

# Amiloides de la microbiota intestinal como puntos de inflexión en la salud y enfermedad

AGINAGA AINARA, SADA JOSUNE, VALLE JAIONE

Laboratorio de Comunidades Bacterianas y Enfermedad. Instituto de Agrobiotecnología (IdAB-CSIC). Avenida Pamplona 123, Mutilva 31192, Navarra (España)

✉ jaione.valle@csic.es

El cuerpo humano constituye un ecosistema complejo que alberga una amplia diversidad de bacterias organizadas en comunidades microbianas estructuradas o biofilms. Estas comunidades se localizan principalmente en el tracto gastrointestinal y desempeñan funciones esenciales para el hospedador. Sin embargo, las interacciones microbiota-huésped no siempre resultan beneficiosas. Alteraciones en la composición y función del microbioma, conocidas como disbiosis, pueden favorecer la expansión de patobiontes —microorganismos residentes con potencial patogénico— que contribuyen al desarrollo de enfermedades locales o trastornos sistémicos, entre las que se incluyen ciertos tipos de cáncer, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas. En el *Laboratorio de Comunidades Bacterianas y Enfermedad* (BCD-lab) del Instituto de Agrobiotecnología-CSIC estudiamos las interacciones moleculares que se establecen dentro de las comunidades microbianas vinculadas al cuerpo humano. Nuestro propósito principal es comprender los mecanismos a través de los cuales las bacterias del tracto gastrointestinal participan en el mantenimiento de la homeostasis o en la patogénesis de distintas enfermedades, con un énfasis particular en las patologías neurodegenerativas. Las diferentes líneas de investigación del grupo se orientan a responder los siguientes interrogantes:

## ➤ ¿Cuál es la composición del amiloma de la microbiota intestinal?

Los amiloides son proteínas que adoptan conformaciones altamente ordenadas, capaces de ensamblarse en fibras



Figura 1. Miembros del BCD-lab. De izquierda a derecha: Paula Corella, Jaione Valle, Josune Sada, Ainara Aginaga.

resistentes e insolubles. A diferencia de los amiloides patológicos, los amiloides funcionales desempeñan funciones biológicas específicas y beneficiosas en diversos organismos. Entre las funciones descritas, destaca su participación como componentes estructurales del biofilm. Considerando que el biofilm formado por la microbiota intestinal constituye uno de los más abundantes y heterogéneos del cuerpo humano, es razonable suponer que contiene una gran diversidad de estructuras amiloides. En este contexto, uno de los objetivos principales de nuestro laboratorio es identificar los amiloides presentes en el biofilm gastrointestinal, conjunto al que hemos denominado “amiloma”, en condiciones de homeostasis y disbiosis. Mediante distintas aproximaciones expe-

rimentales hemos identificado amiloides de la familia BAP asociados al biofilm intestinal en patobiontes del orden Lactobacillales (*Enterococcus faecalis* y *E. faecium*), Enterobacterales (*Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*), Bacillales (*Staphylococcus hyicus*, *S. aureus*), Clostridiales (*Clostridium indolis* y *Fingoldia magna*) y, en menor medida, en comensales como *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus acidophilus* y *L. johnsonii* (Fernández-Calvet *et al.*, 2024). Los amiloides BAP se secretan en un estado funcional globular plegado y requieren condiciones ambientales precisas para modular su conformación y formar estructuras amiloides, mediando así la formación del biofilm (Taglialegna *et al.*, 2016a)(Taglialegna *et al.*, 2016b)(Taglialegna *et al.*, 2020)(Matilla-Cuenca *et al.*, 2022).

## ➤ ¿Pueden los amiloides bacterianos iniciar o acelerar la polimerización de proteínas amiloides humanas?

Los amiloides bacterianos presentan una estructura y conformación similar a los amiloides patológicos, como el amiloide- $\beta$  o la  $\alpha$ -sinucleína, los cuales están implicados en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o el Parkinson. Esta homología conformacional respalda la hipótesis de que los amiloides bacterianos podrían actuar como moduladores de mimetismo molecular, desempeñando un papel en la nucleación, propagación o potenciación de la agregación de proteínas amiloides humanas (Valle, 2025). Mediante el reanálisis de datos metagenómicos de pacientes con enfermedad de Parkinson y controles neurológicamente sanos, nuestro grupo ha demostrado que la presencia y abundancia de los genes que codifican las proteínas BAP en el microbioma intestinal se correlaciona con la enfermedad de Parkinson. Utilizando distintos ensayos que incluyen cultivo de neuronas dopaminérgicas, modelos de *Caenorhabditis elegans* y de ratones, hemos demostrado que los amiloides bacterianos interactúan con  $\alpha$ -sinucleína y aceleran su agregación. La exposición a amiloides bacterianos en el cerebro de ratones aumenta significativamente la vida media de la  $\alpha$ -sinucleína, induciendo alteraciones en la función motora. Estos resultados sugieren que los amiloides BAP presentes en la microbiota desempeñan un papel significativo en el contexto de la neurodegeneración, particularmente en la enfermedad de Parkinson (Fernández-Calvet *et al.*, 2024).

