

# La miel inhibe la virulencia y viabilidad del Staphylococcus aureus en las dermatitis atópicas



Cardiff  
Metropolitan  
University

Prifysgol  
Metropolitan  
Caerdydd

Suhaila al Kindi, Rose Cooper and Rowena Jenkins  
Cardiff Metropolitan University, Department of Biomedical Sciences, Cardiff CF5 2YB  
Email: [rojenkins@cardiffmet.ac.uk](mailto:rojenkins@cardiffmet.ac.uk), Twitter @jenkins7ro



Cardiff  
Metropolitan  
University

Prifysgol  
Metropolitan  
Caerdydd

## Introducción:

Staphylococcus aureus es un patógeno oportunista que se encuentra en la piel de entre el 70-90% de las personas que tienen dermatitis atópica, este porcentaje es mucho más elevado que los que se encuentran en personas sin dermatitis atópica, aproximadamente el 5%.

Como consecuencia, las personas con dermatitis atópica tienen frecuentemente infecciones bacterianas de las lesiones por dermatitis atópica. S. aureus es la causa más común de super infección bacteriana en la dermatitis atópica, y esto es debido en parte a la producción de factores de virulencia que pueden causar daño al huésped y exacerbar la inflamación.

El tratamiento de la dermatitis atópica es complicado y en muchos casos no se resuelve con medicamentos convencionales, antibióticos y cremas tópicas. La Figura 1 muestra el vínculo entre el aumento de S. aureus, la correspondiente disminución de la diversidad bacteriana en la piel y los brotes en los síntomas de la dermatitis atópica.

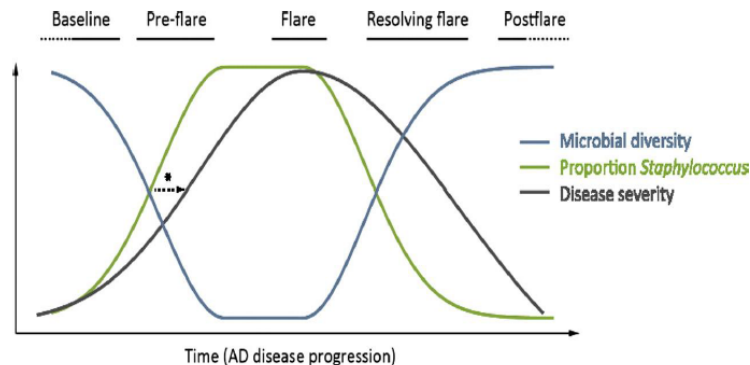


Figura 1: Diagrama destacando la relación entre la presencia de S. aureus y los brotes de dermatitis atópica.

Heidi H. Kong et al. Genome Res. 2012; 22: 850-859

## Introducción:



Figura 2:

A.- Apis mellifera en las flores de manuka (*Leptospermum scoparium*)

B.- Distintos tipos de miel disponibles

Heidi H. Kong et al. Genome Res. 2012; 22: 850-859

Se sabe que la miel tiene una actividad antimicrobiana de amplio espectro, que ha sido demostrada tanto in vitro como en la práctica clínica (Figura 2). Los estudios sobre las propiedades de la miel también han establecido que posee un efecto inmunomodulador en el tejido humano. Como el análisis genómico anterior ha demostrado que la miel es capaz de modular la expresión génica en bacterias como S. aureus y P. aeruginosa, y puede regular los genes asociados con la virulencia, la miel podría ser utilizada como un agente para inhibir la virulencia bacteriana, además de su papel actual como agente antimicrobiano. (1-3) La terapia antibiótica combinada se utiliza actualmente para mejorar la eficacia contra las bacterias que potencialmente podrían mostrar resistencia a los antibióticos, y para reducir las dosis utilizadas, reduciendo la probabilidad de efectos secundarios como la toxicidad. Si la miel actúa en sinergia con los antibióticos podría ser considerado para su uso como terapia adyuvante.

## Objetivos:

- Determinar la capacidad de la miel para inhibir S. aureus aislado en lesiones por dermatitis atópica.
- Determinar si los niveles de inhibición de la miel pueden reducir la expresión de los factores de virulencia.
- Evaluar la capacidad de la miel para mejorar la actividad de los antibióticos.

