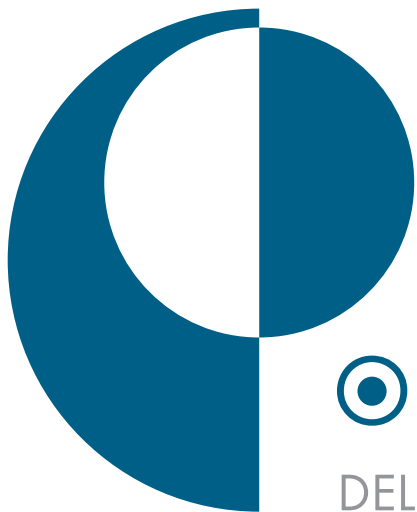




ARTÍCULO N°61.1 - ENERO 2025

Objectif Physionutrition

DEL INSTITUTO THERASCIENCE



TEOLIANCE® CBM588®

Probioterapia de precisión® al servicio de la producción de butirato

Por el Dr. Emmanuel PETEN y Clémentine BULLET

RESUMEN

I. Introducción	p. 04
II. <i>Clostridium butyricum</i> CBM588®	p. 04
1. Probioterapia de precisión®	p. 04
2. Historia	p. 04
3. Presentación de la cepa y características específicas	p. 05
III. Mecanismos de acción de <i>Clostridium butyricum</i> CBM588®	p. 05
1. Modulación de la microbiota	p. 05
2. Fortalecimiento de la barrera intestinal	p. 06
3. Efecto antiinflamatorio	p. 06
4. Acción inmunomoduladora	p. 06
5. Efecto metabólico	p. 07
6. Toxicidad de <i>Clostridium butyricum</i> CBM588®	p. 07
IV. Estudios clínicos, <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> de CBM588®	p. 07
1. Trastornos digestivos	p. 07
2. Trastornos metabólicos	p. 08
3. Trastornos neurológicos	p. 09
4. Afecciones vaginales	p. 09
V. Conclusión: Indicaciones de TEOLIANCE® CBM588®	p. 09
Bibliografía	p. 10

Probioterapia de precisión® al servicio de la producción de butirato

Palabras clave: *Clostridium butyricum* CBM588® Cepa probiótica, Probioterapia de precisión®, Esporulación, Producción de butirato en el colon, Salud intestinal, Salud metabólica, Salud neurológica, Salud vaginal, Butirato, Microbiota.

Escrito por:

Dr. Emmanuel PETEN

- Doctor en Medicina, diplomado en la Facultad de Louvain-la-neuve (Bélgica)
- Especialista en hepato-gastroenterología
- Ex investigador asociado al National Institutes of Health (Bethesda, Estados Unidos)
- Miembro de MICS (Microbiota International Clinical Society)



Clémentine BULLET

- Graduada en la Escuela de Ingeniería Sigma Clermont, especialidad en química.
- Especialización: Ingeniería de Productos Sanitarios y Cosméticos



I. Introducción

La producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), en particular de **butirato**, a través de la microbiota intestinal, juega un **papel esencial en el mantenimiento de la salud**. El butirato, mediante su acción local y sistémica, ejerce importantes efectos beneficiosos: constituye la principal fuente de energía de los colonocitos, pero también actúa regulando la microbiota, fortaleciendo la barrera intestinal, modulando la función inmunitaria y ejerciendo una actividad antiinflamatoria. Estas propiedades lo convierten en un **solución terapéutica de interés** en diversas patologías, que van desde trastornos intestinales hasta la regulación de la función inmune, pasando por enfermedades metabólicas y trastornos del sistema nervioso.

Un desequilibrio de la microbiota intestinal tiene importantes consecuencias funcionales. De hecho, está implicado en el desarrollo de muchas patologías digestivas como el Síndrome del Intestino Irritable (SII), la Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal (EICI), el cáncer colorrectal, etc. pero también en patologías metabólicas como la obesidad y la esteatosis hepática, o patologías neuropsiquiátricas. En algunos casos, esto se debe a una disminución de ciertos metabolitos de la microbiota, en particular del butirato y/o especies productoras de butirato.

El *Clostridium butyricum* CBM588® tiene la capacidad de producir grandes cantidades de butirato y **formar esporas**, lo que le permite sobrevivir en condiciones ambientales difíciles (acidez gástrica, sales biliares, etc.) así como en un **ambiente pobre en oxígeno**, como en el colon (bacterias anaeróbicas). *Clostridium butyricum* CBM588® **actúa así precisamente a nivel del colon** lo que lo convierte en un probiótico muy eficaz.

II. *Clostridium butyricum* CBM588®

2.1. Probioterapia de precisión®

El concepto de Probioterapia de Precisión®, diseñado por el Laboratorio Therascience, abre nuevas perspectivas para el desarrollo de soluciones innovadoras de salud. Entonces, TEOLIANCE® CBM588® propone **1 cepa específica**, *Clostridium butyricum* CBM588®, para **1 acción específica**, la producción de butirato en el colon, lo que la convierte en un activo importante en la prevención y el apoyo de ciertas patologías.

A diferencia de los probióticos clásicos, a menudo una mezcla de cepas de Bifidobacterias y Lactobacilos que actúan de forma más general sobre el equilibrio de la microbiota, *Clostridium butyricum* CBM588® (en adelante denominado CBM588®) se distingue por su capacidad de actuar de forma dirigida y específica: la producción de butirato, *in situ* en el colon.

Seleccionar una cepa única y especializada como CBM588® constituye un enfoque terapéutico más preciso para tratar patologías asociadas a una deficiencia en la producción de butirato, como ciertas enfermedades inflamatorias crónicas, trastornos intestinales y colónicos (SII o diverticulitis), así como trastornos metabólicos o neurológicos. El butirato también desempeña un papel preventivo en el cáncer de colon.

Entonces, el CBM588® no solo restablece el equilibrio general de la microbiota: actúa específicamente sobre la producción de butirato intracolónico, ofreciendo una solución terapéutica innovadora y personalizada, potencialmente más eficaz que los probióticos tradicionales.

2.2. Historia

Descubierto y aislado por primera vez de la microbiota intestinal humana en 1933 por el Dr. Miyairi, la cepa probiótica CBM588®, desde entonces, se ha estudiado ampliamente y se ha utilizado como medicina en Japón y otros países asiáticos. Por tanto, la seguridad y eficacia sanitaria de esta cepa están bien establecidas.

