curante.
Farmácia de Manipulação

Bio MAMPs - AKK

AKKERMANSIA MUCINIPHILA

NOVA GERAÇÃO DE PROBIÓTICOS
NA INTEGRIDADE INTESTINAL

MÚLTIPLOS BENEFÍCIOS PARA MICROBIOTA, COM REDUÇÃO DA INFLAMAÇÃO E GERENCIAMENTO DO PESO.

DISBIOSE INTESTINAL, O GRANDE MAL DA VIDA MODERNA

As mudanças de hábitos que ocorreram nas últimas décadas, onde o consumo de alimentos industrializados aumentou exponencialmente, afetando diretamente o nosso sistema gastrointestinal; a ausência de alimentos ricos em fibras (verduras, legumes e frutas), trazendo um desequilíbrio na fisiologia do nosso organismo que desde a era paleolítica estava acostumada com este tipo de alimentação; e a introdução do açúcar de forma excessiva - um outro grande vilão - são fatores que contribuíram para o aumento da disbiose intestinal.

A disbiose é uma condição clínica de alteração da microbiota intestinal, e pode estar associada a várias doenças que acometem o intestino, tais como síndrome do intestino irritável (S11) e doenças inflamatórias intestinais (Dlls), por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa. Ainda não existem relatos na literatura sobre a incidência e a prevalência dessa condição, o que dificulta entender a sua magnitude enquanto problema de saúde pública e a orientação da prática clínica.

Dados de uma pesquisa conduzida no estado de São Paulo revelaram aumento das taxas de incidência e prevalência de Dlls no estado, sendo a taxa de incidência, em média, de 13,31 casos novos a cada 100.000 habitantes por ano, enquanto a prevalência de Dlls foi de 52,5 casos a cada 100.000 habitantes.

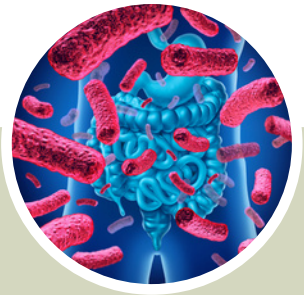
SEPS 709/909 ed. Julio Adnet
SHCS 102 Sul
atendimento@curante.com.br
(61) 99974-9614

AKKERMANSIA MUCINIPHILA E MODULAÇÃO DA BARREIRA INTESTINAL

O muco é uma parte essencial da manutenção da saúde do trato gastrointestinal e sua integridade funcional. Representa tanto uma barreira eficiente que protege a superfície epitelial. A deficiência na formação do muco caracteriza o estado metabólico prejudicado presente em indivíduos obesos. Digno de nota, esses resultados foram significativamente e inversamente correlacionados com a abundância de **Akkermansia (AKK) muciniphila**.

AKK muciniphila é um abundante habitante do trato intestinal de humanos e de muitos outros animais. É o único representante intestinal da verrucomicrobia nas fezes humanas e esgotado em adultos que sofrem de obesidade, diabetes e várias outras doenças.

LEMBRANDO QUE AKK MUCINIPHILA REPRESENTA DE 1 A 4% DA MICROBIOTA FECAL



AKK muciniphila essa bactéria tem um papel essencial na manutenção da homeostase intestinal graças a uma forte interação com as células hospedeiras e com o microbioma intestinal. É fundamental para garantir uma produção e espessura adequada do muco.

Esta propriedade de degradar o muco tem também outros efeitos benéficos, uma vez que leva à produção de oligossacarídeos, aminoácidos, propionato, acetato e vitaminas e cofatores importantes, que se tornam úteis para outros comensais microbianos.

AKK muciniphila vive em simbiose com seu hospedeiro, marcada por sinalização para vias imunes e metabólicas, iniciando cadeias tróficas e provavelmente proporcionando exclusão competitiva na interface hospedeiro-micróbio. Desde sua recente descoberta, **AKK muciniphila** tem sido cada vez mais estudada e reconhecida como um verdadeiro simbionte intestinal, promovendo interações benéficas no trato intestinal.