# La miel inhibe la virulencia y viabilidad del Staphylococcus aureus en las dermatitis atópicas



Cardiff  
Metropolitan  
University

Prifysgol  
Metropolitan  
Caerdydd

Suhaila al Kindi, Rose Cooper and Rowena Jenkins  
Cardiff Metropolitan University, Department of Biomedical Sciences, Cardiff CF5 2YB  
Email: [rojenkins@cardiffmet.ac.uk](mailto:rojenkins@cardiffmet.ac.uk), Twitter @jenkins7ro



Cardiff  
Metropolitan  
University

Prifysgol  
Metropolitan  
Caerdydd

## Metodología

- Se evaluaron siete aislamientos de *S. aureus*. Se determinó la concentración inhibitoria mínima, la concentración bactericida mínima y la concentración mínima de inhibición del biofilm usando la técnica de dilución adaptada EUCAST.
- Se determinó el efecto de la miel de manuka sub-inhibidora de la producción de virulencia para la actividad de hemolisina, proteasa, lechinasa y DNasa usando agar de sangre de oveja al 5%, agar de leche desnatada al 5% y agar DNasa con y sin 5% o 10% de miel de Manuka (Figuras 3 y 4).
- Se llevó a cabo la prueba de susceptibilidad antibiótica utilizando la metodología EUCAST de difusión en disco. Mupirocina (MUP), ácido fusídico (FD), ciprofloxacina (CIP), gentamicina (CN), eritromicina (ERY), tetraciclina (TET) y cefoxitina (FOX) con y sin concentraciones sub letales de miel de manuka 5% y 10% (P / v).
- Todas las pruebas se realizaron al menos por triplicado y se usó una prueba T de student para comparar los grupos.

## Metodología

- Las bacterias fueron sembradas en gar y posteriormente cultivadas en medios específicos para valorar su virulencia

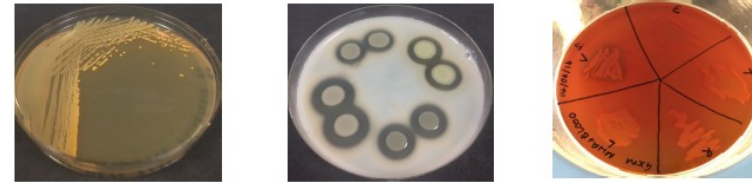


Figura 3: Las bacterias fueron sembradas en agar y posteriormente cultivadas en medios específicos para valorar su virulencia

- Las bacterias crecieron en presencia o ausencia de concentraciones de miel sub MIC

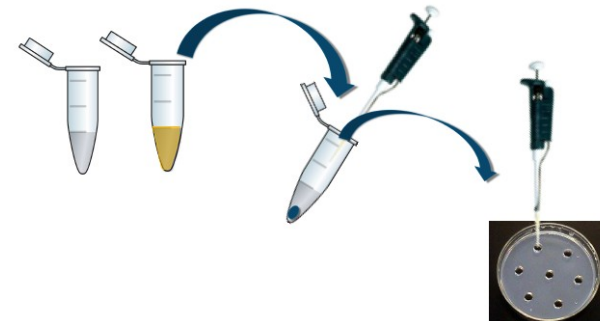


Figura 4: Método mediante el cual fue evaluada la expresión de virulencia (control, 5 y 10% (p / v) de miel

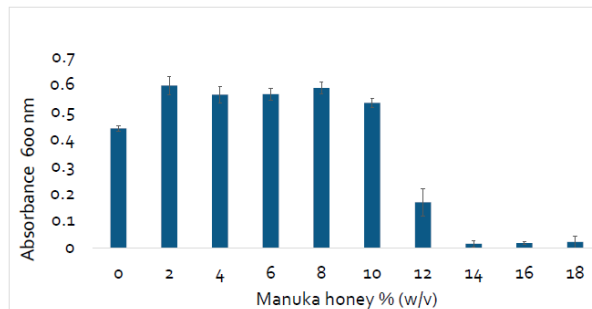
# La miel inhibe la virulencia y viabilidad del Staphylococcus aureus en las dermatitis atópicas