En 1963, el CBM588® se comercializa por primera vez en Japón. Diez años después, se utilizó en medicina en Japón por sus beneficios clínicos en trastornos gastrointestinales, pero también en oncología. Su eficacia fue tal que en 1985 la cepa fue aprobada oficialmente como medicamento.

En la década de los 2000, el CBM588® sale de las fronteras japonesas gradualmente y se adopta en otras regiones del mundo. En 2014, la cepa obtuvo la aprobación de la CEE (Comunidad Económica Europea) como *Novel Food* y este año, en 2025, ya se ha **comercializado por primera vez y en exclusiva por el Laboratorio THERASCIENCE en Francia, Bélgica, Luxemburgo y España**, confirmando su éxito y potencial terapéutico para el apoyo a la salud.

2.3. Presentación de la cepa y características específicas

El CBM588® es una bacteria del género *Clostridium*, perteneciente al filo Bacillota (anteriormente Firmicutes). Este filo también incluye géneros como *Bacillus* y *Lactobacillus*.¹ El CBM588®, al igual que otros miembros del género *Clostridium*, es un bacilo anaeróbico Gram + formador de esporas que se encuentra en el polvo, el suelo, la vegetación y la flora comensal de los sistemas digestivos de los mamíferos.

El género *Clostridium* se ha clasificado en 19 grupos, basándose en el análisis filogenético de las secuencias del gen ARNr 16S. **En los bebés**, la proporción de *Clostridium* del grupo I, de los cuales CBM588® forma parte, es predominante y luego disminuye gradualmente para dar paso a los grupos IV y XIV que juegan un papel importante en la homeostasis intestinal gracias a la producción de AGCC.²

Estas bacterias colonizan el intestino grueso, donde coexisten con familias bacterianas como Bacteroidaceae, Enterococcaceae y Lactobacillaceae. Entonces, **en adultos**, el *Clostridium butyricum* es un componente minoritario de la microbiota, presente sólo en el 10 al 20% de la población, y representando menos del 0,1% de las especies presentes en estos individuos.³

Entre los principales productores de butirato, las especies presentes principalmente en la microbiota son *Faecalibacterium prausnitzii* (15% de la microbiota), *Eubacterium rectale* (hasta un 13%), *Eubacterium hallii* (aproximadamente 2,4%) y *Roseburia intestinalis* (hasta un 5%).⁴ Sin embargo, estas bacterias son muy sensibles al oxígeno, lo que complica su uso en suplementación.²

CBM588® tiene características que le permiten colonizar eficazmente el colon:

- **Su capacidad de esporular:** Es resistente a temperaturas superiores a 60°C, no es sensible a la acidez gástrica y puede esporular en presencia de antibióticos (Figura 1).
- **Su capacidad para funcionar en un ambiente anaeróbico,** especialmente en el colon, donde tiene muy buena capacidad de colonización.

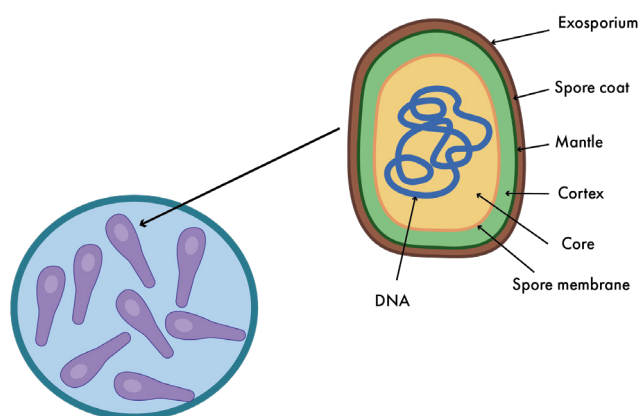


Figura 1: Esporulación de *Clostridium butyricum*.⁵

Un estudio *in vivo* demostró la capacidad de colonización intestinal de CBM588®. Cuando se administró por vía oral, se encontraron esporas viables en el intestino delgado **a partir de los 30 minutos** después de la administración, y se detectaron células vegetativas en el intestino delgado distal **después de 2 horas**. **Cinco horas más tarde**, estas células estuvieron presentes en el ciego y el colon. Sin embargo, el CBM588® había desaparecido del intestino **tres días después** de la

administración, lo que sugiere que, aunque la cepa germinó y se desarrolló, no colonizó de forma sostenible el tracto intestinal. Por lo tanto, actuaría como precursor para iniciar el reequilibrio de la microbiota y restaurar la salud del huésped.⁶

III. Mecanismos de acción de *Clostridium butyricum* CBM588®⁸

Las siguientes secciones describen en detalle los mecanismos por los cuales CBM588® impacta la salud del huésped, con repercusiones en diversas patologías. Estos mecanismos se deducen de observaciones *in vivo*:

- **Efecto directo:** Producción de butirato, regulación de la microbiota, reparación de la barrera intestinal, etc.
- **Efecto indirecto:** Modulación de la función inmunitaria, señalización celular, etc.

3.1. Modulación de la microbiota (Figura 2)

Actualmente varias patologías se asocian a la disbiosis de la microbiota, caracterizada por una disminución de bacterias beneficiosas, como bifidobacterias, lactobacilos y especies productoras de butirato, esenciales para la salud intestinal. El CBM588® se ha estudiado ampliamente, a través de diferentes modelos, por su potencial para modular la microbiota intestinal.

Un estudio *in vivo* realizado en 2020 por Lui et al. demostró que CBM588® regula eficazmente la composición microbiana intestinal al reducir la ratio Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) cuando está aumentada.⁹ De hecho, la microbiota se compone principalmente de dos filos predominantes: Firmicutes y Bacteroidetes, que representan más del 90 % de la microbiota. Un aumento en la proporción (F/B) es un indicador de desequilibrio de la microbiota, habiéndose observado particularmente en casos de obesidad¹⁰ (Figura 2).

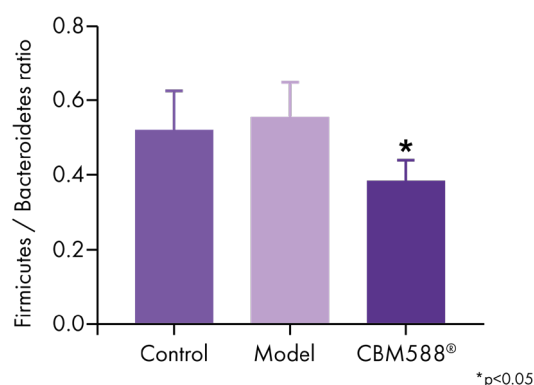


Figura 2: Efecto de *Clostridium butyricum* CBM588® sobre el ratio Firmicutes/Bacteroidetes.

