



















**Tabla 1.** Géneros representativos de la microbiota normal de los seres humanos (tomado de Madigan et al., 2015).

Lugar anatómico	Grupos principales de microorganismos
Piel	<i>Acinetobacter</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Malassezia</i> , <i>Micrococcus</i> , <i>Pityrosporum (h)</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> .
Boca	<i>Streptococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Veilonella</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Geotrichum (h)</i> , <i>Candida (h)</i> , <i>Capnocytophaga</i> , <i>Eikenella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Espiroquetas</i> (varios géneros).
Tracto respiratorio	<i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Haemophilus</i> .
Tracto gastrointestinal	<i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>bacterias gran negativas</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Fusobacteria</i> .
Tracto urogenital	<i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Candida(h)</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Ureaplasma</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Torulopsis (h)</i> .

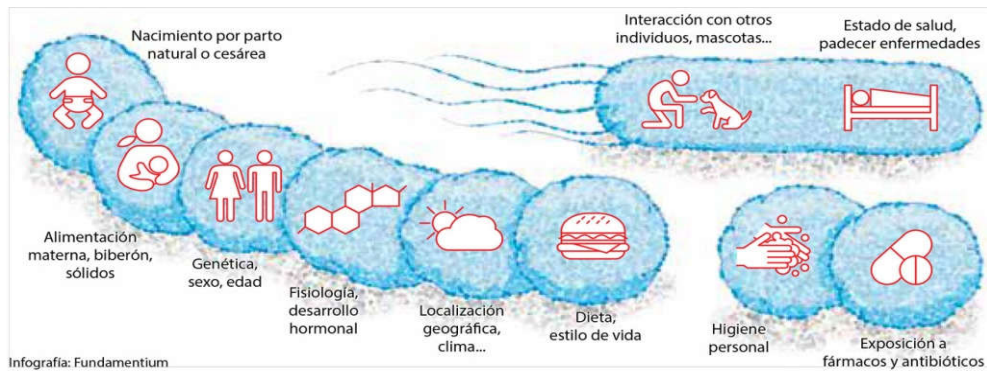
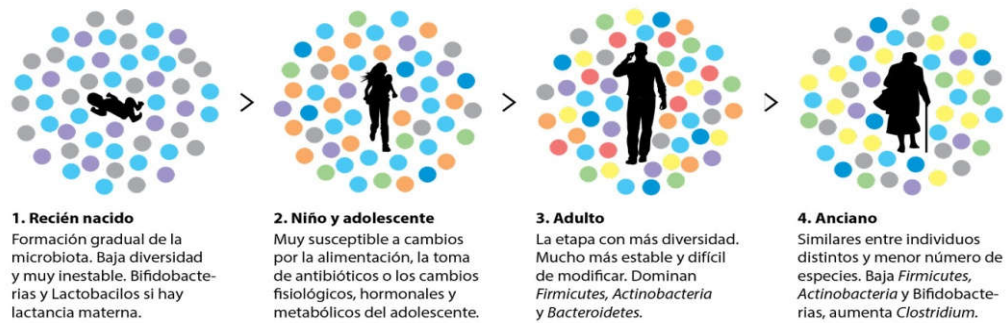
## Evolución con la edad

Se sabe que la microbiota cambia con la edad, pero su composición va a depender de muchos factores como son; el tiempo de gestación, el tipo de nacimiento y la microbiota de la madre, la alimentación (lactancia materna al principio y alimentación después), cambios hormonales, condiciones higiénico-sanitarias, interacción con animales/mascotas u otras personas, toma de antibióticos y otros medicamentos. En contraste, nuevas investigaciones nos muestran que lugares que se pensaban que eran totalmente estériles como el líquido amniótico, cordón umbilical, placenta, no lo son y por tanto, los bebés no nacen totalmente estériles (Zhu et al., 2018), aunque no todos los autores están totalmente de acuerdo con ello (deGoffau et al., 2019).

Tras el parto, es poco abundante y poco diversa compuesta por aerobios, anaerobios facultativos y algunas Enterobacterias, pero es en este momento, durante los primeros meses de la infancia, cuando más aumenta la microbiota (Bezirtzoglou, 1997) pasando a obtener una microbiota anaerobia a lo largo del primer mes donde encontramos a *Bifidobacterium*, que va a ser el género más abundante de los primeros meses de vida. Cuando se introduce la comida sólida, comienza a desarrollarse una microbiota más parecida a la de los adultos dominada por *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (Bezirtzoglou, 1997).

El estudio de los distintos factores influyentes en la composición de la microbiota hace que estos se dividan en favorables como son el parto vaginal y alimentación con leche materna, y factores desfavorables como son la cesárea, los antibióticos y la leche de fórmula (Collado et al., 2014). De esta forma los bebés prematuros contienen una microbiota compuesta por Enterobacterias, *Staphylococcus* y *Enterococcaceae*. Los bebés de parto vaginal poseen una mayor diversidad de microbiota del intestino y la vagina de la madre como son *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Sneathia*, sin embargo, los bebés nacidos por cesárea tienen una prevalencia alta de bacterias de la piel como puede ser *Staphylococcus*, *Corynebacterium* (Mueller et al., 2015). Los demás factores negativos como son los tratamientos con antibióticos recibidos en la madre hacen que se aumente el tiempo de hospitalización del bebé a causa del aumento de Proteobacterias, *Firmicutes*, *Enterobacteriaceae* (*E. coli* y *Klebsiella* spp.), *Staphylococcus*, *Propionibacterium* y *Corynebacterium* (Collado et al., 2014). Incluso la

leche de fórmula va a modificar esta microbiota, disminuyendo la prevalencia de *Bifidobacteria* y aumentando el número de *E. coli*, *Clostridium difficile* y *Bacteroides fragilis* (Mueller et al., 2015). (Figura 5).



**Figura 5.** Representación de la evolución de la microbiota y los distintos factores determinantes en su composición (tomada de López-Goñi, 2018).

## Relación con el cuerpo humano

Debido a su íntima relación con el hospedador se relaciona la microbiota humana con la salud y la enfermedad a través de mecanismos; mayor capacidad de extracción de energía de los alimentos (Wen et al., 2008), diferente metabolismo al del hospedador y con ello un aporte de nuevas reacciones beneficiosas para el huésped tanto de adquisición de nutrientes como eliminación de xenobióticos, incluyendo el metabolismo de carbohidratos no digeribles y la síntesis de algunas vitaminas (Roberfroid et al., 1995). Por otra parte, supone una barrera física y de protección frente a patógenos extraños por la producción de sustancias antimicrobianas (Cash HL

et al., 2006), además de influir en el sistema inmune y en el desarrollo de la mucosa intestinal (Bouskra et al., 2008).

Con todo ello, concluimos en su influencia en la fisiología humana de forma considerable, por lo que no nos sorprende que hay un gran interés entre el estudio de los cambios de esta asociados a la enfermedad, entre las que se incluyen enfermedades crónicas como; enfermedades metabólicas, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel, psiquiátricas o cáncer, entre otras (Wang et al., 2017). Debido a esta influencia tan determinante de la microbiota en la vida del individuo, hemos decidido –parafraseando Ortega y Gasset- llamar a nuestro Trabajo Fin de Grado “Yo soy yo y mi microbiota”. Curiosamente, la frase de Ortega no terminaba ahí sino que proseguía “Yo soy yo y mi circunstancia y si no la salvo a ella no me salvo yo”.

## **OBJETIVOS**

Con los antecedentes anteriormente expuestos, se han fijado los siguientes objetivos para el presente trabajo:

1. Conocer los principales microorganismos que forman parte de la microbiota humana en personas sanas.
2. Entender los factores que afectan a la microbiota y aquellos que pueden conducir a una disbiosis.
3. Entender la implicación de la microbiota humana en la salud y la enfermedad.
4. Analizar ejemplos constatados de relación causa-efecto entre determinadas enfermedades y los cambios asociados en la microbiota.
5. Revisar las tendencias terapéuticas actuales para actuar sobre la microbiota con el fin de curar algunas enfermedades o prevenir otras.

## METODOLOGÍA

Para la realización del trabajo se ha buscado bibliografía en las siguientes bases de datos: Pubmed, GoogleScholar, Medline. Para ello se han utilizado las siguientes palabras clave: Microbiota, salud, enfermedad, disbiosis, cáncer, eje microbiota-intestino-cerebro, diabetes, obesidad, alergias, probióticos, prebióticos, simbióticos.

Como criterios de selección, se han preferido artículos en inglés y en segundo lugar en español, que estuvieran publicados en revistas internacionales de reconocido prestigio. Finalmente se han preferido artículos científicos publicados en los últimos 5 años para que la revisión bibliográfica fuera actualizada, aunque en ocasiones se han citado artículos anteriores por su relevancia respecto al tema del que se estaba tratando. Se han consultado también páginas científicas como la página de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM) (<https://www.sebbm.es/revista/>) y de la Sociedad Española de Microbiología (SEM) ([https://www.semicrobiologia.org/secciones/sociedad/revista\\_sem](https://www.semicrobiologia.org/secciones/sociedad/revista_sem)) o el Proyecto Microbioma Humano.

