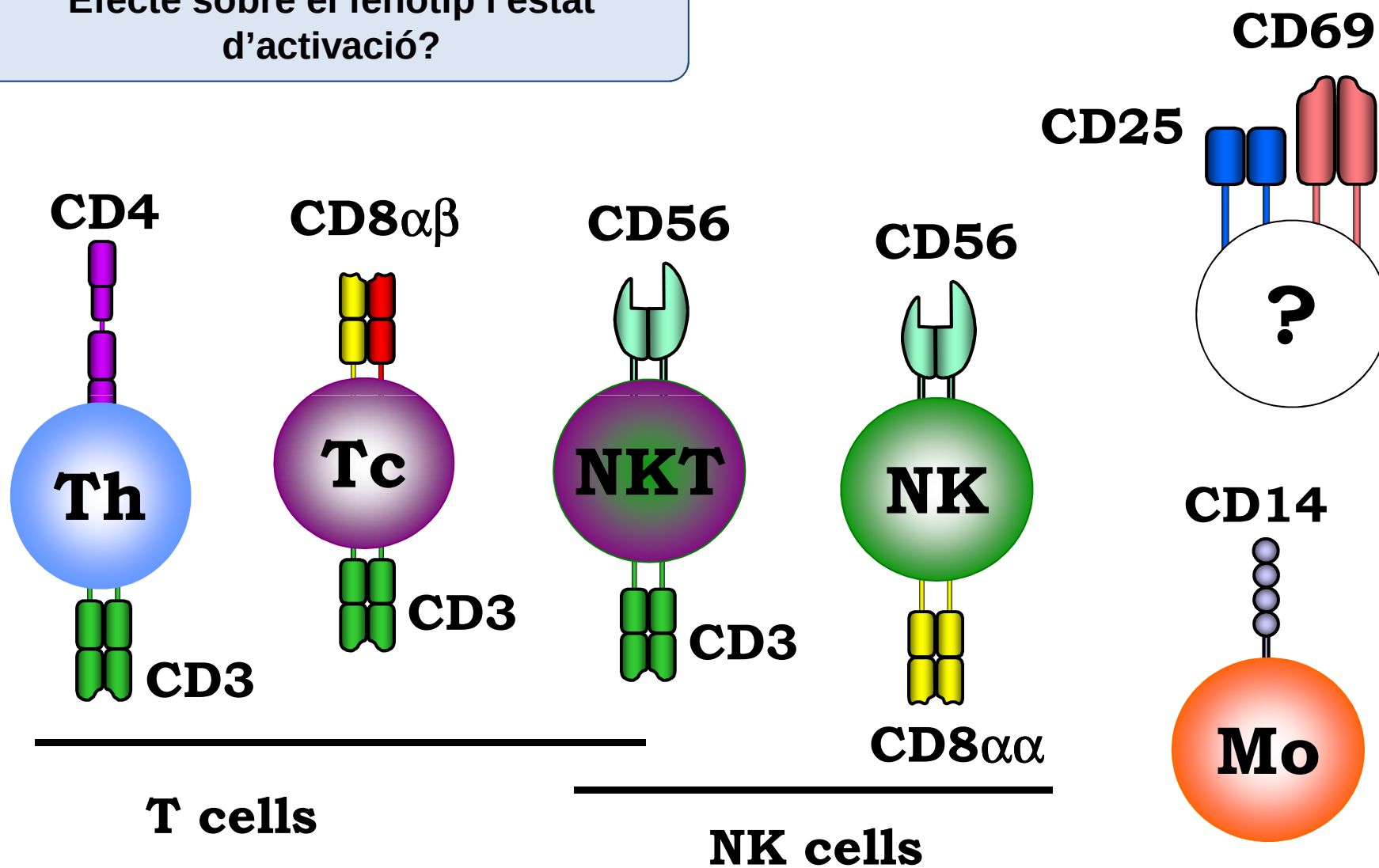


Pérez-Cano et al., Immunobiol, 2011



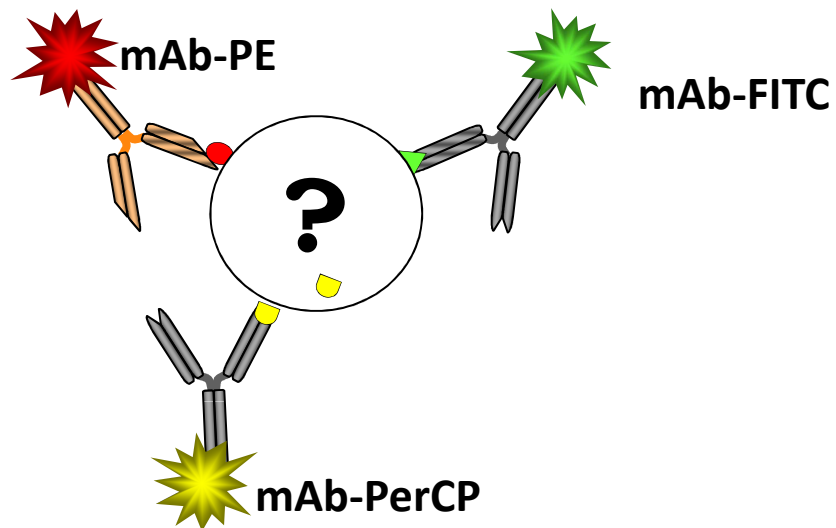
2. Paper de les bactèries de llet materna?

Efecte sobre el fenotip i estat d'activació?

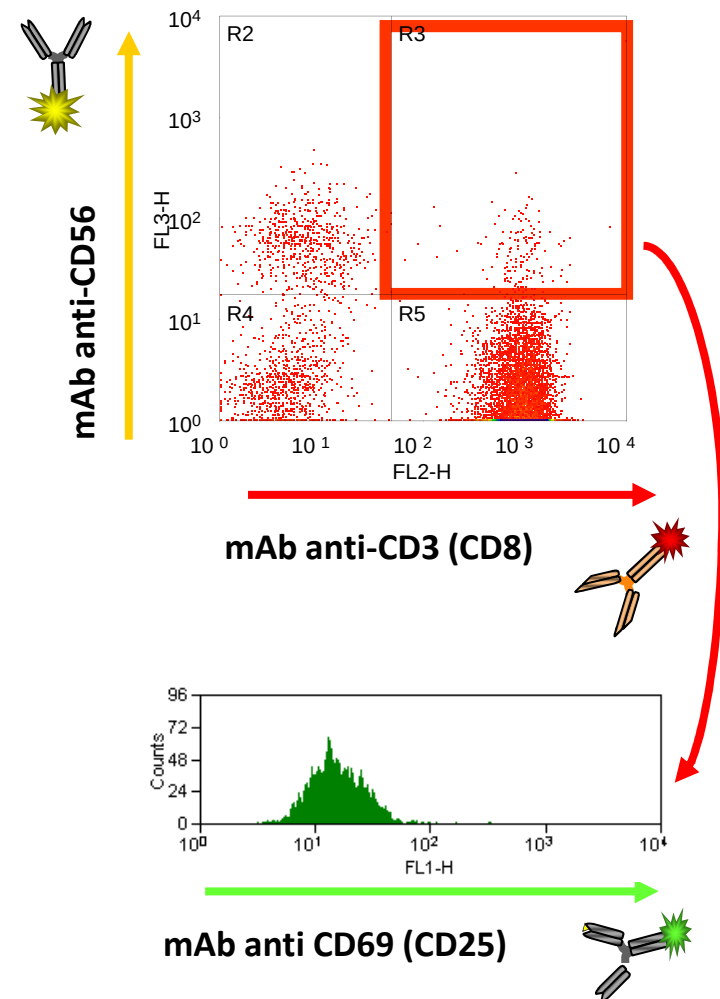


2. Paper de les bactèries de llet materna?

Immunofenotipat (3 colors)

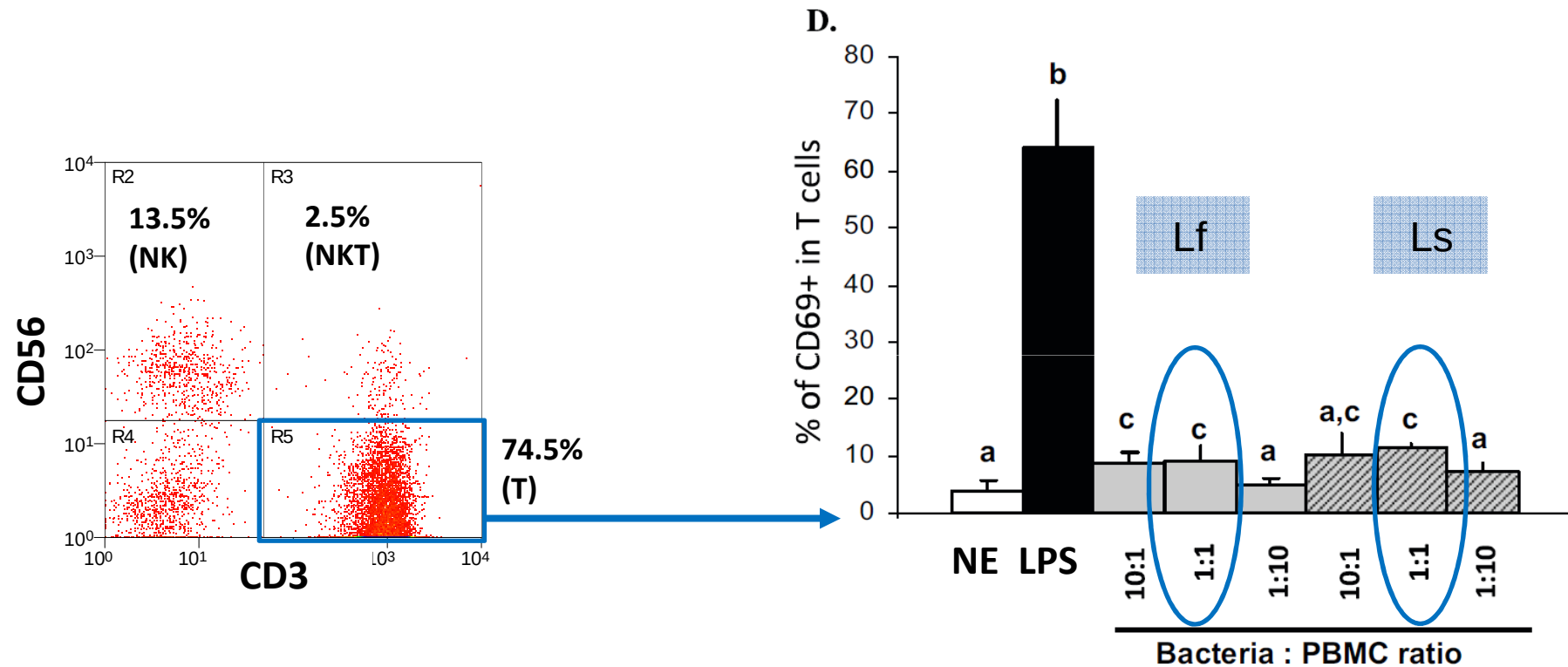


mAb-PE	mAb-PerCP	mAb-FITC
CD3/CD8	CD56	CD69/CD25
CD4	Foxp3	CD25



2. Paper de les bactèries de llet materna?

A. Establiment relació bacteria/PBMC



Pérez-Cano et al., Immunobiol, 2011



2. Paper de les bactèries de llet materna?

B. Canvis en el fenotip linfocitari

Cell subset	Control	Con A	<i>L. fermentum</i> CECT5716	<i>L. salivarius</i> CECT5713
NK cells	12.85 ± 1.41 ^a	15.66 ± 2.88 ^a	11.12 ± 1.97 ^a	13.77 ± 3.09 ^a
% CD69 ⁺	19.83 ± 6.92 ^a	56.03 ± 12.67 ^b	81.17 ± 7.42 ^c	82.31 ± 5.46 ^c
NKT cells	2.43 ± 0.45 ^a	2.23 ± 0.76 ^a	2.58 ± 0.43 ^a	2.89 ± 0.48 ^a
% CD69 ⁺	47.48 ± 8.22 ^a	88.49 ± 6.28 ^b	56.24 ± 7.48 ^a	55.17 ± 8.55 ^a
T CD3 ⁺ cells	70.81 ± 3.8 ^a	75.94 ± 4.92 ^a	75.54 ± 2.82 ^a	75.06 ± 3.38 ^a
% CD69 ⁺	1.97 ± 0.76 ^a	50.77 ± 3.06 ^b	7.19 ± 1.25 ^c	8.24 ± 0.90 ^c
% CD25 ⁺	5.10 ± 0.56 ^a	45.88 ± 5.38 ^b	8.52 ± 1.00 ^c	9.10 ± 1.28 ^c
T CD8 ⁺ cells	23.95 ± 3.6 ^a	28.96 ± 3.55 ^a	26.10 ± 3.51 ^a	26.45 ± 3.77 ^a
% CD69 ⁺	3.43 ± 1.18 ^a	38.62 ± 3.32 ^b	9.05 ± 1.16 ^c	8.56 ± 0.49 ^c
% CD25 ⁺	2.88 ± 0.03 ^a	22.57 ± 4.15 ^b	2.34 ± 0.21 ^a	3.81 ± 2.69 ^a
T CD4 ⁺ cells	43.71 ± 8.01 ^a	43.01 ± 8.46 ^a	47.09 ± 8.35 ^a	46.13 ± 8.06 ^a
% CD69 ⁺	2.87 ± 0.45 ^a	56.43 ± 8.24 ^b	5.84 ± 1.35 ^c	6.40 ± 1.11 ^c
% CD25 ⁺	9.68 ± 1.40 ^a	48.69 ± 8.23 ^b	11.09 ± 1.14 ^a	12.07 ± 1.21 ^c