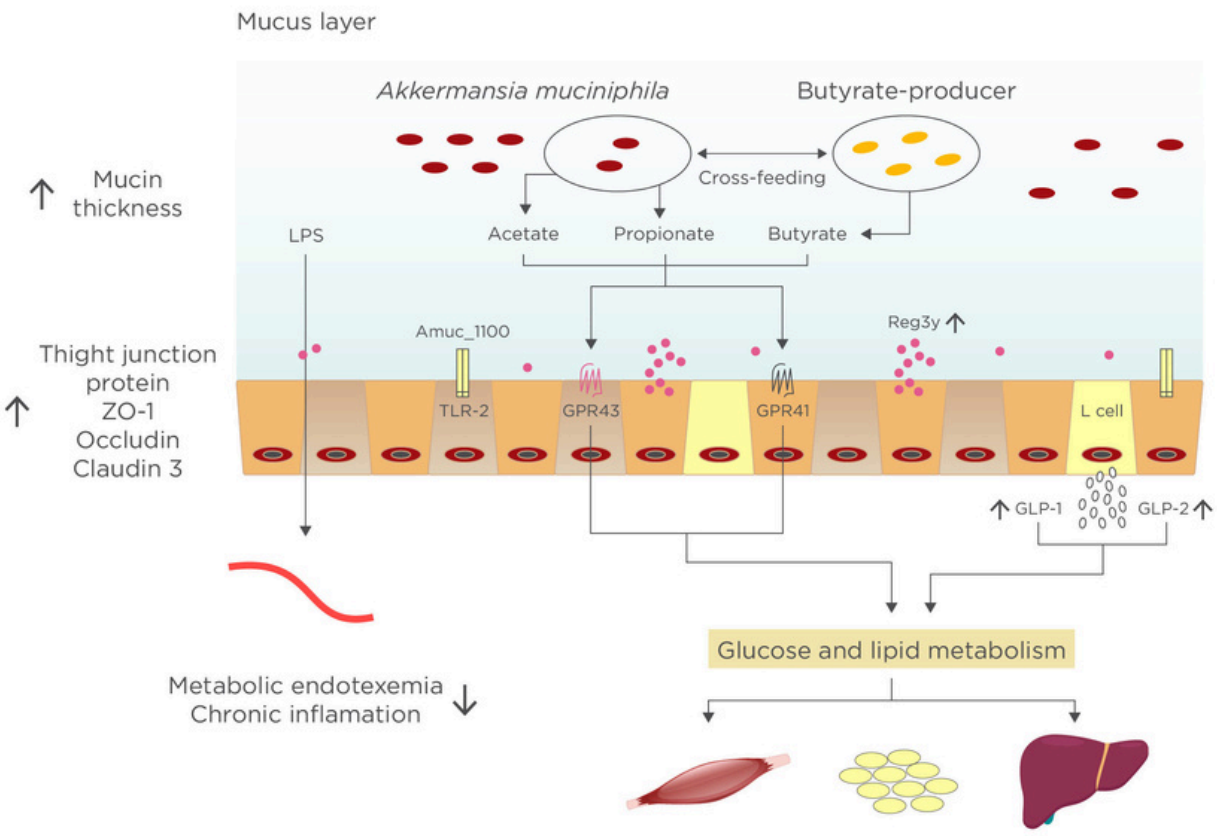


Figure 1. A. muciniphila relates to glucose and lipid metabolism **(1)**Two kinds of SFCAs (acetale and propionate) released by A. mudniphila, combined with butyrate which may be promoted by the crossfeeding between A. mudniphila and butyrate-producing baaeria, binds 10 Gpr41 or Gpr43, and then activate downstream signal pathway to regulate the glucose and lipid metabolism in peripheral organ; **(2)** A. muciniphila enhances the activity of L cells, and finally stimulates the release of anglucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucagon-like peptide-2 (GLP-2) from L cells; **(3)**A. muciniphila can normalize the mucus thickness of the inner layer, inaease the number of goblet cells and up-regulated the expression of tight-junction proteins induding occludin, claudins, and ZO-1, ZO-2 and ZO-3; **(4)**Oral administration of A. muciniphila increases the production of Reg3γ; **(5)**Outer member protein Amuc_1100 of A. muciniphila can active TLR2 and regulate glucose metabolism. And finally, the improved gut barrier function, the reduced circulating endotoxin levels and the inhibited inflammatory response both locally and systemically exert beneficial effects on glucose and lipid metabolism regulation in the peripheral tissues.

POR QUE INFLAMAMOS? QUAL A RELAÇÃO DA AKKERMANSIA MUCINIPHILA COM AS DOENÇAS DE FUNDO INFLAMATÓRIO?