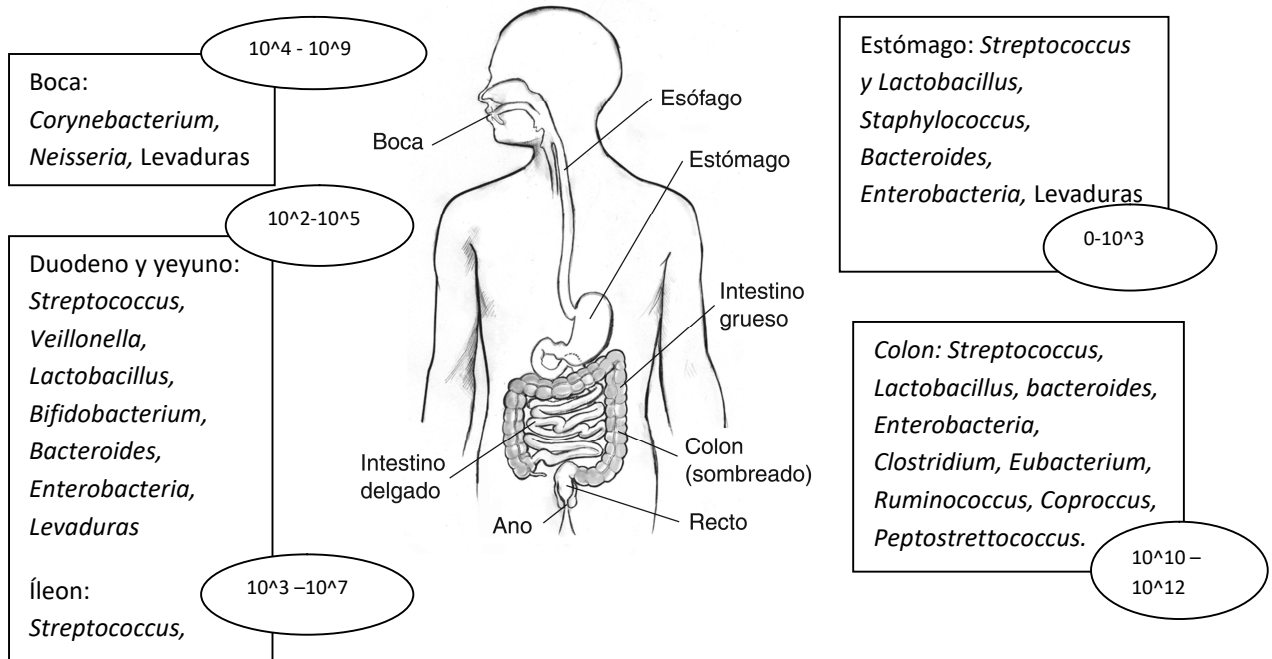
## RESULTADOS

### Microbiota intestinal

Entre las zonas no estériles, cabe destacar el tracto gastrointestinal que es donde se concentra el mayor número de microorganismos, constituyendo un punto de influencia en el organismo con muchísima importancia, no solo a nivel local sino en órganos y sistemas extraintestinales como puede ser el sistema cardiovascular o el sistema nervioso donde encontramos el famoso “brain – gut – enteric axis” (Sudo et al., 2004).

Centrándonos un poco más en el sistema gastrointestinal podemos dividir sus diferentes partes y observar la microbiota más común, así como la abundancia relativa de los principales géneros de bacterias (**Figura 6**). La boca, primer tramo del sistema gastrointestinal contiene una alta cantidad de microbiota, seguida por el esófago donde apenas se encuentran microorganismos ya que estos van a ser arrastrados por

la comida. A continuación el estómago donde la mayoría de microorganismos no colonizan ya que las condiciones de pH son extremas y ya el intestino donde sí que se observa una diversidad bastante alta que continúa en aumento hasta llegar al colon (Madigan et al., 2015).



**Figura 6.** Evolución de la microbiota a lo largo del intestino. Microorganismos más comunes en cada una de sus partes (imagen elaborada por la autora en base a la información recopilada en el trabajo).

### Aportaciones de la microbiota intestinal al hospedador

La microbiota intestinal provee al hospedador de capacidades esenciales como pueden ser la fermentación de sustratos no digeribles. Con ella se producen ácidos grasos de cadena corta y gases, entre los que destacamos los SCFAs (acetato, propionato y butirato) (Wong et al., 2006). Estos SCFAs, activan a la proteína G acoplada de los receptores GPR41/FFAR3 que son los receptores de ácidos grasos libres y a los GPR43/FFAR2 que se encuentran en muchos tipos de células del intestino, en macrófagos y células dendríticas. Como consecuencia de estas interacciones tienen múltiples efectos en el hospedador; son una fuente de energía, promueven la homeostasis de la glucosa y la energía, están implicados en la regulación del sistema inmune y del sistema inflamatorio, regulan las hormonas anorexígenas que poseen un

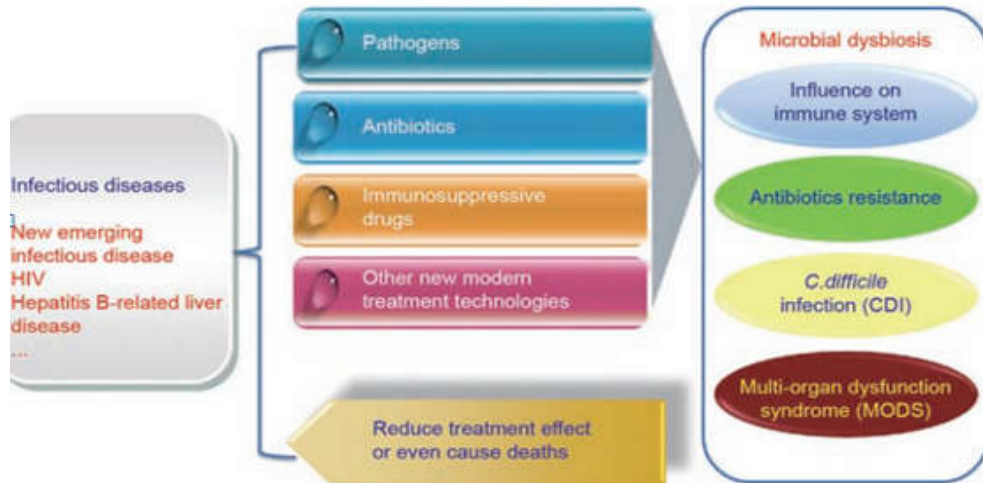
papel especial en el control del apetito y de la supresión tumoral (butirato sobre todo) (Cox et al., 2013).

De todos ellos, el butirato es la principal fuente de energía, puede inducir la apoptosis de células asociadas al cáncer de colon y puede activar la gluconeogénesis intestinal. El butirato es esencial para las células epiteliales que consumen grandes cantidades de oxígeno a través de la  $\beta$ - oxidación, generando un estado de hipoxia que mantiene el balance de oxígeno en el intestino, previniendo así la disbiosis de la microbiota (Byndloss et al., 2017). El propionato es transferido al hígado donde está implicado en la regulación de la gluconeogénesis y de las señales de la saciedad a través de la interacción con los receptores de los ácidos grasos libres. Y por último, el acetato, que es el SCFAs más abundante y constituye un metabolito esencial para el crecimiento de algunas bacterias, también es usado en los tejidos periféricos para el metabolismo del colesterol y la lipogénesis. Tal es la importancia de estos compuestos que algunos estudios han relacionado mayores cantidades de SCFAs con menor índice de obesidad y resistencia a la insulina (Zhao et al., 2018).

Tal y como muestra su definición, la disbiosis es la perturbación en la composición de la microbiota, con una disminución en el número relativo de especies beneficiosas y una proliferación de especies patógenas. Este estado puede promover la susceptibilidad y/o la progresión de las enfermedades relacionadas con las distintas vías en las que se ven implicados los mecanismos que llevan a cabo los distintos microorganismos de nuestra microbiota (Bindels et al., 2015).

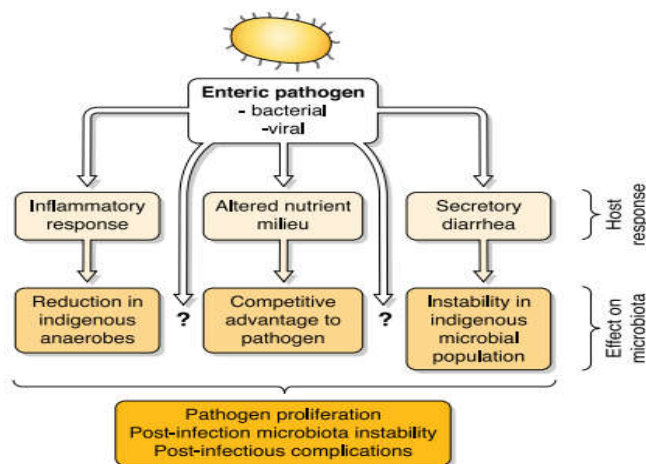
La **Figura 7** muestra algunos de los factores que pueden derivar a este estado de disbiosis, entre ellos están el uso continuado de antibióticos para tratar otras patologías, los tratamientos con determinados fármacos (por ejemplo, inmunosupresores, anticancerígenos, etc.) o la existencia de enfermedades infecciosas generalizadas (por ejemplo SIDA). Tras la alteración de las condiciones del medio, los microorganismos patógenos con sus factores de virulencia pueden competir con la microbiota, establecerse y causar infecciones. Ello además dará lugar a una respuesta inflamatoria y a la aparición de síntomas característicos de las infecciones intestinales, fundamentalmente la diarrea (**Figura 8**). En un ciclo hospedador-microbiota, cada vez se altera más la composición de esta última, por ejemplo disminuyen los anaerobios y

se multiplican más los patógenos que pueden conducir a complicaciones post-infecciosas (Wang et al., 2017).