Además, se realizó un estudio clínico en pacientes con Síndrome del Intestino Irritable (SII), comparando la microbiota de los pacientes antes y después del tratamiento con la de un grupo sano.

Antes del tratamiento, en pacientes con disbiosis, se observa una concentración reducida de bacterias anaerobias totales en comparación con el grupo sano.

Después de la administración de CBM588® durante 14 días, las poblaciones de bifidobacterias y lactobacilos aumentaron considerablemente, restableciendo así el equilibrio de la microbiota a un estado comparable al de los sujetos sanos.¹¹

3.2. Fortalecimiento de la barrera intestinal (Figura 3)

El efecto protector del CBM588® en el epitelio intestinal se atribuye en gran medida a su capacidad para producir butirato, demostrado en numerosos estudios¹². El CBM588® actúa a nivel de la barrera intestinal promoviendo la producción de moco pero también restableciendo las uniones estrechas (UE) entre las células epiteliales.

El moco es la primera barrera física contra la invasión de patógenos en el tracto digestivo. Es una capa gelatinosa, formada principalmente por glicoproteínas (mucinas), cuyo espesor varía según los segmentos intestinales. Los estudios han demostrado que CBM588® ayuda a proteger este moco mediante el aumento de la producción de mucina 2 (MUC2)⁸.

Bajo la capa mucosa, el epitelio intestinal está reforzado por las UE cuya función es unir las células epiteliales y así regular la permeabilidad intestinal para limitar la infiltración, en la *lámina propia*, de bacterias patógenas o componentes nocivos, como los lipopolisacáridos (LPS), que desencadenan una respuesta inflamatoria.

Se ha demostrado que CBM588® fortalece la barrera intestinal al restaurar la expresión de las proteínas de las UE, incluidas las claudina-4 y zonula occludens ZO-1 y ZO-2 en los tejidos colónicos. También se ha demostrado un efecto sobre el tejido cerebral⁸. Un estudio *in vivo*, realizado por Hagihara et al., mostró el efecto de CBM588® sobre la producción de IL-17 por los linfocitos T $\gamma\delta$, células T intraepiteliales, que desempeñan un papel clave en la primera línea de defensa inmunitaria.

Aunque a menudo se percibe como proinflamatoria, la IL-17 secretada localmente por las células T $\gamma\delta$ sirve para proteger

y reparar la barrera intestinal asegurando la expresión de las proteínas UE¹².

3.3. Efecto antiinflamatorio (Figura 3)

El CBM588® tiene un efecto antiinflamatorio. Un estudio *in vivo*, en el caso de la colitis inducida por antibióticos (clindamicina), reveló que CBM588® estimula la producción de lipocinas antiinflamatorias, como el ácido palmítico, así como prostaglandinas (15d-PGJ2) y mediadores lipídicos pro-resolución (Protectina D1) en el colon. Estos cambios en el perfil metabólico intestinal ilustran la influencia beneficiosa de la microbiota sobre los lípidos, contribuyendo a los efectos antiinflamatorios. Estos metabolitos contribuyen a la inducción de células T antiinflamatorias secretoras de IL-10 a nivel del colon⁸.

3.4. Acción inmunomoduladora (Figura 3)

El equilibrio entre las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias se mantiene mediante la regulación adecuada de las células inmunitarias y las citocinas. Cuando se altera este equilibrio, pueden producirse respuestas inmunitarias disfuncionales que dan lugar a patologías inflamatorias como enfermedad inflamatoria intestinal, alergias, enfermedades autoinmunes, diabetes y ciertas enfermedades neurodegenerativas. Estas condiciones a menudo se asocian con cambios en la composición de la microbiota intestinal. En este contexto, se está acumulando evidencia sobre el papel protector de las bacterias probióticas, como CBM588®, contra patógenos intestinales, lesiones intestinales y afecciones inflamatorias, modulando el sistema inmunológico del huésped.

