

## Do oito ao oitenta: Investigadores revelam como as bactérias evoluem no intestino numa questão de dias

**Oeiras, 5 de julho 2022** – Um novo estudo do Instituto Gulbenkian de Ciência (IGC) descreve, pela primeira vez, como o ambiente do intestino molda as bactérias e as relações que estas estabelecem connosco. Os dados revelam a forma subtil como as interações entre o sistema imunitário, a microbiota e os antibióticos podem influenciar a evolução de processos bacterianos, tanto em contextos de saúde como de doença. Em última análise, os resultados poderão contribuir para o desenvolvimento de terapias baseadas no microbioma relevantes para doenças relacionadas com o envelhecimento.

Milhões de bactérias vivem no nosso intestino, integrando a microbiota com a qual estabelecemos inúmeras interações. A harmonia deste dueto hospedeiro-microorganismo é essencial para a nossa saúde. No entanto, existem vários fatores interferentes, como a dieta, os antibióticos e até o próprio processo de envelhecimento, que a podem pôr em causa. De que modo as bactérias se adaptam a este ambiente dinâmico no intestino, onde as condições podem mudar rapidamente, é exatamente aquilo que o grupo do IGC liderado por Isabel Gordo pretende descobrir.

Nos últimos anos, o grupo tem estudado como as bactérias evoluem em ratinhos mais velhos. Estes apresentam mais inflamação, um sistema imunitário menos eficiente e uma microbiota desregulada, o que constitui um fator de stress para as bactérias. Num estudo anterior, revelaram que a *Escherichia coli* (*E. coli*), um membro habitual da microbiota dos mamíferos, adquire mutações específicas para se adaptar ao intestino inflamado destes ratinhos. Uma destas mutações afeta um regulador importante do ferro, o que despertou a atenção dos investigadores. O ferro é essencial tanto para os micróbios como para o hospedeiro, pelo que a sua disponibilidade no intestino é bastante controlada. Dada a relevância deste metal nas interações hospedeiro-microorganismo, os investigadores decidiram estudar como as condições a que as bactérias estão sujeitas no intestino atuam sobre esta mutação.

Um dos resultados mais surpreendentes, agora publicado na revista *Current Biology*, mostra como o número de bactérias com esta mutação varia de forma abrupta no intestino num curto espaço de tempo. “Ficámos surpreendidos quando vimos como o efeito da seleção natural sobre a regulação do ferro nas bactérias podia mudar drasticamente numa questão de dias”, explica Hugo Barreto, estudante de doutoramento no IGC e primeiro autor do novo estudo. O próximo desafio foi perceber quais eram os fatores que estavam a causar estas oscilações. Para isso, testaram como bactérias com diferentes capacidades de regulação do ferro competiam em ratinhos com competências imunitárias e microbiotas distintas.

Uma vez que tanto o hospedeiro como os micróbios regulam as concentrações de ferro no intestino, os investigadores pensaram que a luta por este bem comum poderia ser uma fonte de oscilação. Os hospedeiros podem secretar uma proteína imune que impede as bactérias de captar ferro, o que é particularmente importante para prevenir a proliferação de agentes patogénicos. Neste estudo, mostrou-se que as oscilações nos níveis desta proteína ao longo do tempo se correlacionam com a quantidade de *E. coli* com a mutação em estudo. Isto explica, em parte, as mudanças drásticas na capacidade competitiva deste mutante num ambiente em que existem oscilações naturais, como é o caso do intestino. Mostrou-se ainda que a inflamação associada ao envelhecimento e os antibióticos podem influenciar os níveis desta proteína.

Mas os efeitos dos antibióticos na disponibilidade de ferro no intestino vão para além disso. Como esperado, o tratamento com antibióticos alterou a quantidade de alguns membros da

microbiota intestinal dos ratinhos. Isto mostrou ser um fator importante para a oscilação de bactérias com diferentes capacidades de regulação do ferro. Por exemplo, quando o número de *Lactobacillus*, um tipo de bactéria que é também comumente encontrado em iogurtes, aumentava no intestino, o número de *E. coli* mutante diminuía.

Em resumo, os investigadores descobriram que a evolução destas bactérias no intestino é influenciada pelo sistema imunitário e pela microbiota do hospedeiro, assim como pelo tratamento com antibióticos. “Juntar as peças do puzzle foi um desafio complicado, mas extremamente gratificante”, afirma Hugo. Esta é a primeira vez que se demonstra que as oscilações naturais no interior de um hospedeiro são determinantes para a diversidade entre bactérias da mesma espécie. Ao contrário da maioria dos estudos, em que os investigadores observam como as bactérias evoluem em resposta a condições por eles impostas, este mostra como decorre o processo num ecossistema natural e medicamente relevante. “Recolher amostras de fezes ao longo do tempo permitiu-nos identificar diferenças subtis, mas funcionais neste ambiente dinâmico numa questão de dias, tanto em indivíduos saudáveis como doentes”, explica. Com esta abordagem longitudinal, conseguiram detetar pormenores que não conseguiriam com uma simples imagem do “antes” e “depois”.

“Os resultados permitem compreender como a evolução das bactérias pode afetar o metabolismo do ferro em ecossistemas complexos, como o intestino humano”, explica Isabel Gordo, investigadora principal do grupo que conduziu o estudo. Isto é de extrema relevância dada a importância do ferro nas interações hospedeiro-microrganismo, particularmente quando a sua disponibilidade é limitada, como é o caso das doenças inflamatórias e da anemia. Compreender os fatores que moldam a evolução da regulação do ferro nas bactérias poderá contribuir para o desenvolvimento de terapias baseadas no microbioma, incluindo o uso de probióticos, por exemplo, para controlar as bactérias que proliferam nestas condições.

**Estudo original:** Hugo C. Barreto, Beatriz Abreu, Isabel Gordo (2022). **Fluctuating selection on bacterial iron regulation in the mammalian gut.** *Current Biology*.

**DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.06.017>

**Mais informação:**

Ana Morais

Coordenadora da Comunicação Institucional

@: [anamorais@igc.gulbenkian.pt](mailto:anamorais@igc.gulbenkian.pt)

Contacto: +351 965 249 488