Segundo Lopetuso et ai. (2020), neste cenário, **AKK muciniphila** é conhecido por exercer um papel fundamental na manutenção da saúde intestinal e na modulação metabólica do hospedeiro. Curiosamente, foi demonstrado que os níveis de **AKK muciniphila** estão correlacionados com vários distúrbios que compartilham um fundo inflamatório sistêmico e comprometimento da barreira intestinal. Isso pode abrir potenciais consequências diagnósticas e terapêuticas. Nesse contexto, objetivamos explorar o papel potencial de **AKK muciniphila** como marcador disbiótico comum ligado ao estado da doença.

Analisamos a estrutura da microbiota intestinal de 251 amostras fecais coletadas em triplicata de uma coorte de 84 pacientes, afetados por IBD, IBS, doença celíaca (DC), transtorno de ansiedade, transtornos alimentares, tireoidite autoimune, transtornos do espectro do autismo (ASD), transtornos pediátricos, transtornos neuropsiquiátricos autoimunes associados a infecções estreptocócicas (PANDAS) e diabetes, que foram comparados com 60 amostras do mesmo número de controles saudáveis pareados por idade e gênero (CTRLs).

Assim, incluímos um amplo espectro de doenças caracterizadas por diferentes características patogênicas, porém conhecidas por afetar a composição da microbiota e por alterar a homeostase da barreira intestinal. Até onde sabemos, não há dados disponíveis para estudos transversais e multifacetados em coortes sul-europeias nem associadas a um estilo de vida mediterrâneo. Tomados em conjunto, nossos dados indicaram que o declínio de **AKK muciniphila** pode representar um biomarcador definitivo de disbiose compartilhado por pacientes com doenças gastrointestinais e extra gastrointestinais diferentes e o fator discriminante mais relevante capaz de dissecar o equilíbrio complexo entre o estado de saúde e doença.

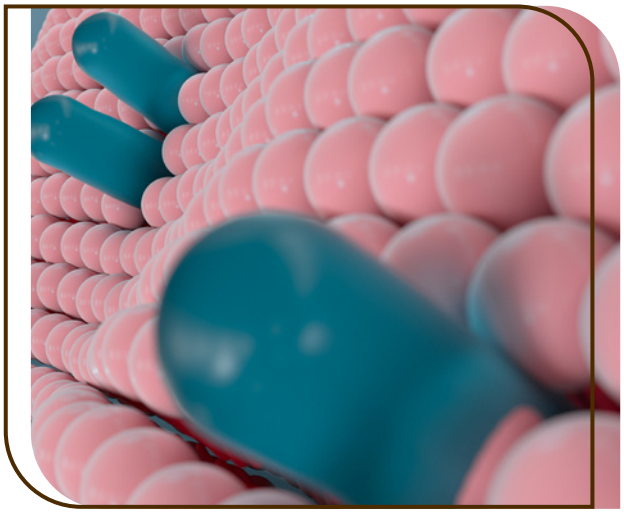
AKKERMANSIA MUCINIPHILA, UMA NOVA ABORDAGEM NO TRATAMENTO DA OBESIDADE: FATOR CHAVE PARA UM EMAGRECIMENTO SAUDÁVEL

A microbiota intestinal possui importante papel no aparecimento de distúrbios relacionados à obesidade. Vários estudos têm demonstrado o possível envolvimento de **AKK muciniphila** no desenvolvimento de distúrbios intestinais e metabólicos. Na verdade, o metabolismo da gordura e glicose são influenciados pela **AKK muciniphila**, e seus níveis se correlacionam inversamente com fatores inflamatórios, como doença inflamatória intestinal, obesidade e diabetes. Por outro lado, a administração terapêutica do **AKK muciniphila** diminui seu desenvolvimento.