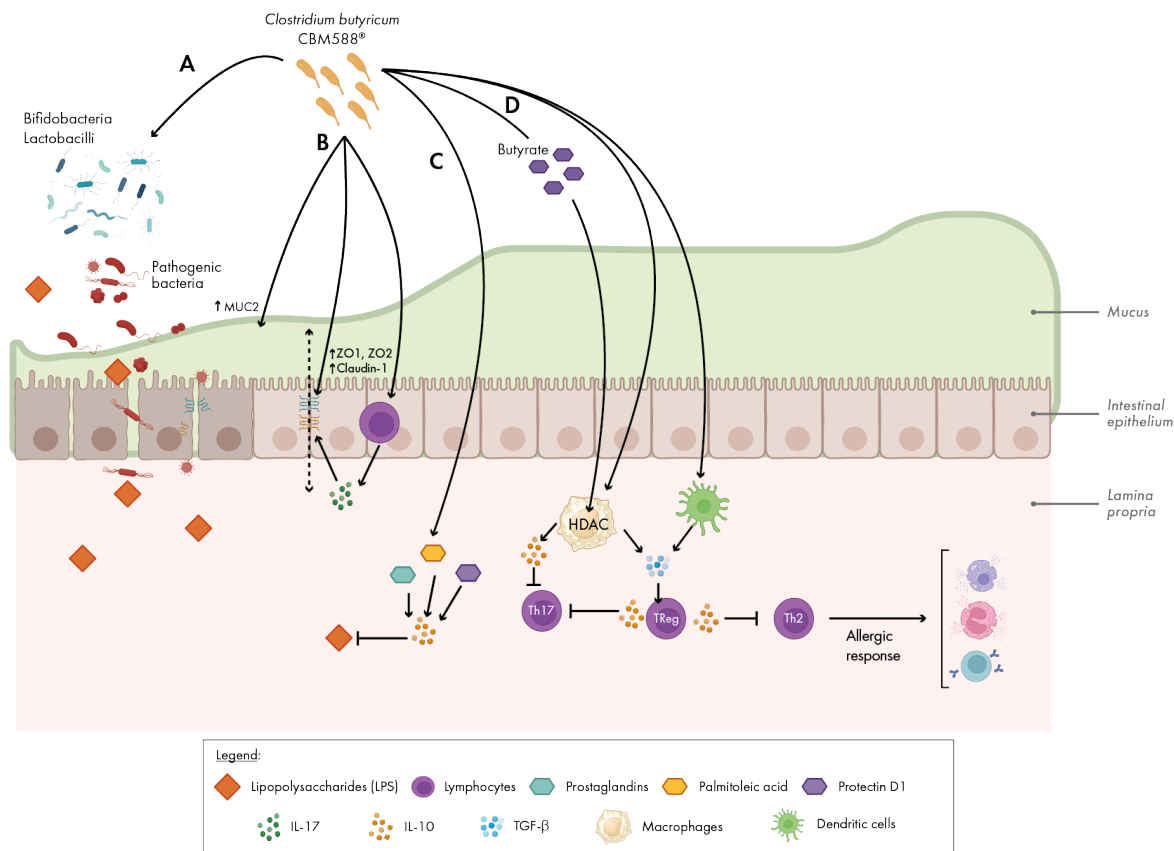


Figura 3: Mecanismos de acción de CBM588®.

El CBM588® modula el sistema inmunológico, en particular gracias a su capacidad para activar la producción de TGF-β a través de la activación del receptor *Toll-like 2* (TLR2) de las células dendríticas, las principales células presentadoras de antígenos, en la respuesta inmune adaptativa. Esta activación promueve así la diferenciación de los linfocitos T reguladores (Tregs) que a su vez producen interleucina 10 (IL-10), una citocina antiinflamatoria que inhibe la actividad de las células T efectoras proinflamatorias Th1 y Th17. Este aumento de IL-10 también está mediado por la activación de TLR2 en los macrófagos del colon.

Además, los estudios *in vivo* han demostrado este efecto incluso en los órganos diana de las enfermedades, como el páncreas, el bazo o incluso el hígado.⁸

Paralelamente, el butirato producido por CBM588® facilita la diferenciación de los Treg a través de la inhibición de la histona desacetilasa (HDAC), independientemente de la señalización de TGF-β¹³.

También se ha demostrado que la administración de CBM588® atenúa las respuestas alérgicas, probablemente regulando la actividad de los Treg. De hecho, el CBM588® es capaz de modular las respuestas Th2, cuya activación inadecuada es responsable de las enfermedades alérgicas, mediante la sobreproducción de inmunoglobulina E (IgE) y la activación de las células responsables de las reacciones alérgicas.⁸

A nivel del colon, CBM588® por lo tanto, actúa, por un lado, **localmente** por su capacidad de producir butirato, pero también **directamente**:

- Regulando la microbiota intestinal,
- Reforzando la barrera intestinal (moco y uniones estrechas),
- Al regular la inflamación,
- Modulando la función inmunitaria.

3.5. Efecto metabólico

El CBM588® actúa a través de varios mecanismos interconectados que influyen tanto en la actividad celular como en la expresión genética.

• Acción directa por la síntesis de ácido palmitoleico

Un estudio *in vitro* demostró que la suplementación con butirato mejora la sensibilidad a la insulina inducida por el palmitato en las células musculares al promover la hiperacetilación del sustrato-1 del receptor de la insulina.

El CBM588®, por su capacidad para promover la producción de ácido palmitoleico, podría ser de interés en la gestión de ciertas enfermedades metabólicas.⁸

• Acción indirecta a través de la producción de butirato

El butirato activa la vía de señalización PI3K/Akt. Esta activación tiene efectos beneficiosos, como la inhibición de la apoptosis de las células β-pancreáticas, un aspecto crucial para el manejo de enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2^{4,14}.

El butirato también puede activar los receptores acoplados a las proteínas G (GPR41 y GPR43). Actúa como ligando para receptores específicos presentes en las células intestinales.

Estos receptores, cuando se activan, desencadenan la secreción de hormonas gastrointestinales como el péptido YY y el GLP-1 (*Glucagon-like peptide-1*)¹⁴:

- **Péptido YY** es una hormona que da una sensación de saciedad durante varias horas.
- **GLP-1** es una hormona que ayuda a controlar la glucemia.

Una vez secretado, el GLP-1 activa la vía PI3K/Akt en las células β-pancreáticas, que mejora la sensibilidad a la insulina y protege contra la apoptosis celular, contribuyendo así a un mejor manejo de los niveles de glucosa en sangre.

Estas acciones combinadas hacen que el CBM588® sea un candidato potencial para la prevención y manejo de enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2, abordando diversos aspectos de la regulación metabólica y mejorando la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa.

3.6. Toxicidad de *Clostridium butyricum* CBM588®¹⁵

La seguridad de *C. butyricum* es esencial. Los estudios toxicológicos realizados no revelaron efectos tóxicos significativos en ratones, incluso con la administración oral de más de 10 000 mg/kg de peso corporal. Los estudios de toxicidad aguda y de modulación de la microflora gastrointestinal en ratones tampoco mostraron efectos adversos con la dosis más alta analizada. Además, las pruebas de mutación fueron negativas. Estos resultados indican que *C. butyricum* presenta una baja toxicidad y un potencial prometedor para su uso como suplementación.

IV. Estudios clínicos, *in vivo* e *in vitro* de CBM588®⁸

4.1. Trastornos digestivos¹⁶

• Diarrea relacionada con antibióticos

La diarrea asociada a antibióticos se debe a un desequilibrio en la flora intestinal causado por la eliminación de ciertas bacterias beneficiosas, lo que induce la proliferación de microorganismos patógenos. Este fenómeno altera la absorción de agua y electrolitos en el intestino, lo que resulta en deposiciones blandas y frecuentes. CBM588® ha demostrado su eficacia en la reducción de la incidencia de diarrea asociada a antibióticos y en el reequilibrio de la disbiosis intestinal inducida por estos tratamientos.

Estudios *in vivo* han demostrado que la administración de CBM588® aumenta las poblaciones de bacterias beneficiosas, como *Lactococcus* spp., *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp. en la microbiota intestinal tras la administración de antibióticos. Los efectos protectores del CBM588® ayudan a prevenir la colonización por patógenos y reducir la diarrea asociada a antibióticos (DAA).

Otro estudio demostró su eficacia en la prevención de la aparición de lesiones colónicas cuando se administra en combinación con antibióticos.^{17,12}

Dos estudios clínicos también confirmaron la **eficacia del CBM588®** en el caso de la DAA.