**Figura 7.** Relación de las enfermedades infecciosas con la microbiota humana en la que tienen un gran impacto (tomado de Wang et al., 2017).

### Microbiota humana y enfermedades infecciosas



**Figura 8.** Interacción patógeno-huésped- microbiota (tomada de Sekirov et al., 2010).



La infección es una de las enfermedades más comunes causada por la disbiosis de la microbiota, la cual es atacada por distintos patógenos para la posterior colonización de la mucosa intestinal y la inducción de una respuesta inflamatoria fuerte, seguida de la translocación de las bacterias intestinales y con ello la instauración en nuestro organismo (Sekirov et al., 2010). Para la infección los patógenos se aprovechan de la respuesta inmune generada por su presencia, es decir, cuando el patógeno entra en contacto con la mucosa se genera una respuesta para destruirlos, pero es en este mismo momento donde nuestra microbiota intestinal también se ve afectada por esta respuesta del organismo. Por tanto, para que la respuesta inflamatoria sea equilibrada, debe ser por una parte suficientemente robusta para controlar al patógeno y a la vez lo suficientemente suave para evitar la destrucción de la microbiota natural protectora. Para ello deben regularse los mecanismos de actuación como los de bloquear los factores de virulencia del patógeno destinados a inducir una inflamación excesiva (Sekirov y Finlay, 2009).

### **Infeción por *Clostridium difficile***

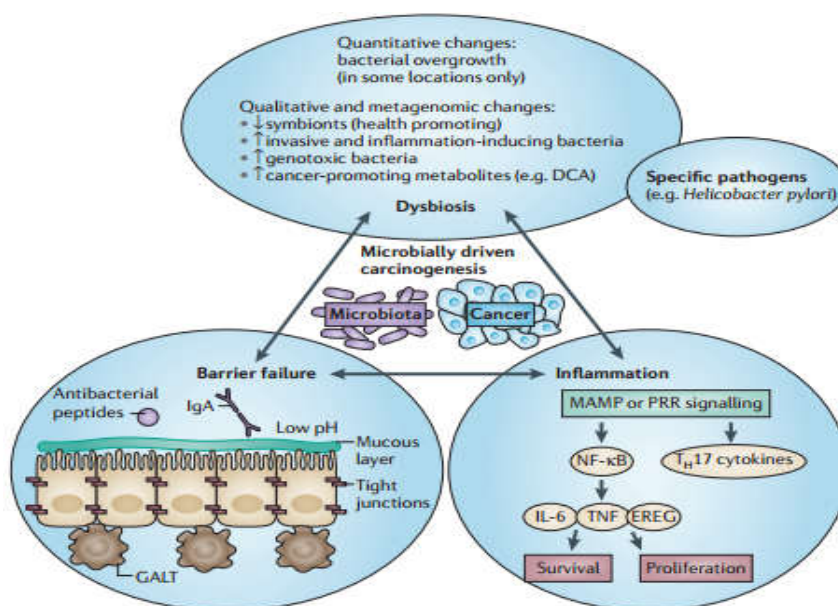
La infección por *Clostridium difficile* se relaciona por lo general con la diarrea asociada a antibióticos. Se trata de una bacteria que se encuentra normalmente en la microbiota intestinal humana, aprovecha la rotura de la homeostasis de la mucosa intestinal y la disminución de la diversidad bacteriana para proliferar de forma descontrolada. En este estado hay una disminución de bacterias anaerobias productoras de butirato y un aumento de patógenos oportunistas productores de endotoxinas. Además esta bacteria produce toxinas que son las responsables de la diarrea (Gu et al., 2016).

### **Infeción por *Helicobacter pylori***

Se ha relacionado con las características periodontales y los patógenos allí presentes y con la inflamación. Pacientes con *Helicobacter pylori* muestran una composición de microbiota superior a no infectados en microorganismos como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* y *Treponema denticola*. Por lo tanto, se relaciona la infección con este microorganismo con algunos patógenos periodontales y el agravamiento de la periodontitis crónica (Hu et al., 2016).

## Enfermedades gastrointestinales

Microbiota y hospedador han evolucionado durante nuestras vidas conjuntamente formando una relación simbiótica entre ellos que no solo aporta beneficios sino que también tiene sus riesgos en el desarrollo de enfermedades, sobre todo cuando las vías reguladoras del huésped como la inflamación y la homeostasis se ven alteradas (Huttenhower et al. 2012) debido a cambios cualitativos y cuantitativos en la microbiota que conducen a fracaso de la barrera ya sea físicamente o a nivel celular, tanto de bacterias, como de células epiteliales y el aumento de las respuestas inflamatorias. Todo ello conduce el desencadenamiento de una serie de reacciones en cadena que finalmente resultan en un estado promotor del cáncer que no tiene cómo actuar ante él ya que tienen una barrera defectuosa, inflamación y disbiosis (Tilg et al., 2018). (Figura 9).



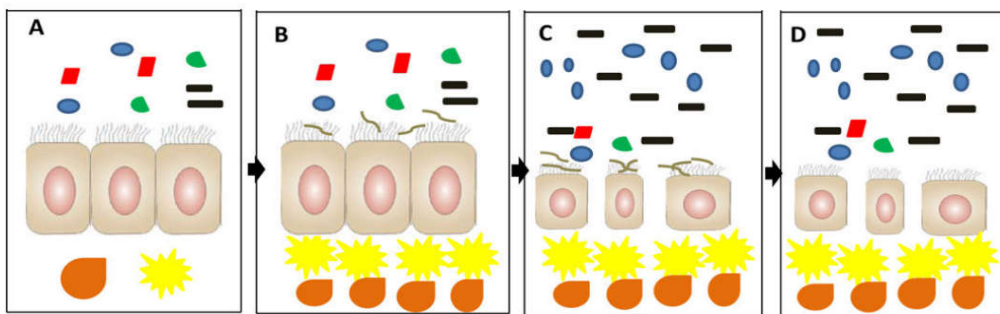
**Figura 9.** Esquema que muestra la influencia de la microbiota y la disbiosis en la misma sobre la aparición del cáncer (tomado de Tilg et al., 2018).

## Cáncer gástrico

El mayor factor de riesgo es *Helicobacter pylori* asociado a inflamación crónica, su infección conduce a la pérdida de las células parietales productoras de ácido que conlleva al desarrollo de atrofia gástrica, metaplasia, displasia y finalmente la formación del carcinoma (de Martel et al., 2012). Otros factores a destacar en el

desarrollo a parte de la cepa de *H. pylori* son la duración de la infección, los polimorfismos genéticos del huésped y factores ambientales como la dieta. (Harris et al., 2013). Las especies de *H. pylori* han estado siempre presentes en el cuerpo humano ofreciendo una asociación entre microorganismo y hospedador que ha desaparecido a partir de los desarrollos como son la higiene y antibióticos (Blaser et al., 2009). Tal es así que enfermedades relacionadas con el ácido o enfermedades metabólicas y alérgicas se correlacionan con la disminución de la prevalencia de este patógeno. Por el contrario en regiones donde todavía es relativamente común las poblaciones parecen estar protegidas de estas enfermedades. Esta hipótesis sostiene que parte del mecanismo que nos protege contra la alergia y la autoinmunidad se encuentra en la microbiota humana, como *H. pylori*, que ha desaparecido gradualmente (Blaser et al., 2009).

En la siguiente imagen (**Figura 10**) se puede observar el desarrollo de la enfermedad. Al principio no hay *H. pylori* y a continuación se produce la infección, colonización del estómago e interacción con la microbiota. En tercer lugar, tras años de colonización consigue la atrofia de la mucosa con el consecuente aumento de pH que algunos microorganismos de la microbiota van a resistir, pero otros no. Tras décadas de colonización puede desaparecer, pero la atrofia y la disbiosis generada persisten junto al potencial carcinogénico generado (Maldonado-Contreras et al., 2011).



**Figura 10.** Abundancia relativa de los diferentes géneros de bacterias. Negro: Proteobacteria; Azul: Acidobacteria; Rojo: Actinobacteria; Verde: Firmicutes; Marrón: *H. pylori*. Célula amarilla: célula dendrítica; célula naranja: célula T pro-inflamatoria (tomado de Maldonado-Contreras et al., 2011).

Los dos factores de virulencia de esta bacteria son VacA y CagA, ambos relacionados con su potencial carcinogénico. Todas las cepas poseen la proteína VacA, aunque variaciones en su secuencia de ADN conducen a distintos grados de toxicidad celular y por tanto, de gravedad de la enfermedad que se basa en la inducción de la formación de poros en las células epiteliales gástricas que conducen a la apoptosis, posiblemente al interferir con la función mitocondrial (Foegeding et al., 2016).

Además, también ejerce efectos inmunosupresores al inducir la producción de citoquinas antiinflamatorias como son la interleucina-10 e interleucina-18 suprimiendo así la respuesta inmune, por tanto *H. pylori* prolifera aún más y se mejora la supervivencia del tumor (Oertli et al., 2012). A diferencia de VacA, sólo algunas cepas de *H. pylori* poseen una colección de genes llamados *isla de patogenicidad cag*, que codifican proteínas que forman un sistema de secreción bacteriana tipo IV (T4SS) que inyecta componentes bacterianos en las células humanas. Uno de estos componentes es la proteína CagA, una oncoproteína que produce la proliferación celular y su correspondiente resistencia a la apoptosis, lo que conlleva a la aparición de carcinomas. Este sistema también inyecta peptidoglucano adherente de *H. pylori* lo que estimula la vía PI3K que a su vez estimula la migración celular, lo que puede contribuir a la carcinogénesis y a la metástasis (Jiménez-Soto y Haas, 2016). Por tanto, el adenocarcinoma es la etapa final de la progresión de la gastritis producida por *H. pylori*. Curiosamente, a pesar de todos los efectos de este patógeno sobre la carcinogénesis, la atrofia de la mucosa parece ser el paso más importante en la patogénesis del cáncer gástrico (Levine et al., 2007).