## Resultados

- Todos los aislamientos fueron inhibidos por la miel a  $\leq 14\%$  (p / v) y tuvieron una concentración bactericida mínima de  $\leq 18\%$  (p / v) de miel.
- Todos los factores de virulencia medidos se redujeron significativamente cuando las cepas fueron tratadas con miel en concentración sub MIC.
- Las zonas de inhibición aumentaron significativamente cuando se usaron antibióticos en conjunción con miel en concentraciones sub MIC; Indicando un aumento en la susceptibilidad

Bacterial strain	MIC (%w/v)	MBC (%w/v)	MBIC (%w/v)
NCTC6751	14	18	16
4/0/C	14	18	16
4/0/T	14	16	16
6/0/T	14	18	16
6/7/T	14	16	16
12/0/T	14	16	16
14/0/T	14	18	16



Bacterial strain	Virulence characteristic				
	Haemolysis	Protease	Lecthinase	DNase	Agglutination
NCTC 6751	$\beta$	+	+	+	+
4/0/T	$\beta$	+	+	+	+
4/0/C	$\beta$	-	+	+	+
6/0/T	$\beta$	-	-	+	+
6/7/C	$\beta$	-	-	+	+
12/0/T	$\beta$	-	+	+	+
14/0/T	$\beta$	-	+	+	+

Figura 5: Tabla que muestra los valores de MIC, MBC y MBIC.

Figura 6: Aislamiento 4 / o / T MIC que demuestra un buen crecimiento tanto a 5 y 10% (p / v) de miel.

Figura 7: Perfiles de virulencia de todos los aislamientos evaluados

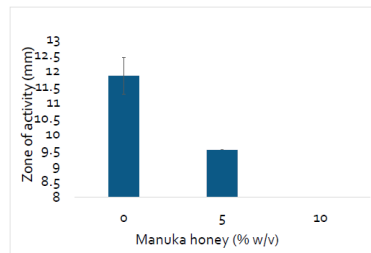


Figura 8: Aislamiento 4/0 / T que muestra una disminución significativa ( $p = 0,020$ ,  $p = 0,007$ ) en la actividad hemolítica cuando se trata con miel sub MIC, 5 y 10% (p / v) respectivamente

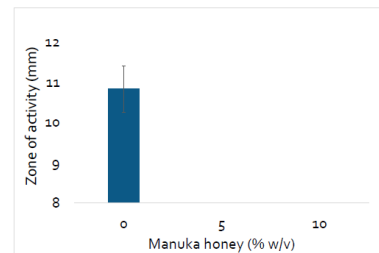


Figura 9: Aislamiento 4/0 / T que muestra una disminución significativa ( $p = 0,014$ ) en la actividad de proteasa cuando se trata con miel sub MIC.

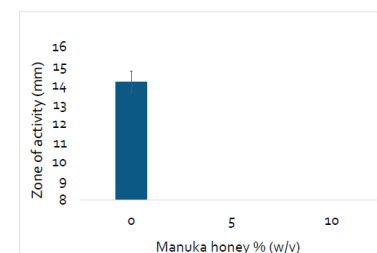


Figura 10: Aislamiento 4/0 / T que muestra una disminución significativa ( $p = 0,003$ ) en la actividad de lecitinas cuando se trata con miel sub MIC.

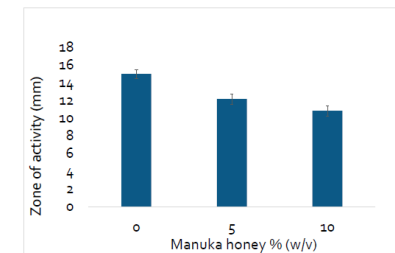


Figura 11: Aislamiento 4/0 / T que muestra una disminución significativa ( $p = 0,04$ ,  $0,011$ ) en la actividad de DNasa cuando se trata con miel de sub MIC, 5 y 10% (p / v), respectivamente.