Pérez-Cano et al., Immunobiol, 2011



2. Paper de les bactèries de llet materna?

B. Canvis en el fenotip linfocitari

Cell subset	Control	Con A	<i>L. fermentum</i> NCIMB701751	<i>L. salivarius</i> NCIMB11795
NK cells	12.85 ± 1.41 ^a	15.66 ± 2.88 ^a	11.48 ± 0.89 ^a	14.98 ± 2.43 ^a
% CD69 ⁺	19.83 ± 6.92 ^a	56.03 ± 12.67 ^b	66.39 ± 7.53 ^{b,c}	70.29 ± 6.92 ^{b,c}
NKT cells	2.43 ± 0.45 ^a	2.23 ± 0.76 ^a	2.65 ± 0.98 ^a	2.34 ± 0.76 ^a
% CD69 ⁺	47.48 ± 8.22 ^a	88.49 ± 6.28 ^b	50.32 ± 6.89 ^a	53.67 ± 9.46 ^a
T CD3 ⁺ cells	70.81 ± 3.8 ^a	75.94 ± 4.92 ^a	72.68 ± 2.99 ^a	71.15 ± 1.89 ^a
% CD69 ⁺	1.97 ± 0.76 ^a	50.77 ± 3.06 ^b	11.10 ± 2.46 ^c	16.49 ± 1.24 ^d
% CD25 ⁺	5.10 ± 0.56 ^a	45.88 ± 5.38 ^b	7.41 ± 0.17 ^c	6.37 ± 2.37 ^{a,c}
T CD8 ⁺ cells	23.95 ± 3.6 ^a	28.96 ± 3.55 ^a	27.14 ± 4.02 ^a	30.14 ± 4.23 ^a
% CD69 ⁺	3.43 ± 1.18 ^a	38.62 ± 3.32 ^b	8.65 ± 1.31 ^c	16.34 ± 3.92 ^d
% CD25 ⁺	2.88 ± 0.03 ^a	22.57 ± 4.15 ^b	2.96 ± 0.68 ^a	3.06 ± 1.07 ^a
T CD4 ⁺ cells	43.71 ± 8.01 ^a	43.01 ± 8.46 ^a	43.78 ± 0.52 ^a	45.23 ± 7.19 ^a
% CD69 ⁺	2.87 ± 0.45 ^a	56.43 ± 8.24 ^b	5.34 ± 1.34 ^c	7.72 ± 0.56 ^c
% CD25 ⁺	9.68 ± 1.40 ^a	48.69 ± 8.23 ^b	10.77 ± 0.93 ^a	9.36 ± 3.12 ^a

Pérez-Cano et al., Immunobiol, 2011

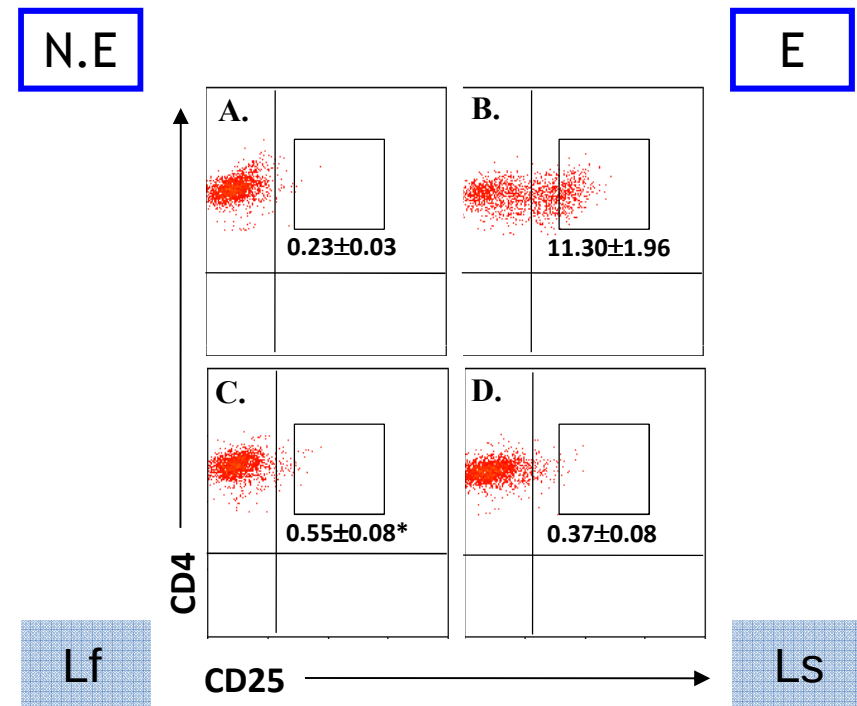


2. Paper de les bactèries de llet materna?

B. Canvis en el fenotip linfocitari



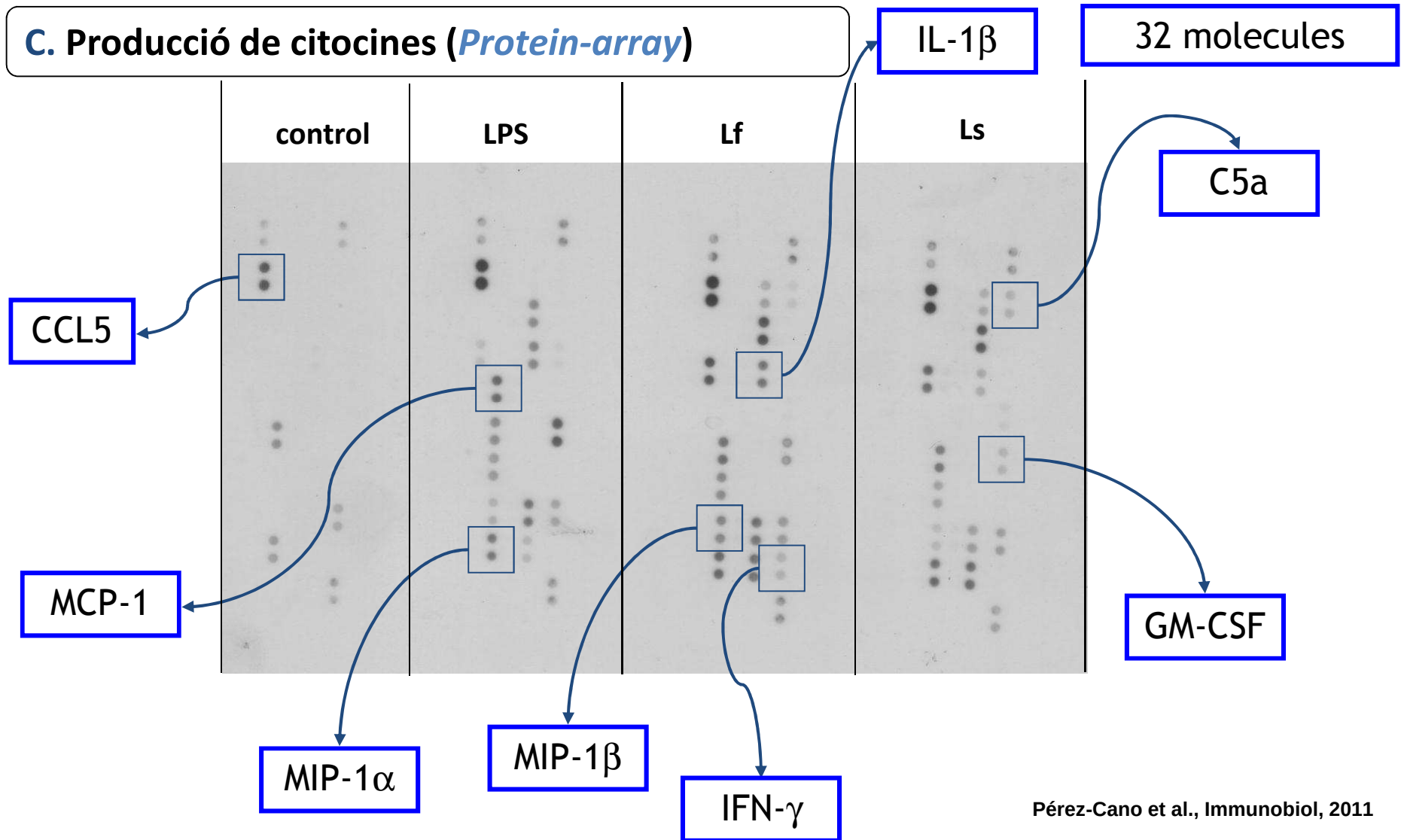
mAb- PE	mAb- PerCP	mAb- FITC
CD4	Foxp3	CD25



Pérez-Cano et al., Immunobiol, 2011



2. Paper de les bactèries de llet materna?

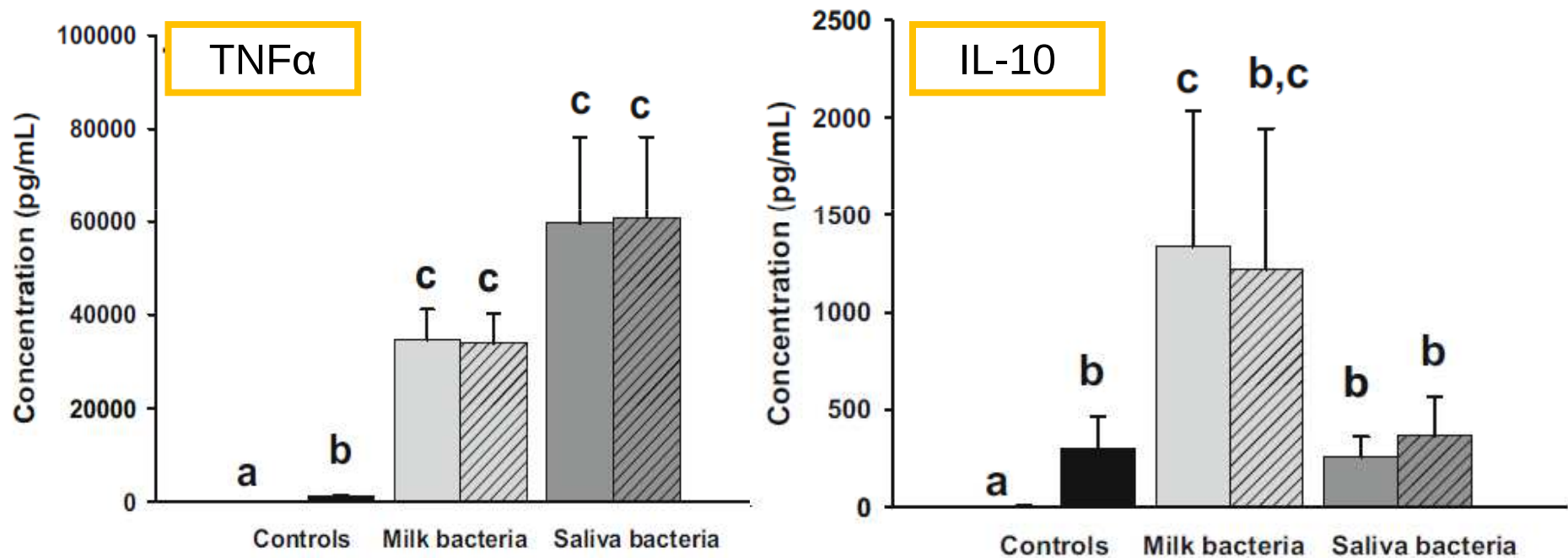
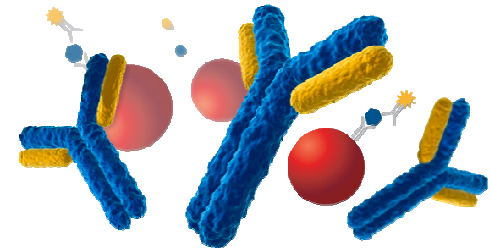