### **Cáncer colorrectal**

Se trata de uno de los más desarrollados en las últimas décadas, la adopción del estilo de vida occidental conduce a uno de los factores más influyentes debido al tipo de nutrición (Arnold et al., 2017). Por tanto, se puede relacionar y confirmar que la dieta tiene un gran impacto sobre la microbiota intestinal, su composición, los mecanismos de inflamación e inmunes (Flemer et al., 2017). Además de los factores extrínsecos donde incluimos la dieta, tenemos los factores intrínsecos como pueden ser la alteración de la microbiota que promueve la inflamación y el desarrollo de tumores. La

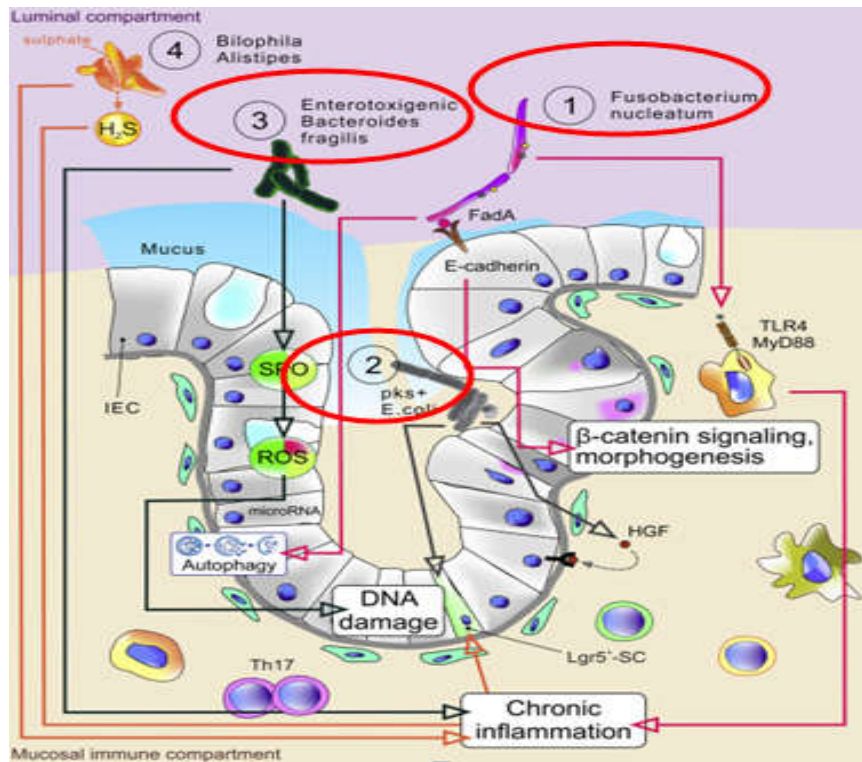
relación del cáncer colorrectal y los cambios de la microbiota se han estudiado mediante análisis de 16S rRNA en personas sanas y personas enfermas que nos muestran una mayor proporción de patógenos potenciales como son; *Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis* (Collins et al., 2011) y una disminución de bacterias beneficiosas como son las productoras de butirato (Sanapareddy et al., 2012). (Figura 11).

La expansión de *Fusobacterium nucleatum* se asocia con la enfermedad periodontal, que está vinculada a un mayor riesgo de cáncer colorrectal. El antígeno FadA se une a la E-cadherina en las células epiteliales del intestino para activar la b-catenina, lo que conduce a un crecimiento celular descontrolado, a la adquisición de un fenotipo similar a las células madre y a una posible inestabilidad de microsatélites. Mediante estos mecanismos que incluyen TLR4 y MyD88 que son receptores del tipo toll expresados por agentes infecciosos y estimulantes de respuestas inflamatorias de tipo muy variable, *Fusobacterium nucleatum* tiene efectos proinflamatorios en el microambiente tumoral. Además, se ha demostrado que este microorganismo modula la autofagia en las células epiteliales del intestino mediante la activación de microARN reguladores (Tilg et al., 2018). Por tanto, *Fusobacterium nucleatum* no solo se asocia con el desarrollo de cáncer colorrectal, sino que confiere quimiorresistencia aumentando su capacidad de proliferación, actividad invasiva y su capacidad de producir tumores (Yu et al., 2017).

A continuación vemos el papel de *Escherichia coli*, una bacteria que se encuentra de forma natural en el organismo, algunas de ellas han adquirido la capacidad de promover la inflamación intestinal y producir toxinas como la colibactina con potencial oncogénico (Denizot et al., 2015). En concreto, las que albergan las poliketido sintasas (pks), estas codifican la genotoxina colibactina observada con frecuencia en tumores colorrectales humanos (Tilg et al., 2018). Según experimentos realizados, las células que se exponen a las cepas de *E. coli* pks positivas sufrieron daño del ADN con reparación defectuosa y un aumento de mutación genética. Aunque los mecanismos siguen sin estar claros, se demuestra como las genotoxinas mejoran el crecimiento tumoral (Cognoux et al., 2016).

Por último hablamos de *Bacteroides fragilis*, una bacteria que al igual que *E. coli* se encuentra con normalidad en el intestino, pero, en este caso nos centramos en las que

producen una enterotoxina que induce una producción aumentada de espermina oxidasa (SPO) que es una enzima catabólica de poliamina y como consecuencia se producen un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que induce daño en el ADN que como consecuencia produce los tumores (Schnorr et al., 2014). La expresión del gen de la toxina se ha detectado en mayor frecuencia en sujetos con cáncer colorrectal en comparación con los controles (Boleij et al., 2015).



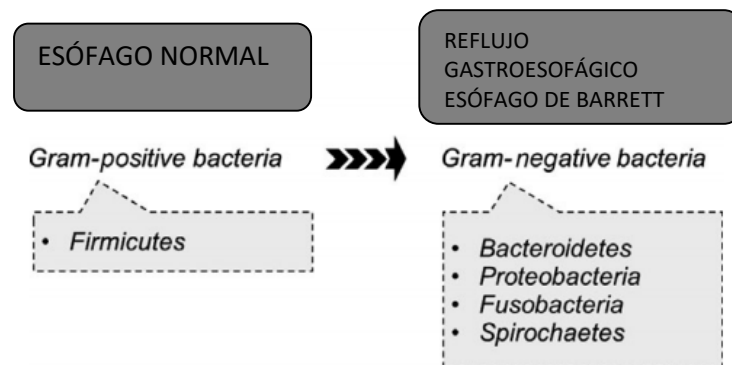
**Figura 11.** Mecanismos de inducción de cáncer de los distintos microorganismos más implicados en esta enfermedad (Tilg et al., 2018).

### Cáncer esofágico

La enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) es un importante factor de riesgo en el desarrollo de adenoma esofágico. GERD puede conducir a una esofagitis erosiva y a un esófago de Barrett donde el revestimiento del esófago se vuelve similar al del intestino. Sólo un 0.5 o 1% que lo padecen desarrollaran adenocarcinoma (Rubenstein et al., 2015).

Numerosos estudios han documentado el estado de la microbiota en esta enfermedad y llegaron a la conclusión de que el esófago de Barret está colonizado en lugar de ser

un lugar transitorio para las bacterias y posee una gama más amplia de bacterias que las personas que no lo padecen (Yang et al., 2009). Usando la tecnología de secuenciación masiva del rDNA 16S se caracterizó la diversidad bacteriana y se clasificó la microbiota esofágica en dos tipos (**Figura 12**). El primer tipo de microbiota se asocia con un esófago normal donde predominan las bacterias gram positivas, principalmente *Firmicutes*. El segundo tipo de microbiota contiene una gran proporción de anaerobias y microaerófilas (*Bacteroidetes*, *Proteobacteria* y *Fusobacteria*), pero no se encontró diferencias entre las personas con reflujo y las personas con esófago de Barrett, por tanto ambos se relacionaron con la alteración de la microbiota esofágica (Liu et al., 2013).



**Figura 12.** Esquema de un microbioma normal, con reflujo gastroesofágico y con esófago de Barrett (Yoshifumi et al., 2017).

Se relacionan los microorganismos Gram negativos con la enfermedad a través del sistema inmune innato, en concreto, los predominantes en este caso producen componentes específicos como lipopolisacáridos (LPS) que activan las respuestas inmunes innatas (Yang et al., 2012.). Ya sea de forma directa o indirecta los LPS pueden estimular el sistema Toll-like receptor en las células epiteliales, lo que desencadena la estimulación de cascadas relacionadas con la inflamación y la consiguiente elevación de citoquinas proinflamatorias (Pikarsky et al., 2004). De tal forma, se puede establecer una relación de la enfermedad del reflujo gastroesofágico y esófago de Barrett con el aumento de microorganismos Gram negativos que pueden contribuir al adenocarcinoma esofágico al inducir una inflamación crónica al desencadenar una cascada de inflamación (Yang et al., 2012).