AKKERMANSIA MUCINIPHILA E DESREGULAÇÃO DE LIPÍDEOS NA OBESIDADE

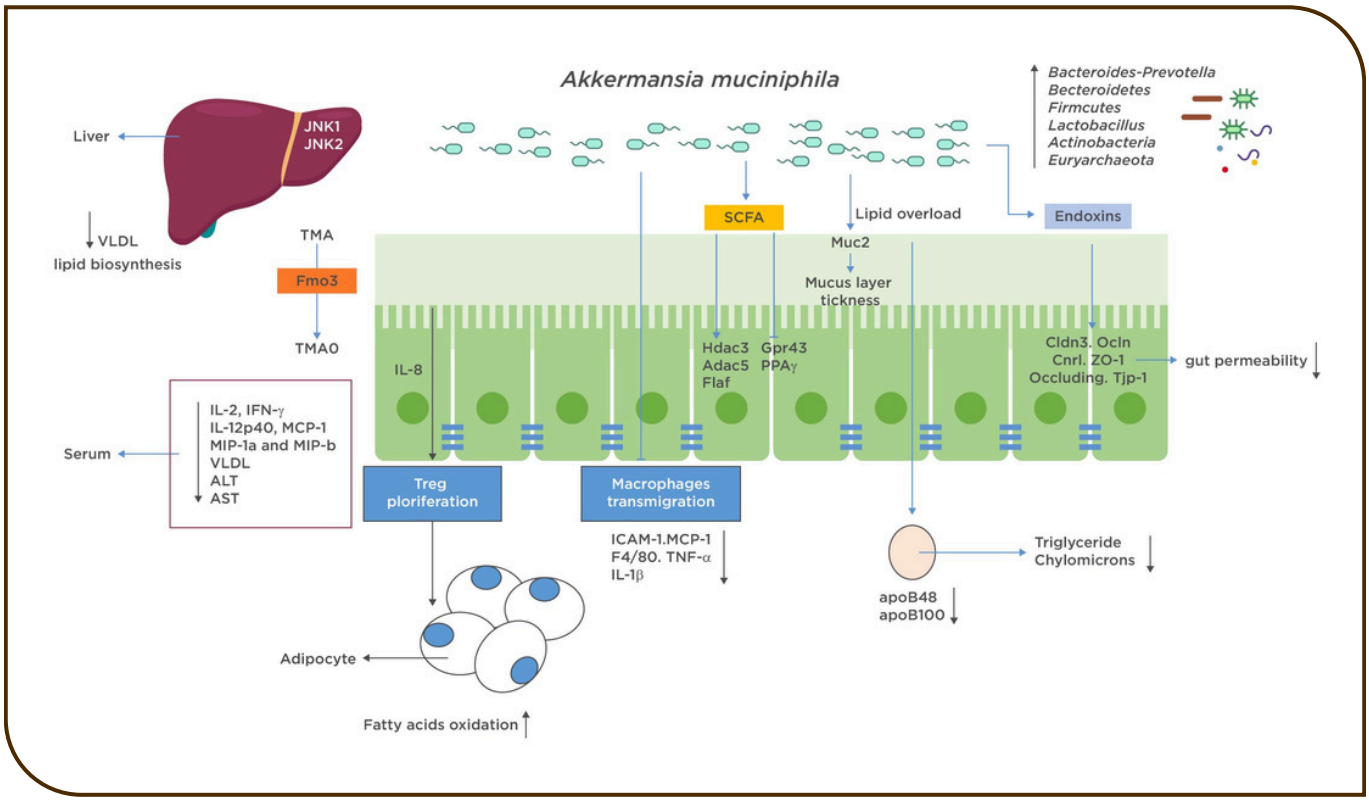
Segundo Xu et ai. (2020) o reconhecimento do impacto benéfico de **AKK muciniphila** em distúrbios metabólicos durante a obesidade provocou a investigação adicional de citocinas internas ou metabólitos externos para avaliar de forma clara as atividades metabólicas de **AKK muciniphila**. Por exemplo, em comparação com pacientes com DM2, um nível aumentado de vesículas extracelulares derivadas de **AKK muciniphila** (AmEVs) foi encontrado nas amostras fecais de humanos saudáveis. Enquanto isso, os AmEVs reduziram o peso corporal, melhoraram a tolerância à glicose e melhoraram a permeabilidade intestinal em camundongos diabéticos induzidos por dieta rica em gordura, bem como aumentaram as tight junctions por meio da regulação positiva da expressão de occludina em células Caco-2 induzidas por lipopolissacarídeo (LPS).

A pasteurização é uma forma eficaz de tornar o **AKK muciniphila** seguro para uso. Os pesquisadores descobriram que a pasteurização aumentou a capacidade de **AKK muciniphila** de reduzir a massa gorda e melhorar a dislipidemia (Plovier et ai., 2017; Anhe et ai., 2019). Com esta descoberta de que os fragmentos inativados (**Bio MAMPs**) de **AKK muciniphila** aumentam as atividades benéficas na redução da adiposidade, resistência insulina e tolerância à glicose, a LEMMA disponibiliza esta cepa inovadora para o mercado magistral brasileiro: o **Bio MAMPs** de **Akkermansia muciniphila** indicado para melhora biomarcadores da disbiose intestinal, obesidade e síndrome metabólica.