Pérez-Cano et al., Immunobiol, 2011



2. Paper de les bactèries de llet materna?

C. Producció de citocines (*Bead-immunoassay*)

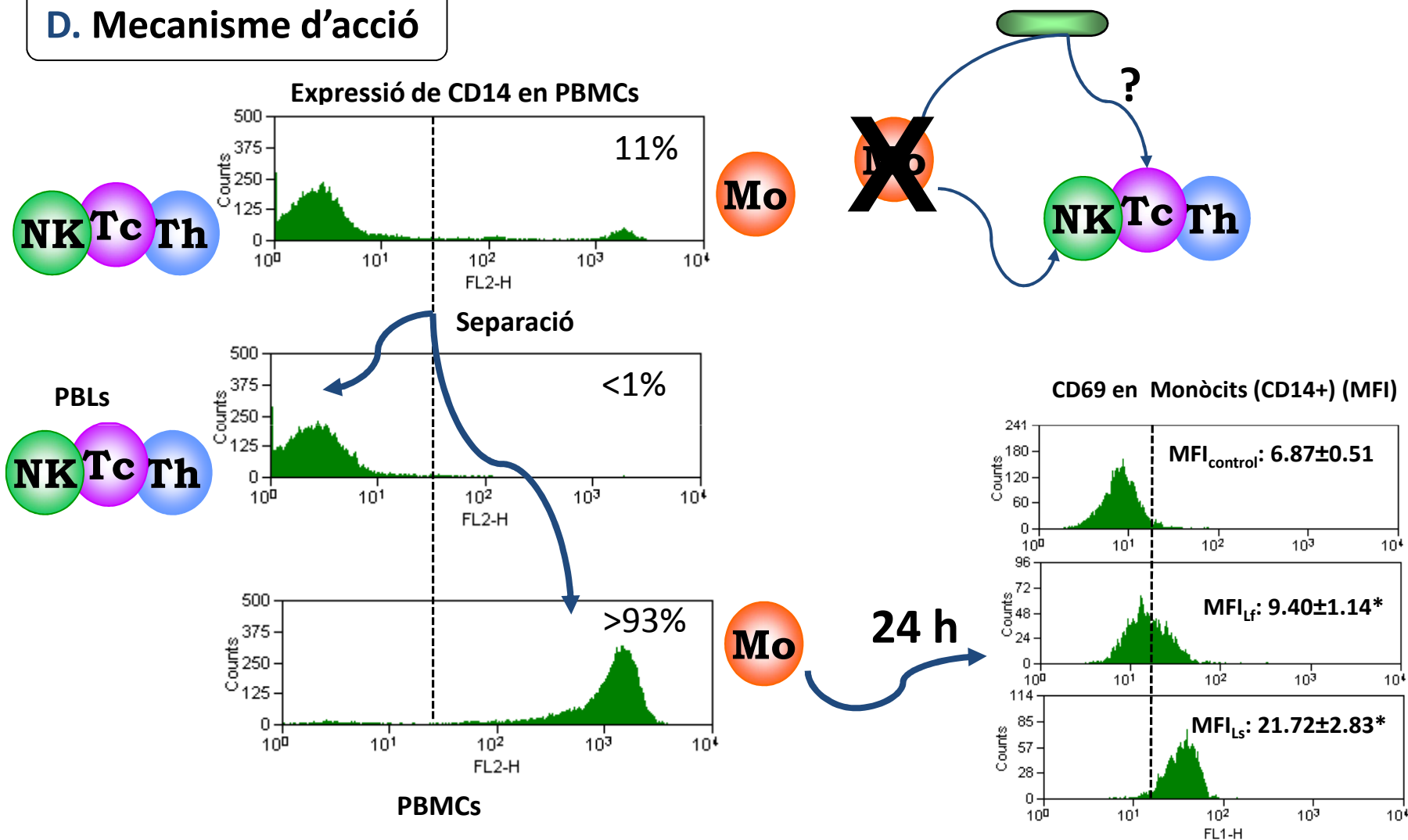


Pérez-Cano et al., Immunobiol, 2011



2. Paper de les bactèries de llet materna?

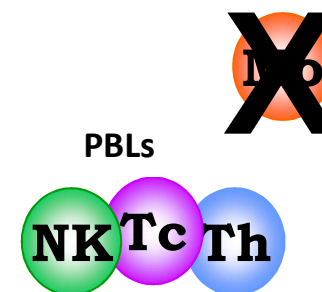
D. Mecanisme d'acció



2. Paper de les bactèries de llet materna?

D. Mecanisme d'acció

Cell subset	Control	conA	<i>L. fermentum</i> CECT5716	<i>L. salivarius</i> CECT5716
NK cells	11.08±1.61	13.80±2.47	10.48±1.50	10.76±2.12
% CD69+	41.82±6.52	60.49±10.21*	68.43±11.98*	81.81±8.66** ^{φφ}
CD8- NK cells	5.74±0.62	6.72±0.58	4.47±0.46 ^φ	3.77±0.51** ^{φφ}
% CD69+	31.15±8.12	51.54±11.71*	54.90±8.60*	59.36±7.08*
% CD25+	6.65±0.92	6.94±1.46	13.37±1.46*	13.37±1.46*
CD8+ NK cells	10.85±2.25	13.31±3.35	12.06±1.50	12.06±1.50
% CD69+	47.26±6.28	80.30±4.92*	78.60±4.92*	78.60±4.92*
% CD25+	34.85±1.29	39.5±0.40	38.46±1.29	38.46±1.29
NKT cells	3.14±1.03	3.34±1.60	3.04±1.03	3.04±1.03
% CD69+	40.40±6.31	83.35±6.50*	54.27±6.31	54.27±6.31

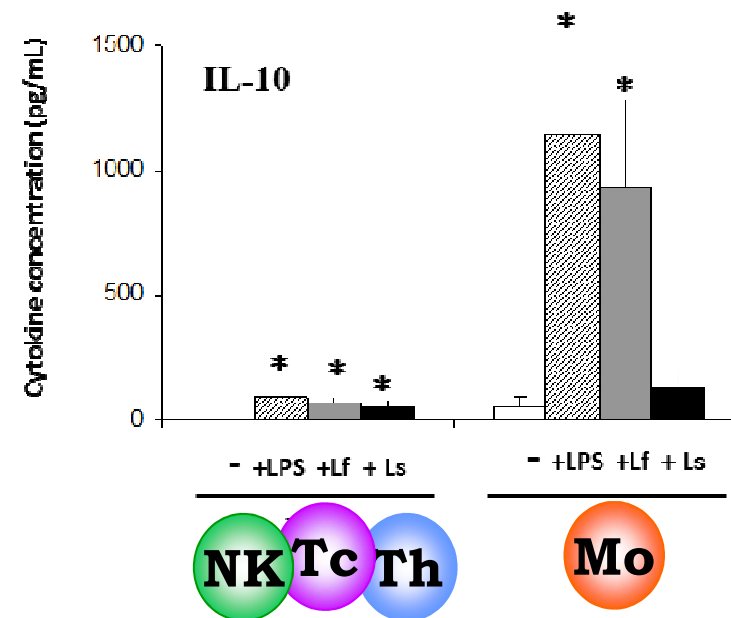
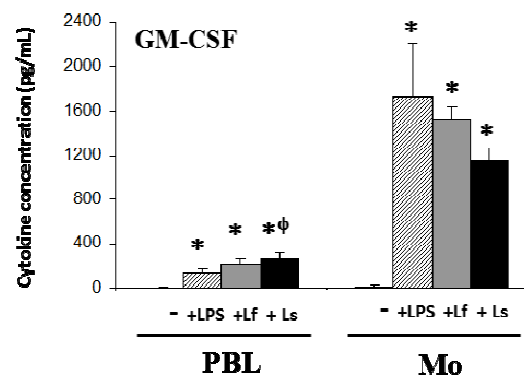
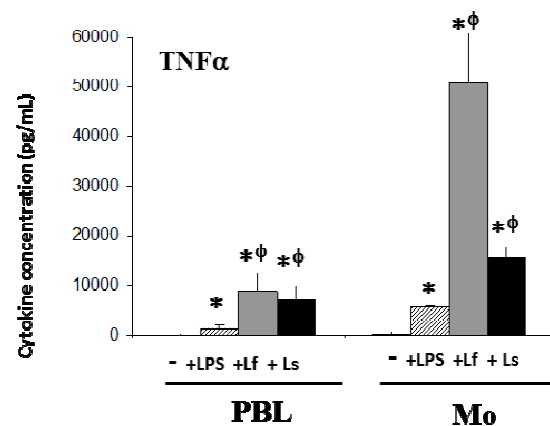
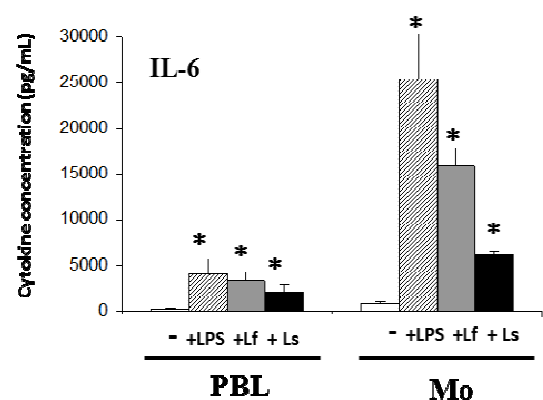


Cell subset	Control	conA	<i>L. fermentum</i> CECT5716	<i>L. salivarius</i> CECT5716
T cells (CD3+)	70.33±4.30	74.79±4.25	72.42±4.23	74.03±4.22
% CD69+	3.20±0.89	61.79±13.24*	7.56±2.83 ^φ	7.11±2.83 ^φ
% CD25+	7.60±0.98	50.48±6.37*	8.55±0.66	8.42±0.90
T CD8+ cells	25.24±2.36	28.32±2.92	25.41±2.46	26.98±2.32
% CD69+	3.72±1.00	56.32±8.13*	7.45±2.55 ^φ	7.53±2.71 ^φ
% CD25+	0.85±0.06	29.23±7.19*	1.76±0.44*	1.05±0.38
T CD4+ cells	40.07±2.56	43.22±1.94	40.93±2.24	39.10±3.18
% CD69+	2.87±1.15	57.36±12.76*	3.81±1.93	3.26±0.79
% CD25+	8.59±0.71	54.50±6.91*	9.12±0.82	12.76±2.14
T reg cells	0.16±0.03	11.79±3.02*	0.29±0.05* ^φ	0.20±0.06 ^φ



2. Paper de les bactèries de llet materna?

D. Mecanisme d'acció



Les **soques probiòtiques** aïllades de llet materna presenten un potent **paper immunoregulator**:

- modifiquen l'estat d'**activació** i les **citocines** secretades per les cèl·lules del sistema immunitari
- poden actuar **directament** sobre els limfòcits

Aquest efecte immunomodulador és útil en primeres etapes de vida?

3. Probiòtics i desenvolupament del lactant

Objectiu: *Estudis “in vivo” en model de salut*



3. Probiòtics i desenvolupament del lactant?

Probiòtics (OMS, 2011)



Microorganismes vius que confereixen un benefici sobre la salut de l'hoste quan s'administren en quantitat adequada

Es poden formular en **diferents tipus de productes**: aliments, medicaments i suplement dietètics

Efectes soca-dependents:

Els efectes dels probiòtics només poden atribuir-se a la soca analitzada i no a altres soques de la mateixa espècie o gènere.