## Desórdenes metabólicos

### Obesidad

La obesidad es una enfermedad muy preocupante debido a su gran incremento en el número de personas obesas en la sociedad actual, una enfermedad que predispone al organismo a desarrollar otro tipo de enfermedades como son la diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer, entre otras. Numerosos estudios nos muestran como los genes de la persona son importantes en la determinación del desarrollo de la obesidad, además, también son importante la interacción de estos genes con el estilo de vida (Hill, 2006). Estudios recientes sugieren que la microbiota intestinal juega un papel importante en esta enfermedad ya que estos microorganismos contribuyen en la adquisición de nutrientes y en la regulación del metabolismo (Rosenbaum et al., 2015). Se ha relacionado como la interacción entre la microbiota, el genotipo y la dieta son factores cruciales en la obesidad y los trastornos metabólicos relacionados (Le Chatelier E et al., 2013).

La base de su implicación está en la regulación de la homeostasis energética. Se ha visto como ratones obesos poseen una reducción del 50% de *Bacteroides* y un incremento proporcional de *Firmicutes* comparados con ratones no obesos (Ley et al., 2005). Como más del 90% de los microorganismos presentes en la microbiota pertenecen a las divisiones *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, el cambio dramático en la composición de microbiota observada en los individuos obesos indica que se está realizando cambios sustanciales en el ecosistema funcional. El microbioma asociado a la obesidad alberga un aumento en los genes de enzimas involucradas en la descomposición de polisacáridos de la dieta. Esto concluye en un aumento de la capacidad del microbioma de personas obesas para obtener energía y un aumento en la deposición de grasa corporal, por lo que podría relacionarse la obesidad con la genética personal, la genética presente en el microbioma y los metabolitos producidos en la descomposición (Turnbaugh et al., 2006).



## Diabetes

Se ha comparado la composición bacteriana fecal en la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes de Europa y China, ambos mostraron que la composición y la función de la microbiota cambian en estado de enfermedad: los marcadores son diferentes para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) entre Europeos y Chinos, lo que concluyó en que la localización geográfica y la edad podrían ser la causa de esta diferencia de microbiota (Karlsson et al., 2013). Los pacientes procedentes de China con diabetes mostraron una disbiosis moderada de la microbiota intestinal, un enriquecimiento de patógenos oportunistas y con funciones microbianas que confieren la reducción de sulfato y resistencia a estrés oxidativo, pero una disminución de algunas bacterias productoras de butirato (Quin et al., 2012).

Por otra parte, para el estudio de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) nos centramos en los factores determinantes que condicionan a la microbiota de las personas en los primeros meses de vida como ya mencionamos con anterioridad en el trabajo; el tipo de nacimiento, la alimentación y el uso de antibióticos, entre otros. Por tanto, niños que desarrollaron DM1 tuvieron menor abundancia de *Veillonella* y mayor abundancia de *Enterococcus* que niños sin la enfermedad (Endesfelder et al., 2014)

Numerosos estudios demuestran la posible relación de esta enfermedad con la microbiota intestinal a través de tratamientos como; el tratamiento con transglucosidasa que representa una posibilidad de modulación de la composición de la microbiota intestinal al inducir la producción de oligosacáridos; los niveles de glucosa en sangre disminuyeron y la regulación del peso corporal en los pacientes con DM2 fue logrado (Sasaki et al., 2013). Otro ejemplo es con el uso de la berberina, una hierba tradicional usada en la diarrea bacteriana que previene de la resistencia a la insulina y la disminución de los niveles de adiponectina sérica en ratas con alto contenido de grasa (Han et al., 2011). También regula a la baja los genes implicados en la lipogénesis y regula a la inversa los genes involucrados en el gasto de energía, suprime la expresión de genes proinflamatorios como TNF- $\alpha$ . Con la administración de la dosis adecuada al tratamiento, la berberina ayuda al aumento de peso y el desarrollo de la resistencia a la insulina inducida a largo plazo (Zhang et al., 2012).

El trasplante fecal podría ser beneficioso para la resistencia a la insulina (Singh et al., 2014), especialmente cuando se aumentan las cepas bacterianas productoras de

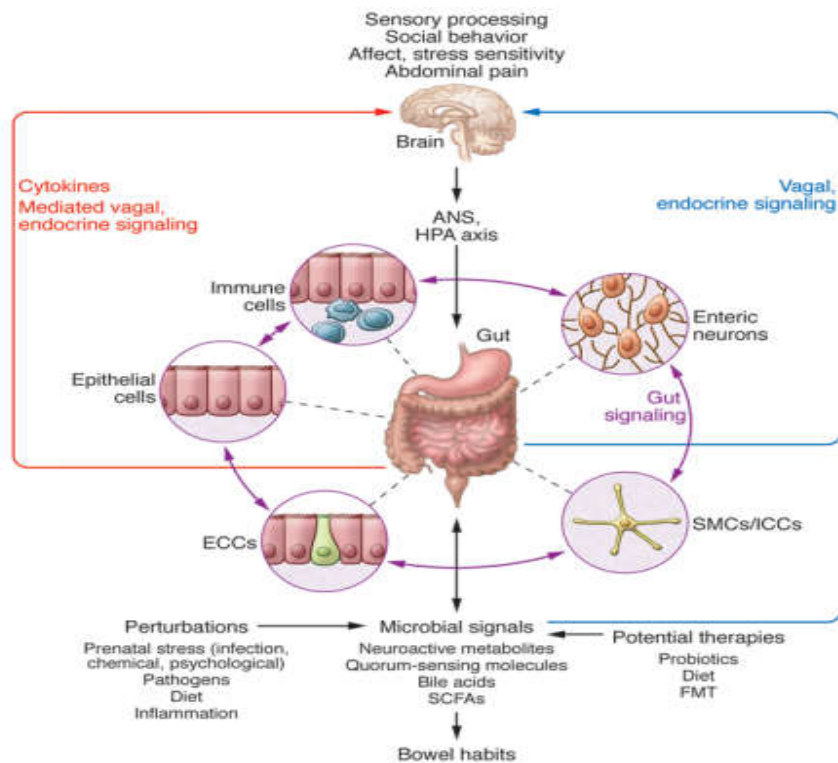
butirato (Hartstra et al., 2015) La probióticos previenen y tratan la obesidad y la diabetes en ratones mediante la modulación de la microbiota y los SCFA. La ampicilina y neomicina mejoran el metabolismo en la DM y obesidad, así como la glucosa en el suero, disminuyendo la inflamación en el tejido adiposo, disminuyendo el estrés oxidativo previniendo la hipertrofia de los adipocitos (Hara et al., 2012).

### Enfermedades psiquiátricas

Es evidente que hay una cercana conexión entre el cerebro, el intestino y su microbiota a través de un eje que comunica a las dos partes en ambas direcciones (**Figura 13**). El eje incluye el SNC, el sistema neuroendocrino, el sistema inmune, los brazos simpáticos y parasimpáticos del sistema nervioso autónomo, del sistema nervioso entérico y de la microbiota intestinal (Cryan y O'Mahony, 2011). Estos componentes actúan como una red compleja con fibras aferentes que se proyectan a estructuras integrales del SNC y proyecciones eferentes al músculo. Constituyendo un flujo de información continuo en el cual cada vez se le da más importancia a la microbiota entérica en el desarrollo de este eje (Cryan y O'Mahony, 2011).

El Sistema Nervioso Central (SNC) controla la microbiota intestinal a través de péptidos reguladores de la saciedad y de esta forma se controla la disponibilidad de nutrientes, otro ejemplo es el del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal que envía cortisol, el cual regula la motilidad intestinal. Las vías inmunes y neurales regulan la secreción de mucina de las células epiteliales intestinales (Wang y Kasper, 2013). En la otra dirección la microbiota intestinal controla las actividades del SNC a través de una variedad de mecanismos metabólicos de todo tipo, ya sean inmunes, endocrinos o neurales (Wang y Kasper, 2013).

El desarrollo de este tipo de enfermedades se verá influenciado por la combinación de factores biológicos, psicológicos y ambientales a lo que se suma la íntima relación con la microbiota intestinal a través del eje cerebro – intestino – microbiota intestinal, que incluye en el sistema nervioso central, el neuroendocrino, el sistema inmune, el sistema nervioso autónomo y entérico, y por su puesto la microbiota intestinal que interaccionan de forma compleja constantemente (Cryan y Dinan, 2012).



**Figura 13.** Conexión del cerebro con el intestino y su microbiota y las distintas vías de comunicación. (tomada de Mayer et al., 2015).

## Autismo

La relación de determinados síntomas gastrointestinales comunes en personas enfermas como son la diarrea, vómitos o reflujo, llevan a numerosas investigaciones para una posible relación de la enfermedad con la microbiota intestinal. En consecuencia, también se observó que estos pacientes solían mostrar mayores estados de irritabilidad, ansiedad y aislamiento social con respecto a los controles sanos (Nikolov et al., 2009).

El abordaje de la etiología del autismo conduce a varias hipótesis:

*Mecanismos propuestos:*

Hay una variedad de mecanismos propuestos incluidos la disbiosis que produce la rotura de la integridad intestinal, producción de toxinas, desregulación en el proceso de fermentación y procesos inmunológicos y la producción de metabolitos anormales (Wang y Kasper, 2013).

*Hipótesis del rol de Clostridium:*

Los síntomas gastrointestinales característicos condujeron a *Clostridium*, una especie productora de toxinas. Se trata de un grupo heterogéneo de especies anaeróbicas formadoras de esporas, muchas de ellas son beneficiosas para el organismo aunque

otras como *Clostridium difficile* o *Clostridium tetani* producen enfermedades (Helen et al., 2016). En concreto *Clostridium difficile* produce una toxina que provoca diarrea típica tras la administración de antibióticos, dicha sospecha viene respaldada por familiares que alegan un cambio de conducta en pacientes tras la administración de antibióticos y su posterior diarrea. La teoría se apoya además en el estudio de la microbiota presente en las personas autistas y personas sanas, los resultados elevan hasta 10 veces más el número de especies de *Clostridium* spp. en las heces de pacientes enfermos (Helen et al., 2016).