Un primer estudio, realizado en 110 niños en tratamiento tras infecciones otorrinolaringológicas, destacó el efecto protector de CBM588® para prevenir la aparición de DAA. Los niños recibieron tratamiento antibiótico el día 0. El primer grupo no recibió CBM588®, el segundo comenzó el D0 y un tercer grupo comenzó a tomar CBM588® el D+3.

Los resultados mostraron que la incidencia de diarrea disminuyó significativamente en los grupos que tomaron CBM588® versus el grupo no tomó CBM588® (Figura 4).

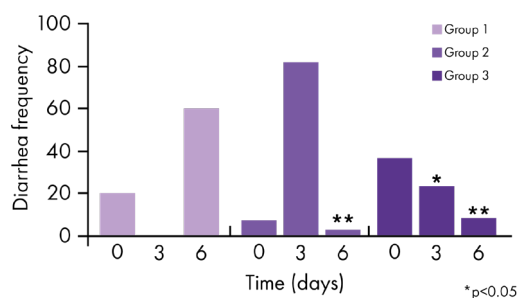


Figura 4: Efecto de CBM588® sobre la frecuencia de diarrea asociada a los antibióticos.

También se observó una restauración de la población de bifidobacterias y eubacterias en los grupos que tomaron CBM588®¹⁸.

Un segundo estudio, realizado en 19 pacientes en el marco de una triterapia para el tratamiento de la infección por *H. pylori* durante 7 días, demostró una reducción del 43% en el grupo que solo tomó antibióticos frente al 14% en el grupo que recibió CBM588® en dosis baja. Este estudio también mostró que la tasa de erradicación de *H. pylori* no se ve afectada por la suplementación con CBM588®¹⁹.

• Infecciones por *Clostridium difficile*¹⁶

El CBM588® puede desempeñar un papel preventivo en la infección por *C. difficile*, un patógeno responsable de una gran proporción de casos de DAA. El *C. difficile* es una bacteria capaz de provocar diarreas de leves a graves y trastornos intestinales, como la colitis. La mayoría de los casos de infección por *C. difficile* afecta a pacientes que toman ciertos antibióticos en dosis altas o durante períodos prolongados. Algunos antibióticos pueden destruir la flora intestinal, permitiendo que las bacterias *C. difficile* se desarrollen.

C. difficile es una bacteria Gram+ anaerobia, formadora de esporas, capaz de sobrevivir en presencia de antibióticos y que se vuelve predominante en casos de disbiosis. Durante una infección por *C. difficile* (ICD), hay colonización y producción de toxinas A/B que alteran la homeostasis del citoesqueleto mantenida por las proteínas Rho, induciendo inflamación y muerte celular, lo que resulta en lesiones en la mucosa y citotoxicidad inflamatoria.

Los mecanismos por los cuales CBM588® protege al huésped contra la infección por *C. difficile* son los siguientes:

- Ataque directo mediante la producción de sustancias antimicrobianas,
- Reequilibrio de la microbiota para inhibir el crecimiento de *C. difficile*,
- Inhibición de la actividad de las toxinas A/B por el butirato,
- Activación del sistema inmune (inducción de TH1, TH17, células B).

Se realizó un estudio clínico en 19 pacientes con úlcera gástrica inducida por *H. pylori* durante una semana. Los pacientes se dividieron en tres grupos: sin CBM588®, con CBM588® y con doble dosis de CBM588®. Este estudio demostró que tomar CBM588® se asocia con una disminución en la tasa de *C. difficile* en las heces, así como una disminución de la toxina que produce.¹⁹

Se realizó un segundo estudio clínico en 71 pacientes con infección por *C. difficile*. Una parte recibió la administración de

vancomicina (antibiótico) sola, mientras que la otra parte recibió vancomicina combinada con CBM588®. Se observó que la coadministración de CBM588® y la vancomicina tuvo un efecto beneficioso en el tratamiento de la infección por *C. difficile*:

- **Reducción de la frecuencia de las deposiciones** desde el 2º día de tratamiento (Grupo de vancomicina sola vs. Grupo de vancomicina asociado con CBM588®: **3,9 veces/día frente a 2,6 veces/día**, $p < 0,05$).
- **Reducción de los periodos de tratamiento** de 10,9 días a 8,9 días.
- **Síndrome del Intestino Irritable (SII)**²⁰

El SII es un trastorno crónico que se caracteriza por dolor abdominal y deposiciones (diarrea, estreñimiento o ambos). Las causas incluyen alteración de la motilidad intestinal, aumento de la sensibilidad y desequilibrio del microbioma (disbiosis). Los síntomas pueden afectar significativamente la calidad de vida (dieta, sueño, vida social). El estrés y la ansiedad suelen agravar la situación. A tener en cuenta que el síndrome del intestino irritable afecta mayoritariamente a las mujeres (3 por 1 hombre)²¹.

Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 200 pacientes demostró la eficacia y seguridad de *C. butyricum* CBM588® en el tratamiento del SII con predominio de diarrea (SII-D). Los pacientes recibieron *C. butyricum* CBM588® o un placebo durante 4 semanas. Los resultados incluyeron cambios respecto del valor inicial en los síntomas del SII, la calidad de vida y la consistencia y frecuencia de las heces.

En comparación con el placebo, *C. butyricum* CBM588® ha demostrado que es eficaz para (Figura 5):

- Mejorar los síntomas generales del SII-D;
- Mejorar la calidad de vida;
- Mejorar la frecuencia de las deposiciones.

Este estudio también confirmó la eficacia de *C. butyricum* CBM588® sobre el equilibrio de la microbiota intestinal.

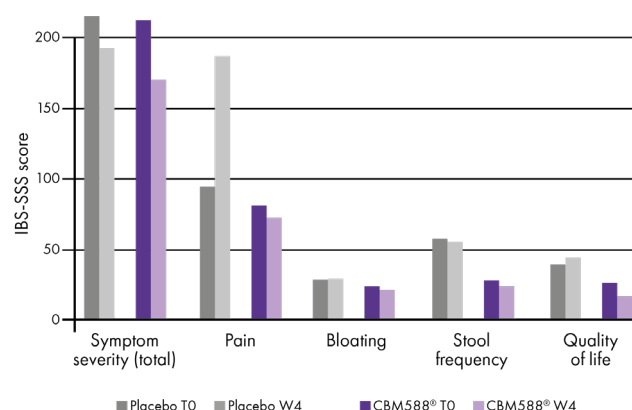


Figura 5: Evolución de los síntomas del SII antes y después de tomar CBM588®.