3. Probiòtics i desenvolupament del lactant?

Mecanismes d'acció

Probiotics

Immunologic benefits

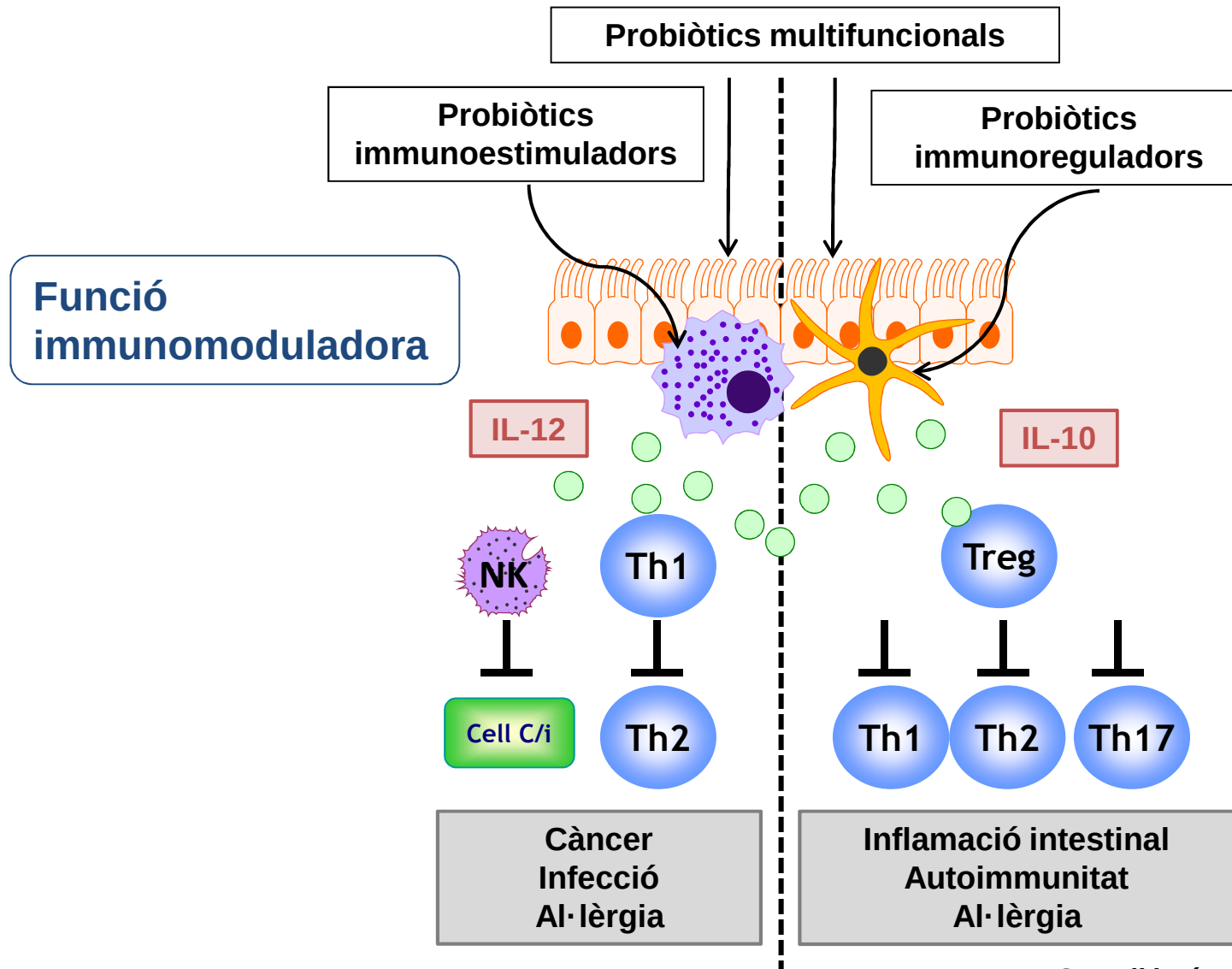
- Activate local macrophages to increase antigen presentation to B lymphocytes and increase secretory immunoglobulin A (IgA) production both locally and systemically
- Modulate cytokine profiles
- Induce hyporesponsiveness to food antigens

Nonimmunologic benefits

- Digest food and compete for nutrients with pathogens
- Alter local pH to create an unfavorable local environment for pathogens
- Produce bacteriocins to inhibit pathogens
- Scavenge superoxide radicals
- Stimulate epithelial mucin production
- Enhance intestinal barrier function
- Compete for adhesion with pathogens
- Modify pathogen-derived toxins



3. Probiòtics i desenvolupament del lactant?



Castell i Pérez-Cano et al., 2011 (FUNIBER)



3. Probiòtics i desenvolupament del lactant?

Gram-Positive Non-Sporulating Bacteria ⁵			
Species			
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Bifidobac</i>	Bacillus⁶	
<i>Bifidobacterium animalis</i>	<i>Bifidobac</i>	Species	
<i>Corynebacterium glutamicum</i>		<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>	<i>Bacillus lentus</i>
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Lactobac</i>	<i>Bacillus atrophaeus</i>	<i>Bacillus licheniformis</i>
<i>Lactobacillus amylolyticus</i>	<i>Lactobac</i>	<i>Bacillus clausii</i>	<i>Bacillus megaterium</i>
<i>Lactobacillus amylovorus</i>	<i>Lactobac</i>	<i>Bacillus coagulans</i>	<i>Bacillus mojavensis</i>
<i>Lactobacillus alimentarius</i>	<i>Lactobac</i>	<i>Bacillus fusiformis</i>	<i>Bacillus pumilus</i>
<i>Lactobacillus aviaries</i>	<i>Lactobac</i>	* When strains of these QPS units are to be used as seed coating agents, testing for toxic activity the crop at harvest is very low (section 4.3 of Appendix B).	
<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Lactobac</i>		
<i>Lactobacillus buchneri</i>	<i>Lactobac</i>		
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Lactobac</i>		
<i>Lactobacillus crispatus</i>	<i>Lactobac</i>		
<i>Lactobacillus curvatus</i>	<i>Lactobac</i>	Yeasts	
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	<i>Lactobac</i>	Species	
<i>Lactococcus lactis</i>		<i>Debaryomyces hansenii</i>	
<i>Leuconostoc citreum</i>	<i>Leuconos</i>	<i>Hanseniaspora uvarum</i>	
<i>Pediococcus acidilactici</i>	<i>Pediococ</i>	<i>Kluyveromyces lactis</i>	<i>Kluyveromyces marxianus</i>
<i>Propionibacterium. freudenreichii</i>		<i>Pichia angusta</i>	<i>Pichia anomala</i>
<i>Streptococcus thermophilus</i>		<i>Saccharomyces bayanus</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
			<i>Saccharomyces pastorianus</i> (synonym of <i>Saccharomyces carlsbergensis</i>)
		<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	
		<i>Xanthophyllomyces dendrorhous</i>	



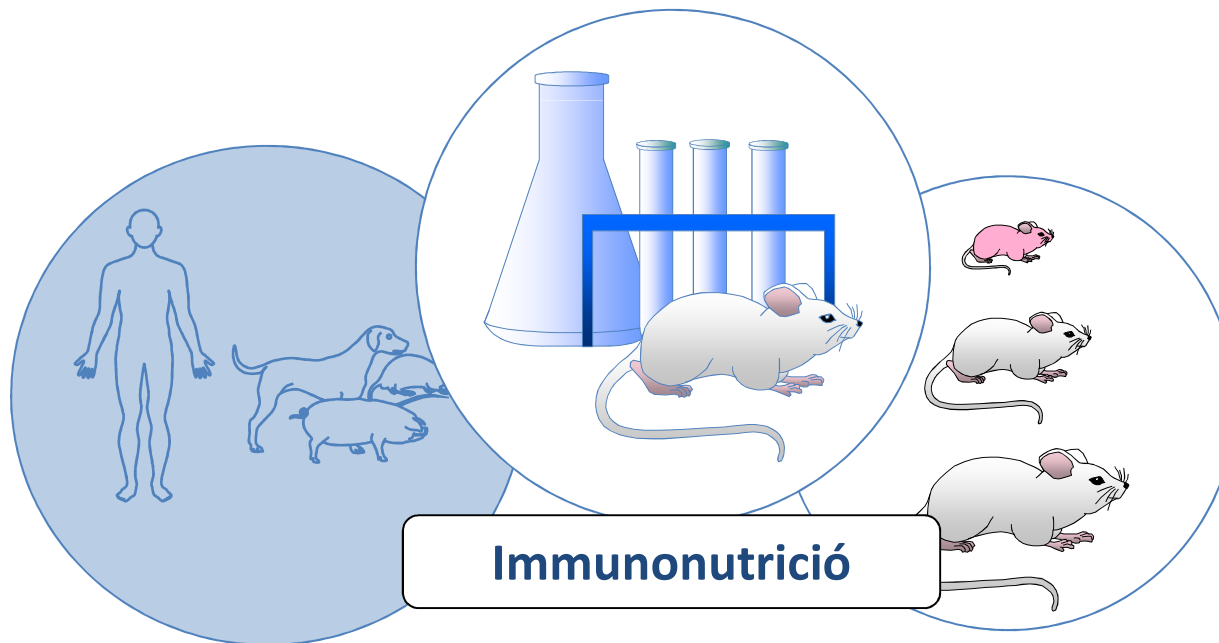
3. Probiòtics i desenvolupament del lactant?

Objectiu : Estudis “in vivo” en model de salut

Nutrients/Aliments



Sistema immunitari



Pérez-Cano et al., J Comp Dev Immunol, 2011



3. Probiòtics i desenvolupament del lactant?

NUTRICIA
RESEARCH



***Bifidobacterium
breve M-16V***



Li et al., Pediatr Int 2004
Akiyama et al., Acta Neonat Jpn, 1994



Verheijden et al., Eur J Nutr 2015
Hougee et al., Int Arch Allergy Immunol, 2010
De Kivit et al., J Innate Immun 2013
Van De Pol et al., Allergy 2011
Schouten et al., J Nutr 2009

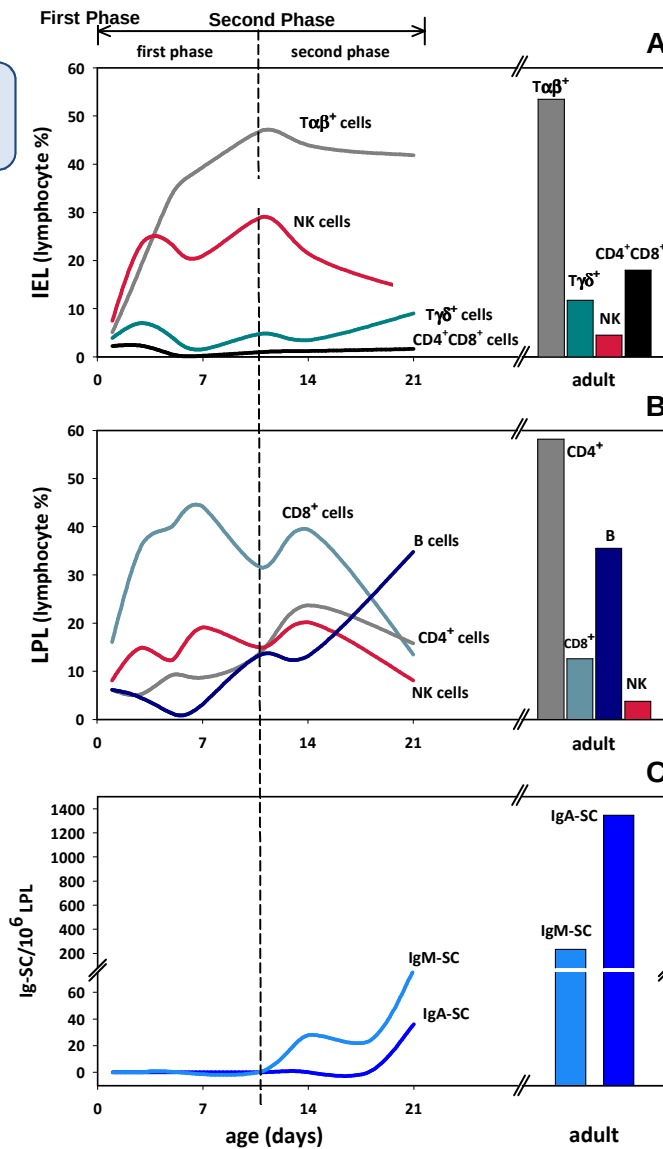


3. Probiòtics i desenvolupament del lactant?

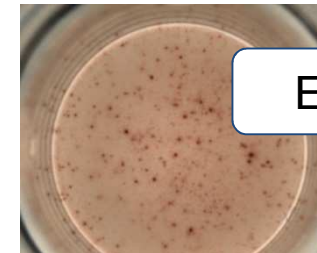
Melsa

IEL

LPL



Immaduresa
fenotípica durant la
lactància (B, T y NK)