#### *Permeabilidad intestinal y activación del sistema inmune:*

La barrera intestinal se mantiene mediante uniones estrechas que controlan el paso de moléculas entre el tracto gastrointestinal y el torrente sanguíneo. La microbiota y sus metabolitos son cruciales en el mantenimiento de la correcta función y de su integridad, la disbiosis conlleva a un funcionamiento incorrecto (Hsiao et al. 2013) y por tanto, se incrementa la permeabilidad a bacterias, toxinas y metabolitos que pueden llevar a cabo la activación del sistema inmune (Fasano, 2012). El aumento de la permeabilidad conduce a unos niveles elevados de lipopolisacáridos derivados de las bacterias (LPS) en el torrente sanguíneo que desencadenan la activación tanto del sistema inmune como del inflamatorio, caracterizado por un aumento de citoquinas proinflamatorias (Qin et al., 2007). Las citoquinas son necesarias para el neurodesarrollo normal y sus perturbaciones pueden interrumpir el desarrollo. Niños con autismo presentan niveles en plasma elevados de IL-1B, IL-6 IL-8, de factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) y de factor de crecimiento derivado de plaquetas que se asocian con una mala comunicación tanto individual como social deteriorada (Onore et al., 2012).

Otro hallazgo clave en esta investigación ha sido el estudio *post mortem* de los marcadores neuroinflamatorios en personas con esta enfermedad. Su autopsia y el fluido cerebroespinal son clave y nos muestran una respuesta neuroinflamatoria que implica un exceso de la activación de las células microgliales y un aumento de los perfiles de citoquinas proinflamatorias en comparación con controles sanos (Zhan et al., 2014). Es así su importancia ya que las células microgliales además de ser los macrófagos del SNC juegan un papel muy importante en la sinapsis y la apoptosis de las células del SNC (Zhan et al., 2014).

#### *Productos tóxicos derivados de bacterias:*

El incremento de la permeabilidad intestinal también conlleva a un aumento en sangre de sustancias tóxicas derivadas de las bacterias, estas pueden ocasionar efectos neurotóxicos. Hay algunos compuestos fenólicos específicos de bacterias como *Clostridium difficile* o *Bifidobacterium* y son de interés por los efectos neurotóxicos que producen (Nicholson et al., 2012). El p- cresol se ha visto incrementado en niños con autismo (Perisco y Napolioni, 2013), proviene mayoritariamente de bacterias que poseen enzimas sintetizadoras de p-cresol que no se encuentran en células humanas (Perisco y Napolioni, 2013). En concreto *Clostridium difficile* puede impulsar la fermentación de tirosina hasta p-cresol que se sitúa en esta enfermedad como promotor del empeoramiento del autismo en personas con infección intestinal, con tratamiento de antibióticos y disfunción en la permeabilidad (Perisco y Napolioni, 2013).

#### *Ácidos grasos de cadena corta (SCFAs):*

Las bacterias asociadas al autismo mencionadas anteriormente desempeñan un papel importante en la producción de este tipo de ácidos que tras cruzar fácilmente las barreras intestinales y llegar al cerebro a través de la sangre pueden provocar efectos generalizados sobre el intestino y el cerebro como son el retraso y regresión del desarrollo, convulsiones, acidosis metabólica y síntomas gastrointestinales debido a una acidemia propiónica y metilmalónica (Macfabe, 2012). Afectan al SNC a través de cambios en la síntesis y liberación de neurotransmisores, en la función mitocondrial, activación inmunitaria, metabolismo lipídico y expresión génica (Shultz et al., 2009).

## **Alergias**

Según la “hipótesis de la microflora”, inicialmente presentada por Noverr y Hunffnagle, los cambios en la microbiota intestinal como resultado de una exposición microbiana reducida debido a los cambios en la dieta y el uso de antibióticos produce una microbiota subdesarrollada. Esta microbiota “inmadura” produce un retraso en la maduración adecuada del sistema inmune aumentando así la incidencia de hipersensibilidad alérgica (Hooper, 2009) ya que interactúa íntimamente con el

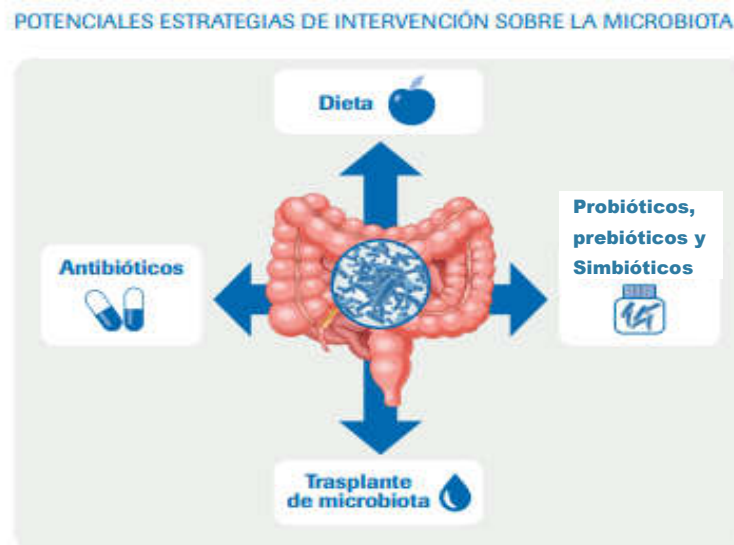
sistema inmune proporcionando señales para promover la maduración de las células presentadoras de antígenos y las células T, las cuales juegan un papel crucial en el desarrollo de la tolerancia inmunológica (Atarashi et al., 2011). Estudios epidemiológicos lo demuestran ya que reducciones significativas en ciertos grupos de microorganismos están correlacionados con síntomas alérgicos al inicio de la vida. Los niveles de *Bifidobacterium* y *Enterococcus spp.* se correlacionan con síntomas alérgicos en el primer mes de vida (Bjorksten et al., 2001) donde niños que desarrollaron alergias fueron colonizados con menos frecuencia con *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* y *Clostridium difficile* a los 2 meses de edad que niños sanos con géneros de microbiota más diversos (Sjogren et al., 2009).

Otro estudio que nos relaciona la importancia de la microbiota fue en el que se administró *Candida albicans* para promover una mayor colonización de hongos en el intestino. Cuando estos ratones tratados con antibióticos fueron expuestos a esporas de hongos de *Aspergillus fumigatus* demostraron una enfermedad alérgica de las vías respiratorias más grave que los no tratados, se vio un aumento de eosinofilia pulmonar, mayores niveles de IgE en el suero, y una producción elevada de IL-5 IL-3 y mastocitos (Nover et al., 2005). Concluimos, por tanto, en que una baja diversidad de la microbiota intestinal debida a los antibióticos en la vida temprana aumenta la susceptibilidad de asma alérgico y que el modo, el lugar de parto y la alimentación infantil también afectan a la composición de la microbiota que posteriormente influyen en el riesgo de manifestaciones atópicas (Nover et al., 2005).

## APLICACIONES CLÍNICAS

Las enfermedades tratadas a lo largo del trabajo poseen distintos tratamientos que se usan actualmente a diario, algunos de ellos no son totalmente efectivos o poseen unos efectos secundarios bastante considerables, por tanto, una de las perspectivas clínicas para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la microbiota se basa en la modulación de esta. La microbiota, considerada un origen importante de recursos para la diversidad genética, un gran modificador de la salud y la enfermedad, un componente esencial de la inmunidad y un organismo funcional que influye en el metabolismo y modula las interacciones farmacológicas (Wang y Jia, 2016). Con los

conocimientos acerca de su composición y de los mecanismos implicados se desarrollaron nuevas estrategias terapéuticas (**Figura 14**).



**Figura 14.** Modulación de la microbiota intestinal a través de distintas perspectivas terapéuticas (modificado a partir de Vaisermana et al., 2017).

### Antibióticos

El uso de antibióticos no absorbibles y de espectro reducido han demostrado eliminar componentes no deseados de la microbiota humana (Baba et al., 2017).

### Quimioterapia

La capacidad potencial de la microbiota para modular la toxicidad y eficacia de la quimioterapia también ha despertado interés, por ejemplo la microbiota y el sistema inmunitario han mejorado la eficacia del oxaliplatino contra el cáncer de esófago. La microbiota intestinal estimula la producción de especies reactivas de oxígeno por células inmunes. Estas ROS bloquean la replicación y transcripción del ADN y dando como resultado la muerte de las células (Carmody y Turnbaugh, 2014).

### Probióticos

Los probióticos son microorganismos *in vivo* que deben ser ingeridos en una cantidad suficiente para tener un efecto positivo en la salud y que no se limite sólo a efectos nutricionales. Por lo que si se administran de forma y en cantidades adecuadas, confieren un beneficio de salud al huésped (Hill et al., 2014). Su mecanismo de acción

se relaciona con la capacidad que poseen para modular la microbiota intestinal del huésped evitando o limitando la colonización de patógenos (Bindels et al., 2015). Y su mejora en la función de la barrera de la mucosa intestinal y las respuestas inmunes e inflamatorias del huésped (Andrade et al., 2015). Además probióticos específicos pueden mejorar la digestión por la producción de enzimas como betagalactosidasa (Butel, 2014).

