



P-099 - LA DISBIOSIS INTESTINAL Y LA PÉRDIDA DE FUNCIÓN DE BARRERA PRECEDEN AL DESARROLLO DE SÍNDROME METABÓLICO EN UN MODELO MURINO DE RESTRICCIÓN NUTRICIONAL MATERNA

T. Fernández-Marcelo^a, P. Martínez-Oca^b, I. Robles-Vera^c, A. Sánchez-Roncero^d, F. Escrivá^b, E. Fernández-Millán^b y C. Álvarez^b

^aCentro de Investigación Biomédica en Red (CIBERDEM), ISCIII, Madrid. ^bDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, UCM. Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERDEM), ISCIII, Madrid. ^cDepartamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada. ^dDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, UCM, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: El retraso en el crecimiento intrauterino y durante la etapa neonatal se ha asociado con un mayor riesgo de patologías metabólicas durante la edad adulta, como la obesidad y la diabetes tipo 2. Con el fin de dilucidar si defectos en la colonización intestinal temprana son parte de los mecanismos subyacentes responsables de esta predisposición, hemos estudiado en este trabajo el efecto de la restricción nutricional materna y posterior rehabilitación sobre la morfología e integridad de la barrera intestinal y la composición de la microbiota fecal de rata, antes y después de la aparición de los defectos en la homeostasis glucídica.

Material y métodos: Las crías de ratas Wistar alimentadas *ad libitum* (control [C]) o con un 65% de restricción alimentaria durante la gestación y lactancia (subnutridas [S]) fueron destetadas con una dieta alta en grasa (high-fat; HF) (CHF y SHF, respectivamente) para favorecer el crecimiento acelerado de las mismas o catch-up. Las muestras fecales se obtuvieron de ratas de 3 y 25 semanas de edad, y la composición del microbioma se determinó mediante secuenciación del gen 16S rRNA y posterior análisis bioinformático. Los estudios morfométricos de colon se realizaron utilizando tinción con PAS-azul alcian e inmunofluorescencia de las proteínas de adhesión celular ZO-1 y ocludina. El contenido en heces de los ácidos grasos de cadena corta, SCFAs se valoró por CG-MS.

Resultados: La heces de la población lactante S presentaron significativamente mayor diversidad y riqueza de especies bacterianas que las del grupo C alimentado *ad libitum* y un menor ratio Firmicutes: Bacteroidetes (F/B). Esta disbiosis intestinal se mantuvo hasta la edad adulta donde encontramos una expansión significativa del género Akkermansia, Parabacteroides y Bacteroides en comparación con el grupo C, mientras que se redujeron los niveles de Turicibacter. La alimentación con HF revirtió el aumento de Akkermansia, pero empeoró la disminución observada en los niveles de Turicibacter. Tanto la restricción nutricional (ratas S) como la posterior rehabilitación con dieta HF (ratas SHF y CHF) provocó un aumento de la permeabilidad intestinal causado por la desorganización en las proteínas de unión estrecha del epitelio colónico, principalmente ZO-1 y ocludina y por la reducción del espesor de la capa interna de mucosa. Este evento se correlacionó con un aumento de los niveles circulantes de LPS bacterianos en ratas S incluso antes de la

alimentación con HF y aparición de intolerancia a la glucosa.

Conclusiones: Estos datos sugieren que la disbiosis intestinal y la disfunción de la barrera intestinal inducidas por una nutrición materna inadecuada contribuyen a la aparición temprana de endotoxemia en la descendencia antes del desarrollo manifiesto del síndrome metabólico, perfilándose como un factor causal.

Subvenciones: BFU2016-77931-R (MINECO), CIBERDEM (ISCIII), B2017/BMD-3684 (CAM), España.