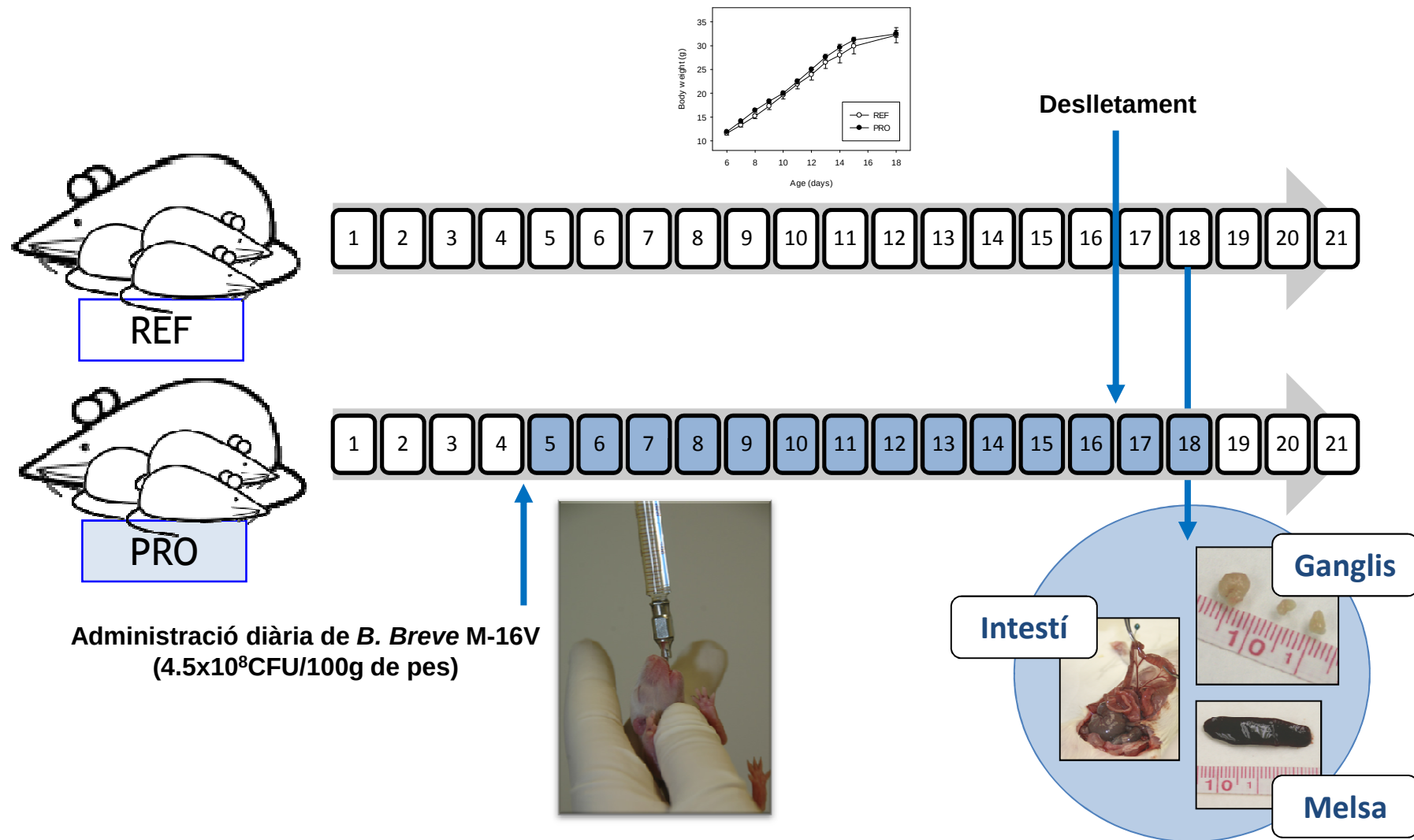
ELISPOT

Producció d'immunoglobulines
intestinals (IgA I IgM)
molt baixa

Pérez-Cano et al, *Clin Dev Immunol* (2007)



3. Probiòtics i desenvolupament del lactant?



Saldaña et al., 2015 (Premi millor poster a la SCI)



3. Probiòtics i desenvolupament del lactant?

Poblacions limfocítiques

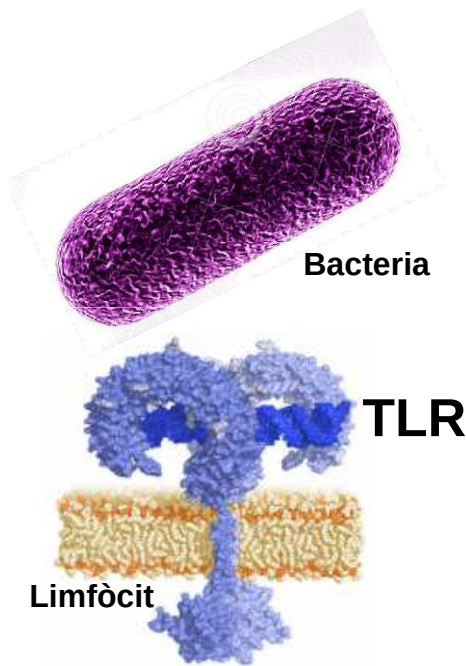
	<i>Melsa</i>		<i>Ganglis</i>		<i>Intestí</i>	
	REF	PRO	REF	PRO	REF	PRO
B cells (CD45RA+)	33.00 ± 1.82	33.60 ± 1.41	12.15 ± 1.57	13.99 ± 0.72	-	-
T cells	46.25 ± 1.77	44.49 ± 2.46	86.55 ± 1.86	82.86 ± 1.24	45.18 ± 1.62	43.93 ± 1.40
Th cells (CD4+ CD8-)	28.30 ± 0.68	25.96 ± 0.65	62.98 ± 1.78	59.93 ± 1.64	3.38 ± 0.26	2.58 ± 0.17*
Tc cells (CD4- CD8+)	13.90 ± 0.46	14.17 ± 0.48	22.30 ± 0.36	21.03 ± 0.41*	41.43 ± 1.39	40.99 ± 1.39
DP cells (CD4+ CD8+)	-	-	1.27 ± 0.04	1.91 ± 0.57	0.38 ± 0.09	0.36 ± 0.09
T TCRαβ cells (TCRαβ+ NK-)	24.13 ± 0.61	20.77 ± 0.62*	72.53 ± 1.58	68.21 ± 1.68#	10.72 ± 0.78	9.56 ± 0.18
T TCRγδ cells (TCRγδ+ NK-)	1.73 ± 0.06	1.55 ± 0.09	2.26 ± 0.03	2.16 ± 0.12	12.11 ± 0.77	11.35 ± 0.34
NK cells (TCRαβ- NK+)	7.18 ± 0.19	6.02 ± 0.73	1.18 ± 0.17	1.49 ± 0.15	36.18 ± 0.99	36.89 ± 0.85
NKT cells (TCRαβ+ NK+)	2.91 ± 0.06	2.61 ± 0.23	1.81 ± 0.08	1.87 ± 0.16	21.00 ± 0.57	21.06 ± 0.65

Saldaña et al., 2015 (Premi millor poster a la SCI)



3. Probiòtics i desenvolupament del lactant?

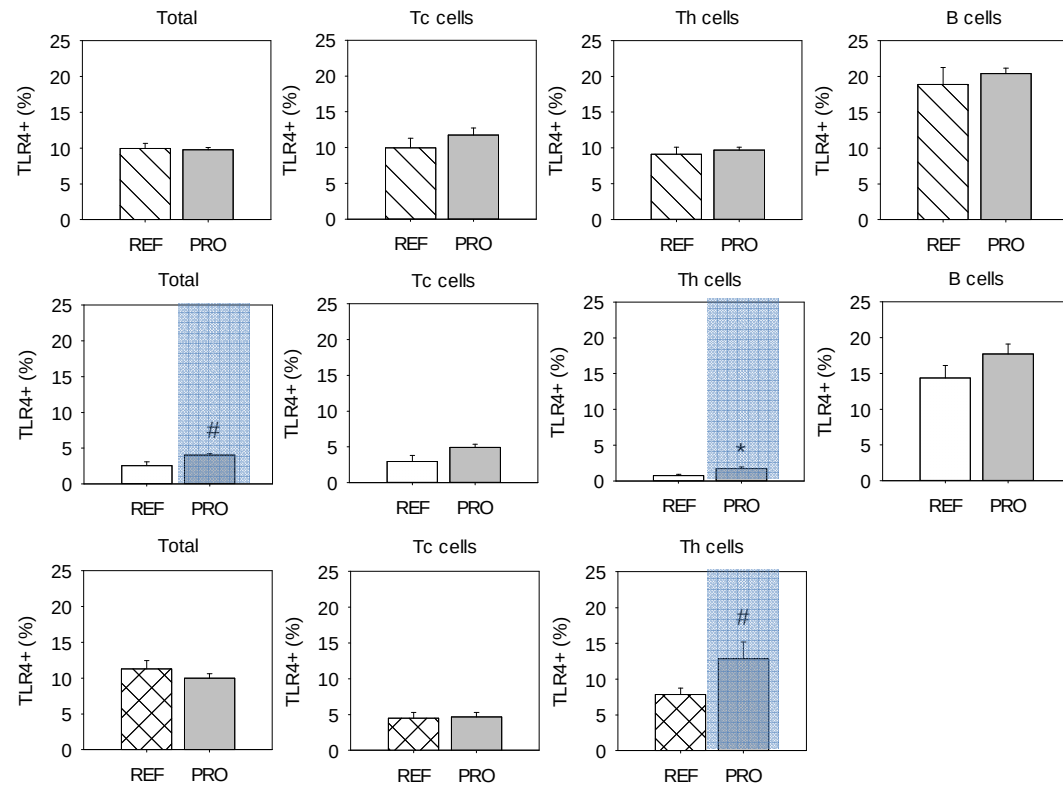
Interacció amb bacteris per toll like receptors (TLR) o “Cross talk”



Melsa

Ganglis

Intestí

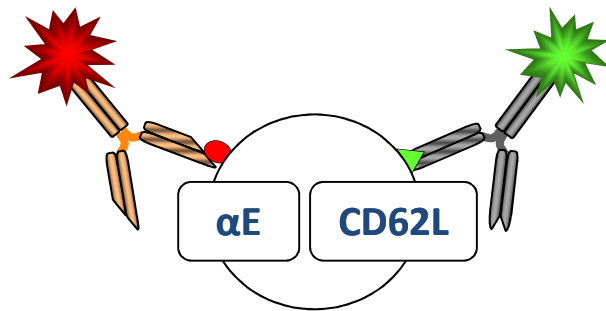


Saldaña et al., 2015 (Premi millor poster a la SCI)

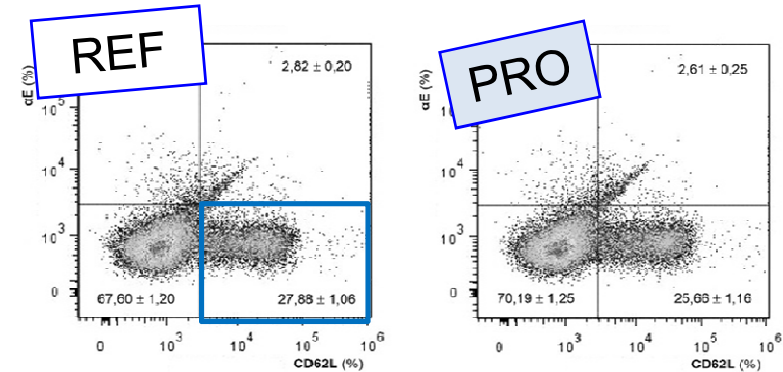


3. Probiòtics i desenvolupament del lactant?

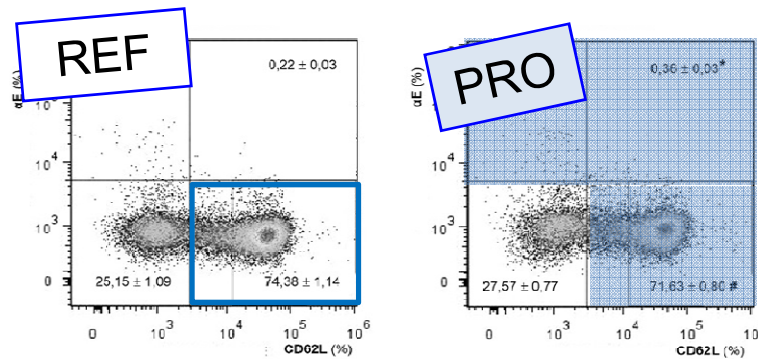
Mobilització cap el compartiment intestinal