Los géneros bacterianos más usados son bacterias lácticas, principalmente las pertenecientes al género *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*. También se usan otros géneros como *Enterococcus* y *Streptococcus* que se encuentran comúnmente en los productos lácteos fermentados, la leche humana, el tracto intestinal sano de adultos y niños. Además los probióticos pueden pertenecer a otros géneros bacterianos y dominios como *Saccharomyces* (Butel, 2014).

### Prebióticos

Los prebióticos se tratan de “compuestos no digeribles que, a través de su metabolismo por microorganismos en el intestino, modula la composición y/o actividad de la microbiota intestinal, confiriendo así un efecto beneficioso en el huésped” (Bindels et al., 2015). Se les atribuye mecanismos beneficiosos como; 1) estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de bacterias intestinales asociadas con la salud, principalmente *Lactobacilos* y *Bifidobacterias* (Gibson et al., 2004) y 2) la producción de ácidos grasos de cadena corta, particularmente butirato, que tienen algunos antimicrobianos por reducción del pH intestinal y otras actividades inmunológicas y fisiológicas (Bindels et al., 2015). En conclusión los prebióticos deben tener en cuenta su capacidad para alterar la microbiota intestinal y los SCFAs, junto con su capacidad para disminuir la inflamación sistémica, aumentar la saciedad y reducir el estrés oxidativo y vaciamiento gástrico (Jakobsdottir et al., 2014).

### Simbióticos

Combinación de un probiótico y prebiótico: se suministra una bacteria y un carbohidrato específico que pocos microorganismos pueden utilizar, con lo que se consigue que aumente la población de este microorganismo además de un efecto nutricional (Krumberck et al., 2018). Se ha propuesto con fines de reducción de masa corporal en pacientes obesos y prediabéticos (Sergeev et al., 2020).



## Trasplante fecal

Otra dirección que se tomó a partir del uso de probióticos fue el trasplante fecal, a partir del cual se administraban suspensiones hechas a partir de grupos poblacionales de bacterias presentes en las heces de personas sanas. Debido a que su administración a través de sondas era bastante incómoda se desarrollaron cápsulas orales que contenían las heces secas y congeladas (Youngster et al., 2014). La repoblación del tracto gastrointestinal ofrece soluciones a problemas graves como son la disbiosis y sus consecuencias y para tratar infecciones recurrentes. Su efectividad está demostrada en pacientes con infecciones recurrentes por *Clostridium difficile* y se está probando en otro tipo de patologías extraintestinales (Bagdasarian et al., 2015).

## CONCLUSIONES

1. La mayor parte del organismo de los seres humanos se encuentra colonizada por distintos microorganismos y estos se encuentran en mayor o menor cantidad dependiendo de la zona y sus características, entre ellos podemos destacar los géneros *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae* o las levaduras.
2. Desde el nacimiento hasta el último día de nuestras vidas la microbiota se encuentra en un cambio continuo, no obstante, hay determinados factores al inicio de la vida que son los más influyentes y predisponen a tener una microbiota distinta en cada persona. En todo caso, a lo largo de la vida determinados acontecimientos como la toma de antibióticos, patógenos u otros agentes físicos pueden alterar de cualquier modo la microbiota dando lugar al estado de disbiosis.
3. Se ha demostrado como la microbiota modula desde la homeostasis de la glucosa y energía hasta el sistema inmune o inflamatorio, de este modo adquiere un papel importantísimo en el estado pleno de salud del hospedador pudiendo ser partícipe de distintas enfermedades si esta se ve alterada.
4. Determinadas bacterias van a ser influyentes en enfermedades tales como cáncer, obesidad, diabetes, alergias o enfermedades psiquiátricas a través de distintos mecanismos.
5. Los descubrimientos sobre la microbiota no solo nos conduce a verla como un agente etiológico directo o indirecto de enfermedades, sino como una estrategia terapéutica, es el caso de los antibióticos, probióticos, prebióticos, simbióticos o trasplantes fecales que han supuesto un avance importantísimo en el tratamiento y prevención.

## BIBLIOGRAFÍA

**Andrade ME, Araújo RS, de Barros PA, Soares AD, Abrantes FA, Generoso Sde V, et al.** The role of immunomodulators on intestinal barrier homeostasis in experimental models. *Clin Nutr.* 2015; 34(6): 1080-7.

**Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F.** Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 2017; 66(4): 683-91.

**Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al.** Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science.* 2011; 331(6015): 337-41.

**Baba Y, Iwatsuki M, Yooshida N, Watanabe M, Baba H.** Review of the gut microbiome and esophageal cancer: Pathogenesis and potential clinical implications. *Ann Gastroenterol Surg.* 2017; 1(2): 99-104.

**Baba Y, Iwatsuki M, Yoshida N, Watanabe M, Baba H.** Review of the gut microbiome and esophageal cancer: Pathogenesis and potential clinical implications. *Ann Gastroenterol Surg.* 2017; 1(2): 99-104.

**Bagdasarian N, Rao K, Malani PN.** Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA.* 2015; 313(4): 398-408.

**Bárcena C, Valdés-Mas R, Mayoral P, Garabaya C, Durand S, Rodríguez F, et al.** Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice. *Nat Med.* 2009; 25(8): 1234-42.

**Bezirtzoglou E.** The intestinal microflora during the first weeks of life. *Anaerobe.* 1997; 3(2-3): 173-7.

**Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J.** Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12(5): 303-310.

**Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M.** Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 108(4): 516-20.

**Blaser MJ, Falkow S.** What are the consequences of the disappearing human microbiota?. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7(12): 887-94.

**Boleji A, Hechenbleikner EM, Goodwin AC, Badani R, Stein EM, Lazarev MG, et al.** The *Bacteroides fragilis* toxin gene is prevalent in the colon mucosa of colorectal cancer patients. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(2): 208-15.

**Bouskra D, Brézillon C, Bérard M, Werts C, Varona R, Boneca IG, et al.** Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature*. 2008; 456(7221): 507-10.

**Butel MJ.** Probiotics, gut microbiota and health. *Med Mal Infect*. 2014; 44(1): 1-8.

**Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, Tiffany CR, Cevallos SA, Lokken KL.** Microbiota-activated PPAR- $\gamma$  signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science*. 2017; 357(6351): 570-575.

**Carmody RN, Turnbaugh PJ.** Host-microbial interactions in the metabolism of therapeutic and diet-derived xenobiotics. *J Clin Invest*. 2014; 124(10): 4173-81.

**Collado Yurrita L, San Mauro Martín I, Ciudad-Cabañas MJ, Calle-Purón ME, Hernández Cabria M.** Effectiveness of inulin intake on indicators of chronic constipation; a randomized clinical trials. *Nutr Hosp*. 2014; 30(2): 244-52.

**Collins D, Hogan AM, Winter DC.** Microbial and viral pathogens in colorectal cancer. *Lancet Oncol*. 2011; 12(5): 504-12.

**Cougnoux A, Delmas J, Gibold L, Faïs T, Romagnoli C, Robin F, et al.** Small-molecule inhibitors prevent the genotoxic and protumoral effects induced by colibactin-producing bacteria. *Gut*. 2016; 65(2): 278-85.

**Cox LM, Blaser MJ.** Pathways in microbe-induced obesity. *Cell Metab*. 2013; 17(6): 883-94.

**Cryan JF, Dinan TG.** Mind-altering microorganisms: the impact of gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012; 13(10): 701-12.

**Cryan JF, O'Mahony SM.** The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil*. 2011; 23(3): 187-92.

**De Goffau MC, Lager S, Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Peacock SJ, et al.** Author Correction: Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature*. 2019; 574(7778): E15.

**De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al.** Global Burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012; 13(6):607-15.

**Denizot J, Desrichard A, Agus A, Uhrhammer N, Dreux N, Vouret-Craviari V, et al.** Diet-induced hypoxia responsive element demethylation increases CEACAM6 expression, favouring Crohn's disease-associated *Escherichia coli* colonisation. *Gut*. 2015; 64(3): 428-37.

**Ding HT, Taur Y, Walkup JT.** Gut Microbiota and Autism: Key Concepts and Findings. *J Autism Dev Disord*. 2017; 47(2): 480-9.

**Endesfelder D, zu Castell W, Ardisson A, Davis-Richardson AG, Achenbach P, Hagen M, et al.** Compromised gut microbiota networks in children with anti-islet cell autoimmunity. *Diabetes*. 2014; 63(6): 2006-14.

**Fasano A.** Leaky gut and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012; 42(1): 71-8.

**Flemer B, Warren RD, Barrett MP, Cisek K, Das A, Jeffery IB, et al.** The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive. *Gut*. 2018; 67(8):1454-63.

**Foegeding NJ, Caston RR, McClain MS, Ohi MD, Cover TL.** An Overview of *Helicobacter pylori* VacA Toxin Biology. *Toxins (Basel)*. 2016; 8(6):173.

**Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB.** Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev*. 2004; 14(2): 259-75.

**Gu S, Chen Y, Zhang X, Lu H, Lv T, Shen P, et al.** Identification of key taxa that favor intestinal colonization of *Clostridium difficile* in adult Chinese population. *Microbes Infect*. 2016; 18(1): 30-8.

**Han J, Lin H, Huang W.** Modulating gut microbiota as an anti-diabetic mechanism of berberine. *Med Sci Monit*. 2011; 17(7): 164-7.

