



P-112 - UN PÉPTIDO SECRETADO POR BIFIDOBACTERIUM LONGUM SUBSP. LONGUM COMO NUEVO COMPUESTO INMUNOMODULADOR EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL HUMANO

S. Fernández-Tomé^{1,2,3}, A. Montalbán-Arqués^{1,2,3}, A. Díaz-Guerra^{1,2,3}, J.M. Galván-Román^{2,4}, A.C. Marín^{1,2,3}, I. Mora-Gutiérrez^{1,2,3}, C. Santander^{1,2,3,5}, B. Sánchez⁶, M. Chaparro^{1,2,3,5}, J.P. Gisbert^{1,2,3,5} y D. Bernardo^{1,2,3}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. ²Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, IIS-IP, Madrid. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBEREHD, Madrid. ⁴Servicio de Inmunología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. ⁵Universidad Autónoma de Madrid. ⁶Instituto de Productos Lácteos de Asturias, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, IPLA-CSIC, Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos, Villaviciosa, Asturias.

Resumen

Introducción: La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se asocia a una respuesta inmune anormal hacia la microbiota comensal en individuos genéticamente susceptibles. Los péptidos bacterianos que forman parte del proteoma extracelular de la microbiota intestinal regulan el diálogo microbiota-hospedador, por lo que son una potencial diana como nuevos compuestos inmunomoduladores en el tracto gastrointestinal humano.

Objetivos: Identificar nuevos péptidos derivados de la microbiota intestinal con valor como biomarcadores no invasivos y con capacidad de inmunomodulación en la EII.

Métodos: La base de datos “Mechanism of Action of the Human Microbiome (MAHMI)” se utilizó para identificar *in silico* 20 nuevos péptidos secretados por la microbiota intestinal humana, resistentes a la proteólisis intestinal y con una alta probabilidad de ser bioactivos. Mediante técnica de ELISA, se determinó los niveles séricos de anticuerpos IgA e IgG frente a los péptidos bacterianos en individuos sanos y pacientes de EII. Los sueros de pacientes de EII pertenecían a pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, incluyendo tanto pacientes activos como quiescentes según criterios endoscópicos. También se obtuvieron las células mononucleares de la lámina propia en biopsias de colon de controles sanos, las cuales se cultivaron *ex vivo* con cada uno de los péptidos tanto en presencia como en ausencia del agente pro-inflamatorio LPS, previo a determinar el perfil de citocinas (IFN-?, IL-10, IL-17A, IL-1?, IL-6, TNF-?, and IL-8) en el sobrenadante de cultivo.

Resultados: Los niveles de anticuerpos IgA frente a los péptidos bacterianos, pero no los de IgG, permitieron diferenciar a los controles sanos de los pacientes de EII. Los niveles séricos de IgA fueron distintos tanto entre pacientes de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, como dentro de cada patología, entre pacientes activos y quiescentes. Todos los péptidos modularon el perfil de citocinas de la mucosa intestinal. Los perfiles globales de citocinas nos permitieron clasificar a los péptidos en tres categorías; péptidos tolerogénicos, mixtos y pro-inflamatorios. En concreto, un péptido derivado de *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* ejerció el efecto tolerogénico más potente en la mucosa intestinal, al aumentar la producción de IL-10 y disminuir los niveles de las citocinas pro-inflamatorias IL-8 y IL-17A.

Conclusiones: Los péptidos bacterianos derivados del proteoma intestinal median el diálogo microbiota-hospedador, el cual se encuentra alterado en los pacientes de EII. Estos péptidos podrían tener, por tanto, utilidad como nuevos biomarcadores no invasivos para un mejor diagnóstico y seguimiento de la EII. Además, estos péptidos poseen un efecto inmunomodulador en la mucosa intestinal, por lo que se presentan como nuevos compuestos funcionales de interés para las estrategias terapéuticas de la EII no basadas en fármacos.