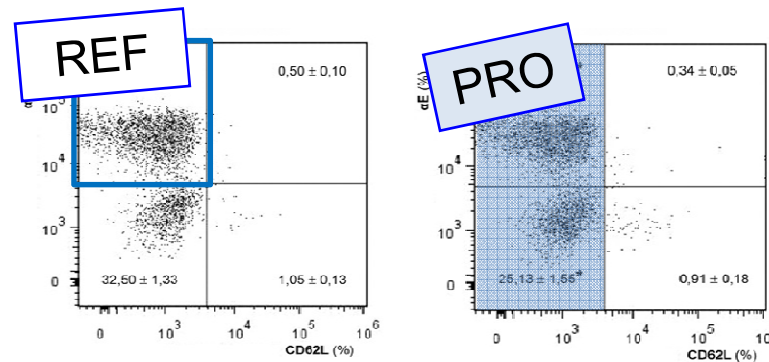
Melsa (αE -CD62L+)



Ganglis (αE -CD62L+)



Intestí (αE +CD62L-)

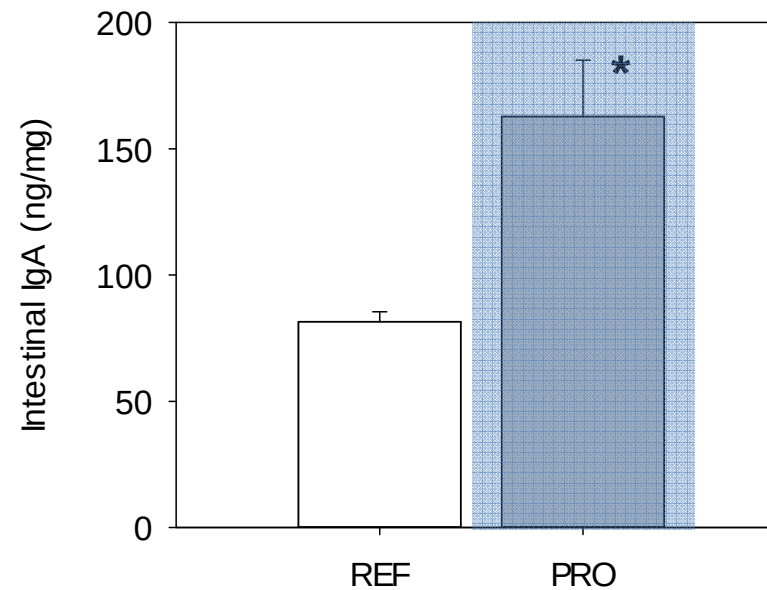
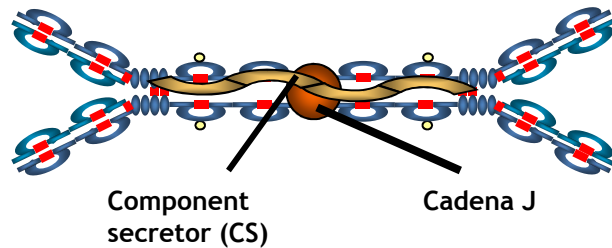


Saldaña et al., 2015 (Premi millor poster a la SCI)



3. Probiòtics i desenvolupament del lactant?

Capacitat de defensa intestinal (IgA)



Saldaña et al., 2015 (Premi millor poster a la SCI)



La suplementació preclínica amb ***B. Breve* M16V** durant la lactància:

- potencia la capacitat d'interacció immunitària a nivell intestinal “***cross-talk i homing intestinal***”
- potencia la resposta humoral mucosal: **IgA intestinal**

Aquests efectes poden ser útils en un procés infecciós en primeres etapes de vida?

4. Probiòtics en les infeccions del lactant

Objectiu: Estudis “in vivo” en model d'infecció vírica

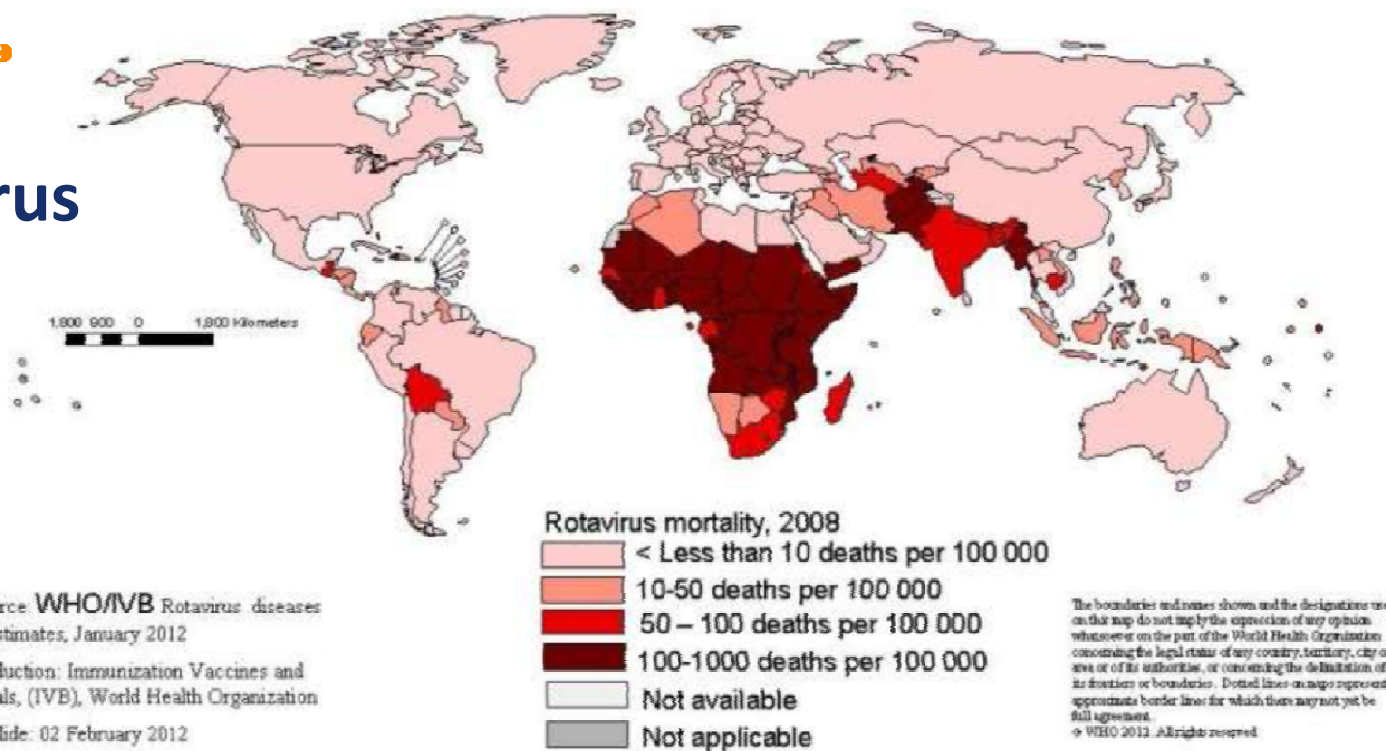


4. Probiòtics en les infeccions dels lactants

Objectiu: Estudis “in vivo” en model d’infecció vírica

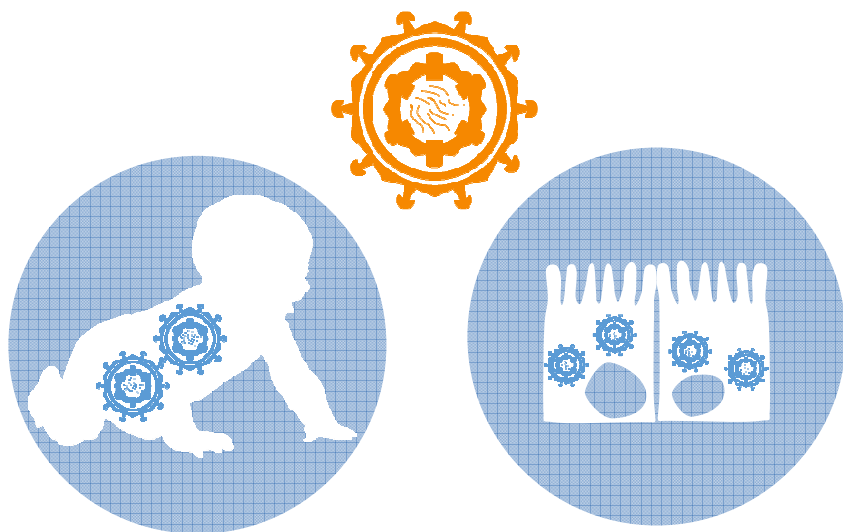


rotavirus



4. Probiòtics en les infeccions dels lactants

Objectiu: Estudis “in vivo” en model d’infecció vírica



48-72h

Gastroenteritis agudes per rotavirus

Diarrea, vòmits, febre



Intervenció amb probiòtics??



4. Probiòtics en les infeccions dels lactants

MEDICAL POSITION PAPER

Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics

**Hania Szajewska, †Alfredo Guarino, ‡Iva Hojsak, §Flavia Indrio, ‡Sanja Kolacek,
||Raanan Shamir, ¶Yvan Vandenplas, and #Zvi Weizman,
on Behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics*

Szajewska et al., JPGN, 2014



4. Probiòtics en les infeccions dels lactants

Estudis In vitro



9 estudis en cèl·lules epitelials

L.casei
L.rhamnosus
L.reuteri
L.acidophilus
L.fermentum
L.pentosus
L.plantarum
L. paracasei tolerans
Bifidobacterium longum
Bacteroides thetaiotaomicron
Saccharomyces boulardii
Pediococcus pentosaceus
Enterococcus faecium

Estudis In vivo



17 estudis en animals nousats

L.rhamnosus
L.reuteri
L.acidophilus
L.casei
L.paracasei
L.johnsonii
Bifidobacterium lactis
Bifidobacterium bifidum
Streptococcus thermophilus

Assajos Clínics



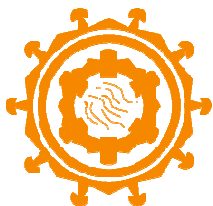
13 estudis amb nens (1 mes - 6 anys)

L.rhamnosus (5 ≠ strains)
L.acidophilus
L.casei
L.paracasei
L.sporogenes
Bifidobacterium lactis
Bifidobacterium longum
Streptococcus thermophilus
Saccharomyces boulardii



4. Probiòtics en les infeccions dels lactants

Model d'estudi?