4.2. Trastornos metabólicos

• Diabetes tipo 2 (DT2)

La diabetes tipo 2 se manifiesta por la resistencia de las células a la insulina, impidiendo que la glucosa se absorba adecuadamente y dando lugar a hiperglucemia. Este desequilibrio crónico, a menudo relacionado con una producción insuficiente de insulina, favorece la acumulación de ácidos grasos y la inflamación, aumentando así el riesgo de desarrollar trastornos metabólicos.

Independientemente de la región geográfica, se observa una reducción de las bacterias productoras de butirato en personas con diabetes tipo 2 (estudio metagenómico)²². Se observaron resultados similares en la prediabetes. Por lo tanto, el potencial de producción de butirato del microbioma intestinal se agota desde la prediabetes. La reposición de los productores de butirato, o de los niveles de butirato, puede ser importante para retrasar o prevenir la progresión a la diabetes tipo 2.

El CBM588®, por sus propiedades favorecedoras del crecimiento de especies productoras de butirato podría constituir una solución interesante para la prevención y el acompañamiento de la diabetes tipo 2.

• **Esteatosis hepática no alcohólica**

La eficacia del CBM588® también se ha estudiado en el contexto de la disfunción metabólica hepática. La enfermedad de la esteatosis hepática no alcohólica (también llamada hígado graso no alcohólico) es común en personas obesas y con resistencia a la insulina, particularmente en diabéticos tipo 2.

Estudios sobre la suplementación con CBM588® en modelos *in vivo* de esteatosis hepática no alcohólica reportaron una mejora en el metabolismo lipídico hepático y la inmunorregulación.

Seo et al. estudiaron, *in vivo*, en un modelo de esteatosis hepática no alcohólica inducida por una dieta rica en grasas, el efecto de la suplementación con CBM588®. Descubrieron que el tratamiento con CBM588® ayudó a mantener los parámetros metabólicos (peso corporal, masa grasa y resistencia a la insulina) en niveles normales, al tiempo que protegía contra el daño hepático y la desregulación del metabolismo lipídico. La acumulación hepática de gotitas lipídicas disminuyó, al igual que los niveles hepáticos de colesterol, ácidos grasos libres y fosfolípidos. Además, el análisis de la expresión genética hepática reveló una disminución en la síntesis de triglicéridos y un aumento en la excreción del exceso de lípidos por la conversión del colesterol en ácidos biliares.²³

4.3. Trastornos neurológicos^{24, 8, 25}

Cada vez más estudios demuestran la influencia de la microbiota intestinal sobre el Sistema Nervioso Central (SNC), confirmando la existencia de una interacción compleja entre la microbiota, el intestino y el SNC, a través del eje intestino-cerebro. Así, se ha demostrado que la microbiota intestinal juega un papel crucial en las funciones cerebrales y en el estado psicológico del huésped. Además, se ha observado que la disbiosis intestinal se ha relacionado con diversos trastornos mentales, incluido el trastorno depresivo mayor.²⁶

Ahora se está explorando el potencial terapéutico de los probióticos, incluidas las bacterias productoras de butirato, como un medio para modular este eje intestino-cerebro y atenuar los síntomas depresivos. Estudios *in vivo* demuestran que los lactobacilos y las bifidobacterias ayudan a reducir la ansiedad, prevenir el estrés crónico, limitar la apoptosis en ciertas regiones del cerebro y mejorar las capacidades de aprendizaje y memoria.²⁷

En particular, el CBM588® desempeña un papel en la salud neurológica a través de su capacidad para producir butirato y promover la producción de especies productoras de butirato. El butirato, aunque se produce principalmente en el intestino, actúa sistémicamente y es capaz de llegar al cerebro, donde ejerce efectos neuroprotectores sobre los trastornos neurodegenerativos al inhibir las histonas desacetilasas, lo que mejora los déficits conductuales^{28, 29}. Además, el butirato participa en la producción de BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), un factor esencial para el desarrollo neuronal y la plasticidad sináptica.

Por lo tanto, una reducción del BDNF durante la disbiosis

puede afectar la salud neuronal^{26, 28, 30}. Además, el butirato estimula la secreción de GLP-1, que ha demostrado efectos neuroprotectores al fortalecer la barrera hematoencefálica mediante la modulación de las uniones estrechas.

Además, el aumento de la permeabilidad intestinal permite el paso de componentes microbianos, como los lipopolisacáridos, que provocan inflamación sistémica y neuroinflamación^{26, 28}. Proporcionar probióticos, especialmente CBM588®, para limitar esta inflamación podría ser una solución.

Estos hallazgos sugieren una vía prometedora para el uso de CBM588® en la prevención y tratamiento de trastornos neurológicos y de salud mental.

4.4. Trastornos vaginales

La candidiasis vulvovaginal, causada principalmente por *Candida albicans* (85 a 90% de los casos), representa una infección micótica común en mujeres en edad fértil³¹. La investigación destaca la importancia de la microbiota intestinal en la prevención de infecciones por *C. albicans* a través de varios mecanismos. La producción de AGCC por bacterias intestinales, en particular *Bacteroides*, *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* y *Faecalibacterium prausnitzii*, desempeña un papel central. Estos AGCC inhiben directamente el crecimiento de *C. albicans*, inhiben su transformación morfológica en hifas virulentas y mantienen un gradiente de pH desfavorable para su proliferación³².

El butirato, en particular, ejerce efectos específicos gracias a su acción inhibitoria de las HDAC. Refuerza la barrera epitelial y modula la inmunidad local al aumentar la eficiencia fagocítica de los macrófagos y al estimular su producción de óxido nítrico. Además, se ha demostrado que el butirato potencia el efecto del fluconazol, un fármaco antimicótico de uso común³³.

Esta relación entre la microbiota intestinal y la salud vaginal es especialmente relevante, dada la existencia de transferencia microbiana entre el intestino y la vagina, demostrada en el 36% de las mujeres estudiadas³⁴.

Entonces, **mantener una microbiota intestinal equilibrada**, en particular mediante el uso de cepas productoras de butirato como CBM588®, podría constituir un enfoque preventivo contra la candidiasis vulvovaginal recidivante.