## ➤ ¿Se pueden manipular externamente los amiloides para controlar la enfermedad?

Dado que los amiloides derivados de la disbiosis intestinal pueden contribuir al desarrollo de trastornos neurodegenerativos, planteamos la modulación del microbioma gastrointestinal y/o la ami-

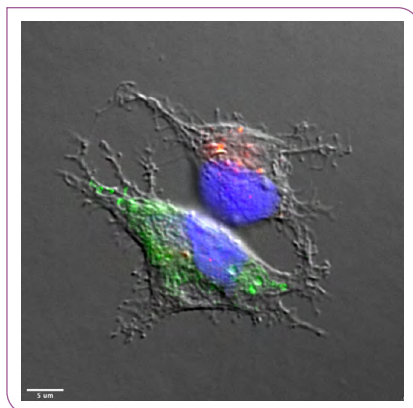


Figura 2. Imagen de microscopía de neuronas tratadas con amiloides BAP en las que se detectan agregados de  $\alpha$ -sinucleína. / IdAB-CSIC.

loidogénesis (polimerización amiloides) como una estrategia potencial para prevenir o mitigar el riesgo de dichas patologías. En este contexto, proponemos que determinados componentes de la dieta pueden ejercer un efecto neuroprotector al modular el “amiloma” del tracto gastrointestinal. Nuestro grupo ha demostrado que los polifenoles de tipo flavonoide interfieren físicamente con la capacidad de BAP para formar agregados amiloides, probablemente al unirse a las subunidades monoméricas o a los oligómeros tempranos, impidiendo su polimerización en fibrillas amiloides (Matilla-Cuenca *et al.*, 2020)(Matilla-Cuenca *et al.*, 2021). Nuestros resultados destacan el potencial de los polifenoles como candidatos prometedores para inhibir la amiloidogénesis de las proteínas BAP de la microbiota intestinal.

En resumen, el estudio de la microbiota intestinal y su influencia en distintos procesos fisiológicos y patológicos representa un campo de gran interés en investigación básica y biomedicina. Nuestro objetivo último es profundizar en las interacciones entre la microbiota y el huésped, con especial atención en la caracterización de amiloides patogénicos relevantes, cuya implicación en el desarrollo de enfermedades podría permitir su uso como agentes terapéuticos o biomarcadores diagnósticos.

## Referencias

- Fernández-Calvet, A., Matilla-Cuenca, L., Izco, M., Navarro, S., Serrano, M., Ventura, S., *et al.* (2024) Gut microbiota produces biofilm-associated amyloids with potential for neurodegeneration. *Nat Commun* **15**: 4150.
- Matilla-Cuenca, L., Gil, C., Cuesta, S., Rapún-Araiz, B., Žiemytė, M., Mira, A., *et al.* (2020) Antibiofilm activity of flavonoids on staphylococcal biofilms through targeting BAP amyloids. *Sci Rep* **10**: 18968.
- Matilla-Cuenca, L., Taglialegna, A., Gil, C., Toledo-Arana, A., Lasa, I., and Valle, J. (2022) Bacterial biofilm functionalization through Bap amyloid engineering. *Npj Biofilms Microbiomes* **8**: 62.
- Matilla-Cuenca, L., Toledo-Arana, A., and Valle, J. (2021) Anti-Biofilm Molecules Targeting Functional Amyloids. *Antibiotics* **10**: 795.
- Taglialegna, A., Lasa, I., and Valle, J. (2016a) Amyloid Structures as Biofilm Matrix Scaffolds. *J Bacteriol* **198**: 2579–2588.
- Taglialegna, A., Matilla-Cuenca, L., Dorado-Morales, P., Navarro, S., Ventura, S., Garnett, J.A., *et al.* (2020) The biofilm-associated surface protein Esp of *Enterococcus faecalis* forms amyloid-like fibers. *Npj Biofilms Microbiomes* **6**: 15.
- Taglialegna, A., Navarro, S., Ventura, S., Garnett, J.A., Matthews, S., Penades, J.R., *et al.* (2016b) Staphylococcal Bap Proteins Build Amyloid Scaffold Biofilm Matrices in Response to Environmental Signals. *PLOS Pathog* **12**: e1005711.
- Valle, J. (2025) Biofilm-associated proteins: from the gut biofilms to neurodegeneration. *Gut Microbes* **17**: 2461721.