MECANISMO DE SINALIZAÇÃO DO BIO MAMPs - AKKERMANSIA MUCINIPHILA NA OBESIDADE

Bio MAMPs AKK muciniphila pode diminuir o nível sérico de citocinas inflamatórias, como IL-2, IFN-y, IL- l 2p40 e MCP-1. Enquanto isso, **Bio MAMPs AKK muciniphila** diminui o processo de sobrecarga lipídica associado à via do receptor de LDL, diminuindo apoB48 e apoB 100 em LDLs. Além disso, a produção de ácidos graxos de cadeia curta estimulada por **Bio MAMPs AKK muciniphila** está envolvida na sinalização para o hospedeiro pela inibição da histona desacetilase (HDAC) ou pela ativação de receptores acoplados à proteína G, que acionam outras vias metabólicas, resultando em estimulação imunológica incluindo macrófagos mudanças de transmigração e proliferação de Tregs. **Bio MAMPs AKK muciniphila** regula a permeabilidade intestinal e a barreira intestinal por proteínas das tight junctions, como Claudina 3 (Cldn3), Oclucina (Ocln) e Receptor Canabinoide 1 (Cnr 1) e reverte a alta expressão enzimática da monooxigenase 3 contendo flavina (FMO3) , que modula a conversão de TMA em TMAO no fígado.



EFICÁCIA CLÍNICA DO BIO MAMPs - AKKERMANSIA MUCINIPHILA EM PACIENTES OBESOS

Estudo randomizado, duplo cego e controlado por placebo avaliou o efeito **Bio MAMPs AKK Muciniphila** em 40 indivíduos com excesso de peso corporal (sobrepeso ou obesidade), resistência à insulina ou síndrome metabólica. Os indivíduos foram randomizados para receber placebo, **AKK muciniphila** viva (1010 bactérias por dia) ou **Bio MAMPs AKK muciniphila** (50 mg por dia) durante 3 meses, com o conselho específico de manter sua dieta normal e atividade física durante o período de estudo.

PARÂMETROS AVALIADOS

Os pontos primordiais foram parâmetros de segurança, tolerabilidade e metabólicos (isto é, resistência à insulina, lipídios circulantes, adiposidade visceral e massa corporal). Os resultados secundários foram a função de barreira intestinal (isto é, lipopolissacarídeos plasmáticos) e composição da microbiota intestinal.

RESULTADOS

Este estudo de centro único, demonstramos que a suplementação oral diária de 1010 **AKK muciniphila** bactéria viva ou **Bio MAMPs AKK muciniphila** (50mg) por três meses foi segura e bem tolerada. Em comparação com o placebo, **Bio MAMPs AKK muciniphila** após 3 meses de suplementação:

- Melhora a sensibilidade à insulina (+28,62 ± 7,02%, P = 0,002);
- Reduz a insulinemia (-34,08 ± 7,12%, P = 0,006);
- Melhora o colesterol total plasmático (-8,68 ± 2,38%, P = 0,02);
- Diminui o peso corporal (-2,27 ± 0,92 kg, P = 0,091);
- Diminui a massa gorda (-1,37 ± 0,82 kg, P = 0,092);
- Diminui a circunferência do quadril (-2,63 ± 1,14 cm, P = 0,091);
- Reduz os níveis dos marcadores sanguíneos relevantes para disfunção hepática e inflamação (GGT, ALT e AST), nos quadris o GGT teve uma redução de 24%;
- A estrutura geral do microbioma intestinal não foi afetada, mostrando segurança no uso do produto.

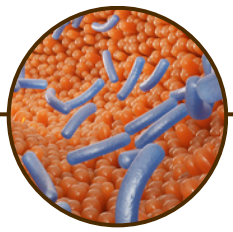
CROSS TALK ENTRE HOSPEDEIRO E BIO MAMPs DE AKKERMANSIA MUCINIPHILA E A MALHORA DE BIOMARCADORES DA OBESIDADE

↓ ALTERAÇÕES NA OBESIDADE
Massa gorda Melhora da resistência à insulina Alteração do perfil lipídico

↓ DESORDENS HEPÁTICAS INDUZIDAS PELA OBESIDADE ALT, AST Melhora da hipercolesterolemia, desordens hepáticas e inflamação

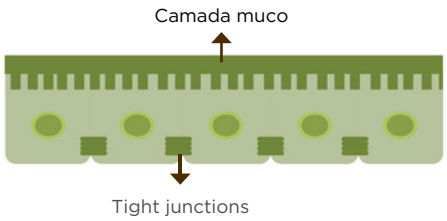
BIO MAMPs®

Akkermansiamuciniphila - AKK



RESTAURA A FUNÇÃO BARREIRA COMPROMETIDA

Abundância da composição da microbiota↑
Permeabilidade intestino↓



INTERAÇÃO COM A IMUNIDADE

Endotoxemia e indução do LPS↓

MyD88/TLRs signaling ↓

FNγ | TNF | IL-2

Xu Y, Wang N, Tan HY, Li S, Zhang C, Feng Y. Front Microbiol. 2022 Feb 21, 11:219.