V. Conclusión: Indicaciones de TEOLIANCE® CBM588®

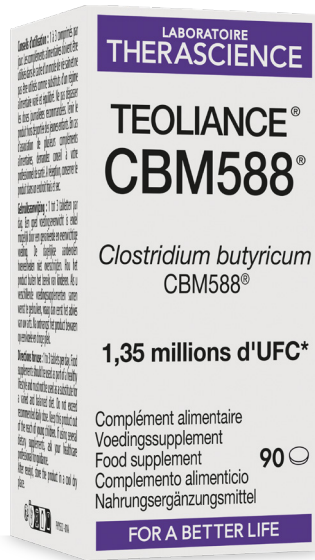
C *lostridium butyricum* CBM588®, es una cepa única y especializada. Con su capacidad de colonizar el intestino y promover la producción de butirato, este probiótico ofrece una solución de salud innovadora con numerosas aplicaciones. De esta manera, TEOLIANCE® CBM588® se recomienda como acompañamiento nutricional para:

- Infecciones bacterianas como *C. difficile*, *H. pylori*, bacterias Gram-;
- Apoyo a la función inmunológica;
- Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal (EICI = CU y enfermedad de Crohn);
- Síndrome del Intestino Irritable (SII), casos de Hiperpermeabilidad Intestinal (HPI);
- Enfermedades metabólicas: Diabetes tipo II, obesidad, esteatosis hepática, etc.
- Trastornos del sistema nervioso: Síntomas depresivos, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, Alzheimer;
- Diverticulosis y prevención de la diverticulitis;
- Prevención de la candidiasis intestinal y vaginal.

Bibliografía

1. Candeliere F, Musmeci E, Amaretti A, Sola L, Raimondi S, Rossi M. Profiling of the intestinal community of Clostridia: taxonomy and evolutionary analysis. *Microbiome Res Rep*. 2023;2:13.
2. Guo, Pingting, et al. «Clostridium Species as Probiotics: Potentials and Challenges.» *Journal of Animal Science and Biotechnology*, vol. 11, 2020, p. 24
3. Base de données LIMS : Lims.fr - Solution LIMS pour votre laboratoire
4. Singh, V., Lee, G., Son, H., Koh, H., Kim, E. S., Unno, T., & Shin, J.-H. (2023). Butyrate producers, "The Sentinel of Gut": Their intestinal significance with and beyond butyrate, and prospective use as microbial therapeutics. *Frontiers in Microbiology*, 13, 1103836.
5. Bibliothèque d'images de santé publique (Public Health Image Library) (PHIL) des Centres pour le contrôle et la prévention des maladies, numéro d'identification #2107.
6. Sato R, Tanaka M. Intestinal distribution and intraluminal localization of orally administered *Clostridium butyricum* in rats. *Microbiol Immunol*. 1997; 41:665-71.
7. Banasiewicz T, Domagalska D, Borycka-Kiciak K, Rydzewska G. Determination of butyric acid dosage based on clinical and experimental studies - a literature review. *Prz Gastroenterol*. 2020;15(2):119-125.
8. Stoeva, Magdalena K., et al. «Butyrate-Producing Human Gut Symbiont, *Clostridium Butyricum*, and Its Role in Health and Disease.» *Gut Microbes*, vol. 13, no. 1, 2021, e1907272.
9. Liu, M., Xie, W., Wan, X., & Deng, T. (2020). *Clostridium butyricum* modulates gut microbiota and reduces colitis associated colon cancer in mice. *International Immunopharmacology*, 88, 106862.
10. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pesoa S, Navarrete P, Balamurugan R. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients*. 2020 May 19;12(5):1474.
11. Zhang, D.-R., Dong, X.-X., et al. (1999). Intestinal flora changes in patients with irritable bowel syndrome after ingestion of *Clostridium butyricum* preparation. *Chinese Journal of Microbiology*. Shanghai 2nd Medical University, Ren Ji Hospital, Shanghai, China
12. Hagihara, M., Kuroki, Y., Ariyoshi, T., Higashi, S., Fukuda, K., Yamashita, R., Matsumoto, A., Mori, T., Mimura, K., Yamaguchi, N., Okada, S., Nonogaki, T., Ogawa, T., Iwasaki, K., Tomono, S., Asai, N., Koizumi, Y., Oka, K., Yamagishi, Y., Takahashi, M., & Mikamo, H. (2020). *Clostridium butyricum* modulates the microbiome to protect intestinal barrier function in mice with antibiotic-induced dysbiosis. *iScience*, 23(1), 100772.
13. Joseph Bisaccia et Saidi Soudja, Le butyrate, un médiateur métabolique bactérien salutaire pour la réaction du greffon contre l'hôte, *Med Sci (Paris)*, 33 10 (2017) 862-864.
14. Zhang, D., Jian, Y.-P., Zhang, Y.-N., Li, Y., Gu, L.-T., Sun, H.-H., Liu, M.-D., Zhou, H.-L., Wang, Y.-S., & Xu, Z.-X. (2023). Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Communication and Signaling*, 21(212).
15. Kong, Q., He, G.-Q., Jia, J.-L., Zhu, Q.-L., & Ruan, H. (2011). Oral administration of *Clostridium butyricum* for modulating gastrointestinal microflora in mice. *Current Microbiology*, 62(2), 512-517.
16. Ariyoshi, T.; Hagihara, M.; Takahashi, M.; Mikamo, H. Effect of *Clostridium butyricum* on Gastrointestinal Infections. *Biomedicines* 2022, 10, 483.
17. Mao Hagihara, Rieko Yamashita, Asami Matsumoto, Takeshi Mori, Takayuki Inagaki, Tsunemasa Nonogaki, Yasutoshi Kuroki, Seiya Higashi, Kentaro Oka, Motomichi Takahashi, Hiroshige Mikamo, The impact of probiotic *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 on murine gut metabolic alterations, *Journal of Infection and Chemotherapy*, Volume 25, Issue 8, 2019, Pages 571-577,
18. Seki H, Shiohara M, Matsumura T, Miyagawa N, Tanaka M, Komiya A, Kurata S. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children by *Clostridium butyricum* MIYAIRI. *Pediatr Int*. 2003;45:86-90.
19. Imase K, Takahashi M, Tanaka A, Tokunaga K, Sugano H, Tanaka M, Ishida H, Kamiya S, Takahashi S. Efficacy of *Clostridium butyricum* preparation concomitantly with *Helicobacter pylori* eradication therapy in relation to changes in the intestinal microbiota. *Microbiol Immunol*. 2008;52:156-161.
20. Sun, Y.-Y., Li, M., Li, Y.-Y., Li, L.-X., Zhai, W.-Z., Wang, P., Yang, X.-X., Gu, X., Song, L.-J., Li, Z., Zuo, X.-L., & Li, Y.-Q. (2018). The effect of *Clostridium butyricum* on symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scientific Reports*, 8(1), 2964.
21. <https://www.snfge.org/grand-public/maladies-digestives/syndrome-lintestin-irritable-sii>
22. Arora, T., & Tremaroli, V. (2021). *Therapeutic Potential of Butyrate for Treatment of Type 2 Diabetes*. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 761834. doi:10.3389/fendo.2021.761834
23. Seo, M., Inoue, I., Tanaka, M., Matsuda, N., Nakano, T., Awata, T., Katayama, S., Alpers, D. H., & Komoda, T. (2013). *Clostridium Butyricum* MIYAIRI 588 Improves High-Fat Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Rats. *Digestive Diseases and Sciences*, 58(12), 3534-3544. doi:10.1007/s10620-013-2879-3
24. Miyaoka, T., Kanayama, M., Wake, R., Hashioka, S., Hayashida, M., Nagahama, M., Okazaki, S., Yamashita, S., Miura, S., Miki, H., Matsuda, H., Koike, M., Izuhara, M., Araki, T., Tsuchie, K., Abdul Aziz, I., Arauchi, R., Abdullah, R. A., Oh-Nishi, A., & Horiguchi, J. (2018). *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 as Adjunctive Therapy for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Prospective Open-Label Trial. *Clinical Neuropharmacology*, 41(5), 151-155.
25. Zhou, D., Chen, YW., Zhao, ZH. et al. Sodium butyrate reduces high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis through upregulation of hepatic GLP-1R expression. *Exp Mol Med* 50, 1-12 (2018).
26. Suda K, Matsuda K. How Microbes Affect Depression: Underlying Mechanisms via the Gut-Brain Axis and the Modulating Role of Probiotics. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 21;23(3):1172.
27. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, et al. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes* 2011;2:256-261.
28. Varela RB, Valvassori SS, Lopes-Borges J. Sodium butyrate and mood stabilizers block ouabain-induced hyperlocomotion and increase BDNF, NGF and GDNF levels in brain of Wistar rats. *J Psychiatr Res* 2015;61: 114-121.
29. Hyeon JK, Rowe M, Ren M, et al. Histone deacetylase inhibitors exhibit anti-inflammatory and neuroprotective effects in a rat permanent ischemic model of stroke: multiple mechanisms of action. *J Pharmacol Experiment Therapeutics* 2007;321:892-901.
30. Li Y, Perry T, Kindy MS, Harvey BK, Tweedie D, Holloway HW, Powers K, Shen H, Egan JM, Sambamurti K, et al. GLP-1 receptor stimulation pre serves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:1285-1290.
31. I. Amouri; S. Abbes; H. Sellami; F. Makni; A. Sellami; A. Ayadi. (2010). La candidose vulvovaginale : revue , 20(2), 108-115. doi:10.1016/j.mycmed.2010.01.005
32. Guinan J, Wang S, Hazbun TR, Yadav H, Thangamani S. Antibiotic-induced decreases in the levels of microbial-derived short-chain fatty acids correlate with increased gastrointestinal colonization of *Candida albicans*. *Sci Rep*. 2019 Jun 20;9(1):8872. PMID: 31222159; PMCID: PMC6586901.
33. Nguyen LN, Lopes LC, Cordero RJ, Nosanchuk JD. Sodium butyrate inhibits pathogenic yeast growth and enhances the functions of macrophages. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Nov;66(11):2573-80. Epub 2011 Sep 12. PMID: 21911344.
34. Baldewijs S, Sillen M, Palmans I, Vandecruys P, Van Dijck P, Demuyser L. The Role of Fatty Acid Metabolites in Vaginal Health and Disease: Application to Candidiasis. *Front Microbiol*. 2021 Jul 2;12:705779. PMID: 34276639; PMCID: PMC8282898.