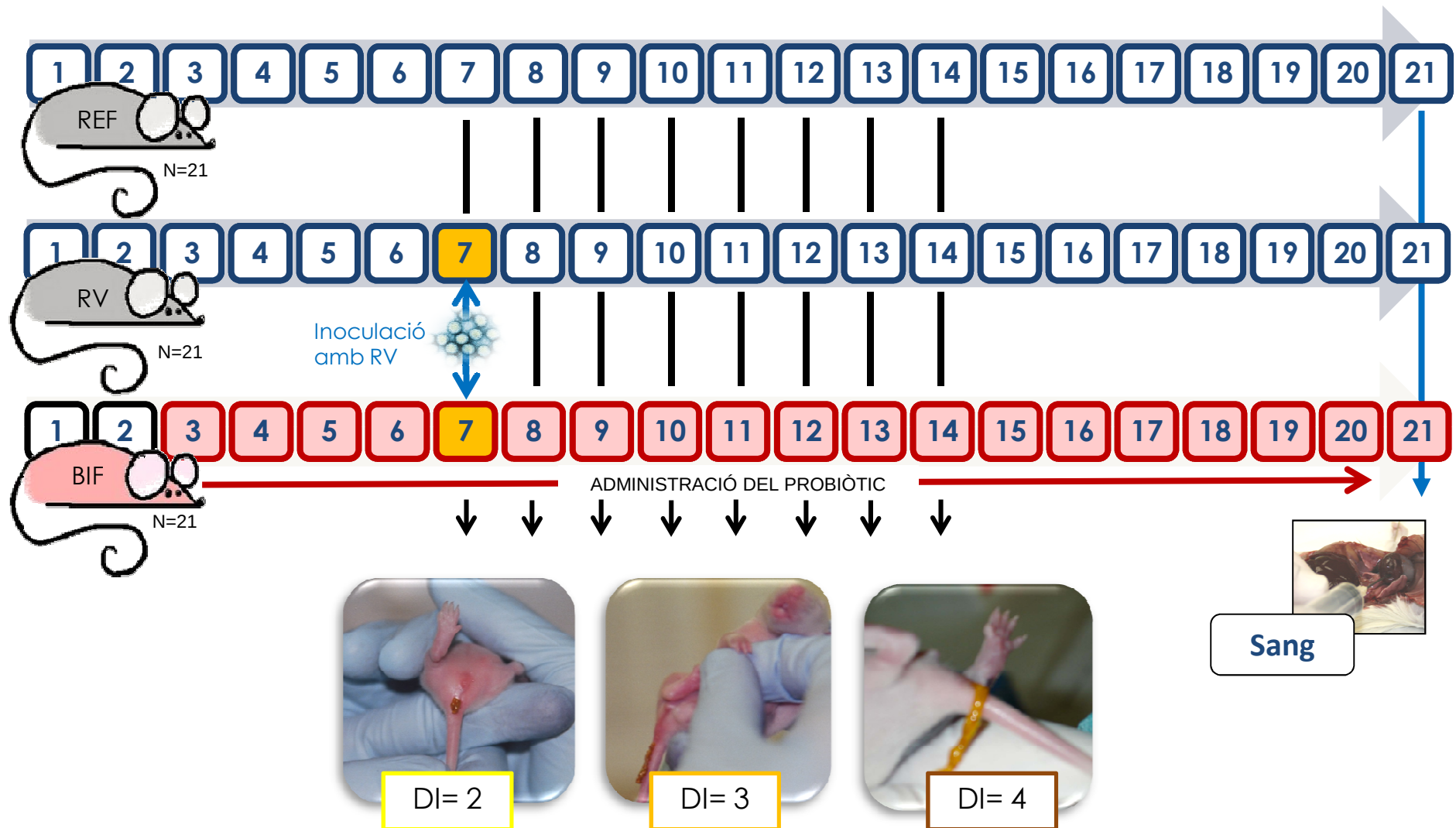
Age	Virus	Clinical and immunological evaluation						Author
		Diarrhoea	Virus detection			Immunity response		
			Serum	Tissues	Faeces	Ig	Function	
Mice								
>4 wk	EC _{wt}	-	X	X	X	X	-	Lopatin, 2013
-	EC _{wt}	-	X	-	X	X	-	Blutt, 2012
d4-5	YO	I	-	X	X	X	-	Buragohain, 2010
d5	EC _{wt} , RRV	-	X	X	X	-	-	Fenau, 2006
d7	EDIM	I/S	-	X	X	-	X	Boshuizen, 2003
8-16 wk	EC _{wt} , RRV	-	-	-	X	X	X	VanCott, 2000
d7-8	SA11, RF, EHP _{wt}	I	-	-	X	X	X	Fromantin, 1998
d4	EW _{wt} , EC _{wt}	-	-	-	X	X	X	Franco, 1995
d5-7	RRV, NCDV, EHP	I	-	-	X	X	-	Feng, 1994
d5	EDIM	I	-	X	-	-	-	Heyman, 1987
d1, 7 and 21	EDIM	I	-	X	-	X	X	Sheridan, 1983
Rats								
d8 or 11	SA11	I/S	-	-	X	X	X	Pérez-Cano, 2007
d5	RRV, HAL1166	I/S	X	X	-	-	-	Crawford, 2006
d5 and >21d	Wa, SA11, HAL1166, WI61, RRV, ALA, WC3, OSU, EC _{wt}	I/S	-	X	X	-	-	Ciarlet, 2002
d2, 5 or 8	SA11	I	-	-	X	-	-	Guérin-Danan, 1998
d8	Group B	I	-	-	X	-	-	Salim, 1995
Pigs								
d5	Wa	-	-	-	-	-	X	Wen, 2012
d3-5	HRV	I/S	-	-	X	-	X	González, 2010
d3-5	Wa	-	-	-	-	X	X	Yuan, 2002
Rabbits								
1 wk-64 months	ALA, SA11, BAP _{wt} , BAP-2	I	-	-	X	X	-	Ciarlet, 1998
d32-112	ALA, C11, R2, SA11	I	X	-	X	X	-	Conner, 1988
3, 8, 12 wk	ALA	I/S	-	-	X	X	-	Thouless, 1988



Pérez-Cano et al., Ped Res, 2007

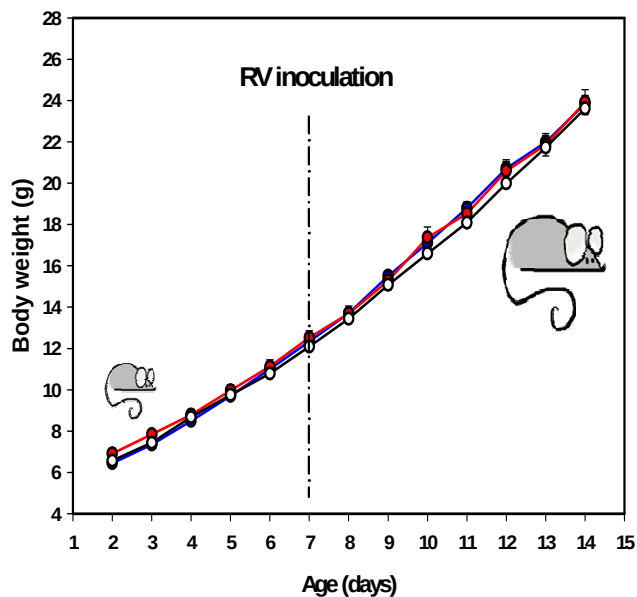


4. Probiòtics en les infeccions dels lactants

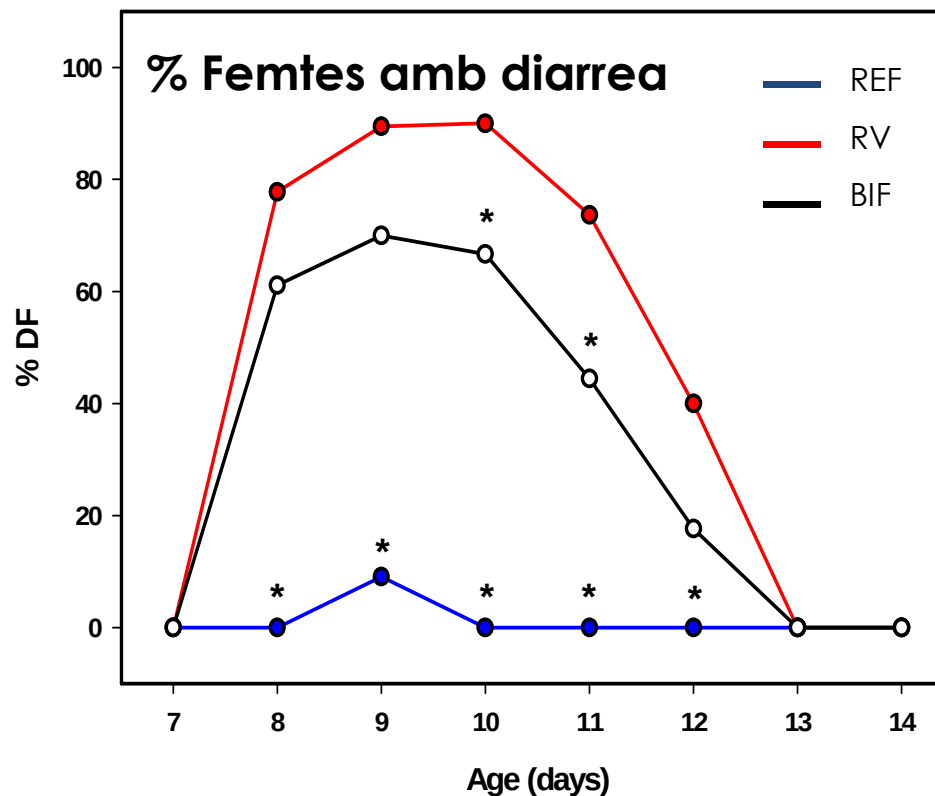


4. Probiòtics en les infeccions dels lactants

Corba ponderal



Incidència



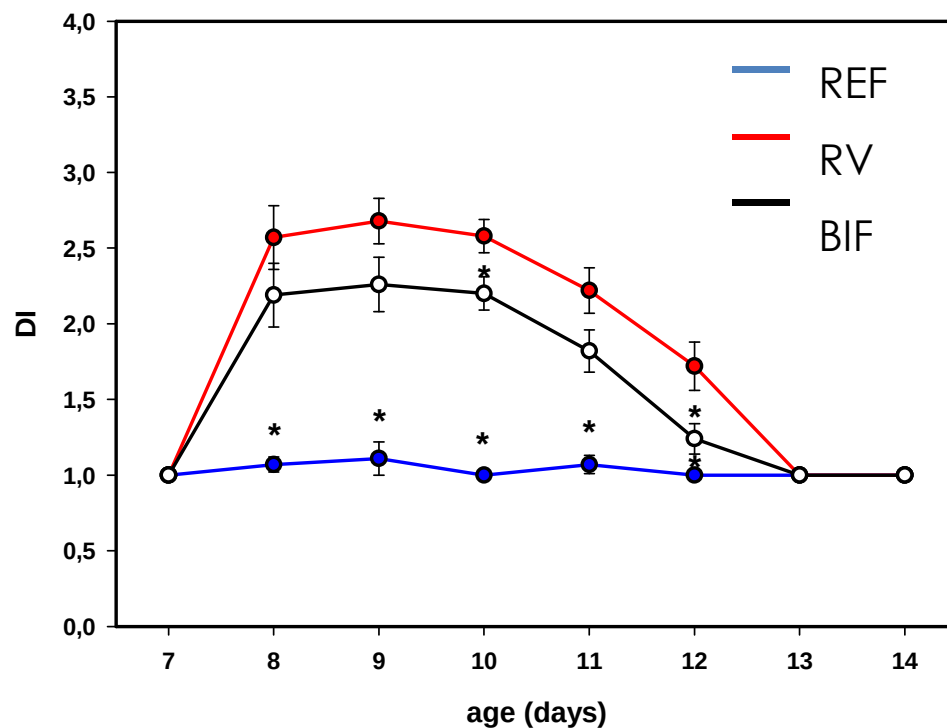
* $P < 0.05$ vS RV group (U-Mann whitney)

Rigo et al., Eur J Nut, 2016 (in press)



4. Probiòtics en les infeccions dels lactants

Gravetat



Altres indicadors

		RV	PRO
Incidence	MDA	85.71	66.67
	MDAd	3 DPI	2 DPI
	daAUC	328.57	238.10
	daAUCn	328.57	238.10
	MDF	90.00	70.00
	MDFd	3 DPI	2 DPI
	dfAUC	362.06	262.86
	dfAUCn	362.06	262.86
Duration	DDB	1.4 ± 0.1	1.8 ± 0.2
	DDE	4.0 ± 0.2	3.4 ± 0.2
	DP	3.6 ± 0.2	2.5 ± 0.3 [#]
	DwD	3.3 ± 0.2	2.4 ± 0.3 [#]
Severity	MDI	3.05 ± 0.11	2.74 ± 0.14 [#]
	MDId	2.0 ± 0.3	2.1 ± 0.2
	sAUC	5.99 ± 0.47	4.32 ± 0.39 [#]
	sAUCn	5.99 ± 0.47	4.32 ± 0.39 [#]

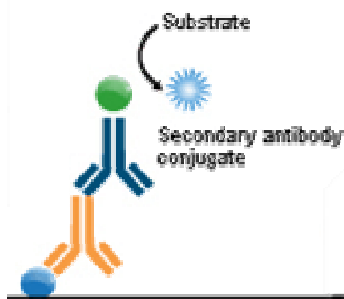
* $P < 0.05$ vS RV group (U-Mann whitney)

Rigo et al., Eur J Nut, 2016 (in press)