**Hara N, Alkanani AK, IrD, Robertson CE, Wagner CE, Frank DN, et al.** Prevention of virus-induced type 1 diabetes with antibiotic therapy. *J Immunol*. 2012; 189(8): 3805-14.

**Harris PR, Smythies LE, Smith PD, Perez-Perez GI.** Role of childhood infection in the sequelae of *H. pylori* disease. *Gut Microbes*. 2013; 4(6): 426-38.

**Hartstra AV, Bouter KE, Bäckhed F, Nieuwdorp M.** Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(1): 159-65.

**Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al.** Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics

consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8): 506-14.

**Hill JO**. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. *Endocr Rev*. 2006; 27(7): 750-61.

**Hooper LV**. Do Symbiotic bacteria subvert host immunity?. *Nat Rev Microbiol*. 2009; 7(5): 367-74.

**Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T**, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 2013; 155(7): 1451-63.

**Hu Z, Zhang Y, Li Z, Yu Y, Kang W, Han Y**, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on chronic periodontitis by the change of microecology and inflammation. *Oncotarget*. 2016; 7(41): 66700-12.

**Jakobsdottir G, Nyman M, Fåk F**. Designing future prebiotic fiber to target metabolic syndrome. *Nutrition*. 2014; 30(5): 497-502.

**Jiménez-Soto LF, Haas R**. The CagA toxin of *Helicobacter pylori*: abundant production but relatively low amount translocated. *Sci Rep*. 2016 ;6:23227.

**Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B**, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013; 498(7452): 99-103.

**Krumbeck JA, Walter J, Hutkins RW**. Synbiotics for Improved Human Health: Recent Developments, Challenges, and Opportunities. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2018; 9: 451-79.

**Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G**, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013; 500(7464): 541-6.

**Lederberg J, McCray AT**. 'Ome Sweet' Omics – A Genealogical Treasury of Words. *Scientist*. 2001; (7): 8.

**Levine SM, Lin EA, Emara W, DiBenedetto M, Ando T, Falush D**, et al. Plastic cells and populations: DNA substrate characteristics in *Helicobacter pylori* transformation define a flexible but conservative system for genomic variation. *FASEB J*. 2007; 21(13): 3458-67.

**Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Gordon JI.** Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102(31): 11070-5.

**Liu N, Ando T, Ishiguro K, Maeda O, Watanabe O, Funasaka K, et al.** Characterization of bacterial biota in the distal esophagus of Japanese patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 130.

**López-Goñi I.** Microbioma humano: universo en nuestro interior. *Revista de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular, número especial, nº 197: El legado de Julio Villanueva, septiembre de 2018.*

**Macfabe DF.** Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis.* 2012; 23.

**Madigan MT, Martinko JM, Bender KS, Buckley DH, Stahl DA.** Brock: Biología de los Microorganismos. 2015. Editorial Pearson Educación, Madrid. ISBN ebook: 978-84-90352809.

**Maldonado-Contreras A, Goldfarb KC, Godoy-Vitorino F, Karaoz U, ContrerasM, Blaser MJ, et al.** Structure of the human gastric bacterial community in relation to *Helicobacter pylori* status. *ISME J.* 2011; 5(4): 574–9.

**Mayer EA, Tillisch K, Gupta A.** Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest* 2015; 125(3): 926-38.

microbial residence on human skin. *BioRxiv* 586008; doi: <https://doi.org/10.1101/586008>.

**Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG.** The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med.* 2015; 21(2): 109-17.

**Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al.** Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 2012; 336(6086): 1262-7.

**Nikolov RN, Bearss KE, Lettinga J, Erickson C, Rodowski M, Aman MG, et al.** Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 2009; 39(3): 405-13.

**Nover MC, Falkowski NR, McDonald RA, McKenzie AN, Huffnagle GB.** Development of allergic airway disease in mice following antibiotic therapy and fungal microbiota increase: role of host genetics, antigen, and interleukin-13. *Infect Immun.* 2015; 73(1): 30-8.

**Oertli M, Sundquist M, Hitzler I, Engler DB, Arnold IC, Reuter S, et al.** DC-derived IL-18 drives Treg differentiation, murine *Helicobacter pylori*-specific immune tolerance, and asthma protection. *J Clin Invest.* 2012; 122(3): 1082-96.

**Onore C, Careaga M, Ashwood P.** The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun.* 2012; 26(3): 383-92.

**Perisco AM, Napolioni V.** Urinary p-cresol in autism spectrum disorder. *Neurotoxicol Teratol.* 2013; 36: 82-90.

**Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, et al.** The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res.* 2009; 19(12): 2317-23.

**Pikarsky E, Porat RM, Stein I, Abramovitch R, Amit S, Kasem S, et al.** NF-KappaB functions as a tumor promoter in inflammation-associated cancer. *Nature.* 2004; 431(7007); 461-6.

**Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al.** A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012; 490(7418): 55-60.

**Quin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS, et al.** Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia.* 2007; 55(5): 453-62.

**Raoult D.** The study of microbiota needs both microbiologists and medical doctors. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(8): 500-501.

**Roberfroid MB, Bornet F, Bouley C, Cummings JH.** Colonic microflora: nutrition and health. Summary and conclusions of an International Life Sciences Institute (ILSI) [Europe] workshop held in Barcelona, Spain. *Nutr Rev.* 1995; 53(5): 127-30.

**Rosenbaum M, Knight R, Leibel RL.** The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends Endocrinol Metab.* 2015; 26(9): 493-501.

**Rubenstein JH, Shaheen NJ.** Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2015; 149(2): 302-17.

**Sanapareddy N, Legge RM, Jovov B, McCoy A, Burcal L, Araujo-Pérez F, et al.** Increased rectal microbial richness is associated with the presence of colorectal adenomas in humans. *ISME J.* 2012; 6(10): 1858-68.

**Sasaki M, Ogasawara N, Funaki Y, Mizuno M, Iida A, Goto C, et al.** Transglucosidase improves the gut microbiota profile of type 2 diabetes mellitus patients: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13:81.



**Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, Centanni M, Consolandi C, Basaglia G, et al.** Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun.* 2014; 5: 3654.

**Sekirov I, Finlay BB.** The role of the intestinal microbiota in enteric infection. *J Physiol.* 2009; 587(Pt17): 4159-67.

**Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB.** Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010; 90(3): 859-904.

**Sergeev IN, Aljutaily T, Walton G, Huarte E.** Effects of Synbiotic Supplement on Human Gut Microbiota, Body Composition and Weight Loss in Obesity. *Nutrients.* 2020; 12(1): pii: E222

**Shultz SR, Macfabe DF, Martin S, Jackson J, Taylor R, Boon F, et al.** Intracerebroventricular injections of the enteric bacterial metabolic product propionic acid impair cognition and sensorimotor ability in the Long-Evans rat: further development of a rodent model of autism. *Behav Brain Res.* 2009; 200(1): 33-41.

**Singh R, Nieuwdorp M, ten Berge IJ, Bemelman FJ, Geerlings SE.** The potential beneficial role of faecal microbiota transplation in diseases other tan *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(11): 1119-25.

**Sjögren YM, Jenmalm MC, Böttcher MF, Björkstén B, Sverremark-Ekström E.** Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39(4): 518-26.

**Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al.** Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* 2004; 558(Pt 1): 263-75.

**Tilg H, Adolph TE, Gerner RR, Moschen AR.** The Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer. *Cancer Cell.* 2018; 33(6): 954-64.

**Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI.** An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444(7122): 1027-31.

**Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F.** Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev.* 2017; 35: 36-45.

**Vandegrift R. , Fahimipour A.K. , Muscarella M., Bateman A.C. , Van Den Wang B, Yao M, Longxian Lv, Ling Z, Lanjan L.** The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering*. 2017; 3(1): 71-82.

**Vandegrift R., Fahimipour A.K., Muscarella M., Bateman A.C., Van Den Wymelenberg K., Bohannon B. J.M.** Moving microbes: the dynamics of transient microbial residence on human skin. *BioRxiv* 2020; 586008.

**Wang J, Jia H.** Metagenome-wide association studies: fine-mining the microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2016; 14(8): 508-22.

**Wang Y, Kasper LH.** The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun*. 2014; 38: 1-12.

**Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, et al.** Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature*. 2008; 455(7216): 1109-13.

**Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ.** Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40(3): 235-43.

**Yang L, Francois F, Pei Z.** Molecular pathways: pathogenesis and clinical implications of microbiome alteration in esophagitis and Barrett esophagus. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(8): 2138-44.

**Yang L, Lu X, Nossa CW, Francois F, Peek RM, Pei Z.** Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology*. 2009; 137(2): 588-97.

**Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL.** Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA*. 2014; 312(17): 1772-8.

**Yu T, Guo F, Yu Y, Sun T, Ma D, Han J, et al.** *Fusobacterium nucleatum* Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy. *Cell*. 2017; 170(3): 548-63.

**Zhan Y, Paolicelli RC, Sforzini F, Weinhard L, Bolasco G, Pagani F, et al.** Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior. *Nat Neurosci*. 2014; 17(3): 400-6.

**Zhang X, Zhao Y, Zhang M, Pang X, Xu J, Kang C, et al.** Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insuline resistance in high-fat diet-fed rats. *PLoS One*. 2012; 7(8): e42529.

**Zhao L, Zhang F, Ding X, Wu G, Lam YY, Wang X.** Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 2018; 359(6380): 1151-1156.

**Zhu L, Luo F, Hu W, Han Y, Zheng H, Guo X, et al.** Bacterial Communities in the Womb During Healthy Pregnancy. *Front Microbiol*. 2018; 9: 2163.