CONCLUSÃO DOS ESTUDOS

Bio MAMPs Akkermansia muciniphila auxilia no emagrecimento saudável restabelecendo a integridade da função de barreira intestinal, diminuindo a circulação de endotoxinas e a inflamação em tecidos adiposos. A melhora do metabolismo de lipídeos, diminuição da resistência à insulina, fígado saudável e produção energética normalizada pela presença de **Bio MAMPs Akkermansia muciniphila** resultam em um reequilíbrio de metabolismo do sistema gastrointestinal e restabelecendo a comunicação entre intestino e fígado, órgãos essenciais para a ativação da quebra e eliminação de gordura no nosso organismo.

POSOLOGIA SUGERIDA
BIO MAMPs AKKERMANSIA MUCINIPHILA
25 a 100mg ao dia.

Formulação para melhora dos biomarcadores da obesidade

Bio MAMPs **Akkermansia muciniphila**	25mg
Excipiente qsp	Uma unidade

Posologia: Ingerir uma dose de uma a duas vezes ao dia.

REFERÊNCIAS

1. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LH. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. Microb Ecol Health Dis. 2015;26:26191. 2. Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn (ABCD). Jornada do Paciente com Doença Inflamatória Intestinal – estudo quantitativo e qualitativo sobre a vida do paciente com DII no Brasil. 2017. Disponível em: https://abcd.org.br/wpcontent/uploads/2017/12/ JORNADA_DO_PACIENTE_PRINCIPAIS_RESULTADOS.pdf. Acesso em: 5 ago. 2019. 3. Gasparini RG. Incidência e prevalência de doenças inflamatórias intestinais no Estado de São Paulo e no Brasil [tese]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"; 2018. 4. http://abran.org.br/new/wp-content/uploads/2019/10/ABRAN_Disbiose_VERSAO1-APCP-Revis%C3%A3o-Glair_REV_VLS.REVi_.pdf 5. de Vos WM. Microbe Profile: **Akkermansia muciniphila**: a conserved intestinal symbiont that acts as the gatekeeper of our mucosa. Microbiology (Reading). 2017 May; 163(5):646-648. doi: 10.1099/mic.0.000444. Epub 2017 May 22. PMID: 28530168. 6. Lopetuso LR, Quagliariello A, Schiavoni M, Petito V, Russo A, Reddel S, Dei Chierico F, Ianiro G, Scaldaferri F, Neri M, Cammarota G, Putignani L, Gasbarrini A. Towards a disease-associated common trait of gut microbiota dysbiosis: The pivotal role of **Akkermansia muciniphila**. Dig Liver Dis. 2020 Sep;52(9): 1002-1010. 7. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, Guiot Y, Derrien M, Muccioli GG, Delzenne NM, de Vos WM, Cani PD. Cross-talk between **Akkermansia muciniphila** and intestinal epithelium contrais diet-induced obesity. Proc Natl Acad Sei U S A 2013 May 28; 110(22):9066-71. doi: 10.1073/pnas.121945111 O. Epub 2013 May 13. PMID: 23671 105; PMCID: PMC3670398. 8. Xu Y, Wang N, Tan HY, Li S, Zhang C, Feng Y Function of **Akkermansia muciniphila** in Obesity: Interactions With Lipid Metabolism, Immune Response and Gut Systems. Front Microbial. 2020 Feb 21; 1 1 :219. doi: 10.3389/fmicb.2020.00219. PMID: 32153527; PMCID: PMC7046546. 9. Anhê FF, Schertzer JD, Marette A Bacteria to alleviate metabolic syndrome. Nat Med. 2019 Jul;25(7): 1031-1033. doi: 10.1038/s41591-019- 0516-1. PMID: 31263287. 10. Depommier, C., Everard, A, Druart, C., Plovier, H., Van Hui, M., Vieira-Silva, S., et al. (2019). Supplementation with **Akkermansia muciniphila** in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. Nat. Med. 25, 1096-1 103. doi: 10.1038/s 41591-019-0495-2.