4. Probiòtics en les infeccions dels lactants

Resposta immunitària



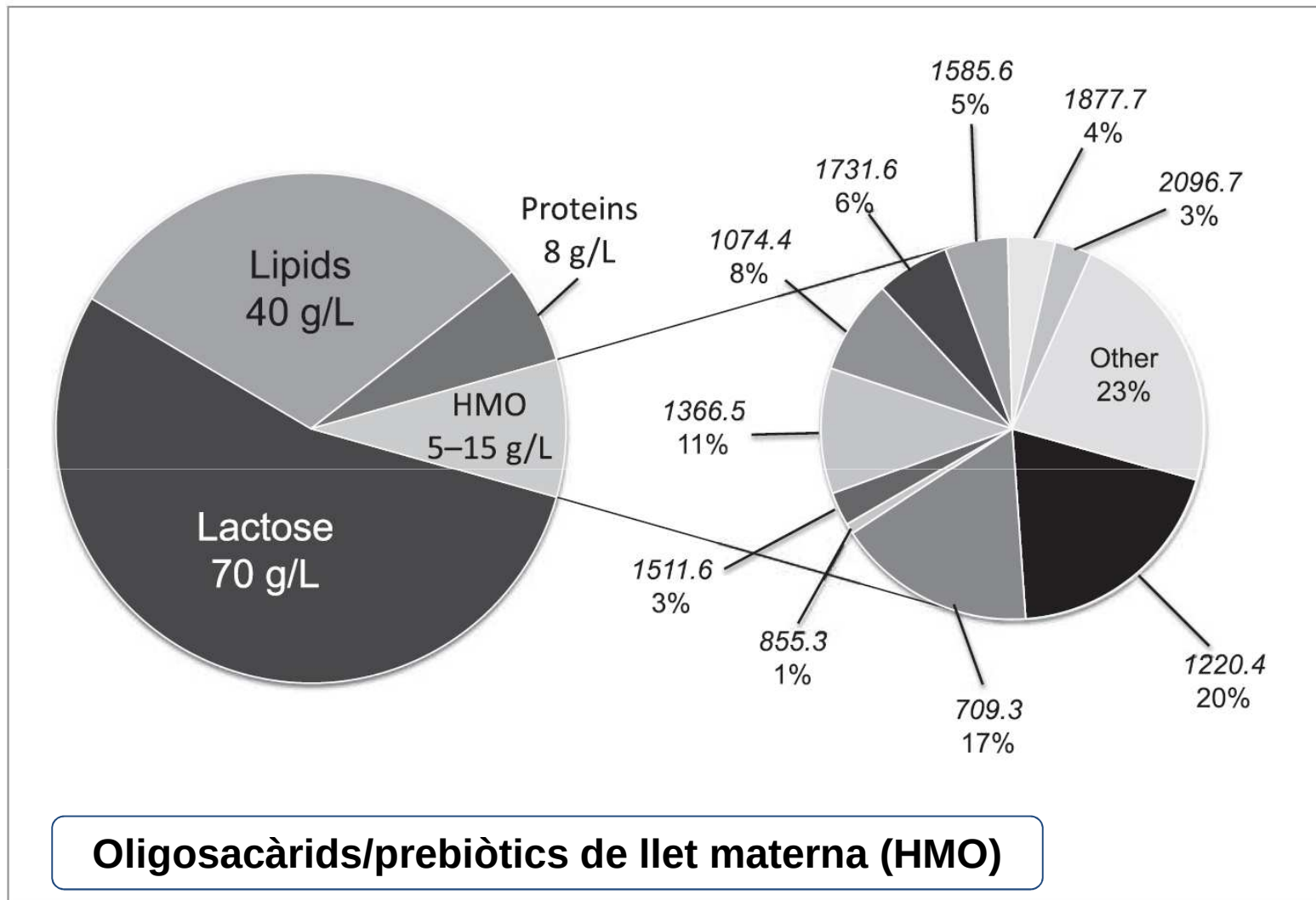
ELISA

		RV	PRO
Sèrum	A	313.8 ± 15.8	277.8 ± 27.4
	d14 G	183.6 ± 24.8	116.0 ± 36.1
	M	297.4 ± 74.2	529.9 ± 98.5
	A	334.5 ± 23.8	166.0 ± 34.5 [#]
	d21 G	1615.4 ± 417.0	1168.3 ± 71.5
	M	457.5 ± 143.6	297.4 ± 21.2
Intestí	d14 A	75.7 ± 11.3	111.7 ± 13.9
	M	96.2 ± 6.2	106.9 ± 10.8
	d21 A	181.2 ± 24.5	149.0 ± 15.8
	M	138.2 ± 10.5	131.0 ± 11.1

Rigo et al., Eur J Nut, 2016 (in press)



4. Probiòtics en les infeccions dels lactants



Zipckovick et al., PNAS, 2011



4. Probiòtics en les infeccions dels lactants

Objectiu+: Efecte dels prebiòtics presents en llet materna sols o en combinació amb el probiòtic (simbiòtics)

short chain **GalactoOligoSacaride**
(**scGOS**)

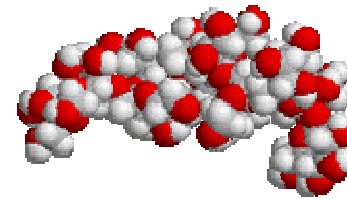


$[\text{Gal}(\beta 1-)_1-4 \text{ 3/4/6)Gal}(\beta 1-4)\text{Glc}]\text{-lactose}$

Low molecular weight

Enzymatic from **lactose**

long chain **FructoOligoSacaride**
(**lcFOS**)



$[\text{Frc}(\beta 2-)_n \geq 8 \text{ 1)Frc}(\beta 2-1)\text{Glc}]\text{-sucrose}$

High molecular weight

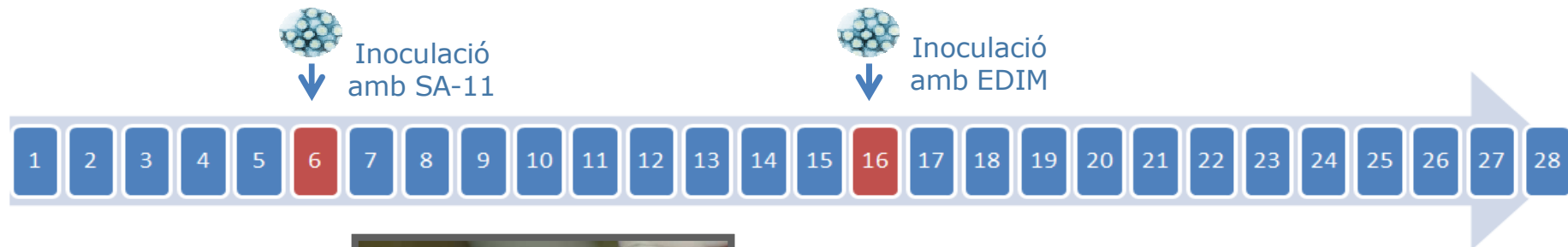
Fraction from **chicory**

Rigo et al., Eur J Nut, 2016 (in press)



4. Probiòtics en les infeccions dels lactants

Objectiu+: Efecte del probiòtic o simbiòtic en un model de doble infecció amb rotavirus



4. Probiòtics en les infeccions dels lactants

Objectiu+: Efecte d'altres probiòtics d'interès en primeres etapes de vida (sols i com a simbiòtics) en salut/malaltia



***Bifidobacterium
breve* M-16V**



***Lactobacillus* spp.
(aïllat de femtes de
lactant)**

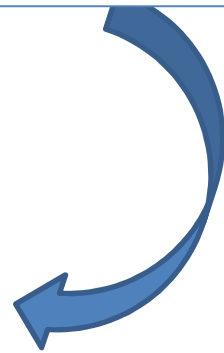


***Lactobacillus* spp.
(aïllat de llet materna)**



La suplementació preclínica amb ***B. Breve* M16V** durant la lactància:

- **aporta protecció enfront la diarrea aguda associada a la infecció per rotavirus**



Com és traslladen aquests resultats a la societat?

5. On es poden trobar?

Objectiu: Estudi de camp (TFG)



5. On els podem trobar?

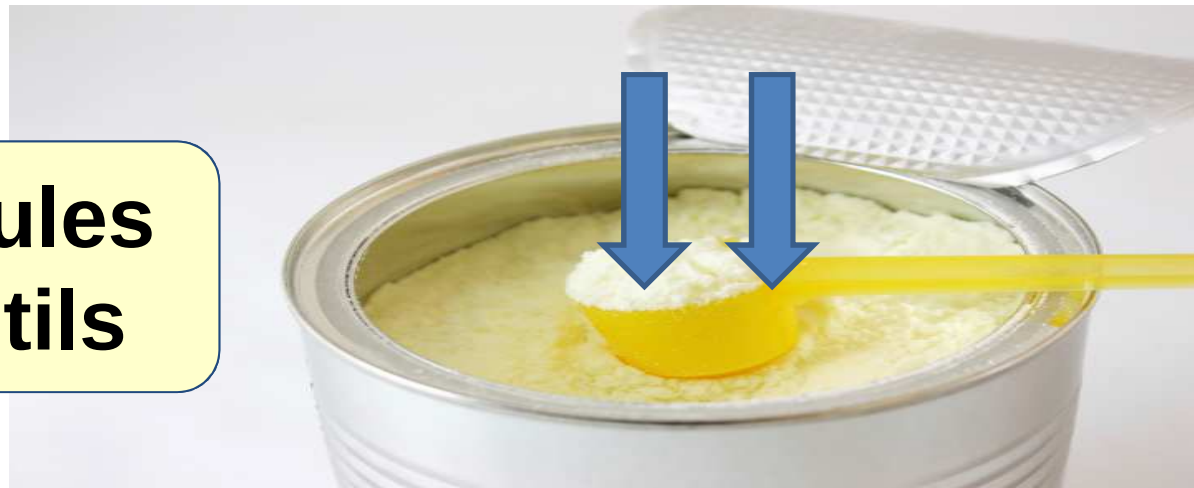
Objectiu: Estudi de camp (TFG)

Micronutrients

Macronutrients

Components bioactius
(**Prebiòtics i probiòtics**)

**Fòrmules
infantils**



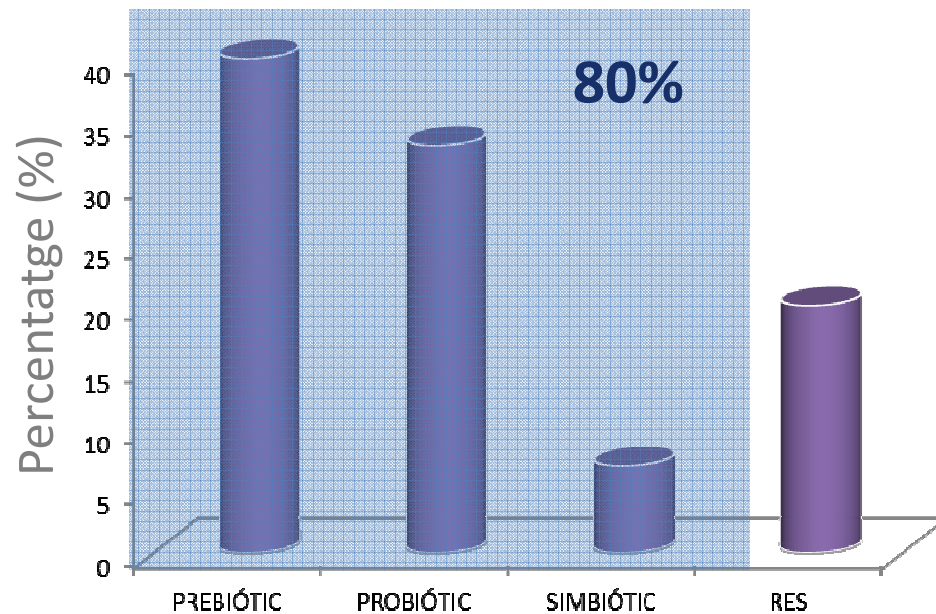
**Fòrmules d'inici
(0-6 mesos)**

**Fòrmules de continuació
(de 6 fins 12-18 mesos)**



5. On els podem trobar?

Objectiu: Estudi de camp (TFG Anna Sabaté)



Contingut	N (total 30)
Res	6
Prebiòtics	12
Probiòtics	10
Simbiòtic	2





**Autoimmunitat i Tolerància
(AiT)**

**NUTRICIA
RESEARCH**



Professors:

Francisco J. Pérez-Cano
Margarida Castell Escuer
Àngels Franch Masferrer
María José Rodríguez Lagunas
Sandra Saldaña Ruíz
Manel Rabanal Tornero



**UNIVERSITAT DE
BARCELONA**

Post-docs :

Malén Massot -Cladera
Mar Abril Gil

Estudiants doctorat :

Mar Rigo Adrover
Ignasi Azagra
Mariona Camps
Blanca Grases
Paulina Torres

Estudiants Màster:

Lidia Marín
Francisco José Vidal
Mireia Tortosa
Cristina García
Maria Guijarro

Estudiants Grau:

Monse Zayas
Anna Sabaté
Nuria Meca