

RESUMEN

Introducción: El gran impacto del microbioma humano sobre la salud del huésped es ampliamente conocido. Se cree que las comunidades microbianas que habitan el cuerpo humano serían un aspecto fundamental en la hipótesis promulgada sobre el posible origen de la enfermedad durante el desarrollo (DOHAD) sugiriendo que alteraciones en la exposición microbiana durante la infancia podrían estar implicadas en el mayor riesgo de algunas enfermedades de base inmunológica como la obesidad, la alergia o la diabetes mellitus de tipo II. Además, se han encontrado relaciones significativas entre este tipo de enfermedades con algunos factores perinatales que se han descrito como disruptores del proceso de colonización, como la cesárea, el uso de antibióticos o la alimentación mediante leche de fórmula. Algunos autores sugieren que la interacción entre la microbiota inicial y el sistema inmunológico que está desarrollándose sería crucial para una correcta maduración de este. Sin embargo, los mecanismos exactos que mediarían en esta relación huésped-microbiota durante este periodo todavía se desconocen. Además, a pesar de la importancia de la microbiota materna para el inicio del proceso de colonización, todavía es escasa la información sobre cómo los diferentes factores perinatales afectan a la microbiota materna.

Objetivos: El objetivo general de esta tesis fue definir el impacto de los diferentes factores perinatales como el tipo de parto, el uso de antibióticos, la dieta materna o la edad gestacional en la composición de la microbiota materno-neonatal y sus posibles implicaciones para la salud.

Participantes: Los participantes del presente análisis son parte de un estudio longitudinal de cohorte desarrollado en el área mediterránea entre 2015 y 2019. Las madres fueron reclutadas en el Hospital Universitario y Politécnico de la Fe, el Hospital Clínico Universitario de Valencia, centros de atención primaria de la ciudad de Valencia y el CEIC-Parc de Salut MAR. En el presente trabajo se utilizaron las muestras fecales recogidas al parto, a los 7 y 31 días, así como las muestras de saliva, líquido amniótico y placenta de un grupo reducido de participantes.

Métodos: Se utilizaron técnicas de secuenciación de nueva generación dirigidas a la región V3-V4 del gen 16S rRNA para la determinación de la composición de la microbiota de cada muestra a los tiempos estudiados. Además, el ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas y la técnica Luminex fueron usadas para la

determinación de moléculas relacionadas con el estado hormonal, metabólico e inmune de las muestras y/o de los ensayos celulares. La PCR cuantitativa y la de transcripción reversa fueron usadas para realizar una medida cuantitativa de la composición microbiana y de la expresión de algunos genes seleccionados en las muestras de placenta y modelos celulares, respectivamente. EL cultivo de diferentes líneas celulares, como líneas epiteliales (Caco-2), productoras de moco (LSTH-17) y líneas similares a macrófagos (THP-1) fueron utilizadas en los ensayos in vitro.

Resultados y conclusión: La microbiota materna al parto estuvo influenciada por diversos factores perinatales, incluyendo el estado inmunológico de la cavidad amniótica, la dieta durante el embarazo y el tipo de parto. El consumo materno de grasa estuvo positivamente relacionado con Fimicutes spp. Mientras que el consumo de carbohidratos, fibra y ácidos grasos poliinsaturados fueron asociados con mayores abundancias relativas de los filos Bacteroidetes y Proteobacteria. Algunas de estas relaciones fueron observadas también en la microbiota neonatal. Además, los niños nacidos por cesárea y de madres con altos consumos de grasa mostraron mayores IMC (índice de masa corporal) z-scores que aquellos que nacieron de madres consumidoras de fibra.

Dos patrones microbianos fueron encontrados a lo largo de todos los análisis. El primero de ellos estaba compuesto por especies asociadas a la salud y productoras de SCFA como los géneros *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Lachnospira* o *Bacteroides*. Este grupo estuvo asociado a un perfil de citoquinas caracterizado por IL-2, IL-5, IL-17 y TNF- α . Los niveles de cortisol en saliva estuvieron positivamente correlacionados con algunos de estos géneros independientemente del tipo de parto. El otro patrón microbiano estuvo caracterizado por los géneros *Fingoldia*, *Peptoniphilus*, *Anaeroaoccus*, *Porphyromonas* y *Campylobacter*. Estos estuvieron relacionados con un perfil de citoquinas en la cavidad amniótica dominados por la presencia de IL-4, IL-13, IL-18 y IL-10 y con el parto por cesárea. Además, algunos de estos géneros estuvieron negativamente correlacionados con los niveles de cortisol en saliva. Así, nuestros resultados sugieren que el ambiente inmunológico de la cavidad uterina y la concentración de cortisol estuvieron relacionados con la composición de la microbiota materna al parto con implicaciones para la microbiota neonatal.

Además, describimos el efecto del tipo de parto y el lugar en el proceso de colonización durante el primer mes de vida mostrando que los niños nacidos por cesárea tienen un perfil diferencial de microbiota y mayores IMC z-scores que los niños nacidos de forma vaginal, tanto en el hospital como en casa. En nuestra investigación, hemos propuesto un

mecanismo molecular por el cual las diferencias en la composición microbiana de los niños nacidos por cesárea podrían provocar una alteración en la maduración del sistema inmunológico mediante la falta de inmunoestimulación observada estas muestras comparadas con aquellas obtenidas de los niños nacidos por parto vaginal, especialmente de aquellos nacidos en casa. Así, las alteraciones en el proceso de colonización durante el primer mes de vida podrían tener consecuencias a largo plazo en la salud infantil debido a una alteración del desarrollo del sistema inmunológico durante este periodo.