TEOLIANCE® CBM588®



RECOMENDADO PARA EL APOYO NUTRICIONAL DE:

- Síndrome del intestino irritable (SII),
- Hiperpermeabilidad intestinal (HPI)
- Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal (EICI)
- Diverticulosis y prevención de la diverticulitis
- Apoyo a la función inmunológica
- Infecciones bacterianas como *C. difficile*, *H. pylori*, bacterias Gram -
- Enfermedades metabólicas: diabetes tipo II, obesidad, esteatosis hepática, etc.
- Trastornos del sistema nervioso: síntomas depresivos, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer.
- Prevención de la candidiasis intestinal y vaginal

PROBIOTERAPIA DE PRECISIÓN®

Un enfoque innovador para nuevas perspectivas en el desarrollo de soluciones de salud efectivas

1 cepa específica: *Clostridium butyricum* CBM588®

PARA

1 acción específica: Producir butirato

Clostridium butyricum CBM588®: UNA CEPA PROBIÓTICA ESPECÍFICA RESISTENTE Y EFICIENTE

Clostridium butyricum CBM588® es una bacteria:

- **Esporulante:** Capaz de soportar duras condiciones ambientales debido a la formación de poros
- **Anaeróbica:** Capaz de sobrevivir en ambientes pobres en oxígeno (como el colon)

PROPIEDADES ÚNICAS

1. **Persistencia:** Influencia positiva en la microbiota
2. **Resistencia:** A la acidez gástrica, ácidos biliares, antibióticos, ...
3. **Eficiente:** Activo incluso en el colon

ANÁLISIS NUTRICIONAL

Por 3 comprimidos

Clostridium butyricum CBM588® 1,35 millones de UFC*

CONSEJOS DE USO:

3 comprimidos al día en 1 toma, durante la comida, durante al menos 3 meses. Renovar si es necesario.

PRECAUCIONES DE USO:

A partir de 12 años.



*UFC: Unidades Formadoras de Colonias
CBM588® is a registered mark of Miyarisan.



Objectif Physionutrition

DEL INSTITUTO THERASCIENCE

www.therascience.com



VDOC1149-01-0125