# La miel inhibe la virulencia y viabilidad del Staphylococcus aureus en las dermatitis atópicas



Cardiff Metropolitan University | Prifysgol Metropolitan Caerdydd

Suhaila al Kindi, Rose Cooper and Rowena Jenkins  
Cardiff Metropolitan University, Department of Biomedical Sciences, Cardiff CF5 2YB  
Email: [rojenkins@cardiffmet.ac.uk](mailto:rojenkins@cardiffmet.ac.uk), Twitter @jenkins7ro



Cardiff Metropolitan University | Prifysgol Metropolitan Caerdydd

## Resultados:

Zone of inhibition (mm)							
Bacterial strain	MUP (200)	FD (10)	CIP (5)	CN (10)	ERY (15)	TET (30)	FOX (30)
NCTC 6751	30.5	29.4	28	21.3	27.2	26.2	11.8
4/0/T	34.5	30.3	27.2	21.6	0	26.15	30.75
4/0/C	37.1	32.1	29	23.7	0	25.7	31.6
6/0/T	35.7	31.4	27.7	23.3	25.4	27	24.9
6/7/C	34.2	30.8	28.3	22.7	26	26.9	28.55
12/0/T	41	37.9	33.1	29.8	24.3	28.5	29.35
14/0/T	34.2	31.3	28.1	23	27.4	29.2	28.25
Zone of inhibition (mm) + 5% (w/v) honey							
	MUP (200)	FD (10)	CIP (5)	CN (10)	ERY (15)	TET (30)	FOX (30)
NCTC 6751	39	41.2	34.7	33.5	31.6	37.6	22
4/0/T	39.2	33.5	29.7	27.8	0	25.2	30
4/0/C	39.5	36.8	28.8	27.7	0	36	30
6/0/T	39.5	38.7	33.3	28.2	34	35	34.5
6/7/C	41	40.2	31.9	25	32.3	33.8	32
12/0/T	39.8	36.5	29.5	25.8	32.3	35.5	30
14/0/T	38.8	35.2	29.2	25.3	29.5	34.7	30
Zone of inhibition (mm) + 10% (w/v) honey							
	MUP (200)	FD (10)	CIP (5)	CN (10)	ERY (15)	TET (30)	FOX (30)
NCTC 6751	45.8	46	35	34	32	41	24.3
4/0/T	41.5	41.5	35.2	38.8	34.2	40.2	32.4
4/0/C	42.5	47	32.7	32.3	33.7	41	34.3
6/0/T	42.8	47.7	33.3	33.7	33.7	39.3	37
6/7/C	41	40.8	31.2	31.2	34.2	38.5	33.6
12/0/T	40.7	43	32.5	33.2	36.3	39	31.4
14/0/T	40.7	42.7	32	32.3	36.3	40.5	31.8

Figura 12: Zonas de inhibición de algunos antibióticos frente a distintas cepas de S. aureus con y sin 5 y 10 (% p / v) de miel.

## Conclusiones:

- La miel de Manuka en concentraciones bajas (concentraciones clínicamente alcanzables) inhibe eficazmente el S. aureus,.
- Las concentraciones letales de miel de manuka redujeron significativamente la expresión de virulencia en S. aureus, esto podría sugerir un papel para S. aureus en el tratamiento de la dermatitis atópica ya que podría ayudar a aliviar los síntomas. El uso de bajas concentraciones de miel también podría minimizar la alteración de la microflora beneficiosa que se produce en los sitios de tratamiento.
- Concentraciones subinhibitorias de miel en combinación con antibióticos aumentaron la sensibilidad de todos los microorganismos a los antibióticos probados. Como casi todos los aislamientos ya eran sensibles, sería interesante ver si el mismo efecto se registra cuando se utilizan cepas resistentes a los antibióticos.
- La miel podría ser utilizada como un tratamiento frente a S. aureus asociado con dermatitis atópica. Se necesitan ensayos clínicos adicionales para determinar si la miel podría incorporarse a la práctica clínica como parte de un protocolo de tratamiento.

## Agradecimientos:

- Profesor Rose Cooper y Suhaila al Kindi
- Derma Sciences por facilitarnos la miel usada durante este estudio, y por patrocinar mi asistencia a esta conferencia.

## Bibliografía:

1. Jenkins RE, Burton NF, Cooper RA (2014) Proteomic and genomic analysis of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) exposed to manuka honey in vitro demonstrated down-regulation of virulence markers. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 69 (3) 603 – 615.
2. Jenkins RE, Cooper RA. (2012) Improving antibiotic activity against wound pathogens with manuka honey in In Vitro. PLOS one, 7 (9) 1-9 e45600.
3. Roberts AE, Maddocks SE & Cooper RA. (2012) Manuka honey is bactericidal against Pseudomonas aeruginosa and results in differential expression of oprF and algD. Microbiology, 158 (12), 3005-3013.